



EL SABER DE MIS HIJOS
HARÁ MI GRANDEZA

UNIVERSIDAD DE SONORA
DIVISIÓN DE INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA Y METALURGIA
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA INGENIERÍA

**ANÁLISIS Y SIMULACIÓN DE PROCESOS DE
ADSORCIÓN POR AFINIDAD APLICADOS
A LA PURIFICACIÓN DE PROTEÍNAS**

TESIS

Que para obtener el Grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS DE LA INGENIERÍA
(Área: Biotecnología)

Presenta:

Rosa María Montesinos Cisneros

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



“El saber de mis hijos
hará mi grandeza”



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

Resumen

La cromatografía de afinidad es un método económico para purificar industrialmente proteínas que se encuentran presentes a muy bajas concentraciones en caldos biológicos complejos. Este método es utilizado en la purificación de proteínas tales como: anticuerpos monoclonales, hormonas, vacunas, citocinas y factores de coagulación.

El escalamiento y optimización de las operaciones cromatográficas de afinidad para la recuperación, separación y purificación de componentes bioquímicos es muy importante. Una herramienta de la ingeniería que puede ayudar a alcanzar con éxito estas tareas de la ingeniería de bioprocesos, es el desarrollo de modelos matemáticos y programas de computadora para describir el comportamiento de esta operación.

En este trabajo se considera un modelo de transporte de tres resistencias consecutivas: resistencia externa de la película, difusión interna en la partícula y velocidad de reacción finita. Este modelo es usado para simular la adsorción por afinidad de una proteína en sistemas tipo tanque agitado y columna de lecho fijo. La solución de los modelos fue obtenida utilizando métodos numéricos avanzados.

En el sistema de adsorción por afinidad en un tanque agitado las ecuaciones que describen el proceso se resolvieron utilizando dos métodos numéricos: el método global implícito y el método numérico de líneas (NUMOL). Las soluciones numéricas fueron comparadas con la solución analítica de un modelo que agrupa las resistencias a la transferencia de masa, y con datos experimentales tomados de la literatura de la adsorción por afinidad de inmunoglobulina G a Proteína A-Sepharose B. El mejor ajuste a los datos experimentales fue obtenido con el modelo de tres resistencias cuando las

resistencias controlantes son la difusión en el poro y la película, siendo la solución obtenida con el método de líneas la que describe mejor los datos experimentales.

El modelo matemático para la adsorción por afinidad en una columna de lecho fijo, fue resuelto utilizando el método numérico de líneas. La solución se comparó con la solución analítica de Thomas de resistencias agrupadas y con datos experimentales de la adsorción de lisozima a una matriz de Cibacrón Blue-Sepharose CL-6B. Mediante la solución con el método de líneas se obtuvo el mejor ajuste a los datos experimentales.

Los modelos de transporte se utilizaron para llevar a cabo un análisis paramétrico utilizando la solución del método de líneas. Se estudió el comportamiento de la adsorción por afinidad en el tanque agitado mediante variaciones en el diámetro de la partícula y en la concentración inicial en el tanque. En el caso de la cromatografía en columna se estudió el comportamiento de la curva de ruptura efectuando variaciones en la longitud de la columna, tamaño de la partícula y difusión.

Las respuestas dinámicas correspondientes en cada caso, concordaron con las predicciones teóricas y muestran que el modelo de transporte puede ser usado para proporcionar descripciones realistas del comportamiento de la adsorción por afinidad en un tanque agitado cuando se utilizan parámetros y soluciones numéricas apropiadas.

Contenido

Lista de figuras	x
Lista de tablas	xiv
1 Introducción	1
2 Objetivos	5
3 Revisión bibliográfica	6
3.1 Cromatografía de afinidad	6
3.2 Modelos de transporte de la adsorción por afinidad	11
3.2.1 Modelo de resistencias agrupadas	12
3.2.2 Modelo de una resistencia limitante	13
3.2.3 Modelo de tres resistencias	14
4 Marco teórico	19
4.1 Adsorción por afinidad en un tanque agitado	19
4.1.1 Modelo físico	19
4.1.2 Modelo matemático del tanque agitado	20
4.1.3 Adimensionalización de las ecuaciones del modelo	24
4.2 Solución de los modelos de afinidad	25
4.2.1 Estrategias de discretización	26

4.2.2	Solución global implícita del modelo de adsorción por afinidad en un tanque agitado	26
4.2.3	Solución con NUMOL del modelo de adsorción por afinidad en un tanque agitado	38
4.2.4	Solución analítica para el modelo simplificado de la adsorción en un tanque	50
4.3	Adsorción en un lecho empacado	51
4.3.1	Modelo físico	51
4.3.2	Modelo matemático del lecho empacado	51
4.3.3	Adimensionalización del modelo	55
4.3.4	Discretización tipo NUMOL	57
4.3.5	Solución analítica para el modelo simplificado de la adsorción en columna	57
5	Metodología	61
5.1	Adsorción por afinidad en un tanque agitado	61
5.1.1	Sistema experimental	61
5.1.2	Obtención de soluciones	63
5.2	Adsorción por afinidad en un lecho empacado	67
5.2.1	Sistema experimental	67
5.2.2	Obtención de soluciones	68
6	Resultados y discusión	74
6.1	Adsorción por afinidad en un tanque agitado	74
6.1.1	Análisis del comportamiento del sistema experimental base . . .	76
6.1.2	Análisis paramétrico	80
6.2	Análisis frontal	93
6.2.1	Análisis paramétrico	93

7 Conclusiones	102
8 Recomendaciones	104
Referencias	105
Notación	108
A Métodos de discretización	110
A.1 Aproximación por diferencias finitas	110
A.2 Estrategias de discretización	111
A.2.1 Método explícito	111
A.2.2 Método implícito	112
A.3 Método numérico global	113
A.3.1 Discretización de la derivada temporal.	113
A.3.2 Discretización de la primera derivada espacial	114
A.3.3 Discretización de la segunda derivada espacial	115
A.4 Método numérico de líneas (NUMOL)	115
A.4.1 Discretización de cuarto orden para la primera derivada	118
A.4.2 Discretización de cuarto orden para la segunda derivada	126
B Datos utilizados en gráficas	136
C Publicaciones generadas	147

Lista de figuras

3-1	Componentes de un medio de afinidad: 1, matriz; 2, brazo espaciador; 3, ligando. Tomada de referencia [24].	7
3-2	Etapas de la adsorción por afinidad: 1) adsorción; 2) lavado; 3) elución; 4) regeneración. Tomada de referencia [24].	9
3-3	Curva de ruptura de una operación de adsorción por afinidad en columna. 10	
3-4	Mecanismo de adsorción por afinidad. Tomada de referencia [24]. . . .	12
3-5	Diagrama de flujo de información para la simulación de sistemas de afinidad tipo tanque agitado y columna.	15
4-1	Modelo físico del sistema de adsorción por afinidad en un tanque agitado.	20
4-2	Malla de discretización para el modelo global implícito con condiciones a la frontera.	27
4-3	Modelo físico de la columna de afinidad.	52
5-1	Diagrama de flujo del programa de simulación de la adsorción por afinidad en un tanque agitado, utilizando el método implícito.	64
5-2	Diagrama de flujo del programa para simular la adsorción por afinidad en un tanque agitado con el método de líneas.	65
5-3	Esquema de bloques para la simulación del modelo de adsorción por afinidad en una columna con el método de líneas	69

5-4	Diagrama de flujo para la adsorción por afinidad en columna utilizando el modelo simplificado de Chase.	72
6-1	Adsorción por afinidad de inmunoglobulina G a proteína A-Sepharose CL-6B en un tanque agitado: • datos experimentales; ----- simulación NUMOL; - - - - simulación método implícito; solución analítica.	75
6-2	Perfiles de concentración de soluto en el líquido del poro con datos base: a) $R = 0$, b) $R = 0.2$, c) $R = 0.4$, d) $R = 0.6$, e) $R = 0.8$, y f) $R = 1.0$.	77
6-3	Perfiles de concentración de soluto en el adsorbente con datos base: a) $R = 0$, b) $R = 0.2$, c) $R = 0.4$, d) $R = 0.6$, e) $R = 0.8$, y f) $R = 1.0$.	79
6-4	Efecto de la concentración inicial de proteína sobre el comportamiento de la adsorción por afinidad en un tanque agitado.	81
6-5	Perfiles de concentración de soluto en el líquido del poro con una concentración inicial $c_o = 0.6 \text{ mg/ml}$: a) $R = 0$, b) $R = 0.2$, c) $R = 0.4$, d) $R = 0.6$, e) $R = 0.8$, y f) $R = 1.0$.	82
6-6	Perfiles de concentración de soluto en el adsorbente para una concentración inicial $c_o = 0.6 \text{ mg/ml}$: a) $R = 0$, b) $R = 0.2$, c) $R = 0.4$, d) $R = 0.6$, e) $R = 0.8$, y f) $R = 1.0$.	83
6-7	Perfiles de concentración de soluto en el líquido del poro para una concentración inicial $c_o = 0.4 \text{ mg/ml}$: a) $R = 0$, b) $R = 0.2$, c) $R = 0.4$, d) $R = 0.6$, e) $R = 0.8$, y f) $R = 1.0$.	84
6-8	Perfiles de concentración de soluto en el adsorbente para una concentración inicial $c_o = 0.4 \text{ mg/ml}$: a) $R = 0$, b) $R = 0.2$, c) $R = 0.4$, d) $R = 0.6$, e) $R = 0.8$, y f) $R = 1.0$.	85
6-9	Efecto de la variación del diámetro de partícula sobre el comportamiento de la adsorción por afinidad en un tanque agitado.	88
6-10	Perfiles de concentración de soluto en el líquido del poro para un diámetro de partícula $d_p = 108 \mu$: a) $R = 0$, b) $R = 0.2$, c) $R = 0.4$, d) $R = 0.6$, e) $R = 0.8$, y f) $R = 1.0$.	89

6-11	Perfiles de concentración de soluto en el adsorbente para un diámetro de partícula $d_p = 108 \mu$: a) $R = 0$, b) $R = 0.2$, c) $R = 0.4$, d) $R = 0.6$, e) $R = 0.8$, y f) $R = 1.0$	90
6-12	Perfiles de concentración de soluto en el líquido del poro para un diámetro de partícula $d_p = 72 \mu$: a) $R = 0$, b) $R = 0.2$, c) $R = 0.4$, d) $R = 0.6$, e) $R = 0.8$, y f) $R = 1.0$	91
6-13	Perfiles de concentración de soluto en el adsorbente para un diámetro de partícula $d_p = 72 \mu$: a) $R = 0$, b) $R = 0.2$, c) $R = 0.4$, d) $R = 0.6$, e) $R = 0.8$, y f) $R = 1.0$	92
6-14	Curva de ruptura obtenida para el sistema lisozima- Cibacron Blue Sepharose CL-6B con datos base $L = 0.014 m$. • datos experimentales, _____ simulación NUMOL, solución analítica.	94
6-15	Curvas de ruptura obtenidas para el sistema lisozima- Cibacron Blue Sepharose CL-6B con datos base. a) $L = 0.014 m$, b) $L = 0.027 m$, c) $L = 0.041 m$; y d) $L = 0.104 m$. • datos experimentales, _____ simulación NUMOL, solución analítica.	96
6-16	Efecto de la concentración de entrada c_o sobre el comportamiento de la curva de ruptura: a) $c_o = 0.009996$, b) $c_o = 0.008568$, c) $c_o = 0.00714$, d) $c_o = 0.005712$, y e) $c_o = 0.004284 \text{ Mol}/m^3$	98
6-17	Efecto de la variación del diámetro de partícula sobre el comportamiento de la curva de ruptura: a) $d_p = 180 \mu$, b) $d_p = 140 \mu$, c) $d_p = 100 \mu$, d) $d_p = 60 \mu$ y e) $d_p = 20 \mu$	99
6-18	Efecto de la variación del coeficiente de difusión efectiva sobre la curva de ruptura simulada por NUMOL. a) $D_{ef} = 9.54 \times 10^{-11} m^2/s$, b) $D_{ef} = 7.42 \times 10^{-11} m^2/s$, c) $D_{ef} = 5.3 \times 10^{-11} m^2/s$, d) $D_{ef} = 3.18 \times 10^{-11} m^2/s$, y e) $D_{ef} = 1.06 \times 10^{-11} m^2/s$	101
A-1	Malla de discretización para el método explícito.	111
A-2	Malla de discretización para el método implícito.	112

A-3	Malla espacial para una solución numérica.	116
A-4	Origen del término "método numérico de líneas".	117

Lista de tablas

5.1	Datos del caso base utilizados en los estudios de simulación de adsorción de I_gG a proteína A inmovilizada a una matriz de Sepharose, en un tanque agitado [18]	62
5.2	Datos del caso base usados en los estudios de simulación de la adsorción de lisozima a Cibacron Blue inmovilizado a Sepharose CL-6B, en una columna [12,16].	68
B.1	Valores de la concentración de soluto en el líquido del poro a diferentes radios y tiempos de adsorción en el tanque agitado: datos del caso base.	137
B.2	Valores de la concentración de soluto en el adsorbente a diferentes radios y tiempos de adsorción en el tanque agitado: datos del caso base.	138
B.3	Valores de la concentración de soluto en el líquido del poro a diferentes radios y tiempos de adsorción para una concentración inicial en el tanque agitado de $c_o = 0.6 \text{ mg/ml}$	139
B.4	Valores de la concentración de soluto en el adsorbente a diferentes radios y tiempos de adsorción para una concentración inicial en el tanque agitado de $c_o = 0.6 \text{ mg/ml}$	140
B.5	Valores de la concentración de soluto en el líquido del poro a diferentes radios y tiempos de adsorción para una concentración inicial en el tanque agitado de $c_o = 0.4 \text{ mg/ml}$	141

B.6	Valores de la concentración de soluto en el adsorbente a diferentes radios y tiempos de adsorción para una concentración inicial en el tanque agitado de $c_o = 0.4 \text{ mg/ml}$	142
B.7	Valores de la concentración de soluto en el líquido del poro a diferentes radios y tiempos de adsorción para un diámetro de partícula de $d_p = 108 \mu m$	143
B.8	Valores de la concentración de soluto en el adsorbente a diferentes radios y tiempos de adsorción para un diámetro de partícula de $d_p = 108 \mu m$	144
B.9	Valores de la concentración de soluto en el líquido $d_p=72$ micras	145
B.10	Valores de la concentración de soluto en el adsorbente a diferentes radios y tiempos de adsorción para un diámetro de partícula de $d_p = 72 \mu m$	146

Capítulo 1

Introducción

La cromatografía de afinidad es un método económico para purificar industrialmente proteínas que se encuentran presentes a muy bajas concentraciones en caldos biológicos complejos. Este método es utilizado en la purificación de proteínas tales como: anticuerpos monoclonales, hormonas, vacunas, citocinas y factores de coagulación [1-4]. Recientemente, las separaciones de afinidad han sido consideradas en la separación a gran escala de plásmidos de DNA para terapia génica y vacunación [5].

En este tipo de cromatografía, la matriz de afinidad se prepara mediante la inmovilización de un ligando conocido que interactúa específicamente con la proteína de interés [6,7]. Entre las moléculas usadas como ligandos bioespecíficos o pseudoespecíficos se incluyen proteínas, anticuerpos, aminoácidos, inhibidores, cofactores, colorantes y iones metálicos quelatantes [8-10].

Las operaciones de cromatografía de afinidad se llevan a cabo en cuatro etapas: adsorción, lavado, elución y regeneración. Después de la etapa de adsorción, el material no adsorbido es lavado con el buffer de adsorción y posteriormente el soluto adsorbido es eluido. Usualmente, la recuperación del soluto se lleva a cabo mediante cambios en el pH, fuerza iónica, o composición química del buffer. Para reusar el adsorbente de afinidad debe seguirse un protocolo de regeneración [11]. La forma convencional para conducir las separaciones de afinidad es la cromatografía en lechos empacados con

partículas porosas; sin embargo, en algunos casos puede ser conveniente llevar a cabo algunos pasos de la separación en un tanque completamente agitado. Las operaciones en tanque agitado pueden ser preferibles, por ejemplo, para evitar el taponamiento de las columnas cuando se purifican extractos crudos [1].

El escalamiento y optimización de las operaciones cromatográficas de afinidad para la recuperación, separación y purificación de componentes bioquímicos es muy importante [12-14]. Una herramienta de la ingeniería que puede ayudar a alcanzar con éxito estas tareas de la ingeniería de bioprocesos, es el desarrollo de modelos matemáticos y programas de computadora para describir el comportamiento de esta operación [12-15].

Un requisito importante para el uso de esta metodología es la comprensión de los mecanismos fundamentales en que se basan estas separaciones, que permita desarrollar modelos realistas basados en principios físicos y químicos básicos. Las ecuaciones obtenidas a través de este enfoque, generalmente involucran ecuaciones diferenciales parciales no lineales que no tienen solución analítica.

Se han realizado varios esfuerzos para modelar y simular operaciones de adsorción por afinidad en tanques agitados. Chase [16] utilizó la solución analítica de un modelo simplificado conocido como modelo de parámetros agrupados. Arnold y col.[1], derivaron un modelo de transporte suponiendo que la difusión en el poro es la resistencia controlante del proceso y presentaron su solución analítica. Arve y Liapis [17] consideraron que la adsorción de un soluto sobre la superficie del adsorbente desde el seno del líquido, involucra tres pasos que contribuyen a la resistencia a la transferencia de masa: difusión en la película, difusión en el poro y cinética de reacción. El modelo fue resuelto utilizando el método de colocación ortogonal para discretizar las derivadas espaciales y un integrador Runge-Kutta de tercer orden para obtener la solución. Horstmann y Chase [18] también utilizaron el modelo de tres resistencias y la solución numérica fue obtenida por diferencias finitas usando una aproximación de segundo orden para las derivadas espaciales. La solución ajustó bien a los datos experimentales en casi todo el rango experimental. Sin embargo, como los autores

mencionan, el método es impráctico para resolver sistemas más complejos. Se requiere el uso de métodos numéricos avanzados para resolver estos modelos.

El método numérico de líneas (NUMOL) ha contribuido al desarrollo de algoritmos robustos para la solución de problemas de valor inicial de ecuaciones diferenciales ordinarias, aún cuando sean rígidas (stiff) [19-20]. A diferencia de los métodos globales de solución de ecuaciones diferenciales parciales, donde tanto las variables temporales como las espaciales son discretizadas, en el método NUMOL la solución de este tipo de ecuaciones se lleva a cabo en dos pasos: el problema de valor de frontera se resuelve mediante técnicas de discretización y el problema de valor inicial resultante se maneja mediante un integrador apropiado. Aún cuando existen varios paquetes de programas que usan esta metodología para resolver problemas bidimensionales, usualmente no es fácil insertar las ecuaciones de adsorción dentro de estos paquetes puesto que la descripción de la adsorción no está dada por dos dimensiones realmente sino por un modelo de dos regiones [21].

En este trabajo se considera un modelo de transporte de tres resistencias consecutivas: resistencia externa de la película, difusión interna en la partícula y velocidad de reacción finita. Este modelo es usado para simular la adsorción por afinidad de una proteína en un sistema tipo tanque agitado y en una columna de lecho fijo. La solución de los modelos fue obtenida utilizando métodos numéricos avanzados.

En el caso de la adsorción en un tanque agitado se utilizaron dos métodos de solución: el método global (implícito) y el método numérico de líneas (NUMOL). Las soluciones numéricas fueron comparadas con la solución analítica del modelo de parámetros agrupados para el caso del tanque agitado [16,22], y con datos experimentales obtenidos de la literatura de la adsorción de inmunoglobulina G a proteína A inmovilizada a una matriz de sefarosa [18].

La solución numérica para la adsorción de afinidad en columna fue obtenida mediante el método de líneas y se comparó con la solución analítica de Thomas, y con los datos experimentales de la adsorción de lisozima a una matriz de Cibacron Blue-

Sepharose CL-6B [16].

Los modelos de transporte se utilizaron para llevar a cabo un análisis paramétrico mediante la solución con el método de líneas. Se estudió el comportamiento de la adsorción por afinidad en el tanque agitado mediante variaciones en el diámetro de la partícula y en la concentración inicial en el tanque. En el caso de la cromatografía en columna se estudió el comportamiento de la curva de ruptura efectuando variaciones en la longitud de la columna, tamaño de la partícula y difusión.

Capítulo 2

Objetivos

Objetivo General

El objetivo general de la presente investigación fue analizar y predecir el comportamiento de procesos de adsorción por afinidad para la purificación de proteínas en sistemas tipo tanque agitado y en columnas de lecho fijo.

Objetivos Particulares

Los objetivos particulares de este trabajo son:

1. Establecer modelos detallados de los procesos de adsorción por afinidad utilizando el enfoque de fenómenos de transporte.
2. Definir parámetros característicos y datos experimentales para la contrastación de los modelos.
3. Desarrollar métodos aproximados precisos para la solución de los modelos.
4. Analizar la capacidad predictiva de los modelos mediante estudios paramétricos.

Capítulo 3

Revisión bibliográfica

En este capítulo se presenta el estado del arte de la investigación sobre la predicción del comportamiento de sistemas de adsorción por afinidad para la purificación de proteínas, enfatizando los principales modelos matemáticos utilizados para tal efecto y los métodos de solución de estos modelos.

3.1 Cromatografía de afinidad en proteínas

La cromatografía por afinidad es una de las operaciones más utilizadas en la etapa de purificación de caldos acuosos proteicos, ya sea en la concentración de un producto a partir de una solución diluída o para separar una mezcla de solutos usando técnicas de cromatografía en columnas. La cromatografía por afinidad de proteínas ha venido desarrollándose en forma creciente y es utilizada industrialmente en la purificación de proteínas, anticuerpos monoclonales, hormonas, vacunas, y factores de coagulación [1-4]. Recientemente, las separaciones de afinidad han sido consideradas para la purificación a gran escala de plásmidos de DNA para terapia génica y vacunación [5].

Mediante la cromatografía de afinidad, las moléculas de un soluto se adsorben en una superficie sólida por efecto de una interacción reversible entre el soluto, que se encuentra en una fase acuosa, y un ligando específico acoplado a la matriz cromatográfica.

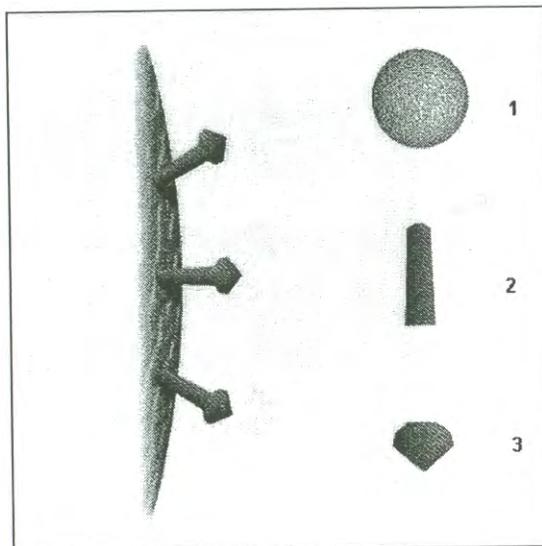


Figura 3-1: Componentes de un medio de afinidad: 1, matriz; 2, brazo espaciador; 3, ligando. Tomada de referencia [24].

Las interacciones entre el ligando y el soluto de interés pueden ser resultado de interacciones electrostáticas, hidrofóbicas, fuerzas de van der Waals y/o puentes de hidrógeno.

Como se muestra en la Figura 3.1, la matriz de afinidad es un soporte física y químicamente inerte al cual se acopla un ligando en forma directa o indirecta. Las principales propiedades que requiere tener una matriz cromatográfica son: una adsorción inespecífica extremadamente baja, una estructura de poros amplios de tal manera que el interior de la matriz esté disponible para insertar ligandos, adecuadas propiedades de flujo para una separación rápida, y gran estabilidad en un rango amplio de condiciones experimentales como pH, agentes disociantes y detergentes. Frecuentemente se utiliza un brazo espaciador para evitar efectos estéricos y favorecer la adsorción del soluto al ligando [23]. El ligando es una molécula que por un extremo debe unirse covalentemente al brazo espaciador y por otro debe enlazar en forma específica y reversiblemente a la molécula (o grupo de moléculas) de interés [24]. Ejemplos de este tipo de interacciones reversibles y altamente específicas son las que se presentan en sistemas: enzima-sustrato, anticuerpo-antígeno, hormona-receptor y ácido nucleico-secuencia de

bases complementaria, entre otros.

Los principales equipos para conducir las operaciones de afinidad son el tanque perfectamente agitado y las columnas de lecho fijo. Ambos sistemas ofrecen ventajas competitivas en determinadas condiciones y son de gran interés en el desarrollo de procesos biotecnológicos.

Las operaciones de afinidad en tanques agitados son las operaciones clásicas por lotes, donde la solución que contiene el soluto de interés se pone en contacto con el adsorbente de afinidad hasta alcanzar un determinado grado de adsorción.

La cromatografía de afinidad en columnas empacadas se lleva a cabo mediante dos formas o métodos: método de pulso y método frontal [16]. El método de pulso puede ser usado para separar mezclas de compuestos que tienen diferente afinidad por el ligando. Además, este método es utilizado para medir la cantidad de soluto de interés presente en la muestra y para establecer parámetros de interacción entre éste y el ligando inmovilizado. En el modo de operación frontal, la muestra se alimenta de manera continua dentro de la columna hasta que la capacidad disponible de la misma se agota y el soluto empieza a aparecer a la salida de la columna. En este modo la purificación de uno o varios solutos de un caldo requiere de los pasos que se muestran en la Figura 3.2. 1) Adsorción: ésta se efectúa al ponerse en contacto la solución de alimentación y el adsorbente. El soluto de interés se une preferentemente al ligando respecto de otros solutos. 2) Lavado: una vez concluida la adsorción es necesario lavar la columna con una solución que no provoque la desorción del soluto de interés. 3) Recuperación: la recuperación del soluto de interés se lleva a cabo utilizando un fluido que favorezca la desorción, operación conocida como elución. La elución se realiza cambiando el pH, la fuerza iónica, o la composición química del buffer. Finalmente, 4) regeneración: la columna es equilibrada para ponerla nuevamente en condiciones de adsorción [24].

En el modo frontal, a la variación de la concentración de soluto a la salida de la columna como una función del tiempo se le conoce como curva de ruptura (Figura 3.3).

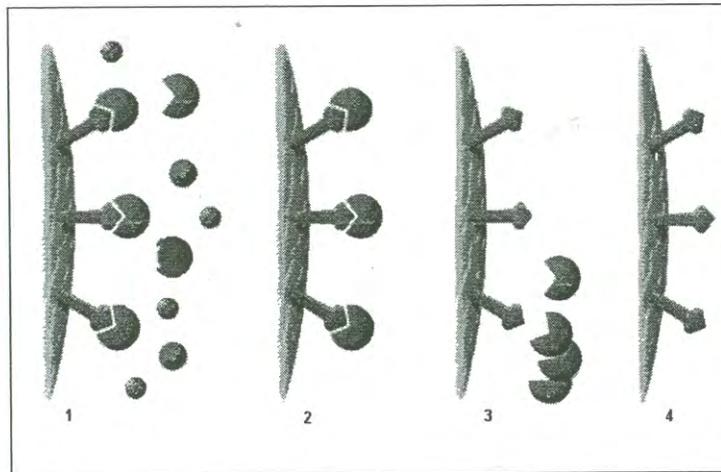


Figura 3-2: Etapas de la adsorción por afinidad: 1) adsorción; 2) lavado; 3) elución; 4) regeneración. Tomada de referencia [24].

Mucha de la información requerida para evaluar el comportamiento de una columna está contenida en este tipo de curvas. La forma de la curva de ruptura es el resultado de una mezcla de procesos de equilibrio y de no equilibrio.

En la Figura 3.3 puede apreciarse que durante un cierto tiempo la concentración a la salida de la columna es cero y que a medida de que la zona de transferencia de masa o adsorción se va corriendo hacia el final de la columna, empieza a incrementarse la concentración de soluto a la salida de la misma. Cuando la zona de transferencia de masa llega al final de la columna se tiene un punto llamado "punto de quiebre o de ruptura". En este punto, sólo una pequeña cantidad de soluto ha salido de la columna y una porción de la capacidad de la columna todavía no se ha utilizado. Si la operación continúa, la concentración de soluto a la salida de la columna se incrementa continuamente hasta alcanzar la concentración de entrada a la columna [25]; esto indica que la zona de equilibrio ha alcanzado la salida de la columna.

La cantidad de soluto que permanece en el efluente corresponde al área bajo la curva de ruptura y la capacidad máxima de la columna para una concentración de entrada c_0 es igual al área arriba de la curva de ruptura. Si el proceso de adsorción se detiene

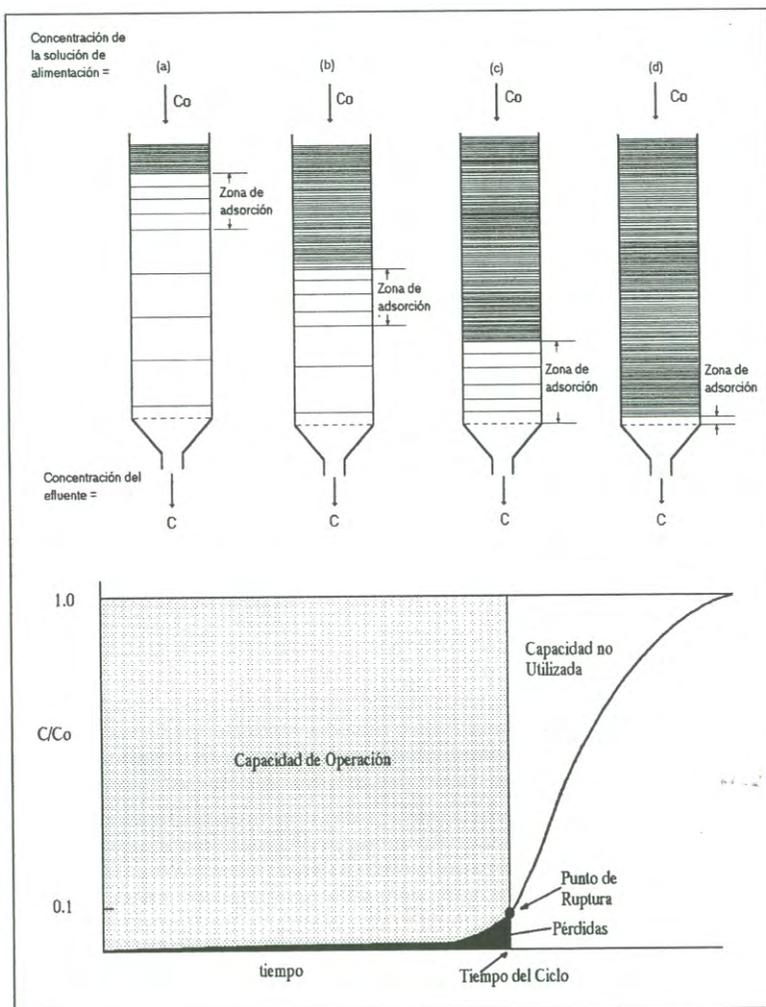


Figura 3-3: Curva de ruptura de una operación de adsorción por afinidad en columna.

en el punto de ruptura, entonces la curva de rompimiento puede ser utilizada para determinar: a) la capacidad utilizada de la columna, b) la cantidad de soluto perdido en el efluente y c) el tiempo de procesamiento. Esta es precisamente la información que se requiere para optimizar el proceso [1].

3.2 Modelos de transporte de la adsorción por afinidad

El escalamiento y la optimización de las operaciones de cromatografía de afinidad en la recuperación, separación y purificación de componentes bioquímicos es de gran importancia desde el punto de vista industrial [12-14]. Cuando se aplica una operación cromatográfica a un nuevo sistema o cuando se escala un proceso, es común llevar a cabo numerosos experimentos. Generalmente, los productos son valiosos y están disponibles en cantidades muy pequeñas, por lo que es muy costoso llevar a cabo esos experimentos. Debido a esto, el desarrollo de modelos matemáticos para describir el proceso de la cromatografía de afinidad y el uso de estos modelos en programas de computadora para predecir el comportamiento de estos sistemas, es un enfoque muy utilizado para conducir estos trabajos de la ingeniería de bioprocesos.

Este enfoque requiere que las características de equilibrio y transferencia de masa del sistema sean bien conocidas. El análisis de la adsorción es complicado debido a que el equilibrio está descrito por una isoterma favorable no lineal y las matrices utilizadas en la fabricación de adsorbentes altamente selectivos son con frecuencia materiales porosos, que presentan varias resistencias a la transferencia de masa [18].

En la literatura han sido reportados diferentes tipos de modelos para predecir el comportamiento de los sistemas de afinidad, dentro de los que destacan el modelo de resistencias agrupadas, el modelo de una resistencia limitante y el modelo de tres resistencias.

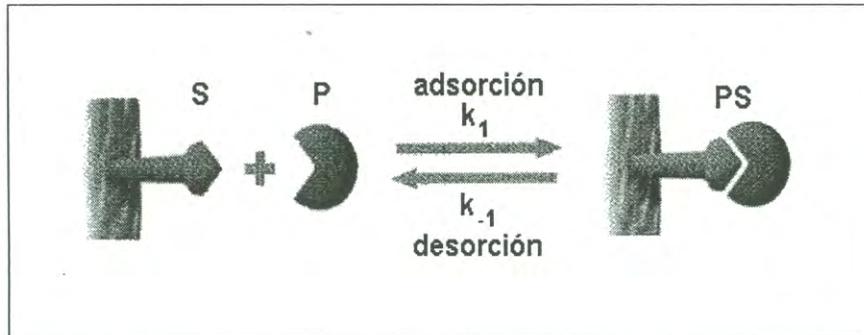


Figura 3-4: Mecanismo de adsorción por afinidad. Tomada de referencia [24].

3.2.1 Modelo de resistencias agrupadas

El modelo de resistencias agrupadas propuesto por Chase [16] describe el proceso de adsorción por afinidad que ocurre entre un ligando inmovilizado S y una proteína específica P , supone que la interacción entre ellos puede describirse por una cinética tipo Langmuir como la que se presenta en la Figura 3.4 [24].

En este modelo, las constantes k_1 y k_{-1} no representan únicamente las velocidades de adsorción y desorción del soluto sobre la fase inmovilizada, sino también incluyen las resistencias a la transferencia de masa que se presentan desde el seno de la fase móvil al sitio de adsorción. Estas resistencias a la transferencia de masa incluyen: la resistencia en el fluido fuera de la partícula o resistencia de película, la que presenta la difusión en el poro y la resistencia a la reacción de superficie [16].

En el equilibrio, la concentración de soluto en el adsorbente está representada por una isoterma del tipo Langmuir. El agrupamiento de las constantes se considera tanto para la adsorción en un tanque agitado como en un lecho empacado. En la adsorción por afinidad en columnas empacadas con partículas microporosas se hacen además las siguientes consideraciones: se supone que en la ecuación de transporte que describe el proceso, el efecto de la dispersión axial es despreciable ($D_{ax} = 0$) y que las condiciones iniciales y de frontera establecen que al tiempo cero la columna está libre de soluto y que la concentración del soluto en la corriente de entrada, c_o , es constante. De esta

forma, el modelo planteado por Chase tiene solución analítica. Para validar el modelo Chase utilizó dos tipos de sistemas de afinidad: Cibacron Blue-Sepharose CL-6B - lisozima y anticuerpos monoclonales inmovilizados - β galactosidasa.

3.2.2 Modelo de una resistencia limitante

En un proceso de adsorción por afinidad, el soluto presente debe ser transportado a través de la película de líquido que rodea a la partícula y entonces debe difundirse dentro de los poros antes que interaccione con el ligando de la fase sólida. Cada uno de estos pasos de la transferencia de masa puede incluirse en forma explícita en el modelo, pero las soluciones resultantes requieren información detallada de los coeficientes de transferencia de masa y de métodos numéricos complejos. De acuerdo con Arnold [1], una forma más racional de aproximarse al modelo es primero identificar el paso de velocidad limitante. Suponer que hay un paso limitante simplifica la solución del modelo pero los resultados deben ser usados en forma cuidadosa. En dicho estudio se consideró que la difusión en el poro es la resistencia limitante en la transferencia de masa.

El modelo de una sola resistencia limitante fue utilizado por Arnold para describir el comportamiento de columnas de afinidad. Para simplificar el modelo se utilizaron además las siguientes suposiciones:

1. El efecto de la dispersión axial es pequeño comparado con los efectos de difusión o reacción ($D_{ax} = 0$). Consecuentemente, considera que la curva de ruptura no se ve afectada por la dispersión axial y se elimina de la ecuación de balance de la columna el término correspondiente a este efecto.
2. La concentración promedio en la partícula incluyendo el líquido del poro es aproximadamente igual a la concentración en la partícula; esto es, desprecia la acumulación de soluto en el líquido del poro. Esta suposición es razonable para los casos de adsorción por afinidad en los cuales la concentración de soluto en la

partícula es mucho mayor a la concentración de éste en la solución.

3. Con un equilibrio favorable (del tipo Langmuir) los perfiles se aproximan a una forma constante cuando viajan a lo largo de la columna. Este patrón constante se establece rápidamente cuando el valor de la concentración de entrada es alto, aún para columnas cortas.
4. La velocidad de adsorción es tan rápida que se alcanza el equilibrio entre el líquido interno y la superficie del poro y que la adsorción es irreversible [1].

La serie de simplificaciones que presenta este modelo permite que sea resuelto en forma analítica, estableciendo condiciones de frontera adecuadas.

3.2.3 Modelo de tres resistencias

Arve y Liapis [17] presentaron un modelo para un proceso de adsorción por afinidad en un tanque agitado, que describe la adsorción de uno o varios componentes sobre partículas de adsorbente porosas cuya superficie interna está cubierta por ligandos inmovilizados. El modelo que describe la adsorción toma en cuenta la resistencia de la película, la resistencia a la difusión dentro del poro, y la resistencia debida a la interacción del soluto con el ligando. Este modelo es aplicable a sistemas que presentan solutos con un sitio de interacción con el ligando (monovalente) o bien, para procesos de adsorción bioespecífica cuyos solutos tengan varios sitios de interacción con el ligando (multivalentes) y en consecuencia cada molécula de soluto puede estar unida a más de un ligando.

En virtud que los mecanismos de interacción y de transferencia de masa son los mismos en un tanque agitado y en una columna empacada, Arve y Liapis consideran que es posible predecir el comportamiento de la adsorción en columna a partir de datos experimentales obtenidos en un tanque agitado, y modelos apropiados para el tanque y la columna, como se muestra en el diagrama de la Figura 3.5.

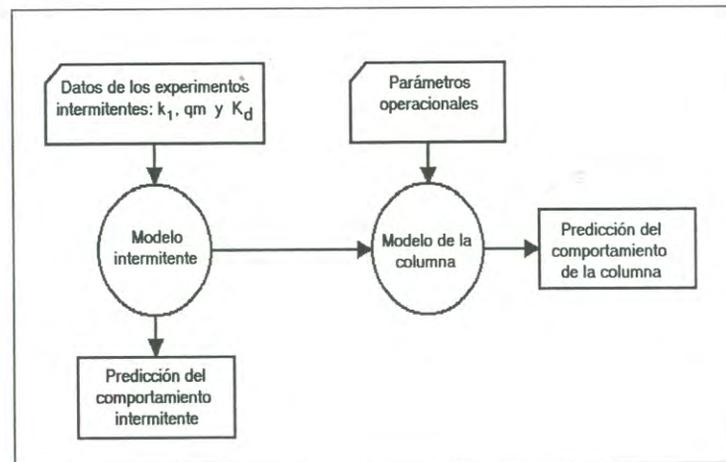


Figura 3-5: Diagrama de flujo de información para la simulación de sistemas de afinidad tipo tanque agitado y columna.

En la solución del modelo, Arve y Liapis utilizaron el método numérico de colocación ortogonal para las variables espaciales y un integrador Runge-Kutta de tercer orden. Las predicciones del modelo fueron comparadas con datos experimentales de la adsorción de β galactosidasa en un tanque agitado, así como con las predicciones de otros modelos. Encontraron que el modelo podía predecir los datos experimentales en forma más precisa que otros modelos. Además, que la formación del complejo β -galactosidasa - anti- β -galactosidasa puede ser descrito por una interacción reversible de segundo orden y que las resistencias a la transferencia de masa producidas por la película y la difusión en el poro no pueden ser ignoradas.

Horstmann y Chase [18] desarrollaron un modelo que describe la adsorción de proteína en los poros del adsorbente de afinidad operando en modo tanque agitado o lecho empacado. El modelo incluye los efectos de la transferencia de masa en la película y la difusión en el poro, así como una expresión para la reacción de superficie. El sistema de afinidad que utilizaron fue inmunoglobulina G - proteína A inmovilizada a varias matrices de sefarosa y superosa, debido a que representa un sistema de separación por afinidad típico y a que los experimentos preliminares indicaron que éste

es también un sistema en el cual la transferencia de masa no está bien descrita por el modelo de resistencias agrupadas.

Las siguientes suposiciones fueron usadas como base para la construcción del modelo:

1. El adsorbente está hecho de un material poroso dentro del cual el soluto puede difundirse, en la forma descrita por la difusión efectiva, D_{ef} .
2. La transferencia de masa a la superficie del adsorbente está gobernada por un modelo de película caracterizado por un coeficiente de transferencia de masa k_f .
3. La reacción de superficie entre el soluto y un sitio de adsorción está descrita por una reacción reversible de segundo orden. La reacción es isotérmica y su comportamiento en el equilibrio puede ser representado por la ecuación de Langmuir.
4. Las partículas de adsorbente son esféricas, con tamaño y densidad uniforme, y la proteína A inmovilizada está bien distribuída en todo el interior de la partícula.
5. La dispersión axial es despreciable en las simulaciones de lechos empacados.

En el caso de la adsorción en un tanque agitado, Horstmann y Chase [18] resuelven el modelo considerando las tres resistencias y plantean que esta solución puede ser usada para describir la situación en que solamente una o un par de ellas sean limitantes, v.g., si dos coeficientes tienen valores altos entonces la velocidad de la adsorción estará gobernada por el valor del coeficiente de la tercera resistencia.

La solución numérica del modelo se realizó utilizando diferencias finitas y dos métodos diferentes. En el primero los programas se escriben en FORTRAN y se utiliza una subrutina que integra un sistema rígido de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden y en el segundo las ecuaciones discretizadas son escritas en un lenguaje especial FACSIMILE. Este último fue usado únicamente en el caso que sólo se consideraron las resistencias de poro y película.

En el caso de la adsorción en una columna empacada, Horstmann y Chase consideran que la solución al modelo de las tres resistencias es impráctica usando el mismo método de solución. En la simulación de la columna se consideró el caso de dos resistencias limitantes: película y poro, y se supuso que la dispersión era despreciable.

La comparación del modelo con los datos experimentales del tanque agitado indicaron que el modelo de dos resistencias donde la difusión en el poro y la película controlan la transferencia de masa, es un modelo que explica apropiadamente el proceso de adsorción, lo que significa que la velocidad de reacción es muy rápida y no limita el proceso. El estudio de cromatografía en lechos empacados demostró que este modelo describe adecuadamente esta operación.

El proceso de adsorción por afinidad en una columna empacada, fue descrito por Kempe y col.[12] utilizando el modelo intrínseco. Este modelo está basado en principio físicos y químicos básicos, de tal manera que se consideran tanto la resistencia interna a la transferencia de masa como la externa, así como también la cinética de adsorción. En este estudio se supone que la separación cromatográfica se lleva a cabo en una columna empacada uniformemente con partículas porosas de igual tamaño. La solución que fluye a través de la columna está sujeta a un mezclado interno, el cual está caracterizado por el coeficiente de dispersión axial D_{ax} . La transferencia de masa desde la fase móvil hasta la superficie de las partículas, a través de la película externa, está descrita por el coeficiente de transferencia de masa de la película k_f . La transferencia de masa dentro de las partículas a los sitios de adsorción es un proceso difusivo descrito por un coeficiente de difusión efectiva, D_{ef} . Para describir la cinética de la adsorción se utiliza el modelo de Langmuir.

El modelo consta de dos ecuaciones diferenciales parciales y una ecuación diferencial ordinaria, así como las respectivas condiciones iniciales y de frontera. Este modelo no tiene solución analítica, puede ser resuelto únicamente mediante técnicas avanzadas de métodos numéricos. Kempe y col.resolvieron el modelo completo usando el programa de computadora SIMCHROM, aplicando el método de colocación ortogonal usando

una técnica de ventana móvil [12]. El sistema de afinidad estudiado fue lisozima-Cibacrón Blue Sepharosa CL-6B y los parámetros de operación fueron tomados del estudio realizado por Chase [16].

El modelo intrínseco (SIMCHROM) fue comparado con dos modelos simplificados. El primero, es el modelo de Thomas, que considera solamente los efectos cinéticos y el transporte convectivo a través de la columna (desprecia todos los efectos de dispersión interna y externa) el cual puede ser resuelto analíticamente y es llamado el modelo cinético [26]. El segundo es el modelo de Arnold [1], el cual considera una resistencia controlante dentro de las partículas. Cualquier efecto de la dispersión axial es agrupado junto con la difusión. A este modelo se le llama modelo de transferencia de masa. Los modelos se evaluaron mediante un análisis paramétrico. Finalmente, Kempe y col.[12] concluyen que aún cuando el ajuste de los modelos a los datos experimentales es bueno, los modelos difieren mucho cuando las condiciones de operación del proceso cromatográfico se cambian, siendo el modelo intrínseco el que mejor explica los resultados. Esto resulta en una predicción más confiable del comportamiento del proceso cromatográfico cuanto mejor sea la comprensión de los mecanismos subyacentes responsables de la separación. Asimismo, se concluye que los modelos simplificados que utilizan constantes físicas agrupadas son de menor valor cuando se presentan nuevas condiciones de operación.

Capítulo 4

Marco teórico

En este capítulo se presentan los modelos y técnicas de discretización utilizadas para describir el comportamiento de sistemas de afinidad en tanque agitado y columnas.

4.1 Adsorción por afinidad en un tanque agitado

En esta sección se presenta un modelo matemático que describe la adsorción por afinidad cuando se trabaja en sistemas por lotes. El modelo incluye los efectos de transferencia de masa en la película externa, la difusión de poro y una expresión para la velocidad de reacción de superficie. El proceso de adsorción en el tanque se analiza considerando el efecto de cada una de las resistencias mencionadas. La discretización del modelo se obtiene mediante dos métodos: el método global (implícito) y el método numérico de líneas (NUMOL).

4.1.1 Modelo físico

La operación de afinidad se realiza en un tanque perfectamente agitado con un volumen total de sistema V (Figura 4.1). El volumen del líquido externo a la matriz adsorbente es $\varepsilon_b V$ y el volumen de adsorbente es $(1 - \varepsilon_b)V$, donde ε_b es la razón de volumen de líquido a volumen del sistema tanque agitado. La concentración inicial de la solución

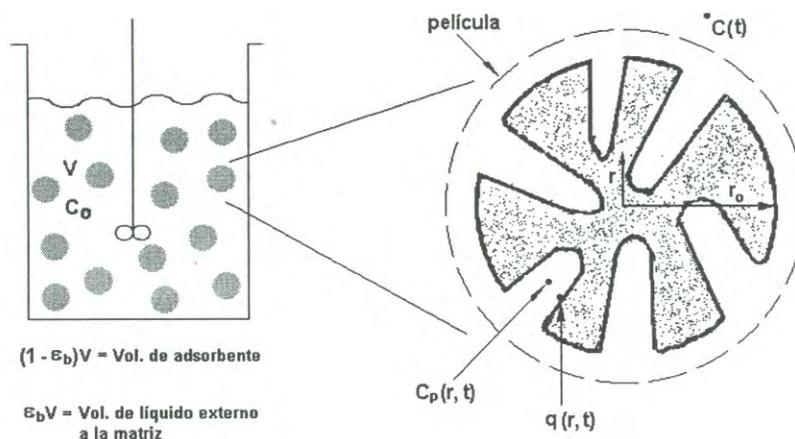


Figura 4-1: Modelo físico del sistema de adsorción por afinidad en un tanque agitado.

es c_0 .

En la formulación del modelo se supone que la fase adsorbente está constituida por partículas esféricas de radio r_0 y porosidad ϵ_p dentro de las cuales el soluto puede difundirse, en la forma descrita por la difusividad en el poro D . La transferencia de masa a la superficie del adsorbente está gobernada por un modelo de película caracterizado por un coeficiente de transferencia de masa k_f . La reacción de superficie entre el soluto y un sitio de adsorción está descrita por una reacción reversible de segundo orden. La reacción es isotérmica y su comportamiento en el equilibrio puede ser representado por la ecuación de Langmuir. Las partículas de adsorbente son de tamaño y densidad uniforme, y el ligando inmovilizado está bien distribuido en todo el interior de la partícula.

4.1.2 Modelo matemático del tanque agitado

El proceso de adsorción por afinidad en un sistema por lotes puede ser descrito mediante un balance de soluto en la partícula, un balance de soluto en el seno del líquido, una expresión cinética de la adsorción en la superficie y las condiciones iniciales y de

frontera.

Balance de masa al interior de la partícula

El balance de masa realizado en el poro, toma en cuenta el flujo difusivo de soluto al interior de una partícula esférica de adsorbente, suponiendo únicamente dependencia radial, y la cinética de la adsorción. Bajo estas consideraciones, el balance de masa está dado por:

$$\varepsilon_p \frac{\partial c_p}{\partial t} = \varepsilon_p D \left(\frac{\partial^2 c_p}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial c_p}{\partial r} \right) - (1 - \varepsilon_p) \frac{\partial q}{\partial t} \quad (4.1)$$

donde:

c_p : es la concentración de soluto en la fase líquida dentro de la partícula [*mg/ml*].

q : es la concentración puntual de soluto en el adsorbente [*mg/ml de gel sólido*].

ε_p : es la porosidad de la partícula

[*vol. de líquido intersticial/vol. total de partícula*]

r : es la coordenada radial [*m*].

D : es la difusividad dentro del poro [*m²/s*].

Balance de masa en el seno del líquido

El balance de masa en el seno del líquido considera la concentración de soluto en el seno del líquido, c , y la concentración de soluto que se encuentra a la entrada del poro en la superficie de la partícula, $c_p|_{r=r_o}$. Toma en cuenta además, la resistencia a la transferencia de masa que presenta la película. La velocidad de cambio de la concentración en el seno del líquido está dada por:

$$\frac{dc}{dt} = -\frac{3k_f}{r_o} \left(\frac{1 - \varepsilon_b}{\varepsilon_b} \right) (c - c_p)|_{r=r_o} \quad (4.2)$$

donde:

c : concentración de soluto en el seno del líquido

$$\varepsilon_b = \text{vol. líquido} / (\text{vol. líquido} + \text{vol. adsorbente})$$

r_o : es el radio de la partícula

k_f : es la resistencia de la película

$$[m/s] \text{ vol. líquido} / (\text{vol. líquido} + \text{vol. adsorbente})$$

Cinética de adsorción

En la cinética de adsorción se considera una interacción monovalente, reversible, de segundo orden entre una proteína P y el ligando inmovilizado S . La interacción se puede describir por la relación:



donde PS representa el complejo proteína ligando.

La velocidad de adsorción de la interacción descrita por la ec.(4.3) está dada por:

$$\frac{\partial q}{\partial t} = k_1 c_p (q_m - q) - k_{-1} q \quad (4.4)$$

donde:

q_m : es la capacidad máxima del adsorbente [mg/ml].

k_1 : es la velocidad específica de adsorción [$ml/mg - s$].

k_{-1} : es la velocidad específica de desorción [$1/s$].

En el equilibrio, $\partial q / \partial t = 0$ y la ec.(4.4) adquiere la forma de la ecuación de Langmuir

$$q^* = \frac{q_m c^*}{K_d + c^*} \quad (4.5)$$

donde $K_d = k_{-1}/k_1$, es la constante de disociación de la interacción proteína - ligando.

El modelo de Langmuir dado por la ec.(4.5), se ha adoptado con frecuencia para explicar el proceso de adsorción de una proteína a un sitio específico sobre un adsorbente

de afinidad. En este modelo el adsorbente de afinidad es visualizado como un material que tiene un número de sitios no interactuantes idénticos sobre su superficie el cual puede aceptar solamente una simple molécula de soluto. Una vez que estos sitios están llenos con soluto no puede ocurrir adsorción adicional. Este análisis permite relacionar la cantidad de soluto ligada al adsorbente, q^* , con la concentración de proteína en solución, c^* cuando se establece el equilibrio.

• Condiciones iniciales y de frontera

Las condiciones iniciales están dadas por:

$$\text{para } t = 0 \quad c_p = 0 \quad (4.6)$$

$$\text{para } t = 0 \quad q = 0 \quad (4.7)$$

$$\text{para } t = 0 \quad c = c_o \quad (4.8)$$

La condición frontera para el cambio de la concentración de soluto con el tiempo en el centro de la partícula está dada por:

$$\text{en } r = 0, \quad \frac{\partial c_p}{\partial r} = 0 \quad (4.9)$$

La velocidad de transferencia de masa a través de la película externa relaciona la concentración en el seno del líquido con la concentración del líquido en el poro en la superficie de la partícula, de acuerdo a la condición de frontera siguiente:

$$\left. \frac{\partial c_p}{\partial r} \right|_{r=r_o} = \frac{k_f}{D\varepsilon_p} (c - c_p) \Big|_{r=r_o} \quad (4.10)$$

Las ecs.(4.1, 4.2, 4.4, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9 y 4.10) constituyen el modelo completo para la adsorción del soluto en el adsorbente en un tanque agitado.

4.1.3 Adimensionalización de las ecuaciones del modelo

Para adimensionalizar el modelo descrito anteriormente, se utilizan las siguientes variables adimensionales:

$$C = \frac{c}{c_o}; \quad C_p = \frac{c_p}{c_o} \quad (4.11)$$

$$R = \frac{r}{r_o} \quad (4.12)$$

$$\tau = \frac{Dt}{r_o^2} \quad (4.13)$$

$$\phi = \frac{q}{q_m} \quad (4.14)$$

Las ecuaciones de balance correspondiente son:

$$\frac{\partial C_p}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 C_p}{\partial R^2} + \frac{2\partial C_p}{R\partial R} - S(c_o C_p - c_o C_p \phi - K_d \phi) \quad (4.15)$$

donde:

$$S = \frac{r_o^2 q_m k_1}{D \varepsilon_p c_o} (1 - \varepsilon_p)$$

$$\frac{dC}{d\tau} = - \frac{3N_{sh} \varepsilon_p}{\varepsilon_b} (1 - \varepsilon_b) (C - C_p) \quad (4.16)$$

con:

$$N_{sh} = \frac{k_f r_o}{D \varepsilon_p}$$

$$\frac{\partial \phi}{\partial \tau} = \frac{r_o^2 k_1}{D} (c_o C_p - c_o C_p \phi - K_d \phi) \quad (4.17)$$

Las condiciones iniciales y de frontera:

$$\frac{\partial C_p}{\partial R} = 0 \quad \text{en } R = 0 \quad (4.18)$$

$$\left. \frac{\partial C_p}{\partial R} \right|_{R=1} = \frac{k_f r_o}{D \varepsilon_p} (C - C_p) \quad (4.19)$$

$$\text{para } \tau = 0 \quad C_p = 0 \quad \text{en el poro} \quad (4.20)$$

$$\text{para } \tau = 0 \quad \phi = 0 \quad (4.21)$$

$$\text{para } \tau = 0 \quad C = 1 \quad \text{en el seno del líquido} \quad (4.22)$$

4.2 Solución de los modelos de afinidad

El modelo que describe la adsorción por afinidad considerando tres resistencias en el proceso de transferencia de masa, ya sea en una operación tipo tanque agitado o en una columna, está representado por un sistema no-homogeneo y no-lineal integrado por ecuaciones diferenciales parciales, ecuaciones diferenciales ordinarias y condiciones de frontera de Newman. Este tipo de problema debe ser resuelto utilizando métodos aproximados. Hoy en día, con los avances en la tecnología de computación, el incremento en la velocidad de procesamiento de datos y de la capacidad de almacenamiento; la implementación de programas de computadora para aproximar la solución de ecuaciones diferenciales parciales (EDP) es cada vez más accesible [27-28]. Los métodos numéricos permiten resolver las EDP mediante la aproximación de las derivadas contenidas en ellas.

Existen varias formas de aproximar las derivadas de una ecuación diferencial parcial,

destacándose entre ellas el método de diferencias finitas que es utilizado cuando el problema de interés se presenta en geometrías regulares. En el uso de esta técnica, la aproximación se efectúa en las derivadas espaciales o en las temporales. La instrumentación del método depende del tipo de ecuación diferencial parcial y de las condiciones que la rigen [29].

La solución numérica por diferencias finitas de las ecuaciones del modelo de transporte de tres resistencias puede realizarse mediante un método global de solución, en el cual se discretizan tanto las derivadas espaciales como las temporales o por uno que discretice únicamente las derivadas espaciales y mediante un integrador se obtengan las soluciones, como lo hace el método numérico de líneas (NUMOL).

4.2.1 Estrategias de discretización

Existen dos estrategias comúnmente utilizadas para discretizar ecuaciones diferenciales parciales que conforman los métodos explícitos y los métodos implícitos. Los métodos implícitos son incondicionalmente estables y generalmente son preferidos a los explícitos, no obstante que requieren mayor tiempo de cómputo. Los métodos explícitos son más sencillos, pero pueden presentar problemas de estabilidad en la solución. En esta investigación, la solución del modelo de adsorción por afinidad se lleva a cabo mediante dos métodos: el método de solución global con la estrategia implícita y el método numérico de líneas con la estrategia explícita (Apéndice A).

4.2.2 Solución global implícita del modelo de adsorción por afinidad en un tanque agitado

Para expresar el modelo de adsorción por afinidad en un tanque agitado en forma finita, deben discretizarse las ecuaciones correspondientes a los balances de masa en el líquido ecs.(4.15 y 4.16); a la cinética de adsorción, ec.(4.17) y a las condiciones de frontera, ecs.(4.18 y 4.19). En la Figura 4.2 se presenta la malla de discretización empleada.

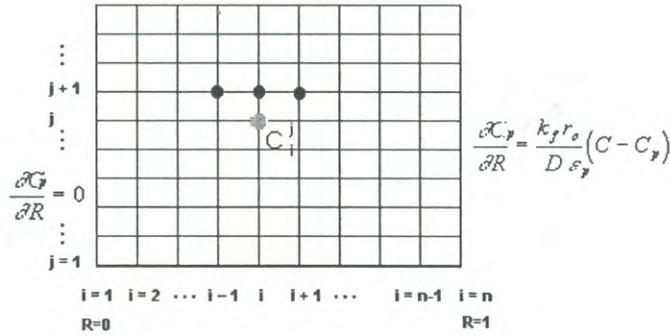


Figura 4-2: Malla de discretización para el modelo global implícito con condiciones a la frontera.

Ecuación de la cinética en su forma finita

La discretización de la derivada temporal de la ec.(4.17) mediante diferencias finitas, en la posición i , al tiempo $j + 1$ se lleva a cabo de acuerdo a la expresión:

$$\left(\frac{\partial \phi}{\partial \tau}\right)_i^{j+1} = \frac{\phi_i^{j+1} - \phi_i^j}{\Delta \tau}$$

que al sustituirla en la ec.(4.17) se obtiene la expresión discreta de la cinética:

$$\phi_i^{j+1} = \frac{r_o^2 k_1 \Delta \tau c_o C_i^{j+1}}{D} + \left[1 - \frac{r_o^2 k_1 \Delta \tau}{D} (c_o C_i^{j+1} - K_d) \right] \phi_i^j \quad (4.23)$$

Ecuaciones de balance de masa en su forma finita

La malla de discretización de la Figura 4.2 se divide en cuatro regiones en función de la cordenada radial R o posición i , de la siguiente forma:

- Región 1, centro de la partícula: $R = 0, \quad i = 1$
- Región 2, interior de la partícula: $0 < R < 1, \quad i = 2, 3, \dots, n - 1$
- Región 3, superficie de la partícula: $R = 1, \quad i = n$

- Región 4, seno del líquido: $R > 1, \quad i = n + 1$

En $R = 0$ y en $R = 1$, la ec.(4.15) está sujeta a condiciones de frontera. Particularmente, en $R = 1$, la ec.(4.15) está acoplada con la ec.(4.16) que representa el cambio de la concentración de soluto en el seno del líquido.

Región 1, el centro de la partícula: $R = 0, \quad i = 1$ En esta región la ec.(4.15)

$$\frac{\partial C_p}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 C_p}{\partial R^2} + \frac{2\partial C_p}{R\partial R} - S(c_o C_p - c_o C_p \phi - K_d \phi)$$

está sujeta a la condición frontera dada por la ec.(4.18):

$$\text{en } R = 0, \quad \frac{\partial C_p}{\partial R} = 0$$

En este caso se presenta una indeterminación en el segundo término del lado derecho de la ecuación puesto que $R = (i - 1)\Delta R$ y en $i = 1$ se tendría $0/0$, por lo que se aplica la regla de L'Hospital a este término y se tiene que la ec.(4.15) puede escribirse como:

$$\frac{\partial C_p}{\partial \tau} = \frac{3\partial^2 C_p}{\partial R^2} - S(c_o C_p - c_o C_p \phi - K_d \phi) \quad (4.24)$$

Para obtener la ecuación discretizada, se hace uso de las expresiones obtenidas por diferencias finitas para la primera y segunda derivada espacial y para la derivada temporal. La aproximación para la derivada espacial de primer orden está dada por:

$$\left(\frac{\partial C}{\partial R}\right)_i^{j+1} = \frac{C_{i+1}^{j+1} - C_{i-1}^{j+1}}{2\Delta R} \quad (4.25)$$

y haciendo uso de la condición de frontera dada por la ec.(4.18) se tiene que en el centro de la partícula:

$$C_{i+1}^{j+1} = C_{i-1}^{j+1} \quad (4.26)$$

La aproximación centrada para la derivada espacial de segundo orden está dada

por:

$$\left(\frac{\partial^2 C}{\partial R^2}\right)_i^{j+1} = \frac{C_{i+1}^{j+1} - 2C_i^{j+1} + C_{i-1}^{j+1}}{\Delta R^2} \quad (4.27)$$

La aproximación de la derivada temporal es:

$$\left(\frac{\partial C}{\partial \tau}\right)_i^{j+1} = \frac{C_i^{j+1} - C_i^j}{\Delta \tau} \quad (4.28)$$

Por lo tanto, sustituyendo las ecs.(4.26-4.28) en la ec.(4.24) se obtiene:

$$\frac{C_i^{j+1} - C_i^j}{\Delta \tau} = \frac{6(C_{i+1}^{j+1} - C_i^{j+1})}{\Delta R^2} - S \left(c_o C_i^{j+1} - c_o C_i^{j+1} \phi_i^j - K_d \phi_i^j \right) \quad (4.29)$$

haciendo $\lambda = \Delta \tau / \Delta R^2$, despejando $-C_i^j$ y siendo que $i = 1$, finalmente se tiene:

$$\left[-1 - 6\lambda - \Delta \tau S c_o (1 - \phi_1^j) \right] C_1^{j+1} + (6\lambda) C_2^{j+1} = -C_1^j - \Delta \tau S K_d \phi_1^j \quad (4.30)$$

En este caso, se definen los siguientes coeficientes:

$$\Lambda_1 = 0$$

$$\Gamma_1 = \left[-1 - 6\lambda - \Delta \tau S c_o (1 - \phi_1^j) \right]$$

$$\Psi_1 = 6\lambda$$

$$\Omega_1 = -\Delta \tau S K_d \phi_1^j$$

donde Γ_1 y Ψ_1 son los coeficientes de los elementos de matriz C_1^{j+1} y C_2^{j+1} respectiva-

mente, en el tiempo $j+1$ y $-C_1^j + \Omega_1$ es el primer elemento del vector del lado derecho. Finalmente, la ec.(4.30) puede ser escrita como:

$$\Gamma_1 C_1^{j+1} + \Psi_1 C_2^{j+1} = -C_1^j + \Omega_1 \quad (4.31)$$

Región 2, interior de la partícula: $0 < R < 1$, $i = 2, 3, \dots, n-1$. Sustituyendo las ecs.(4.25 y 4.27) en la ec.(4.15) se tiene:

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial C}{\partial \tau}\right)_i^{j+1} &= \frac{C_{i+1}^{j+1} - 2C_i^{j+1} + C_{i-1}^{j+1}}{\Delta R^2} + \frac{2}{R} \frac{C_{i+1}^{j+1} - C_{i-1}^{j+1}}{2\Delta R} \\ &\quad - S \left(c_o C_i^{j+1} - c_o C_i^{j+1} \phi_i^j - K_d \phi_i^j \right) \end{aligned} \quad (4.32)$$

como :

$R = (i-1)\Delta R$, entonces, para $i = 2, 3, \dots, n-1$, se tiene:

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial C}{\partial \tau}\right)_i^{j+1} &= \frac{C_{i+1}^{j+1} - 2C_i^{j+1} + C_{i-1}^{j+1}}{\Delta R^2} + \frac{1}{(i-1)\Delta R} \frac{C_{i+1}^{j+1} - C_{i-1}^{j+1}}{\Delta R} \\ &\quad - S \left(c_o C_i^{j+1} - c_o C_i^{j+1} \phi_i^j - K_d \phi_i^j \right) \end{aligned}$$

factorizando:

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial C}{\partial \tau}\right)_i^{j+1} &= \frac{1}{\Delta R^2} \left[\left(1 + \frac{1}{i-1}\right) C_{i+1}^{j+1} - 2C_i^{j+1} + \left(1 - \frac{1}{i-1}\right) C_{i-1}^{j+1} \right] \\ &\quad - S \left(c_o C_i^{j+1} - c_o C_i^{j+1} \phi_i^j - K_d \phi_i^j \right) \end{aligned}$$

simplificando la ecuación anterior y dado que la concentración depende solamente del tiempo, ésta se puede escribir como una derivada total, de tal manera que finalmente se obtiene:

$$\left(\frac{dC}{d\tau}\right)_i^{j+1} = \frac{1}{\Delta R^2} \left[\binom{i}{i-1} C_{i+1}^{j+1} - 2C_i^{j+1} + \binom{i-2}{i-1} C_{i-1}^{j+1} \right] - S \left(c_o C_i^{j+1} - c_o C_i^{j+1} \phi_i^j - K_d \phi_i^j \right) \quad (4.33)$$

y sustituyendo en ella la derivada temporal dada por la ec.(4.28), se tiene:

$$\frac{C_i^{j+1} - C_i^j}{\Delta\tau} = \frac{1}{\Delta R^2} \left[\binom{i}{i-1} C_{i+1}^{j+1} - 2C_i^{j+1} + \binom{i-2}{i-1} C_{i-1}^{j+1} \right] - S \left(c_o C_i^{j+1} - c_o C_i^{j+1} \phi_i^j - K_d \phi_i^j \right) \quad (4.34)$$

haciendo :

$\lambda = \Delta\tau/\Delta R^2$ y despejando C_i^j se tiene:

$$-C_i^j = \lambda \left[\binom{i}{i-1} C_{i+1}^{j+1} - 2C_i^{j+1} + \binom{i-2}{i-1} C_{i-1}^{j+1} \right] - C_i^{j+1} - \Delta\tau S \left(c_o C_i^{j+1} - c_o C_i^{j+1} \phi_i^j - K_d \phi_i^j \right) \quad (4.35)$$

factorizando la ec.(4.35) se obtiene:

$$-C_i^j - \Delta\tau S K_d \phi_i^j = \left(\frac{\lambda(i-2)}{i-1} \right) C_{i-1}^{j+1} + \left(\frac{\lambda i}{i-1} \right) C_{i+1}^{j+1} + \left[-1 - 2\lambda - \Delta\tau S c_o (1 - \phi_i^j) \right] C_i^{j+1} \quad (4.36)$$

La ec.(4.36) es válida para $0 < R < 1$, esto es, $i = 2, 3, \dots, n-1$. Para esta región se definen los siguientes coeficientes:

$$\Lambda_i = \frac{\lambda(i-2)}{(i-1)}$$

$$\Gamma_i = [-1 - 2\lambda - \Delta\tau S c_o (1 - \phi_i^j)]$$

$$\Psi_i = \frac{\lambda i}{(i-1)}$$

$$\Omega_i = -\Delta\tau S K_d \phi_i^j$$

En esta ecuación : Λ_i , Γ_i y Ψ_i son los coeficientes de los elementos de matriz C_{i-1}^{j+1} , C_i^{j+1} y C_{i+1}^{j+1} al tiempo $j + 1$ respectivamente y $-C_i^j + \Omega_i$ son elementos del vector del lado derecho. La ec.(4.36) puede finalmente ser escrita como:

$$\Lambda_i C_{i-1}^{j+1} + \Gamma_i C_i^{j+1} + \Psi_i C_{i+1}^{j+1} = -C_i^j + \Omega_i \quad (4.37)$$

Región 3, en la superficie de la partícula: $R = 1$, $i = n$ En este caso se tiene que para discretizar la ec.(4.15)

$$\frac{\partial C_p}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 C_p}{\partial R^2} + \frac{2\partial C_p}{R\partial R} - S(c_o C_p - c_o C_p \phi - K_d \phi)$$

se hace uso de la aproximación por diferencias finitas de la segunda derivada:

$$\left(\frac{\partial^2 C}{\partial R^2}\right)_n^{j+1} = \frac{2}{\Delta R^2} (C_{n-1}^{j+1} - C_n^{j+1}) + \frac{2\Delta R}{\Delta R^2} \left(\frac{\partial C}{\partial R}\right)_n^{j+1} \quad (4.38)$$

y de la condición de frontera dada por la ec.(4.19). La discretización de ésta

condición de frontera al tiempo $j + 1$ da por resultado:

$$\frac{C_{n+1}^{j+1} - C_{n-1}^{j+1}}{2\Delta R} = \frac{k_f r_o}{D\varepsilon_p} (C_{n+1}^{j+1} - C_n^{j+1})$$

por lo que:

$$\left(\frac{\partial C}{\partial R}\right)_n^{j+1} = \frac{k_f r_o}{D\varepsilon_p} (C_{n+1}^{j+1} - C_n^{j+1}) \quad (4.39)$$

sustituyendo la ec.(4.39) en (4.38) se obtiene la expresión final para la segunda derivada

$$\left(\frac{\partial^2 C}{\partial R^2}\right)_n^{j+1} = \frac{2}{\Delta R^2} (C_{n-1}^{j+1} - C_n^{j+1}) + \frac{2\Delta R}{\Delta R^2} \left[\frac{k_f r_o}{D\varepsilon_p} (C_{n+1}^{j+1} - C_n^{j+1}) \right] \quad (4.40)$$

Sustituyendo las ecs.(4.39 y 4.40) en la ec.(4.15), se tiene:

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial C}{\partial \tau}\right)_n^{j+1} &= \frac{2}{\Delta R^2} \left[\Delta R \left[\frac{k_f r_o}{D\varepsilon_p} (C_{n+1}^{j+1} - C_n^{j+1}) \right] \right] \\ &+ \frac{2}{R} \left[\frac{k_f r_o}{D\varepsilon_p} (C_{n+1}^{j+1} - C_n^{j+1}) \right] \\ &- S (c_o C_n^{j+1} - c_o C_n^{j+1} \phi_n^j - K_d \phi_n^j) \end{aligned} \quad (4.41)$$

como el número de Sherwood N_{sh} está dado por:

$$N_{sh} = \frac{k_f r_o}{D\varepsilon_p}$$

y $R = (i - 1)\Delta R$, la ec.(4.41) se escribe como:

$$\begin{aligned}
\left(\frac{\partial C}{\partial \tau}\right)_n^{j+1} &= \frac{2}{\Delta R^2} [C_{n-1}^{j+1} - C_n^{j+1}] + \frac{2\Delta R}{\Delta R^2} N_{sh}(C_{n+1}^{j+1} - C_n^{j+1}) \\
&\quad + \frac{2\Delta R}{(i-1)\Delta R^2} N_{sh}(C_{n+1}^{j+1} - C_n^{j+1}) \\
&\quad - S(c_o C_n^{j+1} - c_o C_n^{j+1} \phi_n^j - K_d \phi_n^j)
\end{aligned}$$

factorizando:

$$\begin{aligned}
\left(\frac{\partial C}{\partial \tau}\right)_n^{j+1} &= \frac{1}{\Delta R^2} \left(2\Delta R N_{sh} + \frac{2\Delta R N_{sh}}{i-1}\right) C_{n+1}^{j+1} \\
&\quad + \frac{1}{\Delta R^2} \left[\left(-2 - 2\Delta R N_{sh} - \frac{2\Delta R N_{sh}}{i-1}\right) C_n^{j+1} + 2C_{n-1}^{j+1} \right] \\
&\quad - S(c_o C_n^{j+1} - c_o C_n^{j+1} \phi_n^j - K_d \phi_n^j)
\end{aligned}$$

entonces se tiene que:

$$\begin{aligned}
\left(\frac{\partial C}{\partial \tau}\right)_n^{j+1} &= \frac{1}{\Delta R^2} \left[\left(1 + \frac{1}{i-1}\right) 2\Delta R N_{sh} C_{n+1}^{j+1} \right] \\
&\quad + \frac{1}{\Delta R^2} \left[\left(-2 - \left(1 + \frac{1}{i-1}\right) 2\Delta R N_{sh}\right) C_n^{j+1} + 2C_{n-1}^{j+1} \right] \\
&\quad - S(c_o C_n^{j+1} - c_o C_n^{j+1} \phi_n^j - K_d \phi_n^j)
\end{aligned}$$

finalmente, en la superficie de la partícula $i = n$ luego entonces,

$$\begin{aligned}
\left(\frac{dC}{d\tau}\right)_n^{j+1} &= \frac{1}{\Delta R^2} \left[2C_{n-1}^{j+1} + \left(-2 - \left(\frac{n}{n-1}\right) 2\Delta R N_{sh}\right) C_n^{j+1} \right] \\
&\quad + \frac{1}{\Delta R^2} \left[\left(\frac{n}{n-1}\right) 2\Delta R N_{sh} C_{n+1}^{j+1} \right]
\end{aligned} \tag{4.42}$$

$$-S \left(c_o C_n^{j+1} - c_o C_n^{j+1} \phi_n^j - K_d \phi_n^j \right)$$

sustituyendo en la ecuación anterior la aproximación de la derivada temporal dada por la ec.(4.28), se tiene:

$$\begin{aligned} \frac{C_n^{j+1} - C_n^j}{\Delta\tau} &= \frac{1}{\Delta R^2} \left[2C_{n-1}^{j+1} + \left(-2 - \left(\frac{n}{n-1} \right) 2\Delta R N_{sh} \right) C_n^{j+1} \right] \\ &+ \frac{1}{\Delta R^2} \left[\left(\frac{n}{n-1} \right) 2\Delta R N_{sh} C_{n+1}^{j+1} \right] \\ &- S \left(c_o C_n^{j+1} - c_o C_n^{j+1} \phi_n^j - K_d \phi_n^j \right) \end{aligned} \quad (4.43)$$

despejando C_n^j y como $\lambda = \Delta\tau/\Delta R^2$, entonces:

$$\begin{aligned} -C_n^j - S\Delta\tau K_d \phi_n^j &= (2\lambda)C_{n-1}^{j+1} + 2\lambda\Delta R N_{sh} \left(\frac{n}{n-1} \right) C_{n+1}^{j+1} \\ &+ \left[-1 - 2\lambda \left(1 + \Delta R N_{sh} \left(\frac{n}{n-1} \right) \right) - S\Delta\tau c_o (1 - \phi_n^j) \right] C_n^{j+1} \end{aligned} \quad (4.44)$$

Los coeficientes de la ecuación en esta región se definen como:

$$\Lambda_n = 2\lambda$$

$$\Gamma_n = \left[-1 - 2\lambda \left(1 + \Delta R N_{sh} \left(\frac{i}{i-1} \right) \right) - S\Delta\tau c_o (1 - \phi_n^j) \right]$$

$$\Psi_n = 2\lambda\Delta R N_{sh} \left(\frac{i}{i-1} \right)$$

$$\Omega_n = -\Delta\tau S K_d \phi_n^j$$

Λ_n , Γ_n y Ψ_n son los coeficientes de los elementos de matriz C_{n-1}^{j+1} , C_n^{j+1} y C_{n+1}^{j+1} respectivamente y $-C_n^j + \Omega_n$ es el n -ésimo elemento del vector del lado derecho. La ec.(4.44) es válida para la superficie de la partícula, cuando $i = n$ y puede ser escrita como:

$$\Lambda_n C_{n-1}^{j+1} + \Gamma_n C_n^{j+1} + \Psi_n C_{n+1}^{j+1} = -C_n^j + \Omega_n \quad (4.45)$$

Región 4, en el seno del líquido: $R > 1$, $i = n+1$ En esta región, la ecuación que describe el cambio de la concentración con el tiempo en el seno del líquido es la ec.(4.16),

$$\frac{dC}{d\tau} = -\frac{3N_{sh}\varepsilon_p}{\varepsilon_b} (1 - \varepsilon_b) (C - C_p)$$

donde C es la concentración en el seno del líquido, esto es, en $i = n + 1$ y C_p es la concentración en el poro C_p en $i = n$. Por lo tanto para esta región se tiene:

$$\left(\frac{dC}{d\tau}\right)_{n+1} = -\frac{3N_{sh}\varepsilon_p}{\varepsilon_b} (1 - \varepsilon_b) (C_{n+1} - C_n) \quad (4.46)$$

sustituyendo la expresión de la derivada temporal al tiempo $j + 1$ dada por la ec.(4.28) cuando $i = n + 1$ se obtiene:

$$\frac{C_{n+1}^{j+1} - C_{n+1}^j}{\Delta\tau} = -\frac{3N_{sh}\varepsilon_p}{\varepsilon_b} (1 - \varepsilon_b) (C_{n+1}^{j+1} - C_n^{j+1})$$

despejando C_{n+1}^j se tiene:

$$-C_{n+1}^j = -\frac{3\Delta\tau N_{sh}\varepsilon_p}{\varepsilon_b} (1 - \varepsilon_b) (C_{n+1}^{j+1} - C_n^{j+1}) - C_{n+1}^{j+1}$$

entonces:

$$-C_{n+1}^j = \frac{3\Delta\tau N_{sh} \varepsilon_p}{\varepsilon_b} (1 - \varepsilon_b) C_n^{j+1} - \left(1 + \frac{3\Delta\tau N_{sh} \varepsilon_p}{\varepsilon_b} (1 - \varepsilon_b)\right) C_{n+1}^{j+1} \quad (4.47)$$

La ec.(4.47) es válida en el seno del líquido. En esta región se definen los coeficientes siguientes:

$$\Lambda_{n+1} = \frac{3\Delta\tau N_{sh} \varepsilon_p}{\varepsilon_b} (1 - \varepsilon_b)$$

$$\Gamma_{n+1} = - \left(1 + \frac{3\Delta\tau N_{sh} \varepsilon_p}{\varepsilon_b} (1 - \varepsilon_b)\right)$$

$$\Psi_{n+1} = 0$$

$$\Omega_{n+1} = 0$$

donde: Λ_{n+1} y Γ_{n+1} son los coeficientes de C_n^{j+1} y C_{n+1}^{j+1} respectivamente. Finalmente la ec.(4.47) puede ser escrita como:

$$\Lambda_{n+1} C_n^{j+1} + \Gamma_{n+1} C_{n+1}^{j+1} = -C_{n+1}^j + \Omega_{n+1} \quad (4.48)$$

Sistema de ecuaciones lineales

Las ecs.(4.31, 4.37, 4.45 y 4.48) producen una matriz tridiagonal correspondiente al sistema de ecuaciones para el esquema de la malla presentado en la discretización implícita. El primer renglón del sistema corresponde al caso cuando $i = 1$, y se obtiene de la ec.(4.31). El segundo renglón $i = 2$ y hasta $i = (n - 1)$ (antepenúltimo renglón del sistema) se obtienen con la ec.(4.37). En la obtención del penúltimo renglón $i = n$

se utiliza la ec.(4.45) y el último renglón del sistema corresponde al seno del líquido, cuando $i = (n + 1)$ y está dado por la ec.(4.48). Los coeficientes Λ_i corresponden a los coeficientes de la diagonal inferior de la matriz tridiagonal, Γ_i a los coeficientes de la diagonal principal y Ψ_i son los coeficientes de la diagonal superior. El sistema de ecuaciones lineales generadas por el proceso de discretización en la malla: $i = 1, 2, \dots, (n + 1)$ es:

$$\begin{bmatrix} \Gamma_1 & \Psi_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \Lambda_2 & \Gamma_2 & \Psi_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \Lambda_3 & \Gamma_3 & \Psi_3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \Lambda_4 & \Gamma_4 & \Psi_4 & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \Lambda_{n-1} & \Gamma_{n-1} & \Psi_{n-1} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \Lambda_n & \Gamma_n & \Psi_n \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \Lambda_{n+1} & \Gamma_{n+1} \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} C_1^{j+1} \\ C_2^{j+1} \\ C_3^{j+1} \\ C_4^{j+1} \\ \vdots \\ C_{n-1}^{j+1} \\ C_n^{j+1} \\ C_{n+1}^{j+1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -C_1^j + \Omega_1 \\ -C_2^j + \Omega_2 \\ -C_3^j + \Omega_3 \\ -C_4^j + \Omega_4 \\ \vdots \\ -C_{n-1}^j + \Omega_{n-1} \\ -C_n^j + \Omega_n \\ -C_{n+1}^j \end{bmatrix} \quad (4.49)$$

4.2.3 Solución con NUMOL del modelo de adsorción por afinidad en un tanque agitado

Para expresar el modelo de adsorción por afinidad en un tanque agitado en forma finita utilizando el método NUMOL, deben discretizarse las derivadas espaciales de primero y segundo orden que aparecen en la ec.(4.15).

La aproximación de ecuaciones diferenciales parciales, por diferencias finitas de la variable espacial, a partir de series de Taylor, sugiere que son posibles muchas aproximaciones dependiendo del número de puntos de la malla que se usen para hacer la aproximación y de la forma de obtención de las derivadas de orden superior. La aproximación de cuarto orden para la segunda derivada calculada ésta directamente de la variable dependiente y utilizado cinco puntos de malla, ha probado ser una aproximación robusta en el método numérico de líneas (NUMOL). Este método tiene la ventaja de incluir los tres tipos de condiciones a la frontera: Dirichlet, Newmann y mixto [19]. En este trabajo se utiliza la aproximación de cuarto orden y cinco puntos de la malla

en el cálculo de las derivadas espaciales, para utilizarlas en la solución de la ec.(4.15) del modelo que describe el cambio de la concentración de soluto en el líquido del poro.

Discretización de cuarto orden para la primera derivada

Cuando se utiliza una aproximación de cuarto orden y cinco puntos de malla, la discretización de la primera derivada toma diferentes formas dependiendo del punto de la malla para el cual se lleve a cabo la aproximación. Para los puntos interiores, $3 \leq i \leq n - 2$ la aproximación es de diferencia central dado que los valores de $C(x)$ están localizados simétricamente alrededor de $C(x_i)$. En los puntos x_1 , x_2 , x_{n-1} , y x_n , no es posible utilizar una aproximación por diferencia central. En estos casos se utilizaran únicamente los términos de la serie de Taylor que corresponden a puntos localizados en la malla. Haciendo en cada caso las expansiones de Taylor correspondientes se tienen las siguientes fórmulas de aproximación de cuarto orden para la primera derivada espacial (Apéndice A).

Fórmula discretizada de dC/dx para los puntos x_i , con: $3 \leq i \leq n - 2$

$$\frac{dC(x_i)}{dx} = \frac{1}{4!\Delta x} \left[\begin{array}{c} 2C(x_{i-2}) - 16C(x_{i-1}) + 0C(x_i) + \\ 16C(x_{i+1}) - 2C(x_{i+2}) \end{array} \right] + O(\Delta x)^4 \quad (4.50)$$

Fórmula discretizada de dC/dx para el punto x_1 : $i = 1$

$$\frac{dC(x_1)}{dx} = \frac{1}{4!\Delta x} \left[\begin{array}{c} -50C(x_1) + 96C(x_2) - 72C(x_3) + \\ 32C(x_4) - 6C(x_5) \end{array} \right] + O(\Delta x)^4 \quad (4.51)$$

Fórmula discretizada de dC/dx para el punto x_i con $i = 2$

$$\frac{dC(x_2)}{dx} = \frac{1}{4!\Delta x} \left[\begin{array}{c} -6C(x_1) - 20C(x_2) + 36C(x_3) \\ -12C(x_4) + 2C(x_5) \end{array} \right] + O(\Delta x)^4 \quad (4.52)$$

$$O(\Delta x)^4$$

Fórmula discretizada de dC/dx para el punto x_i , con: $i = n - 1$

$$\frac{dC(x_{n-1})}{dx} = \frac{1}{4!\Delta x} \left[\begin{array}{c} -2C(x_{n-4}) + 12C(x_{n-3}) - 36C(x_{n-2}) \\ +20C(x_{n-1}) + 6C(x_n) \end{array} \right] + O(\Delta x)^4 \quad (4.53)$$

Fórmula discretizada de dC/dx para el punto x_i , con: $i = n$

$$\frac{dC(x_n)}{dx} = \frac{1}{4!\Delta x} \left[\begin{array}{c} 6C(x_{n-4}) - 32C(x_{n-3}) + 72C(x_{n-2}) - \\ 96C(x_{n-1}) + 50C(x_n) \end{array} \right] + O(\Delta x)^4 \quad (4.54)$$

Ecuación matricial para dC/dx Las ecs.(4.51, 4.52, 4.50, 4.53 y 4.54) se pueden escribir en notación matricial de la siguiente forma:

$$\frac{dC}{dx} = \frac{1}{4!} \begin{bmatrix} -50 & 96 & -72 & 32 & -6 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ -6 & -20 & 36 & -12 & 2 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 2 & -16 & 0 & 16 & -2 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & & & & \\ 0 & \dots & 2 & -16 & 0 & 16 & -2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & & & & \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 2 & -16 & 0 & 16 & -2 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -2 & 12 & -36 & 20 & 6 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 6 & -32 & 72 & -96 & 50 \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} C(x_1) \\ C(x_2) \\ C(x_3) \\ \vdots \\ \dots \\ Q(x_i) \\ \vdots \\ C(x_{n-2}) \\ C(x_{n-1}) \\ C(x_n) \end{bmatrix} + O(\Delta x)^4 \quad (4.55)$$

En la matriz de coeficientes o matriz de diferenciación, la suma de coeficientes en cualquiera de los renglones es cero y es una matriz antisimétrica debido a que los coeficientes que están sobre una línea recta que pase a través del elemento central tienen la misma magnitud pero diferente signo a cada lado del elemento central. Esta última propiedad se presenta para derivadas impares. En el caso de derivadas pares la matriz

es simétrica, esto es; líneas rectas a través del elemento central conectan elementos de la misma magnitud y signo.

Discretización de cuarto orden para la segunda derivada

El procedimiento para calcular las fórmulas de aproximación de cuarto orden utilizando cinco puntos de malla para la segunda derivada, a partir de la variable dependiente es exactamente el mismo que para la obtención de la primera derivada. En este caso, como el interés es la aproximación de cuarto orden para la segunda derivada se requiere que la serie contenga hasta la derivada de orden seis.

Fórmula para $d^2C(x_i)/dx^2$ en puntos interiores de la malla x_i , con: $3 \leq i \leq (n - 2)$.

$$\frac{d^2C(x_i)}{dx^2} = \frac{1}{4!\Delta x^2} \left[\begin{array}{c} -2C(x_{i-2}) + 32C(x_{i-1}) - 60C(x_i) + \\ 32C(x_{i+1}) - 2C(x_{i+2}) \end{array} \right] + O(\Delta x)^4 \quad (4.56)$$

Fórmula para $d^2C(x_2)/dx^2$

$$\frac{d^2C(x_2)}{dx^2} = \frac{1}{4!\Delta x^2} \left[\begin{array}{c} 20C(x_1) - 30C(x_2) - 8C(x_3) + \\ 28C(x_4) - 12C(x_5) + 2C(x_6) \end{array} \right] + O(\Delta x)^4 \quad (4.57)$$

Fórmula para $d^2C(x_{n-1})/dx^2$

$$\frac{d^2C(x_{n-1})}{dx^2} = \frac{1}{4!\Delta x^2} \left[\begin{array}{c} 20C(x_n) - 30C(x_{n-1}) - 8C(x_{n-2}) + \\ 28C(x_{n-3}) - 12C(x_{n-4}) + 2C(x_{n-5}) \end{array} \right] + O(\Delta x)^4 \quad (4.58)$$

Fórmula para $d^2C(x_1)/dx^2$ con $dC(x_1)/dx$ incluida como condición de frontera

$$\frac{d^2C(x_1)}{dx^2} = \frac{1}{4!\Delta x^2} \begin{bmatrix} -\frac{415}{3}C(x_1) + 192C(x_2) \\ -72C(x_3) + \frac{64}{3}C(x_4) \\ -3C(x_5) - 100\left(\frac{dC(x_1)}{dx}\right)\Delta x \end{bmatrix} + O(\Delta x)^4 \quad (4.59)$$

Fórmula para $d^2C(x_n)/dx^2$ con $dC(x_n)/dx$ incluida como condición de frontera

$$\frac{d^2C(x_n)}{dx^2} = \frac{1}{4!\Delta x^2} \begin{bmatrix} -\frac{413}{3}C(x_n) + 192C(x_{n-1}) \\ -72C(x_{n-2}) + \frac{64}{3}C(x_{n-3}) \\ -3C(x_{n-4}) + 100\left(\frac{dC(x_n)}{dx}\right)\Delta x \end{bmatrix} + O(\Delta x)^4 \quad (4.60)$$

Las ecs.(4.59 y 4.60) pueden ser usadas para calcular $d^2C(x_i)/dx^2$ en los puntos extremos de la malla, esto es, en $x_i = 1$ y $x_i = n$, con condiciones a la frontera de Newmann puesto que las ecuaciones incluyen la derivada $dC(x_i)/dx$ en los puntos $x_i = 1$ y $x_i = n$.

Ecuación matricial para d^2C/dx^2 con condiciones a la frontera de Newman

Las aproximaciones de la derivada en todos los puntos de la malla con condiciones a la frontera tipo Newman, ecs.(4.59, 4.57, 4.56, 4.58 y 4.60), forman un sistema de ecuaciones lineales que pueden ser expresados en forma matricial como:

$$\frac{d^2C}{dx^2} = \frac{1}{4!} \begin{bmatrix} -\frac{415}{3} & 192 & -72 & \frac{64}{3} & -3 & 0 & 0 & \dots & 0 & 100 & 0 \\ 20 & -30 & -8 & 28 & -12 & 2 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ -2 & 32 & -60 & 32 & -2 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & -2 & 32 & -60 & 32 & -2 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & 0 & -2 & 32 & -60 & 32 & -2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \dots & 2 & -12 & 28 & -8 & -30 & 20 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \dots & 0 & -3 & \frac{64}{3} & -72 & 192 & -\frac{415}{3} & 0 & 100 \end{bmatrix} \times \quad (4.61)$$

$$\begin{bmatrix} C(x_1) \\ C(x_2) \\ C(x_3) \\ \vdots \\ C(x_i) \\ \vdots \\ C(x_{n-2}) \\ C(x_{n-1}) \\ C(x_n) \\ \frac{dC(x_1)}{dx} \Delta x \\ \frac{dC(x_n)}{dx} \Delta x \end{bmatrix} + O(\Delta x)^4$$

Ecuaciones de balance de masa en su forma finita

Para expresar el modelo de adsorción por afinidad en un tanque agitado en forma finita utilizando el método NUMOL, deben discretizarse las derivadas espaciales de primero y segundo orden que aparecen en la ec.(4.15), utilizando la ecuaciones matriciales (4.55) y (4.61), respectivamente. Al igual que para el método global implícito, la malla se divide en cuatro regiones en función de la cordenada radial R o posición i , de la siguiente forma:

- Región 1, el centro de la partícula: $R = 0, \quad i = 1$
- Región 2, interior de la partícula: $0 < R < 1, \quad i = 2, \dots, n - 1$
- Región 3, en la superficie de la partícula: $R = 1, \quad i = n$
- Región 4, en el seno del líquido: $R > 1, \quad i = n + 1$

Región 1, el centro de la partícula: $R = 0$, $i = 1$. En esta región la ec.(4.15) dada por:

$$\frac{\partial C_p}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 C_p}{\partial R^2} + \frac{2\partial C_p}{R\partial R} - S(c_o C_p - c_o C_p \phi - K_d \phi)$$

está sujeta a la condición frontera de Newmann dada por la ec.(4.18):

$$\text{en } R = 0, \quad \frac{\partial C_p}{\partial R} = 0$$

dado que $R = (i - 1)\Delta R$, en $i = 1$ se tiene una indeterminación de la ec.(4.7), pues cuando $R = 0$, $i = 1$. Además, como $\partial C/\partial R = 0$, se tiene $0/0$. Para resolver la indeterminación en este punto se hace uso de la regla de L'Hospital y se tiene que:

$$\lim_{R \rightarrow 0} \frac{2}{R} \frac{\partial C_p}{\partial R} = \lim_{R \rightarrow 0} \frac{2}{1} \frac{\partial^2 C_p}{\partial R^2} = 2 \frac{\partial^2 C_p}{\partial R^2}$$

por lo tanto aplicando este resultado a la ec.(4.15) se tiene que:

$$\frac{\partial C_p}{\partial \tau} = 3 \frac{\partial^2 C_p}{\partial R^2} - S(c_o C_p - c_o C_p \phi - K_d \phi) \quad (4.62)$$

ahora, sustituyendo en la ec.(4.62) la segunda derivada espacial discretizada dada por la ec.(4.59) (es el caso para cuando $i = 1$ o $R = 0$), se tiene:

$$\frac{\partial C(x_1)}{\partial \tau} = 3 \left[\frac{1}{4!\Delta x^2} \left(\begin{array}{l} -\frac{415}{3}C(x_1) + 192C(x_2) - 72C(x_3) + \\ \frac{64}{3}C(x_4) - 3C(x_5) - 100 \left(\frac{dC(x_1)}{dx} \right) \Delta x \end{array} \right) \right. \quad (4.63) \\ \left. - S(c_o C(x_1) - c_o C(x_1) \phi_1 - K_d \phi_1) \right]$$

donde, por condición de frontera:

$$\frac{dC(x_1)}{dx} = 0$$

en las aproximaciones de las derivadas el orden de error $O(\Delta x)^4$ se considera despreciable. La ec.(4.63) proporciona el cambio de la concentración con el tiempo en el centro de la partícula de adsorbente.

Región 2, interior de la partícula: $0 < R < 1$, $i = 2, \dots, n - 1$. Para esta región del interior de la malla o de la partícula, se tienen tres casos: $i = 2$, $3 \leq i \leq n - 2$, e $i = n - 1$. Cada uno de ellos produce una expresión distinta para $\partial C / \partial \tau$, que es necesario obtener en cada caso.

Caso 1: $i = 2$. En este caso, en la ec.(4.15):

$$\frac{\partial C_p}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 C_p}{\partial R^2} + \frac{2\partial C_p}{R\partial R} - S(c_o C_p - c_o C_p \phi - K_d \phi)$$

se sustituyen las expresiones dadas por las fórmulas de aproximación de cuarto orden correspondientes a la primera y segunda derivada para el punto x_2 , mismas que están dadas por la ec.(4.52), dada por:

$$\frac{dC(x_2)}{dx} = \frac{1}{4!\Delta x} \left[\begin{array}{c} -6C(x_1) - 20C(x_2) + 36C(x_3) - \\ 12C(x_4) + 2C(x_5) \end{array} \right] + O(\Delta x)^4$$

y la ec.(4.57), dada por:

$$\frac{d^2C(x_2)}{dx^2} = \frac{1}{4!\Delta x^2} \left[\begin{array}{l} 20C(x_1) - 30C(x_2) - 8C(x_3) + \\ 28C(x_4) - 12C(x_5) + 2C(x_6) \end{array} \right] + O(\Delta x)^4$$

por lo tanto, para $i = 2$, la ec.(4.15), puede ser escrita como:

$$\begin{aligned} \frac{\partial C(x_2)}{\partial \tau} &= \frac{1}{4!\Delta x^2} \left[\begin{array}{l} 20C(x_1) - 30C(x_2) - 8C(x_3) + \\ 28C(x_4) - 12C(x_5) + 2C(x_6) \end{array} \right] & (4.64) \\ &+ \frac{2}{(i-1)\Delta x} \frac{1}{4!\Delta x} \left[\begin{array}{l} -6C(x_1) - 20C(x_2) + 36C(x_3) - \\ 12C(x_4) + 2C(x_5) \end{array} \right] \\ &- S(c_o C(x_2) - c_o C(x_2)\phi_2 - K_d \phi_2) \end{aligned}$$

Caso 2: $3 \leq i \leq n - 2$ En este caso, se sustituyen en la ec.(4.15):

$$\frac{\partial C_p}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 C_p}{\partial R^2} + \frac{2\partial C_p}{R\partial R} - S(c_o C_p - c_o C_p \phi - K_d \phi)$$

las expresiones para las fórmulas de aproximación de cuarto orden correspondientes a la primera y segunda derivada para el punto x_i , con $3 \leq i \leq n - 2$, mismas que están dadas por la ec.(4.50):

$$\frac{dC(x_i)}{dx} = \frac{1}{4!\Delta x} \left[\begin{array}{l} 2C(x_{i-2}) - 16C(x_{i-1}) + 0C(x_i) + \\ 16C(x_{i+1}) - 2C(x_{i+2}) \end{array} \right] + O(\Delta x)^4$$

y la ec.(4.56):

$$\frac{d^2C(x_i)}{dx^2} = \frac{1}{4!\Delta x^2} \left[\begin{array}{c} -2C(x_{i-2}) + 32C(x_{i-1}) - 60C(x_i) + \\ 32C(x_{i+1}) - 2C(x_{i+2}) \end{array} \right] + O(\Delta x)^4$$

finalmente, la ecuación para el cambio de la concentración con el tiempo en el líquido del poro de la partícula está dado por:

$$\begin{aligned} \frac{\partial C(x_i)}{\partial \tau} = & \frac{1}{4!\Delta x^2} \left[\begin{array}{c} -2C(x_{i-2}) + 32C(x_{i-1}) - 60C(x_i) + \\ 32C(x_{i+1}) - 2C(x_{i+2}) \end{array} \right] + \\ & \frac{2}{(i-1)\Delta x} \frac{1}{4!\Delta x} \left[\begin{array}{c} 2C(x_{i-2}) - 16C(x_{i-1}) + 0C(x_i) + \\ 16C(x_{i+1}) - 2C(x_{i+2}) \end{array} \right] - \\ & S(c_oC(x_i) - c_oC(x_i)\phi_i - K_d\phi_i) \end{aligned} \quad (4.65)$$

Caso 3: $i = n - 1$ En este caso, se sustituyen en la ec.(4.15):

$$\frac{\partial C_p}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 C_p}{\partial R^2} + \frac{2\partial C_p}{R\partial R} - S(c_oC_p - c_oC_p\phi - K_d\phi)$$

las expresiones dadas por las fórmulas de aproximación de cuarto orden correspondientes a la primera y segunda derivada para el punto x_{n-1} , mismas que están dadas por la ec.(4.53),

$$\frac{dC(x_{n-1})}{dx} = \frac{1}{4!\Delta x} \left[\begin{array}{c} -2C(x_{n-4}) + 12C(x_{n-3}) - 36C(x_{n-2}) + \\ 20C(x_{n-1}) + 6C(x_n) \end{array} \right] + O(\Delta x)^4$$

y la ec.(4.58):

$$\frac{d^2 C(x_{n-1})}{dx^2} = \frac{1}{4!\Delta x^2} \left[\begin{array}{l} 20C(x_n) - 30C(x_{n-1}) - 8C(x_{n-2}) + \\ 28C(x_{n-3}) - 12C(x_{n-4}) + 2C(x_{n-5}) \end{array} \right] + O(\Delta x)^4$$

De tal manera que finalmente se tiene:

$$\begin{aligned} \frac{\partial C(x_{n-1})}{\partial \tau} &= \frac{1}{4!\Delta x^2} \left[\begin{array}{l} 20C(x_n) - 30C(x_{n-1}) - 8C(x_{n-2}) + \\ 28C(x_{n-3}) - 12C(x_{n-4}) + 2C(x_{n-5}) \end{array} \right] + \quad (4.66) \\ &\frac{2}{(i-1)} \frac{1}{4!\Delta x^2} \left[\begin{array}{l} -2C(x_{n-4}) + 12C(x_{n-3}) - 36C(x_{n-2}) + \\ 20C(x_{n-1}) + 6C(x_n) \end{array} \right] - \\ &S(c_o C(x_{n-1}) - c_o C(x_{n-1})\phi_{n-1} - K_d \phi_{n-1}) \end{aligned}$$

Región 3, en la superficie de la partícula: $R = 1$, $i = n$ En esta región se tiene que considerar la condición frontera dada por la ec.(4.19),

$$\left. \frac{\partial C_p}{\partial R} \right|_{R=1} = \frac{k_f r_o}{D\varepsilon_p} (C - C_p)$$

y las ecuaciones correspondientes a la primera y segunda derivada en el punto x_n , dadas por la ec.(4.54):

$$\frac{dC(x_n)}{dx} = \frac{1}{4!\Delta x} \left[\begin{array}{l} 6C(x_{n-4}) - 32C(x_{n-3}) + 72C(x_{n-2}) - \\ 96C(x_{n-1}) + 50C(x_n) \end{array} \right] + O(\Delta x)^4$$

y por la ec.(4.60),

$$\frac{d^2 C(x_n)}{dx^2} = \frac{1}{4! \Delta x^2} \left[\begin{aligned} &-\frac{413}{3} C(x_n) + 192 C(x_{n-1}) - 72 C(x_{n-2}) + \\ &\frac{64}{3} C(x_{n-3}) - 3 C(x_{n-4}) + 100 \left(\frac{dC(x_n)}{dx} \right) \Delta x \end{aligned} \right] + O(\Delta x)^4$$

las ecs.(4.19, 4.54 y 4.60), se sustituyen en la ec.(4.15):

$$\frac{\partial C_p}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 C_p}{\partial R^2} + \frac{2 \partial C_p}{R \partial R} - S(c_o C_p - c_o C_p \phi - K_d \phi)$$

y la expresión final que se obtiene es:

$$\begin{aligned} \frac{\partial C(x_n)}{\partial \tau} = & \frac{1}{4! \Delta x^2} \left[\begin{aligned} &-\frac{413}{3} C(x_n) + 192 C(x_{n-1}) - 72 C(x_{n-2}) \\ &+ \frac{64}{3} C(x_{n-3}) - 3 C(x_{n-4}) \\ &+ 100 \left(\frac{dC(x_n)}{dx} \right) \Delta x \end{aligned} \right] + \\ & \frac{2}{(i-1) \Delta x} \frac{k_f r_o}{D \varepsilon_p} (C_{n+1} - C_n) - S(c_o C(x_n) - c_o C(x_n) \phi_n - K_d \phi_n) \end{aligned} \quad (4.67)$$

en este caso,

$$\frac{dC(x_n)}{dx} = \left. \frac{\partial C_p}{\partial R} \right|_{R=1} = \frac{k_f r_o}{D \varepsilon_p} (C_{n+1} - C_n) \quad (4.68)$$

Región 4, en el seno del líquido: $R > 1$, $i = n+1$ En esta región, la ecuación diferencial ordinaria que permite conocer el cambio en la concentración de soluto en el seno del líquido está dada por la ecuación de balance adimensionalizada (4.16),

$$\frac{dC}{d\tau} = - \frac{3 N_{sh} \varepsilon_p}{\varepsilon_b} (1 - \varepsilon_b) (C - C_p)$$

donde N_{sh} es el número de Sherwood dado por:

$$N_{sh} = \frac{k_f r_o}{D\varepsilon_p}$$

C y C_p están medidas en el seno del líquido y en la superficie del poro respectivamente, por lo tanto la ecuación de balance en el seno del líquido puede ser escrita como:

$$\frac{dC(x_{n+1})}{d\tau} = - \frac{3N_{sh} \varepsilon_p}{\varepsilon_b} (1 - \varepsilon_b) [C(x_{n+1}) - C(x_n)] \quad (4.69)$$

La solución de las ecs.(4.63, 4.64, 4.65, 4.66, 4.67 y 4.69), se realiza utilizando un programa de computadora en lenguaje Fortran.

4.2.4 Solución analítica para el modelo simplificado de la adsorción en un tanque

Cuando se considera el modelo de resistencias agrupadas, entonces las velocidades k_1 y k_{-1} representan además de las velocidades de adsorción y desorción, las contribuciones de las demás resistencias a la transferencia de masa y el proceso de adsorción por afinidad se describe simplemente por la expresión de Lagmuir:

$$\frac{\partial q}{\partial t} = k_1 c (q_m - q) - k_{-1} q$$

La solución analítica de este modelo es la siguiente [22]:

$$c = c_o - \frac{1 - \varepsilon_b}{\varepsilon_b} \left[\frac{(b + a) \left(1 - \exp \left\{ -\frac{2a(1 - \varepsilon_b)}{\varepsilon_b} k_1 t \right\} \right)}{\left(\frac{b + a}{b - a} \right) - \exp \left\{ -\frac{2a(1 - \varepsilon_b)}{\varepsilon_b} k_1 t \right\}} \right] \quad (4.70)$$

donde:

$$a^2 = b^2 - \left[\frac{c_o \varepsilon_b}{(1 - \varepsilon_b)} \right] q_m \quad y \quad b = \frac{1}{2} \left[\frac{c_o \varepsilon_b}{(1 - \varepsilon_b)} + q_m + \frac{K_d \varepsilon_b}{(1 - \varepsilon_b)} \right]$$

4.3 Adsorción en un lecho empacado

4.3.1 Modelo físico

El proceso de la adsorción por afinidad en una columna se puede describir mediante el modelo físico presentado en la Figura 4.3. Se tiene una columna empacada con partículas de porosidad ε_p , la cual se alimenta de manera continua con una solución proteica de concentración c_o . La solución fluye a un flujo F a través de la columna en flujo tapón y con una velocidad superficial v . La columna tiene una longitud L y un área transversal A . Las partículas son esféricas y de radio r_o . Inicialmente, la columna se encuentra libre de soluto y para un tiempo $t > 0$, la concentración de soluto en el seno del líquido es $c(z, t)$, en el líquido al interior del poro es $c_p(r, z, t)$ y la concentración de soluto en el adsorbente está dada por $q(r, z, t)$.

La descripción del proceso de adsorción por afinidad se realiza mediante un balance de masa en la fase líquida, un balance de masa en el líquido al interior del poro y una cinética de adsorción.

4.3.2 Modelo matemático del lecho empacado

El proceso de adsorción por afinidad en un sistema de columna puede ser descrito mediante un balance de soluto en el líquido al interior de la columna, un balance de soluto en la partícula, una expresión cinética de la adsorción en la superficie y las condiciones iniciales y de frontera.

Balance en la fase líquida

El balance de masa en la fase líquida en un elemento de volumen del sistema se puede escribir como:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D_{ax} \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} - v \frac{\partial c}{\partial z} - \frac{R_i}{\varepsilon} \quad (4.71)$$

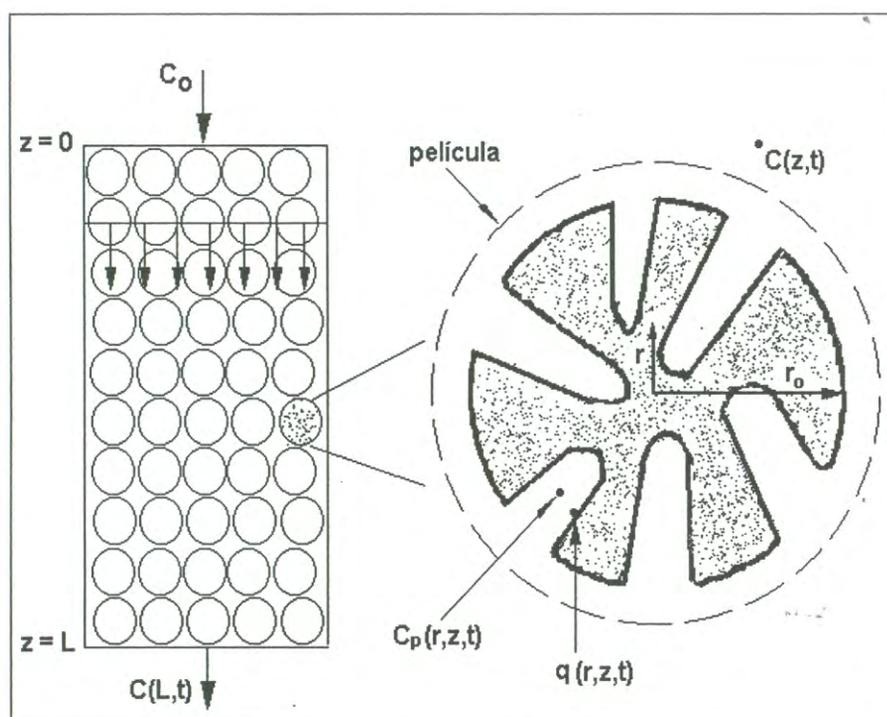


Figura 4-3: Modelo físico de la columna de afinidad.

donde: D_{ax} es el coeficiente de dispersión axial, ε es el volumen del líquido en la columna o porosidad del lecho, ν es la velocidad intersticial y está dada por: $\nu = v/\varepsilon$ (velocidad superficial/porosidad del lecho). R_i , es la velocidad de adsorción de soluto de todas las partículas en el lecho, se calcula considerando la relación superficie/volumen de la partícula, la fracción de adsorbente y el cambio de concentración en el líquido del poro en la superficie de la partícula.

La velocidad de adsorción está dada por:

$$R_i = \frac{3}{r_o} (1 - \varepsilon) D_{ef} \left. \frac{\partial c_p}{\partial r} \right|_{r=r_o} \quad (4.72)$$

donde: $(1 - \varepsilon)$, denota el volumen de adsorbente por volumen total de lecho y D_{ef} la difusividad efectiva en la partícula. Sustituyendo la ec.(4.72) en la ec.(4.71) se tiene:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D_{ax} \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} - \nu \frac{\partial c}{\partial z} - \left(\frac{3}{r_o} \frac{(1 - \varepsilon)}{\varepsilon} D_{ef} \left. \frac{\partial c_p}{\partial r} \right|_{r=r_o} \right) \quad (4.73)$$

Balance de masa en el líquido al interior del poro

El balance de masa en el líquido dentro del poro de la partícula, se lleva a cabo en un diferencial de volumen del lecho y se representa en forma similar que en el tanque agitado como:

$$\varepsilon_p \frac{\partial c_p}{\partial t} = D_{ef} \left(\frac{\partial^2 c_p}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial c_p}{\partial r} \right) - (1 - \varepsilon_p) \frac{\partial q}{\partial t} \quad (4.74)$$

La ec.(4.74) está sujeta a las condiciones de frontera:

$$\text{en } r = r_o, \quad \frac{\partial c_p}{\partial r} = \frac{k_f}{D_{ef}} (c - c_p) \quad (4.75)$$

$$\text{en } r = 0, \quad \frac{\partial c_p}{\partial r} = 0 \quad (4.76)$$

Sustituyendo la condición de frontera dada por la ec.(4.75), en la ec.(4.73) se tiene

que la ecuación de balance de masa en la fase líquida del lecho puede ser escrita como:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D_{ax} \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} - v \frac{\partial c}{\partial z} - \frac{3 k_f (1 - \varepsilon)}{r_o \varepsilon} (c - c_p) \Big|_{r=r_o} \quad (4.77)$$

Cinética de la adsorción

El modelo para la cinética de adsorción por afinidad es el modelo de Langmuir,

$$\frac{\partial q}{\partial t} = k_1 c_p (q_m - q) - k_{-1} q \quad (4.78)$$

establece cómo cambia la concentración de soluto en el adsorbente en función del tiempo. En esta ecuación:

k_1 : es la velocidad específica de adsorción [$m^3/mol - s$]

k_{-1} : es la velocidad específica de desorción [s^{-1}]

q_m : es la capacidad máxima del adsorbente [$mol/m^3 ads. sólido$]

q : concentración de soluto en el adsorbente [$mol/m^3 ads. sólido$]

Condiciones iniciales y de frontera del sistema

Al inicio de la operación al interior de la columna, las fases líquida y sólida se encuentran libres de soluto, y las condiciones iniciales se pueden expresar como:

$$\text{en } t = 0 \quad c = 0 \quad \text{para } 0 \leq z \leq L \quad (4.79)$$

$$\text{en } t = 0 \quad c_p = 0 \quad \text{para } 0 \leq z \leq L \quad (4.80)$$

$$\text{en } t = 0 \quad q = 0 \quad \text{para } 0 \leq r \leq r_o \quad (4.81)$$

Las condiciones de frontera son las de Danckwerts, que establecen que en cualquier tiempo a la entrada de la columna existe entrada de soluto por dispersión, esto es:

$$\text{en } z = 0 \quad \varepsilon \nu c_o = \varepsilon \nu c - \varepsilon D_{ax} \frac{\partial c}{\partial z} \quad \text{para } t > 0 \quad (4.82)$$

y que a la salida de la columna no existe dispersión

$$\text{en } z = L \quad \frac{\partial c}{\partial z} = 0 \quad \text{para } t > 0 \quad (4.83)$$

Las condiciones para la partícula, mismas que establecen el cambio de la concentración en la superficie de la partícula adsorbente ec.(4.75), y el cambio de la concentración en el centro de la misma, ec.(4.76)

$$\text{en } r = r_o, \quad \frac{\partial c_p}{\partial r} = \frac{k_f}{D_{ef}} (c - c_p)$$

$$\text{en } r = 0, \quad \frac{\partial c_p}{\partial r} = 0$$

Las ecs.(4.77, 4.74 y 4.78), las condiciones iniciales, ecs.(4.79, 4.80 y 4.81) y las condiciones frontera, ecs.(4.75, 4.76, 4.82 y 4.83) constituyen el modelo para la adsorción por afinidad de un soluto en un lecho empacado con partículas esféricas microporosas.

4.3.3 Adimensionalización del modelo

Para adimensionalizar las ecuaciones de balance y las condiciones de frontera, se consideran las siguientes variables:

$$C = \frac{c}{c_o}, \quad C_p = \frac{c_p}{c_o} \quad (4.84)$$

$$R = \frac{r}{r_o} \quad (4.85)$$

$$T = \frac{\nu t}{L} \quad (4.86)$$

$$\tau = \frac{D_{ef} t}{r_o^2} \quad (4.87)$$

$$\phi = \frac{q}{q_m} \quad (4.88)$$

$$Z = \frac{z}{L} \quad (4.89)$$

Las ecuaciones de balance correspondientes son:

$$\frac{\partial C}{\partial T} = \frac{1}{P_e} \frac{\partial^2 C}{\partial Z^2} - \frac{\partial C}{\partial Z} - \frac{3k_f L}{r_o \nu} \frac{(1 - \varepsilon)}{\varepsilon} (C - C_p) \Big|_{R=1} \quad (4.90)$$

donde:

P_e : es el número de Péclet

$$P_e = \frac{\nu L}{D_{ax}} \quad (4.91)$$

$$\frac{\partial C_p}{\partial \tau} = \frac{1}{\varepsilon_p} \left(\frac{\partial^2 C_p}{\partial R^2} + \frac{2\partial C_p}{R\partial R} \right) - S (c_o C_p - c_o C_p \phi - K_d \phi) \quad (4.92)$$

donde:

$$S = \frac{r_o^2 q_m k_1 (1 - \varepsilon_p)}{D_{ef} c_o \varepsilon_p}$$

La ecuación adimensionalizada para la cinética de adsorción está dada por:

$$\frac{\partial \phi}{\partial \tau} = \frac{r_o^2 k_1}{D_{ef}} (c_o C_p - c_o C_p \phi - K_d \phi) \quad (4.93)$$

Las condiciones iniciales y de frontera en la columna están dadas por:

$$\text{en } T = 0 \quad C = 0 \quad \text{para } 0 \leq Z \leq 1 \quad (4.94)$$

$$\text{en } T = 0 \quad C_p = 0 \quad \text{para } 0 \leq Z \leq 1 \quad (4.95)$$

$$\text{en } T = 0 \quad \phi = 0 \quad \text{para } 0 \leq R \leq 1 \quad (4.96)$$

$$\text{en } R = 1 \quad \frac{\partial C_p}{\partial R} = \frac{k_f r_o}{D_{ef}} (C - C_p) \quad (4.97)$$

$$\text{en } Z = 0, \quad \frac{\partial C}{\partial Z} = \frac{L\nu}{D_{ax}} (C - 1) \quad \text{para } T > 0 \quad (4.98)$$

$$\text{en } Z = 1, \quad \frac{\partial C}{\partial Z} = 0 \quad \text{para } T > 0 \quad (4.99)$$

4.3.4 Discretización tipo NUMOL

El procedimiento para discretizar la primera y segunda derivadas espaciales en R y Z , que aparecen en el modelo que describe la adsorción por afinidad en una columna empacada con partículas microporosa, con una aproximación de cuarto orden con cinco puntos de malla, es el mismo que se describió en la sección para el tanque agitado.

4.3.5 Solución analítica para el modelo simplificado de la adsorción en columna

Cuando se hace la suposición de que la dispersión axial es despreciable, el balance de masa en la columna representado por la ec.(4.71) puede ser escrito como:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\nu \frac{\partial c}{\partial z} - (1 - \varepsilon) \frac{\partial q}{\partial t} \quad (4.100)$$

donde la cinética de adsorción está descrita por la ec.(4.78),

$$\frac{\partial q}{\partial t} = k_1 c_p (q_m - q) - k_{-1} q$$

El modelo que describen las ecs.(4.100 y 4.78) puede ser resuelto analíticamente. La solución fue obtenida por Thomas [26] y puede ser expresada como:

$$C = \frac{J\left(\frac{n}{\Upsilon}, n\Gamma\right)}{J\left(\frac{n}{\Upsilon}, n\Gamma\right) + \left[1 - J\left(n, \frac{n\Gamma}{\Upsilon}\right)\right] \exp\left[\left(1 - \frac{1}{\Upsilon}\right)(n - n\Gamma)\right]} \quad (4.101)$$

donde:

$$C = \frac{c}{c_o} \quad (4.102)$$

$$\Upsilon = 1 + \frac{c_o}{K_d} \quad (4.103)$$

$$n = q_m k_1 L \frac{A}{F} \quad (4.104)$$

$$\Gamma = \left(\frac{K_d + c_o}{q_m}\right) \left(\frac{F t}{AL} - \varepsilon\right) \quad (4.105)$$

J es una función de dos parámetros, α y β dada por:

$$J(\alpha, \beta) = 1 - e^{-\beta} \int_0^\alpha e^{-\zeta} I_0\left(2\sqrt{\beta\zeta}\right) d\zeta \quad (4.106)$$

donde I_0 es una función Bessel modificada de orden cero.

En general I_0 puede ser escrita como:

$$I_0(z) = \sum_{m=0}^{\infty} \frac{\left(\frac{z}{2}\right)^{2m}}{(m!)^2}$$

en este caso: $z = (2\sqrt{\beta\zeta})$, por lo tanto

$$I_0(2\sqrt{\beta\zeta}) = \sum_{m=0}^{\infty} \frac{\beta^m \zeta^m}{(m!)^2} \quad (4.107)$$

Si se escribe la función $J(\alpha, \beta)$, como:

$$J(\alpha, \beta) = 1 - e^{-\beta} \int_0^{\alpha} \alpha e^{-x} I_0(2\sqrt{\beta x}) dx$$

y se discretiza la integral por el método de Reimann, se tiene:

$$J(\alpha, \beta) = 1 - e^{-\beta} \sum_{i=1}^n e^{-x_i} I_0(2\sqrt{\beta x_i}) \Delta x \quad (4.108)$$

donde

$$\Delta x = \frac{\alpha}{n}$$

sustituyendo en ec.(4.108) la expresión para $I_0(2\sqrt{\beta\zeta})$ se tiene:

$$J(\alpha, \beta) = 1 - e^{-\beta} \sum_{i=1}^n e^{-x_i} \left(\sum_{m=0}^{\infty} \frac{\beta^m x_i^m}{(m!)^2} \right) \Delta x$$

y reorganizando,

$$J(\alpha, \beta) = 1 - \left(\sum_{i=1}^n \sum_{m=0}^{\infty} \frac{e^{-(\beta+x_i)} \beta^m x_i^m}{(m!)^2} \right) \Delta x \quad (4.109)$$

el segundo término del lado derecho de la ecuación puede ser escrito en forma logarítmica de tal manera que finalmente se tiene:

$$J(\alpha, \beta) = 1 - \exp \left(\sum_{i=1}^n \sum_{m=0}^{\infty} m \ln(\beta) + m \ln(x_i) - 2 \ln(m!) - (\beta + x_i) \right) \Delta x \quad (4.110)$$

Estableciendo los valores para α y β , la ecuación anterior se sustituye en la ec.(4.101) y se obtiene la concentración de soluto a la salida de la columna como función del tiempo, esto es, la curva de ruptura.

Capítulo 5

Metodología

En este capítulo se presentan los parámetros utilizados en los estudios de simulación y los métodos de solución de los modelos de transporte de tres resistencias, tanto para el sistema de tanque agitado como para el de columna. Además, se describen los programas utilizados para llevar a cabo las simulaciones correspondientes, los cuales fueron escritos en lenguaje Fortran 90 y corridos en una computadora Digital XP-1000.

5.1 Adsorción por afinidad en un tanque agitado

5.1.1 Sistema experimental

Para conducir los estudios de simulación en un tanque agitado se utilizaron los datos experimentales de la literatura que aparecen en la Tabla 5.1. Estos datos corresponden a la adsorción por afinidad de inmunoglobulina G a proteína A inmovilizada a una matriz de sefarosa [18].

La descripción del comportamiento de la adsorción por afinidad en un tanque agitado se realizó mediante el método global (implícito) y el método NUMOL, utilizando programas de computadora escritos en lenguaje Fortran 90. Se obtuvo además la solución analítica del modelo simplificado (resistencias agrupadas) dada por la ec. (4.70)

Tabla 5.1: Datos del caso base utilizados en los estudios de simulación de adsorción de I_gG a proteína A inmovilizada a una matriz de Sepharose, en un tanque agitado [18]

Variable	Valor
Concentración inicial de proteína en el tanque	$c_o = 0.5 \text{ mg/ml}$
Capacidad máxima de adsorción	$q_{ms} = 40 \text{ mg/ml}$
Constante de equilibrio	$K_d = 0.019 \text{ mg/ml}$
Constante cinética de adsorción agrupada	$k_1 = 0.001 \text{ ml/mg} - s$
Diámetro de la partícula	$d_p = 90 \text{ }\mu\text{m}$
Coefficiente de transferencia de masa de la película	$k_f = 4 \times 10^{-6} \text{ m/s}$
Difusividad intrapartícula de la proteína	$D = 6 \times 10^{-12} \text{ m}^2/\text{s}$
Porosidad de la partícula	$\varepsilon_p = 0.96$
Porosidad del lecho por adsorbente sedimentado	$\varepsilon = 0.35$
Capacidad máxima de adsorción por gel sólido	$q_m = 1538.46 \text{ mg/ml}$
Volumen inicial de líquido en el tanque	25 ml
Suspensión de adsorbente agregada en 1:1 (v/v)	0.5 ml
Razón de volumen de líquido a volumen del sistema	$\varepsilon_b = 0.9936$

mediante el uso de una hoja electrónica Excel.

Las soluciones encontradas, mediante las simulaciones realizadas con los métodos aproximados se compararon con la obtenida con la solución analítica y los datos experimentales [16,22]. Mediante un análisis paramétrico se determinó la influencia que tienen sobre la cinética de adsorción la concentración inicial en el tanque, c_o , y el diámetro de la partícula, d_p . El análisis se realizó tomando variaciones de $\pm 20\%$ y $\pm 40\%$ sobre el valor base de la concentración ($c_o = 0.5 \text{ mg/ml}$) en un caso y sobre el valor base del diámetro ($d_p = 90 \text{ }\mu\text{m}$), en otro caso.

Cuando se describe la adsorción de soluto a una partícula porosa, esférica, de radio r_o , mediante la aproximación numérica se obtienen además de la concentración de soluto en el seno del líquido $C(t)$, los perfiles de distribución de la concentración de soluto en el líquido del poro, $C_p(R, t)$ y de la concentración de soluto en el adsorbente, $\phi(R, t)$. Para el caso de la solución analítica se obtiene únicamente la concentración de soluto en el seno del líquido $C(t)$.

5.1.2 Obtención de soluciones

Solución numérica por el método implícito

Para obtener la solución del sistema de ecuaciones diferenciales dado por la ec.(4.49), se elaboró un programa de computadora en Fortran 90, cuyo diagrama de flujo se muestra en la Figura 5.1. En el programa se especifican en primer lugar los valores de los parámetros que se van a utilizar, el número de nodos que tiene la malla en la dirección R y un indicador, M , para terminar el proceso. El programa calcula renglón por renglón, los coeficientes de la diagonal inferior Λ_i , de la diagonal intermedia Γ_i y de la diagonal superior Ψ_i de la matriz tridiagonal; así como también el valor del coeficiente del lado derecho. La matriz se resuelve mediante una subrutina denominada Trisol y la solución para $C_p(R, t)$, $\phi(R, t)$ y $C(t)$ se imprime. Este proceso se repite para cada tiempo hasta que finaliza el programa.

Solución numérica por el método de líneas

Para obtener la solución al modelo de adsorción por afinidad en un tanque agitado por el método numérico de líneas, se utilizó el simulador de sistemas diferenciales de doble precisión DSS2D (de sus siglas en inglés), como programa principal [19]. Este es un programa muy versátil que está diseñado para operar en forma modular mediante el llamado a diversas subrutinas para efectuar la integración y para el cálculo de derivadas (de primero o de segundo orden), dependiendo del problema a resolver. En cada problema deben diseñarse las subrutinas de inicio (INITAL), de derivación (DERV) y de impresión (PRINT). La Figura 5.2 muestra un esquema de bloques sobre la forma en que interacciona el programa principal y las subrutinas.

Como puede apreciarse en la Figura 5.2, el programa principal llama a la subrutina INITAL. En ésta se especifican todos los parámetros requeridos para resolver el problema; así como también el número de nodos de la malla y las condiciones iniciales del modelo. Posteriormente, el programa principal llama a la subrutina INTEG. En

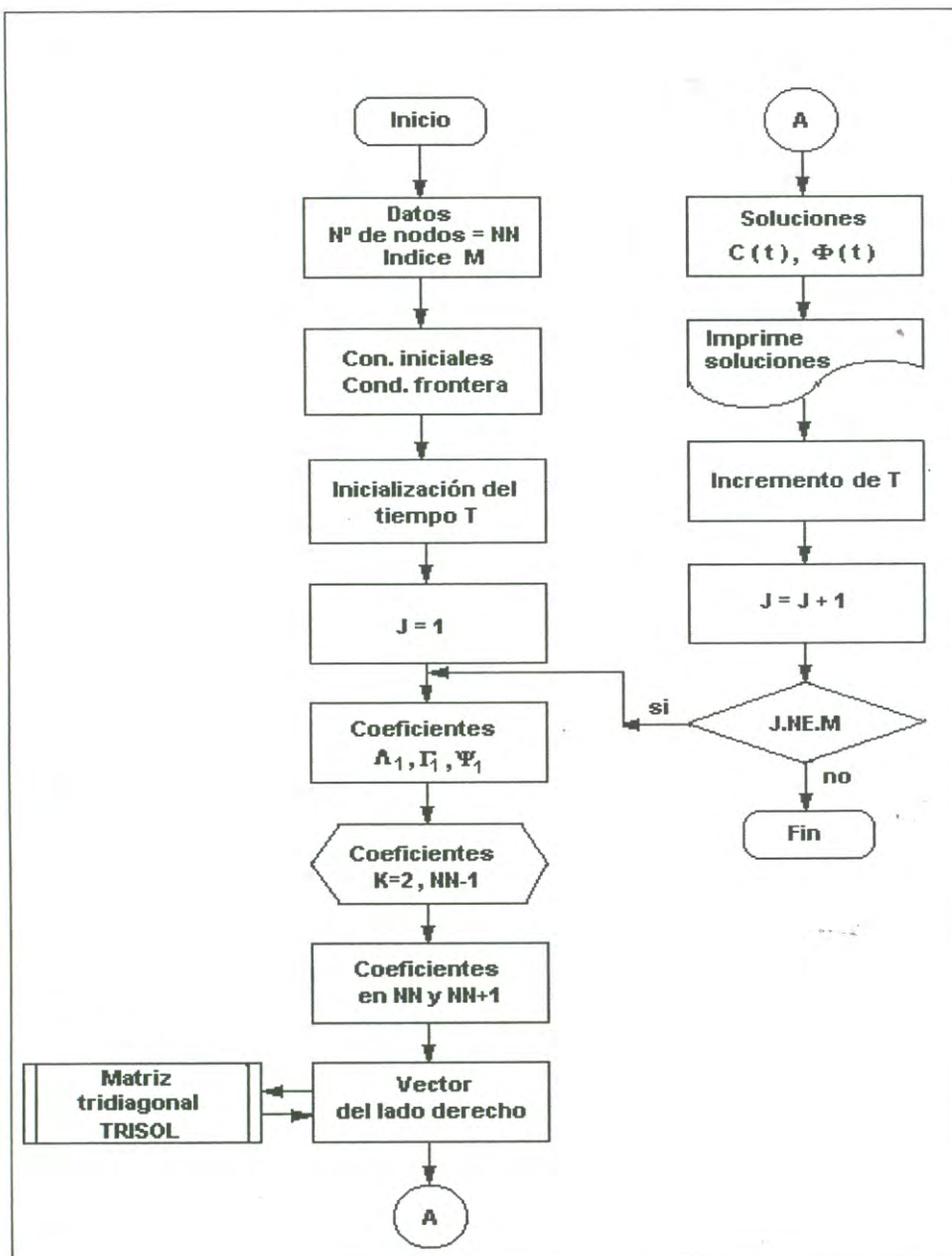


Figura 5-1: Diagrama de flujo del programa de simulación de la adsorción por afinidad en un tanque agitado, utilizando el método implícito.



"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"

UNIVERSIDAD DE SONORA

Dirección de Vinculación y Difusión



Hermosillo, Sonora a 17 de agosto de 2017
Oficio DVD/N°223

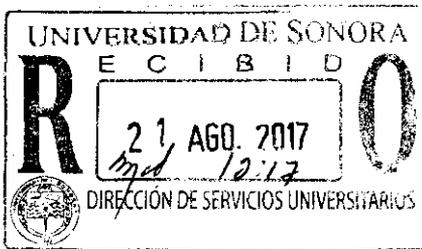
Q.B. Caridad Venegas Vega
Subdirectora de Servicios de Apoyo Académico
Universidad de Sonora
Presente.

Como es de su conocimiento, al igual que años anteriores, en las próximas semanas estaremos integrando el programa de actividades académicas, culturales, deportivas y estudiantiles con motivo del Aniversario de nuestra alma mater, el cual se contempla realizar durante los meses de septiembre a diciembre de 2017.

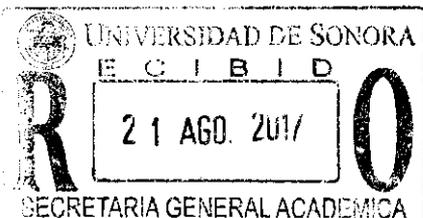
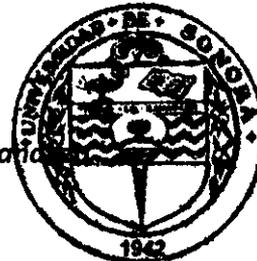
Una de estas actividades académicas que se realizarán dentro del marco del Aniversario, es el Seminario de Cultura Mexicana, donde se conmemorará el *Centenario de Juan Rulfo*, para lo cual le solicitamos la participación de la biblioteca central Fernando Pesqueira, organizando una lectura para grupos escolares sobre la obra literaria de Juan Rulfo.

Para coordinar dicha actividad se contactará a Gloria A. García Alegría, persona adscrita al Museo y Biblioteca de esta Dirección.

De antemano, agradecemos su apoyo.



ATENTAMENTE
"El saber de mis hijos hará mi grandeza"



DR. RODOLFO BASURTO ALVAREZ
Director
"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"
DIRECCIÓN DE
VINCULACIÓN
Y DIFUSIÓN

C.c.e.p. Dra. Arminda Guadalupe García de León Peñúñuri, Secretaria General Académica-Universidad de Sonora
C.c.p: Archivo y minutarío.

RBA/gaga

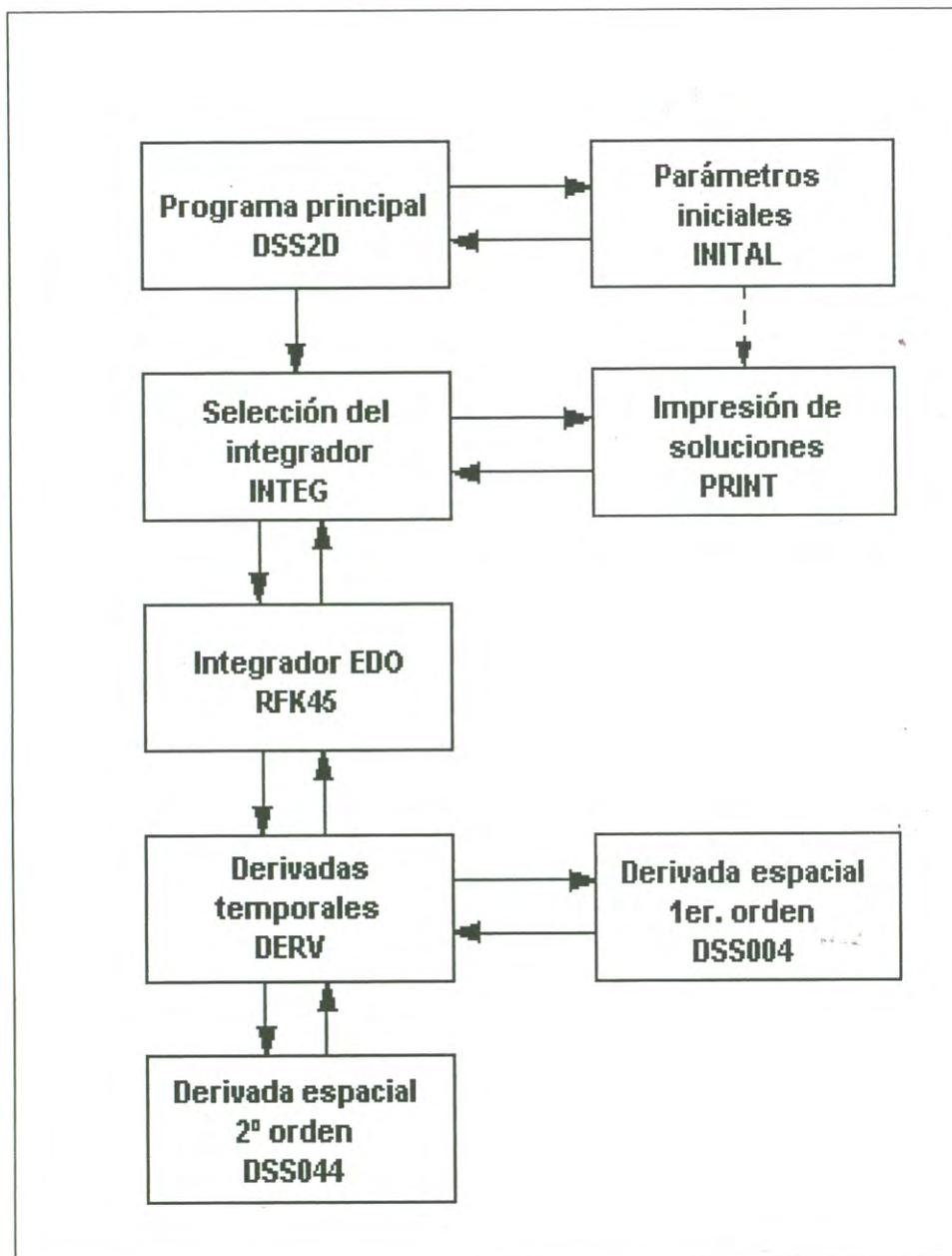


Figura 5-2: Diagrama de flujo del programa para simular la adsorción por afinidad en un tanque agitado con el método de líneas.

esta subrutina hay varios integradores disponibles para ser usados a su vez como subrutinas, por ejemplo: Euler, Runge-Kutta Euler, Runge-Kutta Fehlberg; entre ellos se selecciona uno. En este caso se utilizó el integrador Runge-Kutta Fehlberg o RFK45; éste es un integrador de cuarto orden con una corrección al error de truncamiento de quinto orden.

El integrador RFK45 llama a la subrutina DERV. La subrutina DERV se diseña para que en ella se especifiquen las ecuaciones diferenciales ordinarias (antes parciales) del modelo en cada una de las regiones, y se programe el cálculo de las derivadas espaciales y de la derivada temporal. La subrutina DERV calcula primero la aproximación de cuarto orden para la primera derivada espacial llamando para ello a la subrutina DSS004; el cálculo lo realiza de acuerdo a la ec.(4.55). Enseguida establece las condiciones a la frontera del problema y con esta información llama a la subrutina DSS044, la cual lleva a cabo la aproximación de cuarto orden para la segunda derivada espacial, ec.(4.61).

Posteriormente, los valores de las aproximaciones de las derivadas espaciales se sustituyen en la ecuación diferencial correspondiente a $\partial C_p / \partial t$ en todos los puntos de la malla. Seguidamente, la subrutina regresa a donde fue llamada para seguir con la integración. Una vez que son integradas las ecuaciones diferenciales ordinarias, se tienen las soluciones al problema y se mandan a impresión. En la subrutina PRINT se diseñó la impresión de la salida para obtener el perfil de concentraciones de soluto en el líquido dentro del poro de la partícula, el perfil de concentraciones en el adsorbente, ambos en función de la coordenada radial R y del tiempo t , y el perfil de concentraciones del soluto en el seno del líquido. Este perfil proporciona la información sobre el comportamiento global de la adsorción. El proceso se lleva a cabo para todos y cada uno de los tiempos establecidos.

Los tiempos de inicio, terminación e impresión, así como los incrementos de tiempo, número de ecuaciones diferenciales y tipo de integrador a utilizar, se proporcionan en un archivo de entrada.

Solución analítica

El cálculo para obtener la solución analítica de la adsorción por afinidad en un tanque agitado se llevó a cabo usando una hoja electrónica de cálculo (Excel). En este caso, cabe recordar que el valor de la constante agrupada $k_1 = 0.001 \text{ ml/mg} - s$, incluye los efectos de resistencia que se presentan por difusión en el poro y en la película, por lo que el valor de esta constante es el único diferente respecto de las que se usaron en el cálculo de las soluciones numéricas. Para obtener la solución analítica simplemente se sustituyen los valores de los parámetros dados en la Tabla 5.1, en la ec.(4.70) y se obtiene la solución a diferentes tiempos.

5.2 Adsorción por afinidad en un lecho empacado

5.2.1 Sistema experimental

Para conducir los estudios de simulación en columna se utilizaron los datos experimentales de la literatura que aparecen en la Tabla 5.2. Estos datos corresponden a la adsorción por afinidad de lisozima-Cibacron Blue Sepharose CL-6B [12,16].

La descripción del comportamiento de la adsorción por afinidad en columna se realizó mediante la solución de la ec.(4.90) con el método NUMOL y la solución analítica dada por la ec.(4.101), utilizando programas de computadora escritos en lenguaje Fortran 90. Estas soluciones se compararon con los datos experimentales.

Mediante un análisis paramétrico se determinó la influencia que tienen sobre la curva de ruptura aquellas variables que pueden cambiar de lote a lote como son el diámetro de la partícula, d_p , la concentración de entrada a la columna, c_o , y la difusividad efectiva, D_{ef} . El diámetro base considerado fue de $100 \mu m$ y se tomaron variaciones de $\pm 20 \%$ y de $\pm 80 \%$. En el caso de la concentración de entrada, sobre la concentración base ($c_o = 0.00714 \text{ mol/m}^3$) se tomaron variaciones de $\pm 20 \%$ y $\pm 40 \%$. En los estudios sobre difusividad se consideraron variaciones de $\pm 40 \%$ y de $\pm 80 \%$ sobre la difusividad

Tabla 5.2: Datos del caso base usados en los estudios de simulación de la adsorción de lisozima a Cibacron Blue inmovilizado a Sepharose CL-6B, en una columna [12,16].

Variable	Valor
Concentración de proteína alimentada	$c_o = 0.00714 \text{ mol/m}^3$
Capacidad máxima de adsorción	$q_m = 0.52459 \text{ mol/m}^3 \text{ gel sólido}$
Constante de disociación de equilibrio	$K_d = 0.001748 \text{ mol/m}^3$
Constante cinética de adsorción	$k_1 = 1.144 \text{ m}^3/\text{mol} - \text{s}$
Diámetro de la partícula	$d_p = 100 \text{ }\mu\text{m}$
Coef. de transferencia de masa (película)	$k_f = 6.9 \times 10^{-6} \text{ m/s}$
Difusividad efectiva de la proteína	$D_{ef} = 5.3 \times 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$
Porosidad de la partícula	$\varepsilon_p = 0.75$
Porosidad del lecho	$\varepsilon = 0.39$
Longitud de la columna	$L = 0.014, 0.027, 0.047, 0.104 \text{ m}$
Diámetro de la columna	0.01 m
Coefficiente de dispersión axial	$D_{ax} = 5.75 \times 10^{-8} \text{ m}^2/\text{s}$
Flujo	$F = 1.67 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$
Velocidad intersticial	$\nu = 5.452 \times 10^{-4} \text{ m/s}$
Cte. cinética de adsorción agrupada	$k_1 = 0.286 \text{ m}^3/\text{mol} - \text{s}$
Cte. de desorción agrupada	$k_{-1} = 0.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$

base, $D_{ef} = 5.3 \times 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$.

En la descripción de la adsorción por afinidad en la columna también se obtienen los perfiles de distribución de la concentración de soluto en el líquido del poro, $C_p(R, Z, t)$ y el adsorbente, $\phi(R, Z, t)$.

5.2.2 Obtención de soluciones

Solución numérica por el método de líneas

Para resolver el modelo de la adsorción por afinidad en la columna se utilizó también el programa DSS2D como programa principal [19] y el integrador Runge-Kutta Fehlberg (RFK45). Se diseñaron las subrutinas de inicio (INITAL), de derivación (DERV), de impresión (PRINT) y la estructura específica de la subrutina DSS044M. La Figura 5.3 muestra un esquema de bloques sobre la forma en que interacciona el programa principal y las subrutinas.

Como puede apreciarse en la Figura 5.3, el programa principal llama a la subrutina

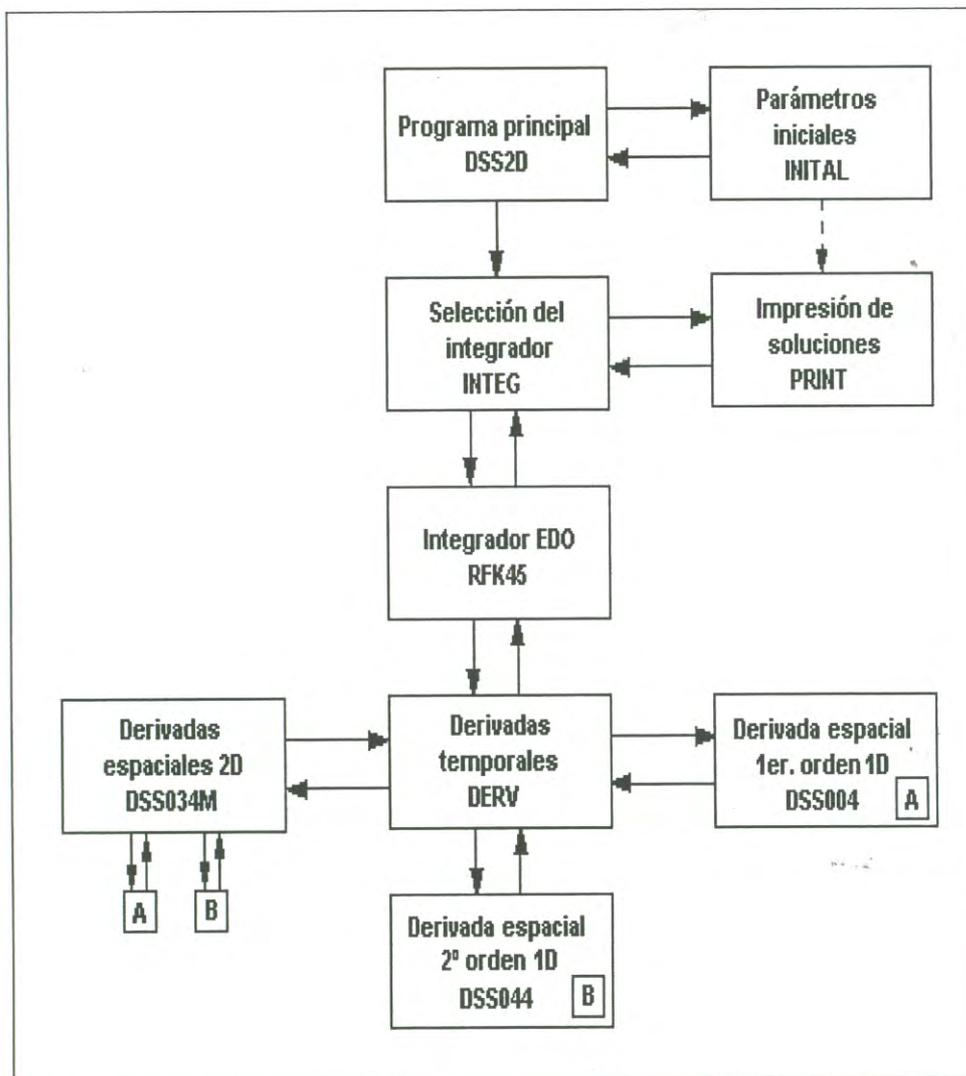


Figura 5-3: Esquema de bloques para la simulación del modelo de adsorción por afinidad en una columna con el método de líneas

INITAL. En esta subrutina se especifican todos los parámetros requeridos para resolver el problema, los cuales se muestran en la Tabla 5.2; se proporciona el número de nodos de la malla y las condiciones iniciales del modelo. Al tiempo cero se inicializan las derivadas de la posición, que en este caso son arreglos de dos dimensiones. Posteriormente, el programa principal llama a la subrutina INTEG que selecciona el integrador Runge-Kutta Fehlberg. El integrador RKF45 llama a la subrutina DERV. La subrutina DERV se diseña para que en ella se especifiquen las ecuaciones diferenciales ordinarias (antes parciales) del modelo en cada una de las regiones, y se programe el cálculo de las derivadas espaciales y de la derivada temporal.

Para calcular la primera derivada espacial en R , DERV llama primero a la subrutina DSS034M que es una subrutina que convierte los arreglos bidimensionales en los cuales se encuentran las derivadas espaciales, a arreglos de una dimensión; a su vez la DSS034M llama a la subrutina DSS004 para calcular la aproximación de cuarto orden para la primera derivada espacial en R (realizando el cálculo de acuerdo a la ec.(4.55)), y regresa a DERV. Enseguida se establecen las condiciones a la frontera del problema para el radio y con esta información DERV llama nuevamente a la subrutina DSS034M que convierte los arreglos, y esta a su vez llama a la subrutina DSS044 para llevar a cabo la aproximación de cuarto orden para la segunda derivada espacial en R , ec.(4.61). Se regresa nuevamente a DERV y se calcula la primera derivada en Z (que está en arreglo de una dimensión) llamando a la subrutina DSS004. Se establecen las condiciones de frontera para la concentración en Z , y entonces DERV llama a la DSS044 para calcular la aproximación de la segunda derivada en z . Finalmente, los valores de las aproximaciones de las derivadas espaciales, tanto en R como en Z , se sustituyen en las ecuaciones diferenciales correspondientes de $\partial C_p / \partial t$ y $\partial C / \partial t$ para todos los puntos de la malla.

Seguidamente la subrutina DERV regresa a donde fue llamada para seguir con la integración. Una vez que son integradas las ecuaciones diferenciales ordinarias, se tienen las soluciones al problema y se imprimen. En la subrutina PRINT se diseñó la

impresión de la salida para obtener el perfil de concentraciones de soluto en el líquido dentro del poro de la partícula $C_p(R, Z, t)$ y en el adsorbente $\phi(R, Z, t)$. Se imprime también el perfil de concentraciones del soluto en la fase líquida $C(Z, t)$.

El proceso se repite para todos y cada uno de los tiempos de iteración. De la distribución de concentraciones en Z se puede obtener en particular la concentración que corresponde al último nodo de la malla en $Z = 1$, la cual corresponde a la concentración a la salida de la columna. La gráfica de la concentración del último nodo contra el tiempo genera la curva de ruptura del sistema.

Los tiempos de inicio, terminación e impresión, así como los incrementos de tiempo, número de ecuaciones diferenciales y tipo de integrador se proporcionan en un archivo de entrada.

Solución analítica

Para obtener la solución del modelo simplificado de la adsorción por afinidad en una columna empacada, se elaboró un programa cuyo diagrama de flujo se presenta en la Figura 5.4. Consiste fundamentalmente en el cálculo de la ec.(4.101) a partir de la función $J(\alpha, \beta)$ discretizada dada por la ec.(4.110).

De acuerdo a la Figura 5.4, después de establecer áreas comunes se lee de un archivo de entrada los valores del tiempo de inicio T_0 , y terminación del programa T_{FIN} ; el valor del incremento del tiempo, Δt , el número de términos para el cálculo del factorial, M , así como también el número de particiones en Z , dado por NZ . Después de leer los valores de los parámetros de la subrutina INICIAL e inicializar el tiempo, se procede a calcular los parámetros R y $PARN$ dados por las ecs.(4.103 y 4.104), respectivamente. Se verifica si el tiempo es menor que el tiempo de residencia lo cual significa que el frente aún no ha salido de la columna y por lo tanto la concentración de salida C_{ENC0} , C , es igual a cero. En caso contrario, se procede a calcular los parámetros α_1 y β_1 para ser utilizados en el cálculo de la función $J(\alpha_1, \beta_1)$ dada por la ec.(4.110), lo cual se realiza llamando a la subrutina FJOTA. Seguidamente, se calculan los parámetros α_2 y

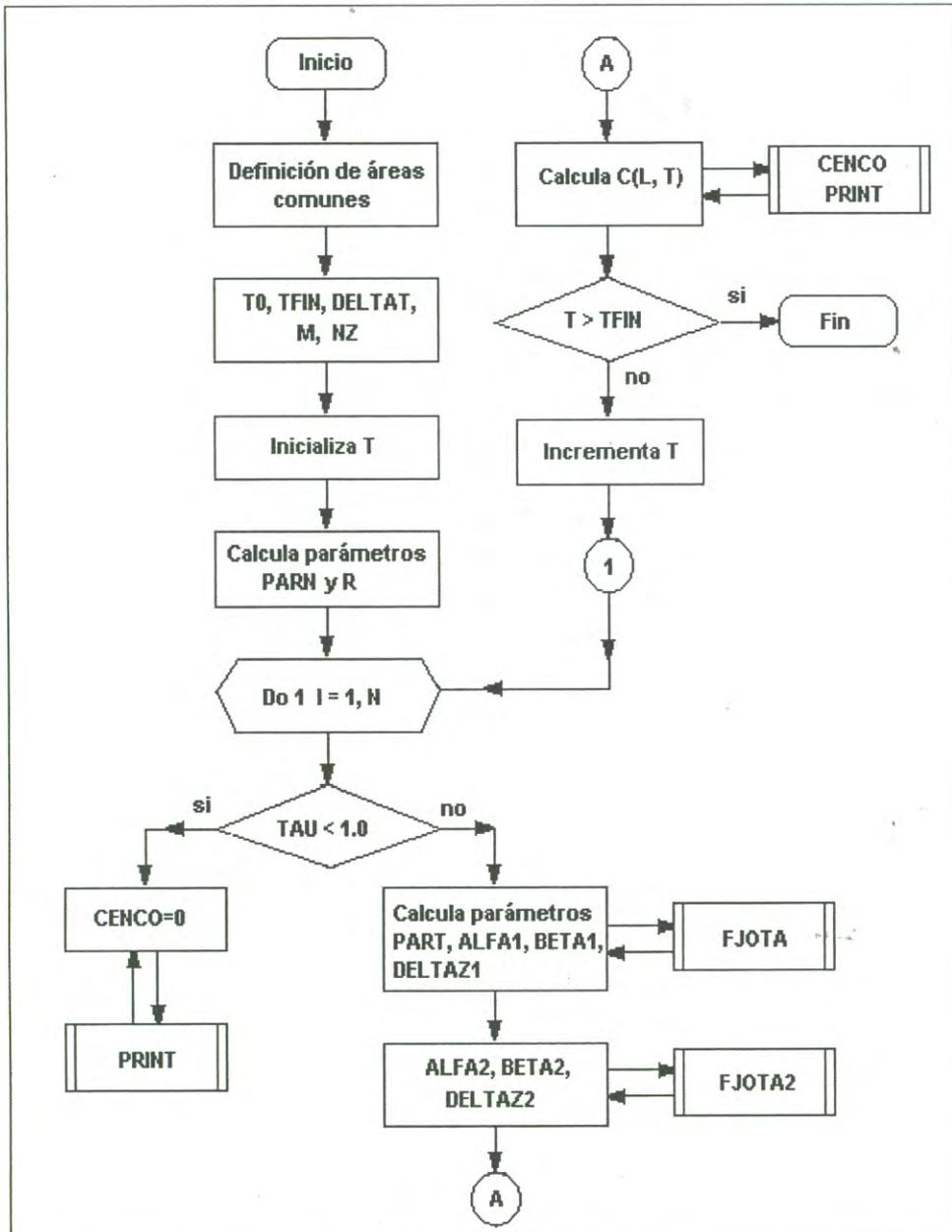


Figura 5-4: Diagrama de flujo para la adsorción por afinidad en columna utilizando el modelo simplificado de Chase.

β_2 para calcular $J(\alpha_2, \beta_2)$ llamando a la subrutina FJOTA2. Finalmente se calcula C a la salida de la columna y se imprime la solución. Este procedimiento se repite hasta alcanzar el tiempo de terminación, TFIN, lo suficientemente grande para asegurar que la concentración de salida de la columna sea igual a la concentración de entrada.

Capítulo 6

Resultados y discusión

Los resultados obtenidos en las corridas de simulación de los sistemas de adsorción por afinidad en tanque agitado y columna se presentan en este capítulo. En cada caso, se comparan los resultados de las simulaciones con los datos experimentales correspondientes. Se presenta además, un análisis de la influencia de los principales parámetros físicos sobre el comportamiento de esos sistemas y se discuten las principales implicaciones de estos resultados.

6.1 Adsorción por afinidad en un tanque agitado

La solución al modelo de transporte para la adsorción por afinidad de inmunoglobulina G a proteína A inmovilizada a una matriz de sefarosa en un tanque agitado, fué obtenida mediante el uso de un método global (implícito) y por el método NUMOL. Estas soluciones fueron comparadas con la solución analítica del modelo de parámetros agrupados y con los datos experimentales (Fig. 6.1).

Los errores relativos calculados para los métodos NUMOL, analítico e implícito fueron 1.00%, 4.29% y 10.27%, respectivamente. El comportamiento de la adsorción por afinidad obtenido con el método de líneas y mediante la solución analítica, se ajusta muy bien a los datos experimentales en la parte inicial de la curva. Una vez

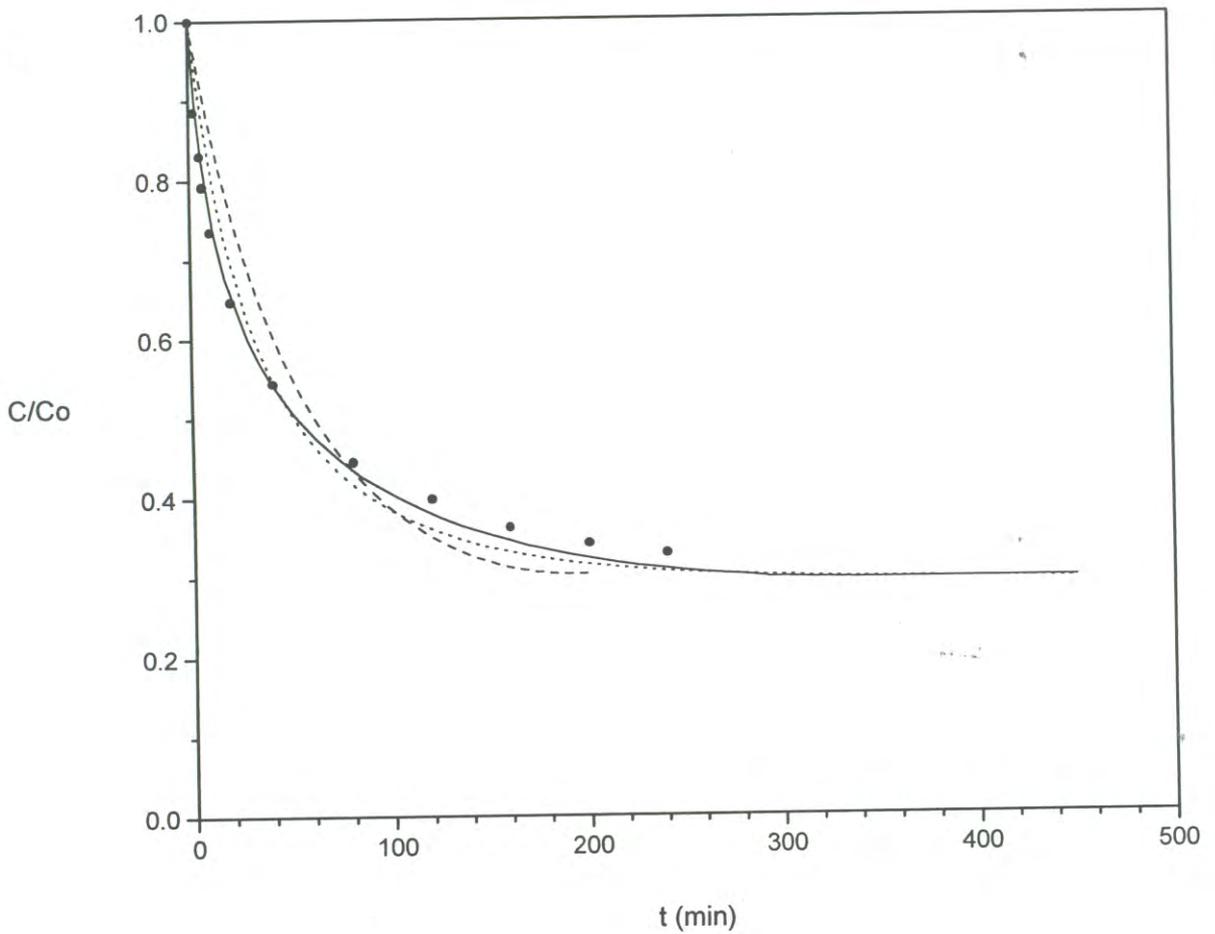


Figura 6-1: Adsorción por afinidad de inmunoglobulina G a proteína A-Sepharose CL-6B en un tanque agitado: • datos experimentales; — simulación NUMOL; - - - simulación método implícito; solución analítica.

transcurrido el proceso de adsorción y que la resistencia a la difusión en el poro es más significativa, el ajuste sigue siendo bueno sólo con la solución obtenida mediante el método de líneas. Esta diferencia es explicable debido a que en el modelo analítico el efecto de la difusividad en el poro y la resistencia de la película están agrupados en la constante cinética k_1 .

La Figura 6.1 muestra un pobre ajuste a los datos experimentales de la solución obtenida mediante el método implícito, no obstante que en el modelo de resistencias agrupadas se utilizó un valor menor para la relación de las fases de $\varepsilon_b = 0.991$ para simular el proceso. La curva obtenida con la solución por el método de líneas se ajustó bien a los datos experimentales cuando se usaron los valores base de los parámetros, excepto el valor tomado para el coeficiente cinético de adsorción que fue $k_1 = 0.03 \text{ ml/mg} \cdot \text{s}$, puesto que en el modelo de transporte éste no es un parámetro agrupado. Este resultado sugiere que la adsorción es controlada por las resistencias en la película y el poro. En consideración a estos resultados, el método de líneas fue utilizado para llevar a cabo el análisis paramétrico.

6.1.1 Análisis del comportamiento del sistema experimental base

Se analizó el comportamiento del sistema experimental base mediante el estudio de los perfiles de concentración de soluto obtenidos mediante el método NUMOL. La Figura 6.2 muestra los perfiles de concentración de soluto en el líquido del poro en función de la coordenada radial R de la partícula y del tiempo t ; es importante notar que en esta figura los valores de concentración y radio están normalizados.

En la Figura 6.2 (datos de la Tabla B.1) se aprecia que a tiempo cero en cualquier distancia radial, no hay soluto en el líquido del poro de la partícula; sin embargo, en un tiempo $t = 5.6 \text{ min}$, la concentración en el líquido del poro que se encuentra en la superficie de la partícula, en $R = 1$, alcanza un valor máximo $c_p/c_o = 0.62611$, esto es, se incrementa hasta alcanzar un valor de $c_p = 0.313 \text{ mg/ml}$ (62.611 % de $c = 0.5 \text{ mg/ml}$).

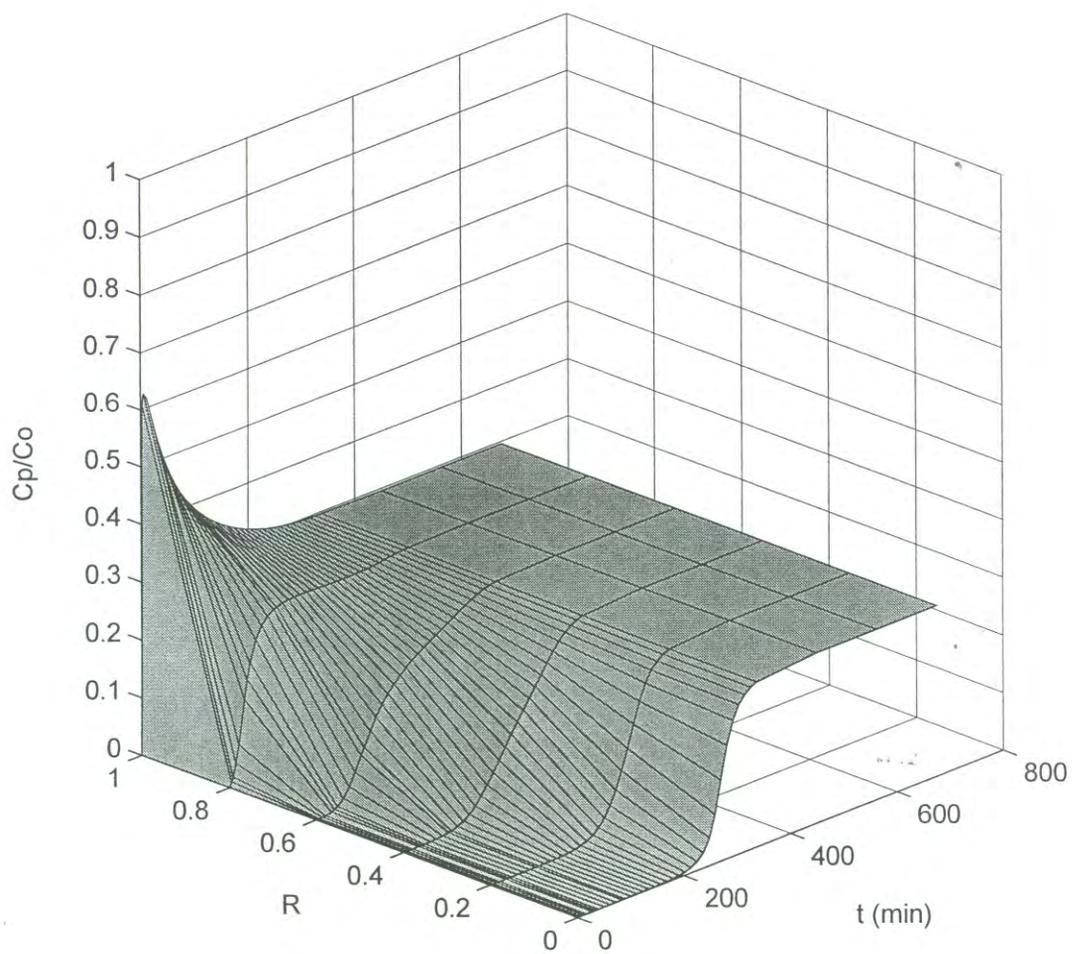


Figura 6-2: Perfiles de concentración de soluto en el líquido del poro con datos base: a) $R = 0$, b) $R = 0.2$, c) $R = 0.4$, d) $R = 0.6$, e) $R = 0.8$, y f) $R = 1.0$.

A este tiempo la concentración normalizada, c/c_o , en el seno del líquido es de 0.82668 (equivalente a $c = 0.4133 \text{ mg/ml}$). Esta diferencia de concentraciones representa el gradiente de concentraciones en la película. Conforme transcurre el tiempo, se observa una disminución del gradiente de concentración de soluto en el líquido del poro, donde tanto la concentración en la superficie de la partícula como la del centro tienden a un valor de equilibrio de $c_p/c_o = 0.2956$.

La Figura 6.3 (datos de la Tabla B.2) muestra el perfil de concentración de soluto en el adsorbente. Se observa que inicialmente la concentración es más alta en las paredes sólidas del poro que se encuentra en la superficie de la partícula y que disminuye hasta un valor de cero en el centro de la misma. Sin embargo, a medida de que el soluto se va adsorbiendo a las paredes del poro, la concentración se incrementa en forma sigmoïdal hasta alcanzar la concentración de equilibrio $q/q_m = 0.88612$, en el tiempo $t = 562.5 \text{ min}$.

El valor de equilibrio $q/q_m = 0.88612$ se puede sustituir en la expresión de Langmuir para determinar el valor de la concentración de equilibrio en el líquido del poro, entonces:

$$\frac{q}{q_m} = \frac{c}{K_d + c} = 0.88612$$

como $K_d = 0.019 \text{ mg/ml}$, despejando c se tiene:

$$c = \frac{0.88612 \times 0.019 \text{ mg/ml}}{1 - 0.88612} = 0.1478 \text{ mg/ml}$$

con $c_o = 0.5 \text{ mg/ml}$, se obtiene finalmente:

$$\frac{c}{c_o} = 0.29569$$

que es el valor de equilibrio que reporta el modelo.

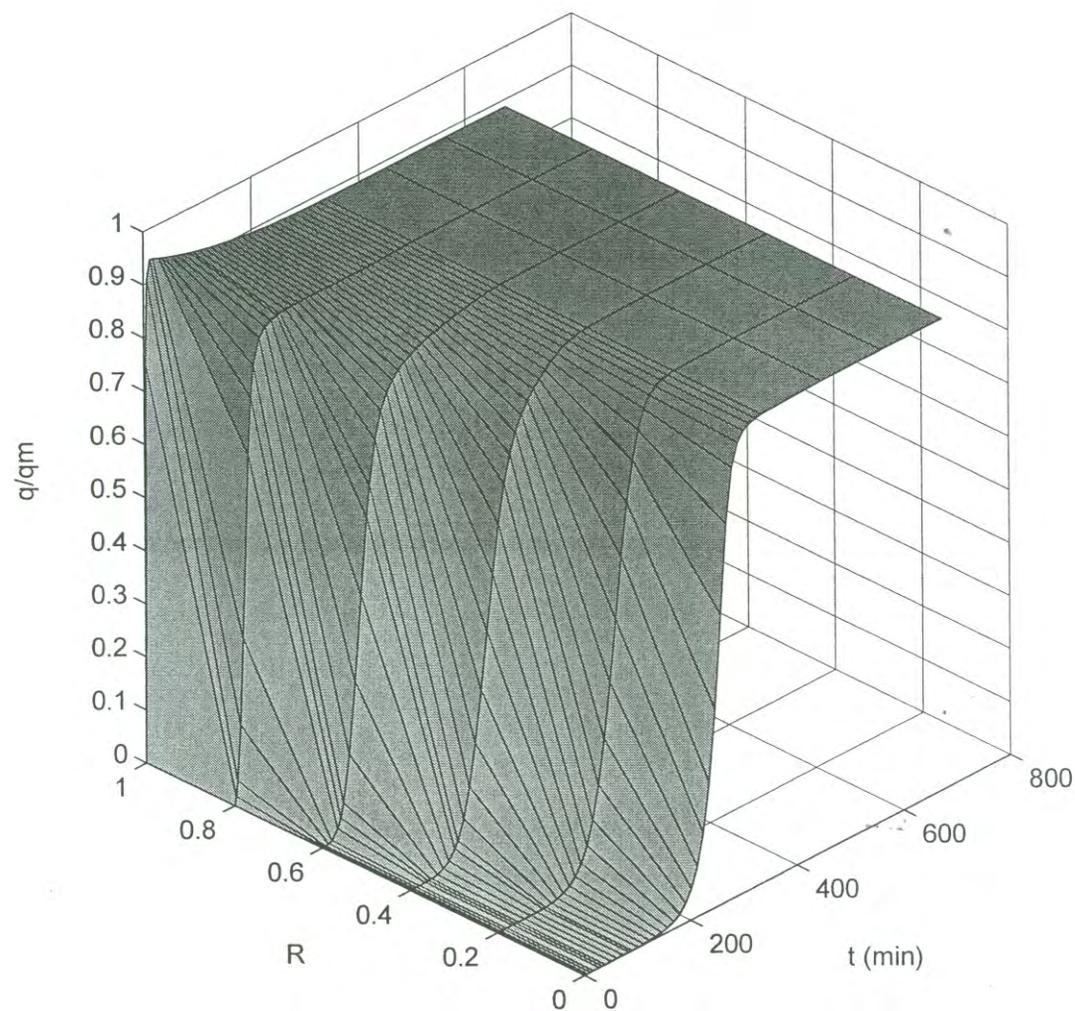


Figura 6-3: Perfiles de concentración de soluto en el adsorbente con datos base: *a*) $R = 0$, *b*) $R = 0.2$, *c*) $R = 0.4$, *d*) $R = 0.6$, *e*) $R = 0.8$, y *f*) $R = 1.0$.

6.1.2 Análisis paramétrico

En esta investigación, se desarrolló un análisis paramétrico del comportamiento de la adsorción por afinidad en un tanque agitado mediante simulación por computadora, con el objeto de estudiar la capacidad del modelo de transporte de tres resistencias para explicar las variaciones que se presentan en los parámetros operacionales y del sistema. En el análisis, se fijaron todos los valores de los parámetros que aparecen en la Tabla 5.1, excepto el de uno de ellos. Los parámetros seleccionados para llevar a cabo el análisis fueron: la concentración inicial de proteína en el tanque, c_o , y el diámetro de la partícula de adsorbente, d_p . El primero de ellos es un parámetro operacional y el segundo es un parámetro del sistema. Ambos pueden variar de un lote a otro durante la conducción de un proceso.

Efecto de la variación de la concentración inicial, c_o

Se investigó el efecto de la concentración inicial de proteína en el tanque sobre el comportamiento del sistema. Se efectuaron variaciones de ± 10 y $\pm 20\%$ sobre el valor base de la concentración inicial de 0.5 mg/ml . Los resultados de este análisis se muestran en la Figura 6.4.

Se puede apreciar en la Figura 6.4, que la proporción de adsorción en el equilibrio es mayor conforme disminuye la concentración inicial en el tanque. La velocidad inicial de adsorción aparentemente no se ve afectada por la concentración en esta gráfica normalizada, sin embargo, en bases absolutas la velocidad inicial es mayor conforme aumenta la concentración inicial.

Para conducir el análisis en forma más detallada, se investigó la forma de los perfiles de concentración en el líquido del poro y en el adsorbente, con concentraciones iniciales de $c_o = 0.6 \text{ mg/ml}$ y $c_o = 0.4 \text{ mg/ml}$ ($\pm 20\%$ de la concentración base). Los resultados de este estudio se muestran en las Figuras 6.5-6.8 (datos de las Tablas B.3-B.6), respectivamente.

Cuando se comparan los perfiles de concentración en el líquido del poro obtenidos

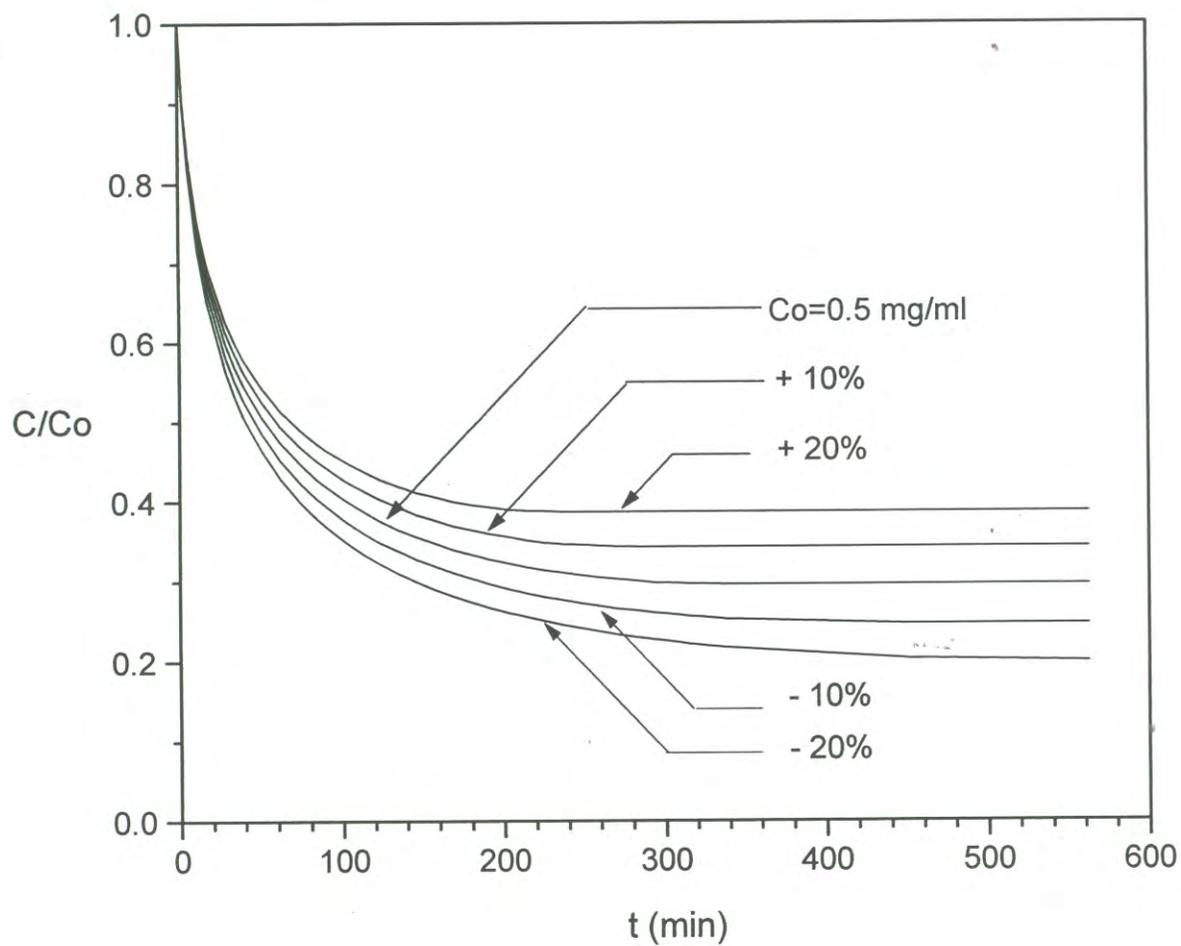


Figura 6-4: Efecto de la concentración inicial de proteína sobre el comportamiento de la adsorción por afinidad en un tanque agitado.

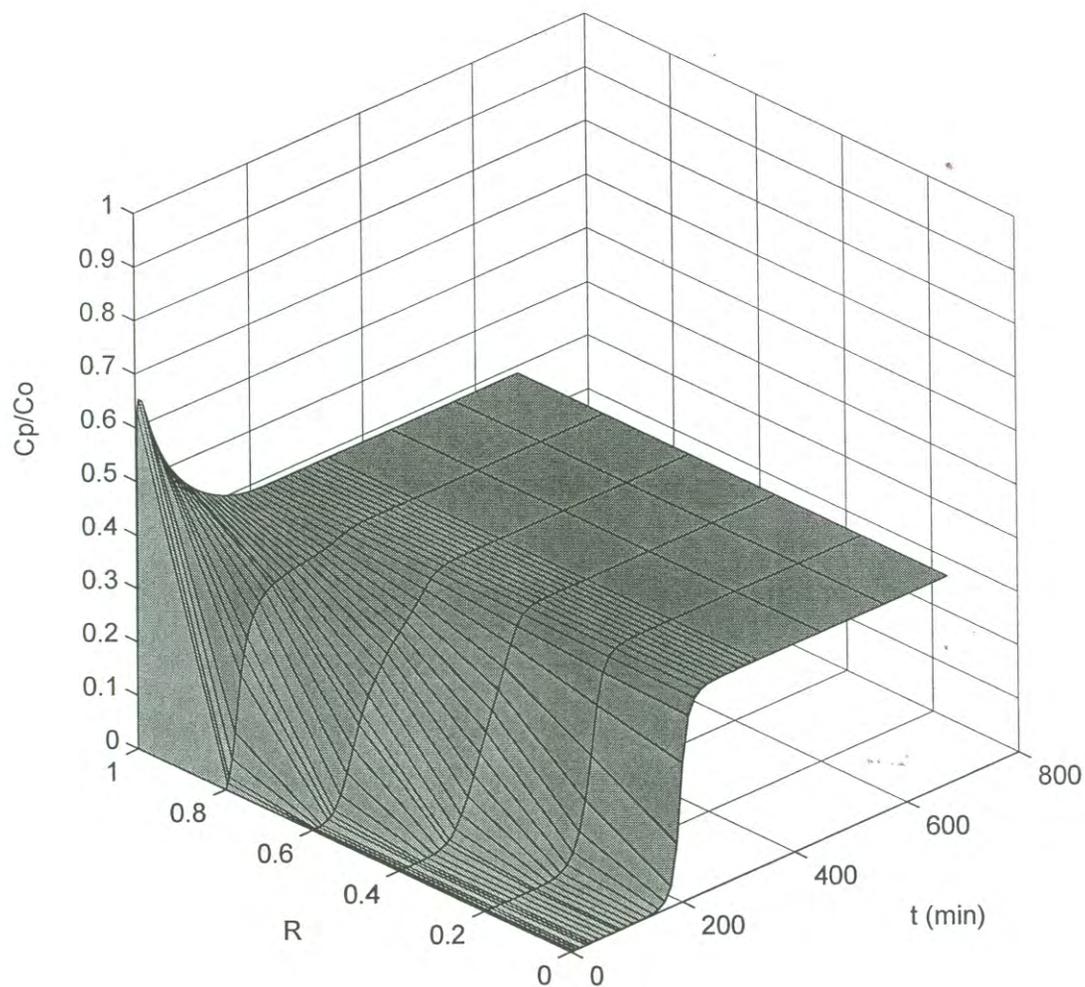


Figura 6-5: Perfiles de concentración de soluto en el líquido del poro con una concentración inicial $c_o = 0.6 \text{ mg/ml}$: a) $R = 0$, b) $R = 0.2$, c) $R = 0.4$, d) $R = 0.6$, e) $R = 0.8$, y f) $R = 1.0$.

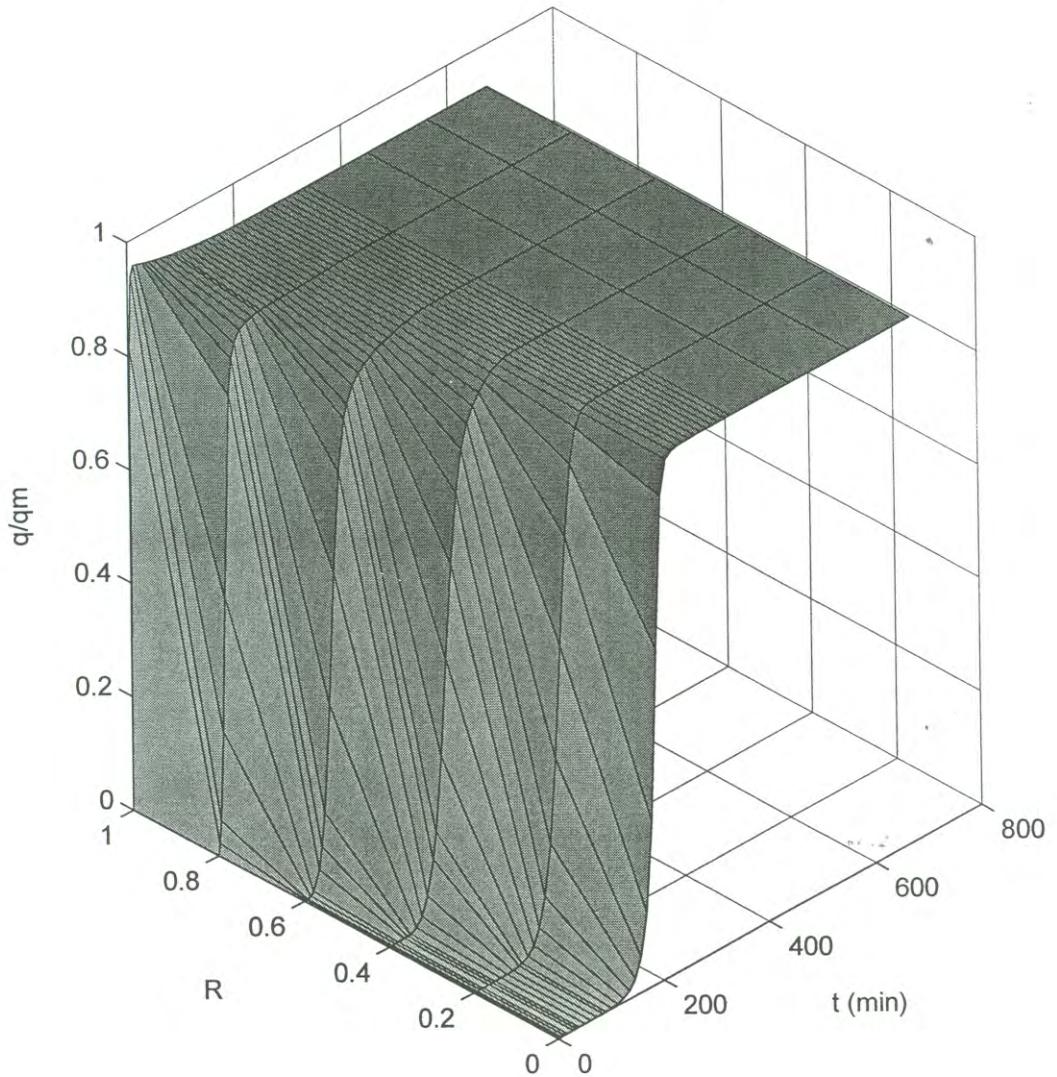


Figura 6-6: Perfiles de concentración de soluto en el adsorbente para una concentración inicial $c_o = 0.6 \text{ mg/ml}$: a) $R = 0$, b) $R = 0.2$, c) $R = 0.4$, d) $R = 0.6$, e) $R = 0.8$, y f) $R = 1.0$.

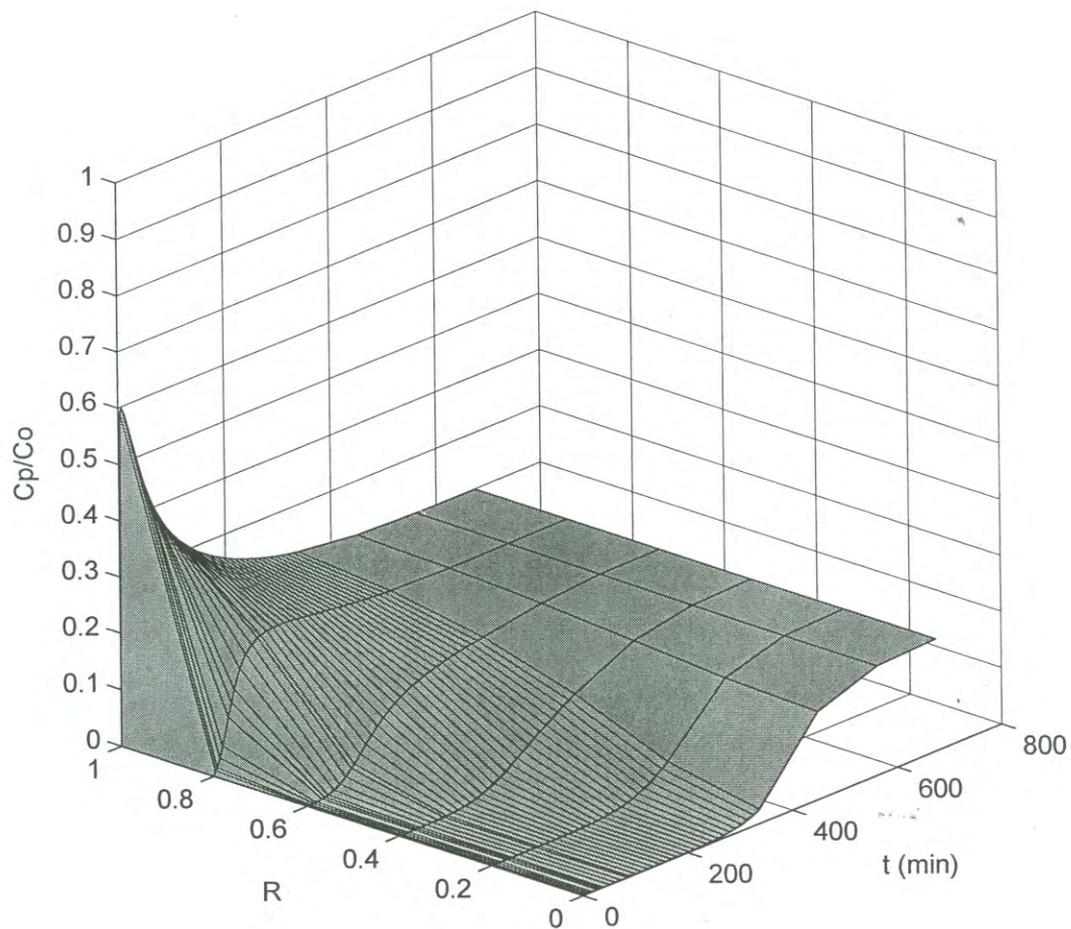


Figura 6-7: Perfiles de concentración de soluto en el líquido del poro para una concentración inicial $c_o = 0.4 \text{ mg/ml}$: a) $R = 0$, b) $R = 0.2$, c) $R = 0.4$, d) $R = 0.6$, e) $R = 0.8$, y f) $R = 1.0$.

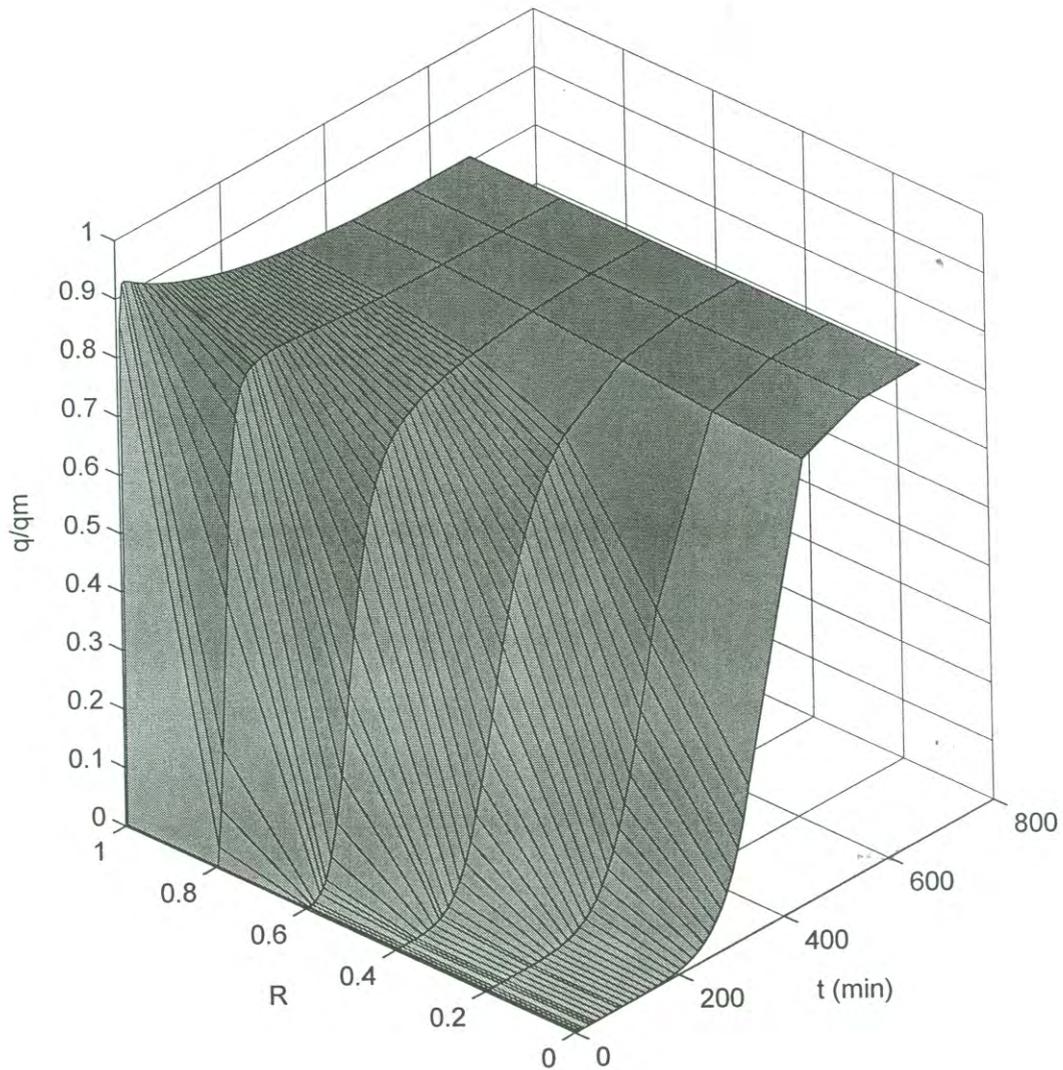


Figura 6-8: Perfiles de concentración de soluto en el adsorbente para una concentración inicial $c_o = 0.4 \text{ mg/ml}$: a) $R = 0$, b) $R = 0.2$, c) $R = 0.4$, d) $R = 0.6$, e) $R = 0.8$, y f) $R = 1.0$.

con la concentración inicial base, $c_o = 0.5 \text{ mg/ml}$ (Figura 6.2), con los perfiles cuando las concentraciones iniciales son $c_o = 0.6 \text{ mg/ml}$ (Figura 6.5) y $c_o = 0.4 \text{ mg/ml}$ (Figura 6.7) al tiempo $t = 5.6 \text{ min}$, se observa que la concentración normalizada en el líquido del poro es mayor, conforme se incrementa la concentración inicial en el tanque. Específicamente, tomando de mayor a menor las concentraciones iniciales antes mencionadas, se tiene que los valores correspondientes de c_p/c_o son 0.65019, 0.62611 y 0.59856, lo que está en concordancia con lo que se observa en las curvas de adsorción de la Figura 6.4. Este efecto se observa también en las concentraciones de equilibrio que se alcanzan; así, mientras mayor es la concentración inicial, mayor es la concentración de equilibrio que se alcanza entre el líquido del poro y el seno del líquido. Siguiendo el mismo orden anterior, se tiene que las concentraciones de equilibrio en el líquido son 0.38694, 0.29569 y 0.19901 y se concluye que a mayor concentración inicial en el tanque, es mayor la concentración de soluto que queda en el seno del líquido.

De lo anterior, pudiera deducirse erróneamente que la concentración de equilibrio en el adsorbente es más alta a menores concentraciones, pero esto no es así, debido a que las concentraciones están normalizadas. Si se consideran cantidades absolutas de adsorción, ocurren mayores grados y velocidades de adsorción a concentraciones elevadas.

En las Figuras 6.3, 6.6 y 6.8 (datos de las Tablas B.2, B.4 y B.6) puede observarse que las concentraciones de equilibrio normalizadas en el adsorbente son mayores a medida que la concentración de entrada es mayor. Si se hace un balance de masa en el equilibrio, se tiene que la concentración de soluto en el adsorbente es $q = 0.3678 \text{ mg/ml}$, $q = 0.3521 \text{ mg/ml}$ y $q = 0.3203$ cuando las concentraciones iniciales de proteína en el tanque son $c_o = 0.6 \text{ mg/ml}$, $c_o = 0.5 \text{ mg/ml}$. y $c_o = 0.4 \text{ mg/ml}$, respectivamente.

Efecto de la variación del diámetro de partícula, d_p

El análisis del efecto de la variación del diámetro de la partícula sobre el comportamiento de la adsorción por afinidad en un tanque agitado, fue llevado a cabo utilizando los parámetros base de la Tabla 5.1. El diámetro de la partícula se varió en $\pm 10\%$ y $\pm 20\%$ de su valor base que es $d_p = 90 \mu m$. Los resultados de este estudio se muestran en la Figura 6.9.

En la Figura 6.9 se puede observar que a medida que el diámetro de la partícula disminuye, la velocidad de adsorción es más rápida y se llega al equilibrio en menor tiempo. De esta forma se tiene, por ejemplo, que la adsorción es más rápida para $d_p = 72 \mu m$ (20% menor que el valor base), que para $d_p = 108 \mu m$ (20% mayor que el diámetro base). Este comportamiento puede ser explicado considerando que conforme disminuye el diámetro de partícula, la distancia de difusión es menor y consecuentemente el tiempo de difusión es menor. Adicionalmente, el área por unidad de volumen varía como $3/r_o$, por lo que mientras más pequeño es el diámetro de la partícula mayor será el área de adsorción por unidad de volumen y en consecuencia la adsorción es más rápida.

Para conducir el análisis en forma más detallada, se investigó la forma de los perfiles de concentración en el líquido del poro y en el adsorbente para valores de diámetro de partícula de 108 y 72 μm ($\pm 20\%$ del diámetro base). Estos resultados se muestran en las Figuras 6.10-6.13 (datos de las Tablas B.7-B.10). En las Figuras 6.2 y 6.3 se puede ver el comportamiento de los perfiles de adsorción en el líquido del poro y en el adsorbente, respectivamente, para el caso base que corresponde a un diámetro de partícula $d_p = 90 \mu m$.

Se puede observar que la concentración en el líquido del poro es mayor a medida que el radio de la partícula se incrementa. Este comportamiento, en todo el radio, se debe a que el tiempo de difusión es mayor para radios grandes, el soluto tarda más tiempo en llegar al centro de la partícula y esto hace que las concentraciones de soluto en el poro, c_p/c_o sean más altas para un cierto tiempo cuando el diámetro de la partícula es

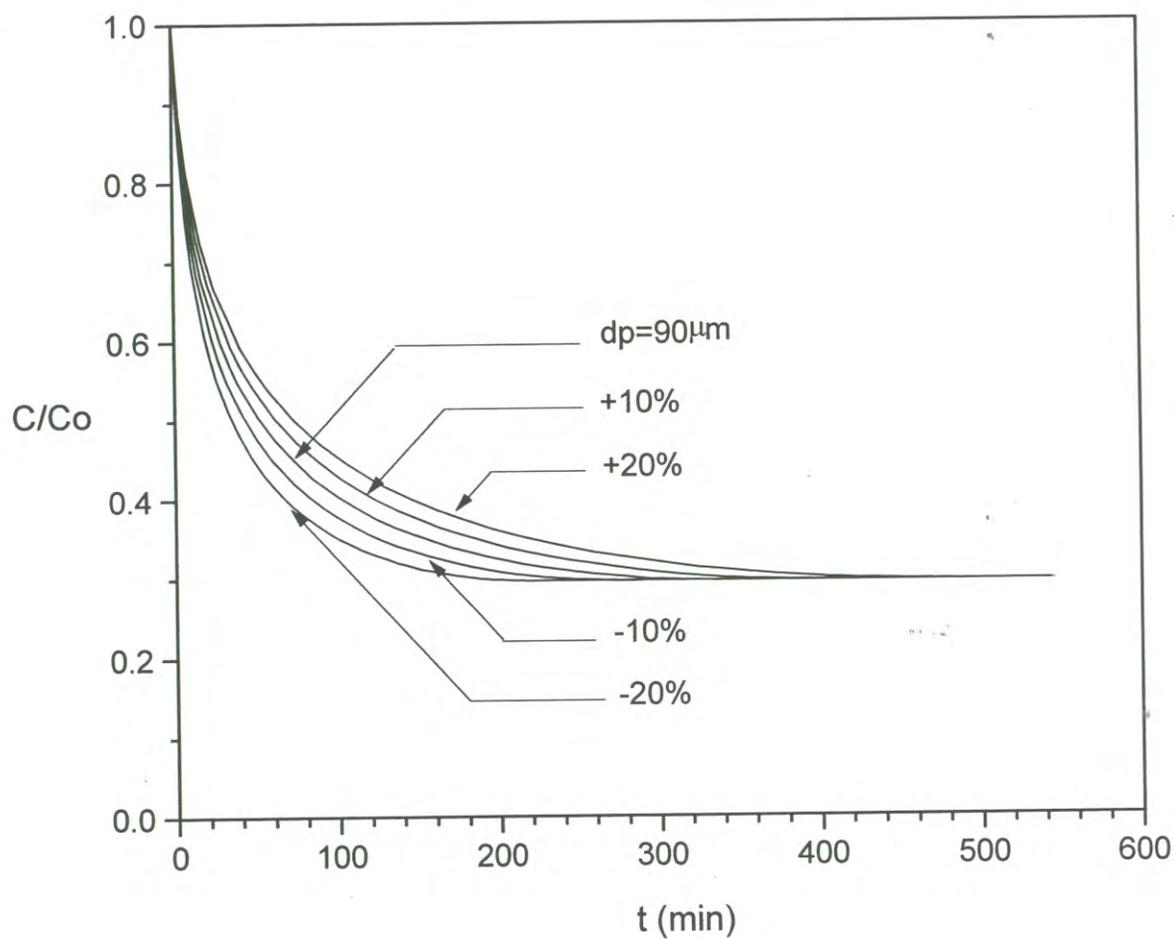


Figura 6-9: Efecto de la variación del diámetro de partícula sobre el comportamiento de la adsorción por afinidad en un tanque agitado.

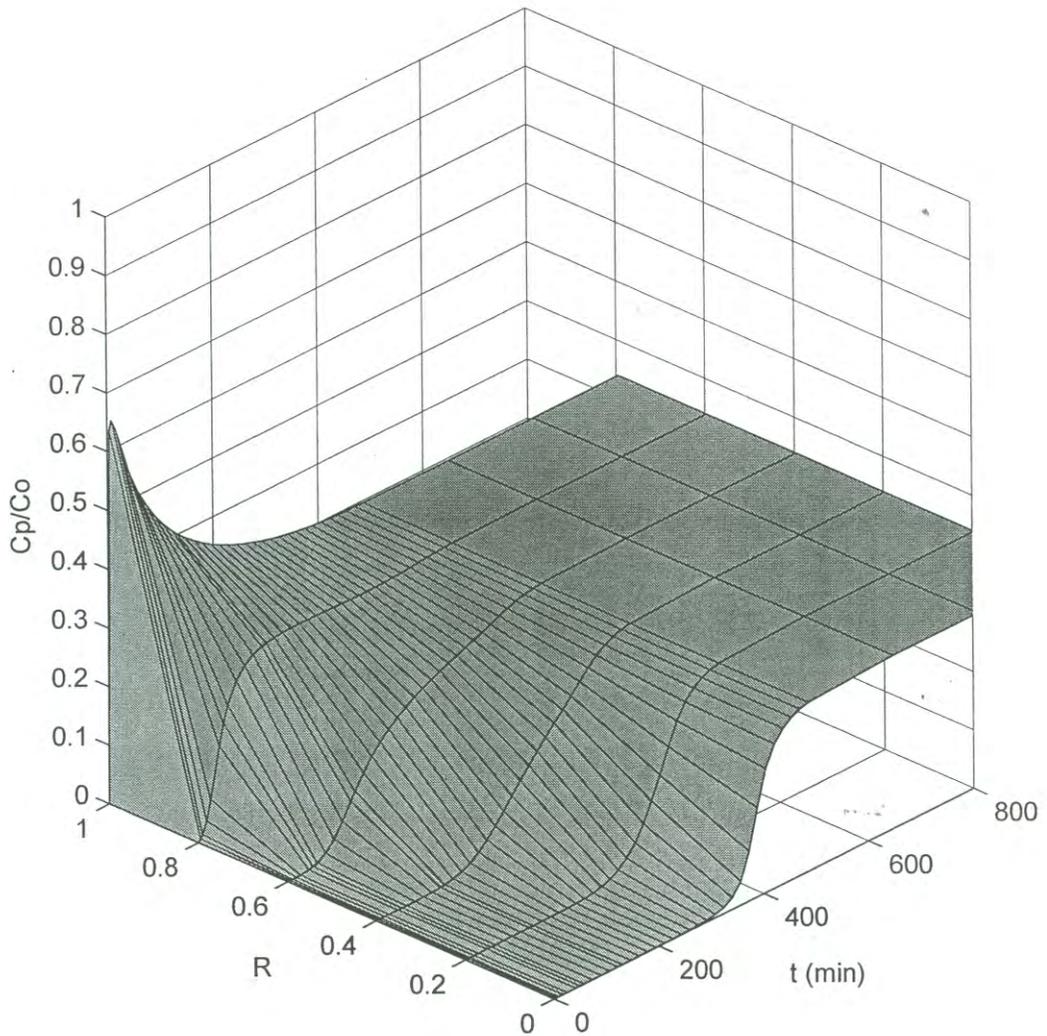


Figura 6-10: Perfiles de concentración de soluto en el líquido del poro para un diámetro de partícula $d_p = 108 \mu$: a) $R = 0$, b) $R = 0.2$, c) $R = 0.4$, d) $R = 0.6$, e) $R = 0.8$, y f) $R = 1.0$.

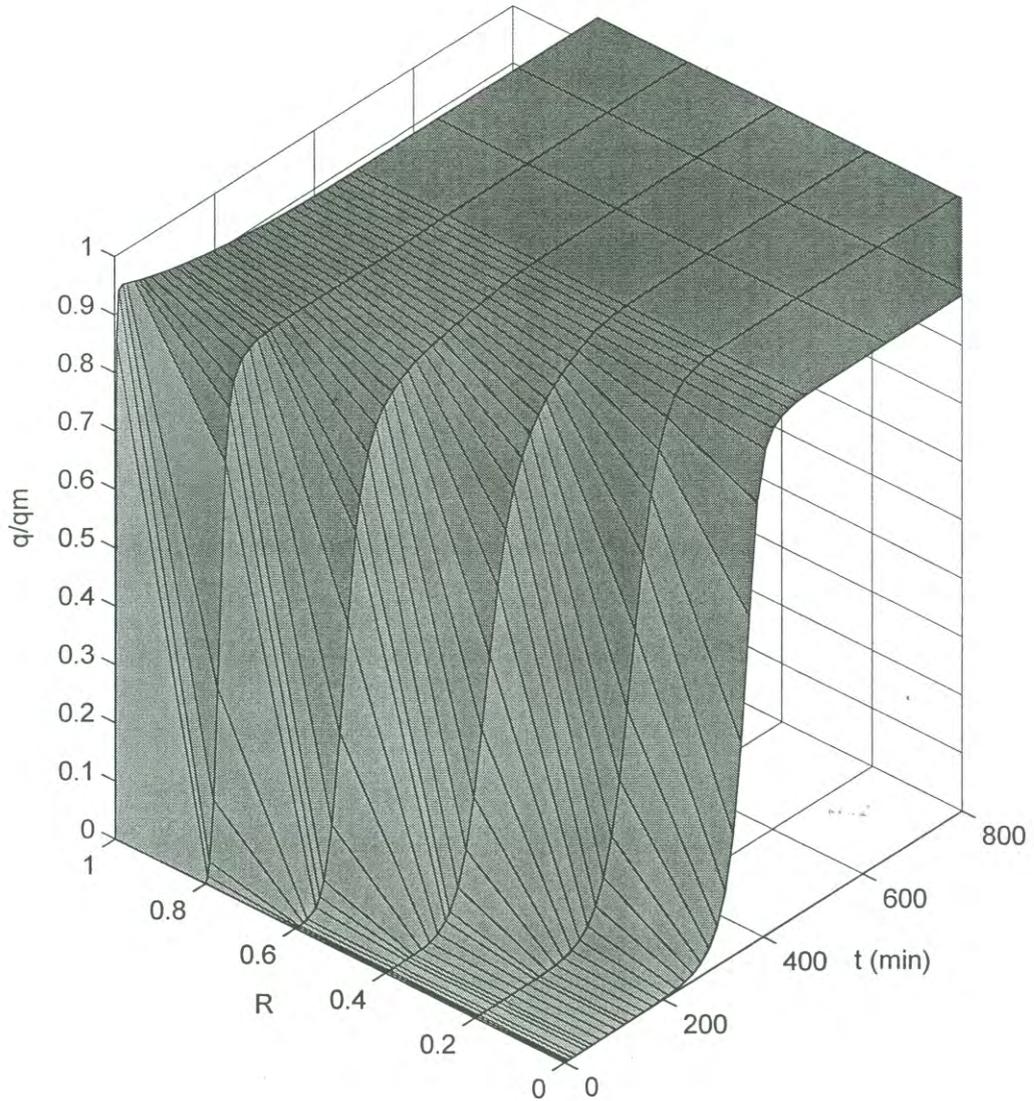


Figura 6-11: Perfiles de concentración de soluto en el adsorbente para un diámetro de partícula $d_p = 108 \mu$: a) $R = 0$, b) $R = 0.2$, c) $R = 0.4$, d) $R = 0.6$, e) $R = 0.8$, y f) $R = 1.0$.

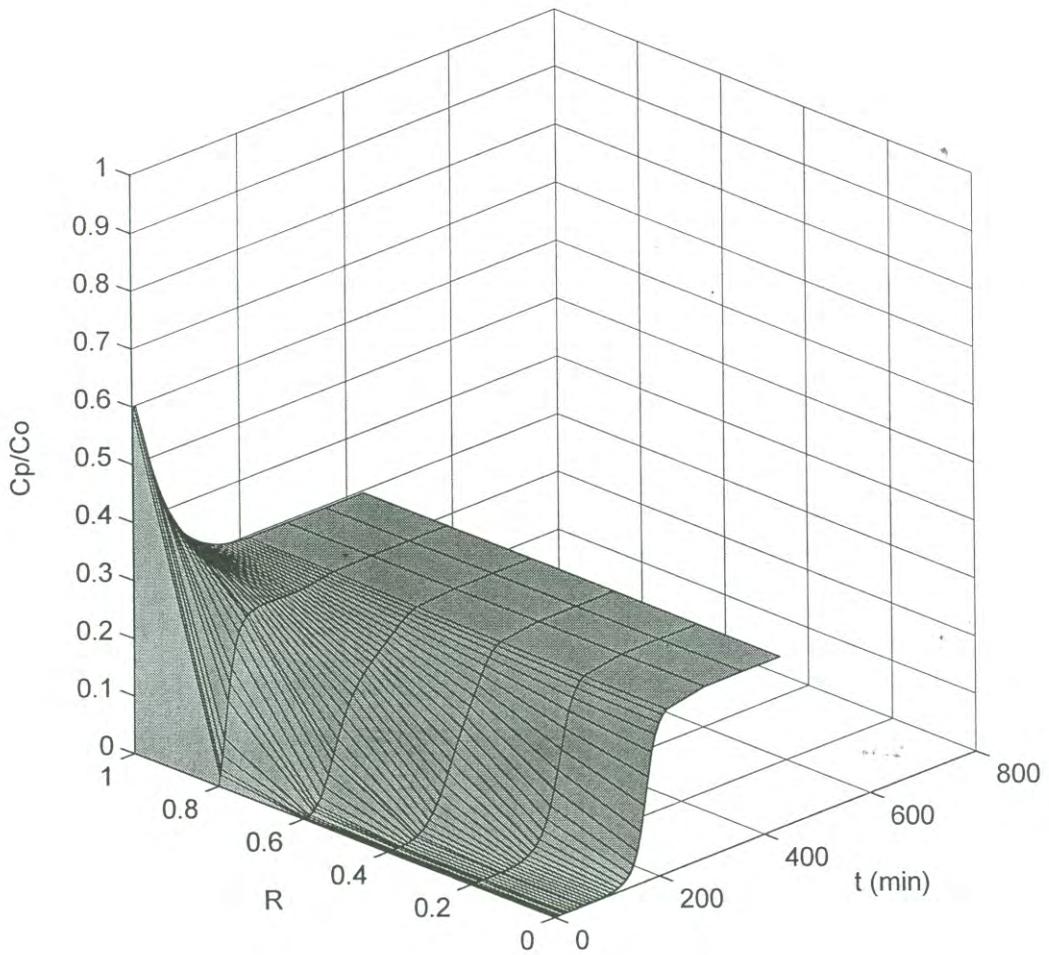


Figura 6-12: Perfiles de concentración de soluto en el líquido del poro para un diámetro de partícula $d_p = 72 \mu$: a) $R = 0$, b) $R = 0.2$, c) $R = 0.4$, d) $R = 0.6$, e) $R = 0.8$, y f) $R = 1.0$.

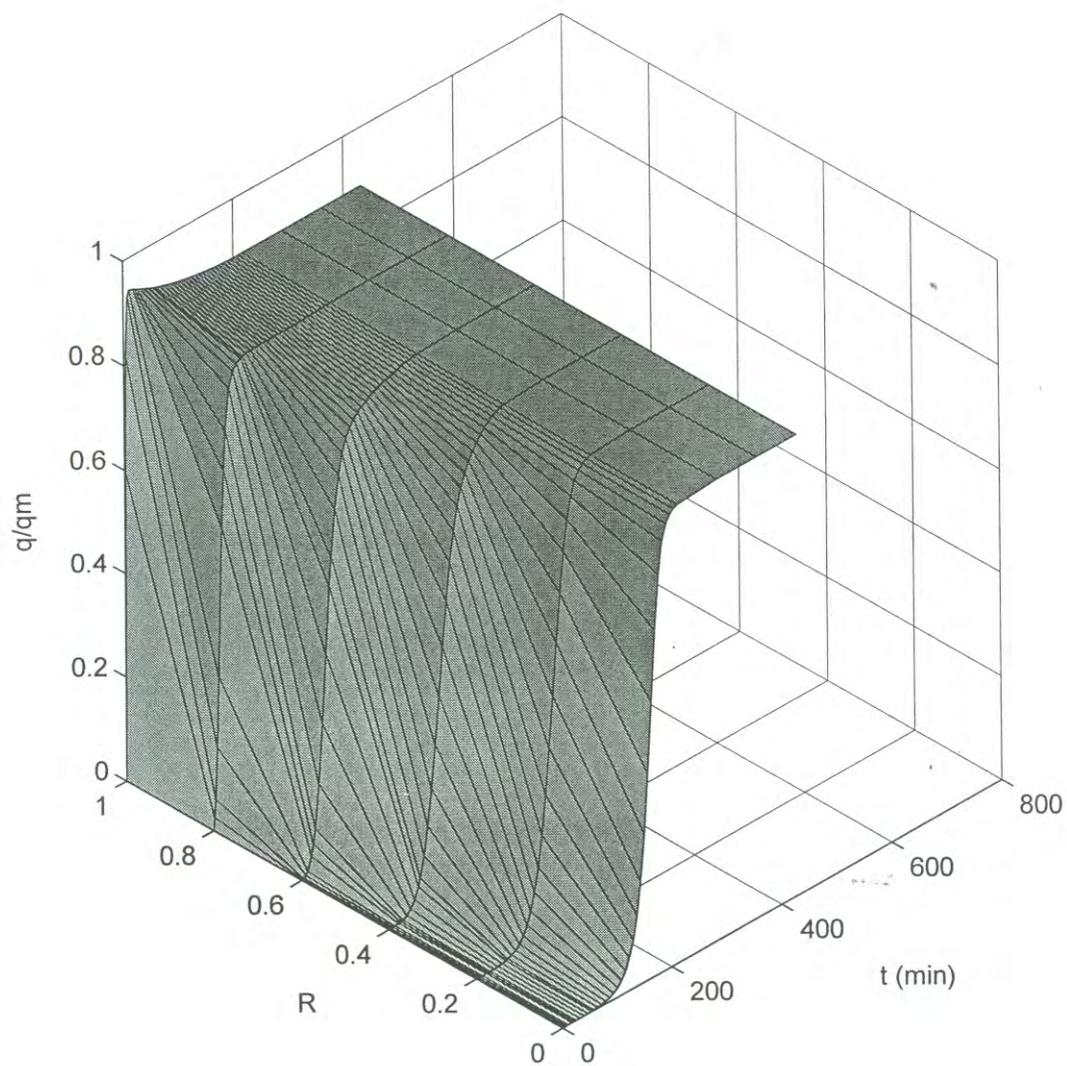


Figura 6-13: Perfiles de concentración de soluto en el adsorbente para un diámetro de partícula $d_p = 72 \mu$: a) $R = 0$, b) $R = 0.2$, c) $R = 0.4$, d) $R = 0.6$, e) $R = 0.8$, y f) $R = 1.0$.

$d_p = 108 \mu m$ que cuando el diámetro de la partícula es $d_p = 72 \mu m$.

El tiempo de difusión más corto en la partícula de diámetro pequeño provoca que el soluto se adsorba más rápido ya que se pone en contacto con el adsorbente en menos tiempo. Esto puede apreciarse en las Figuras 6.11 y 6.13, en las cuales se puede ver, además, que el tiempo en el cual se alcanza el equilibrio en el adsorbente es $t = 360$ min una partícula con diámetro $d_p = 72 \mu m$, mientras que el tiempo de equilibrio en el adsorbente para una partícula con diámetro $d_p = 108 \mu m$ es mucho mayor, aproximadamente de $t = 810$ min. Los perfiles de concentración en el líquido del poro y en el adsorbente están en concordancia con lo que se observa en la cinética y amplían la información de lo que ocurre en el proceso de adsorción en un tanque agitado.

6.2 Análisis frontal

La solución al modelo de transporte de tres resistencias con dispersión axial, para la adsorción por afinidad en una columna de lecho fijo de lizozima a una matriz de Cibacron Blue-Sepharose CL-6B, fué obtenida mediante el uso del método NUMOL. Esta solución fue comparada con la solución analítica conocida como modelo de Thomas y con los datos experimentales.

En el comportamiento de la adsorción por afinidad en una columna de longitud $L = 0.014$ m (Fig. 6.14), los errores relativos calculados para los métodos NUMOL y analítico fueron 3.5% y 33.5%, respectivamente. Se puede ver en la figura que la solución con el método de líneas, se ajusta muy bien a los datos experimentales y que el ajuste con la solución analítica es bastante pobre.

6.2.1 Análisis paramétrico

En esta investigación, se desarrolló un análisis paramétrico del comportamiento de la adsorción por afinidad en una columna de lecho fijo mediante simulación por computa-

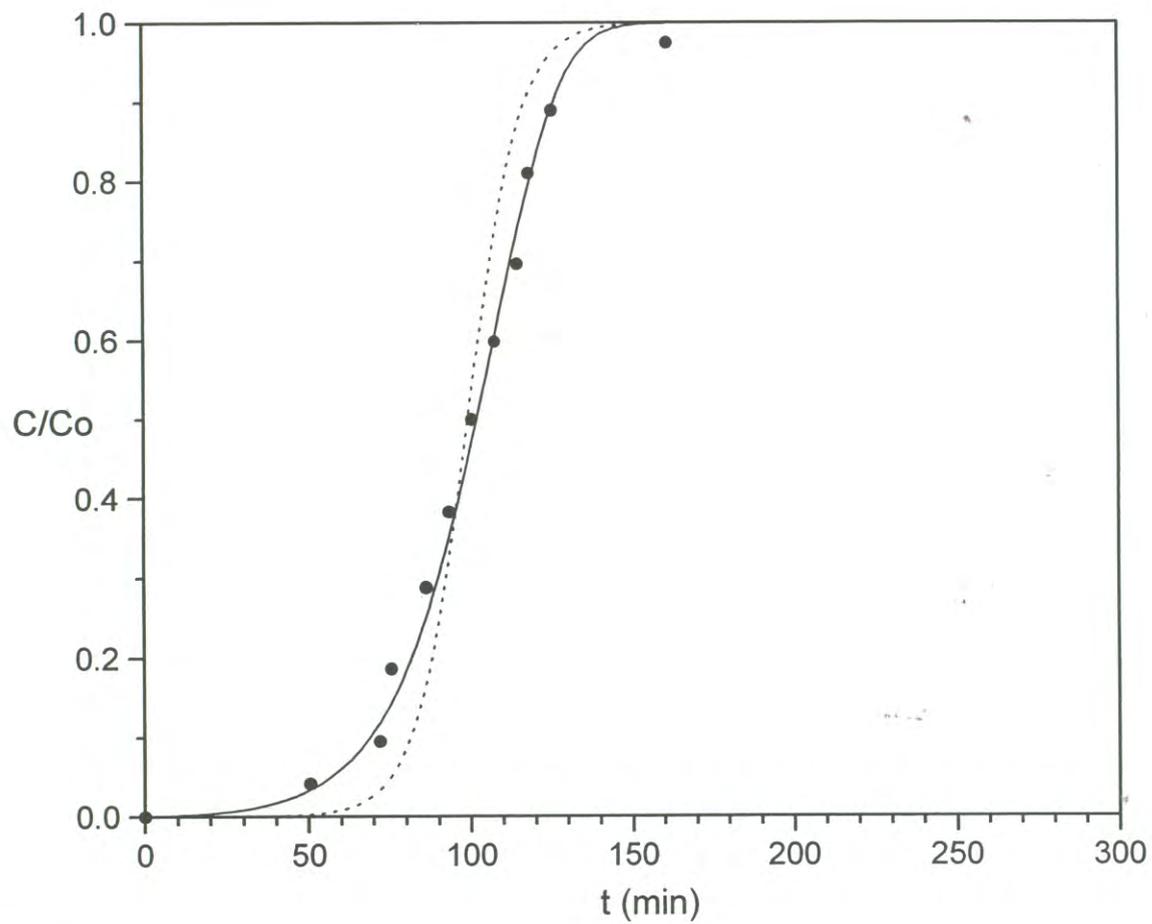


Figura 6-14: Curva de ruptura obtenida para el sistema lisozima-Cibacron Blue Sepharose CL-6B con datos base $L = 0.014 m$. • datos experimentales, — simulación NUMOL, solución analítica.

dora, con el objeto de estudiar la capacidad del modelo de transporte de tres resistencias para explicar las variaciones que se presentan en los parámetros operacionales y del sistema. En el análisis, se fijaron todos los valores de los parámetros que aparecen en la Tabla 5.2, excepto el de uno de ellos. Los parámetros seleccionados para llevar a cabo el análisis fueron: la longitud de la columna, L , la concentración de proteína de entrada a la columna, c_o , el diámetro de la partícula de adsorbente, d_p , y el coeficiente de difusión efectiva, D_{ef} . Los dos primeros son parámetros operacionales y los dos últimos parámetros del sistema. Estos parámetros son los que generalmente pueden variar de un lote a otro durante la conducción de un proceso.

Efecto de la variación de la longitud del lecho, L

Se investigó el efecto de la variación de la longitud del lecho de adsorción por afinidad sobre el comportamiento del sistema estudiado, a través de la simulación de curvas de ruptura. Los resultados se compararon con la solución del modelo de Thomas y con los datos experimentales. Las longitudes estudiadas fueron: $L = 0.014 \text{ m}$, 0.027 m , 0.041 m y 0.104 m .

En la Figura 6.15 se presentan los resultados del efecto de la variación de la longitud de la columna. Se puede observar que la forma de la curva de ruptura es la misma independientemente del tamaño del lecho y que la longitud de éste solo produce un corrimiento en el tiempo de residencia del soluto en la columna. Asimismo, se puede observar que la simulación realizada por NUMOL es la que mejor ajusta a los datos experimentales. El modelo de Thomas no describe apropiadamente el proceso debido a que este modelo agrupa las resistencias a la transferencia de masa y por lo tanto no considera explícitamente el efecto importante que tiene la difusión en el poro en la adsorción.

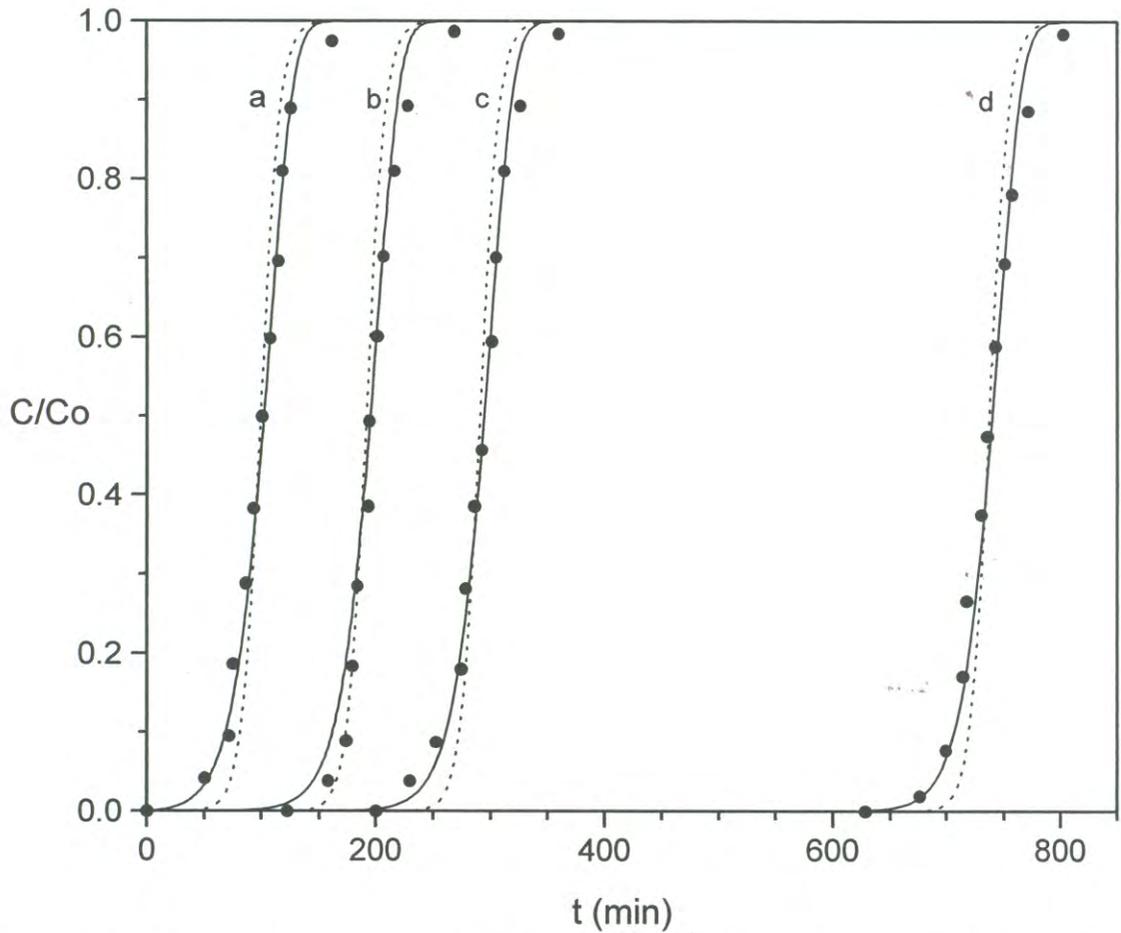


Figura 6-15: Curvas de ruptura obtenidas para el sistema lisozima-Cibacron Blue Sepharose CL-6B con datos base. a) $L = 0.014 \text{ m}$, b) $L = 0.027 \text{ m}$, c) $L = 0.041 \text{ m}$; y d) $L = 0.104 \text{ m}$. • datos experimentales, — simulación NUMOL, solución analítica.

Efecto de la variación de la concentración de entrada, c_o

Se estudió el efecto de la concentración de proteína a la entrada de la columna sobre el comportamiento del sistema experimental utilizando una longitud de columna de $L = 0.014 \text{ m}$. Se consideraron variaciones de $\pm 40\%$ y de $\pm 20\%$ respecto de la concentración base $c_o = 0.00714 \text{ Mol/m}^3$, que corresponden a valores de: $c_o = 0.009996, 0.008568, 0.005712, \text{ y } 0.004284 \text{ Mol/m}^3$.

En la Figura 6.16 se presentan los resultados de la variación de la concentración de entrada a la columna. La pendiente de la curva de ruptura se incrementa conforme aumenta la concentración de proteína a la entrada. Este comportamiento está directamente relacionado con el grado y rapidez de la adsorción que se presenta en la partícula tal como fue descrito para el sistema tanque agitado. Esto es, a mayor concentración el soluto se adsorbe más rápido, y la zona de transferencia de masa en la columna es más pequeña que para concentraciones bajas.

Efecto de la variación del diámetro de partícula, d_p

Se investigó el efecto de la variación del diámetro de partícula, d_p , sobre el comportamiento de la adsorción por afinidad en columna utilizando una longitud de columna de $L = 0.014 \text{ m}$. La simulación con NUMOL se realizó efectuando variaciones de $\pm 80\%$ y de $\pm 40\%$ respecto al diámetro base $d_p = 100 \mu\text{m}$, que corresponden a valores de $d_p = 180, 140, 60, \text{ y } 20 \mu\text{m}$.

En la Figura 6.17 se presentan los resultados de los estudios de la variación en el diámetro de la partícula. A medida que el diámetro de la partícula disminuye, la curva de ruptura presenta una mayor pendiente. A un diámetro de partícula $d_p = 20 \mu\text{m}$ el comportamiento se aproxima a un escalón, y en consecuencia se puede lograr una mayor capacidad de operación de la columna. El comportamiento anterior se debe a que la zona de transferencia de masa en la columna es mucho menor para diámetros pequeños que para diámetros grandes, debido a que la adsorción es mucho más rápida cuando se utilizan diámetros de partícula pequeños (menor distancia de difusión y

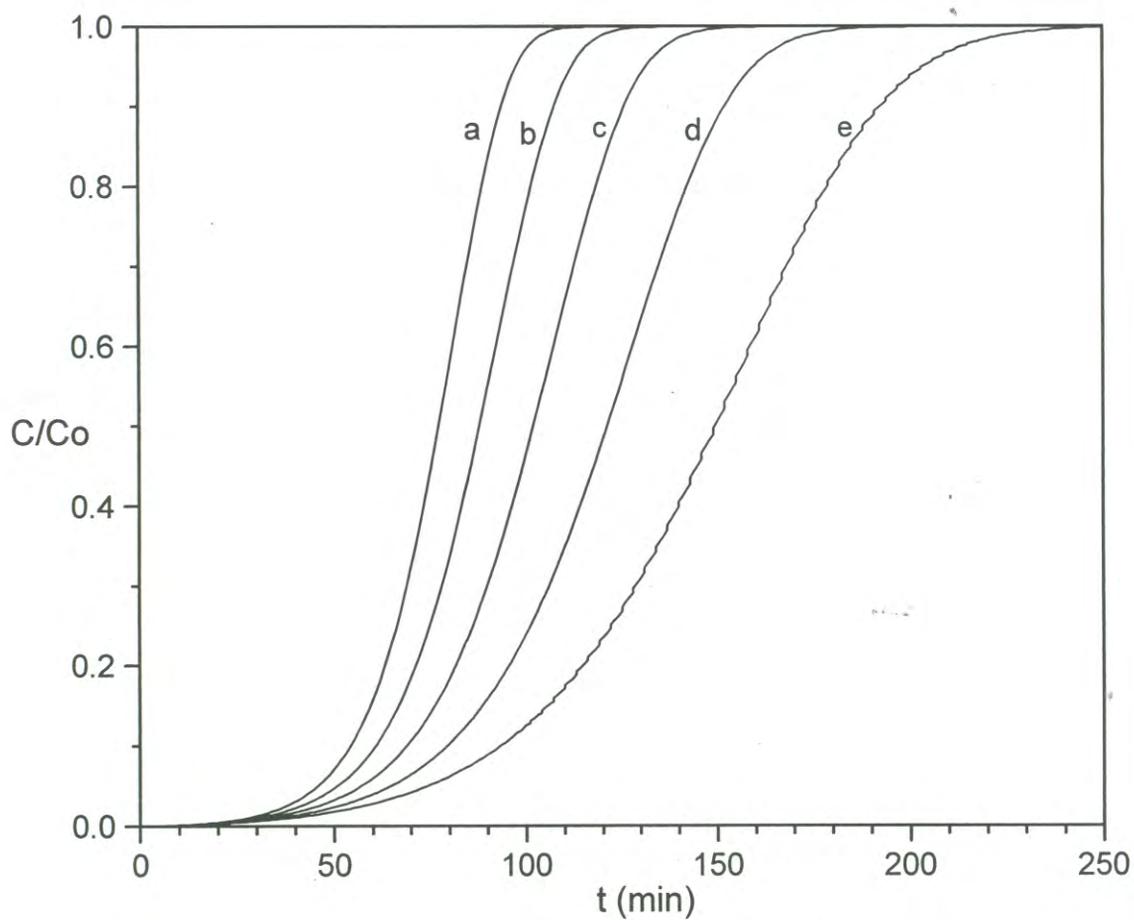


Figura 6-16: Efecto de la concentración de entrada c_o sobre el comportamiento de la curva de ruptura: a) $c_o = 0.009996$, b) $c_o = 0.008568$, c) $c_o = 0.00714$, d) $c_o = 0.005712$, y e) $c_o = 0.004284$ Mol/m^3 .

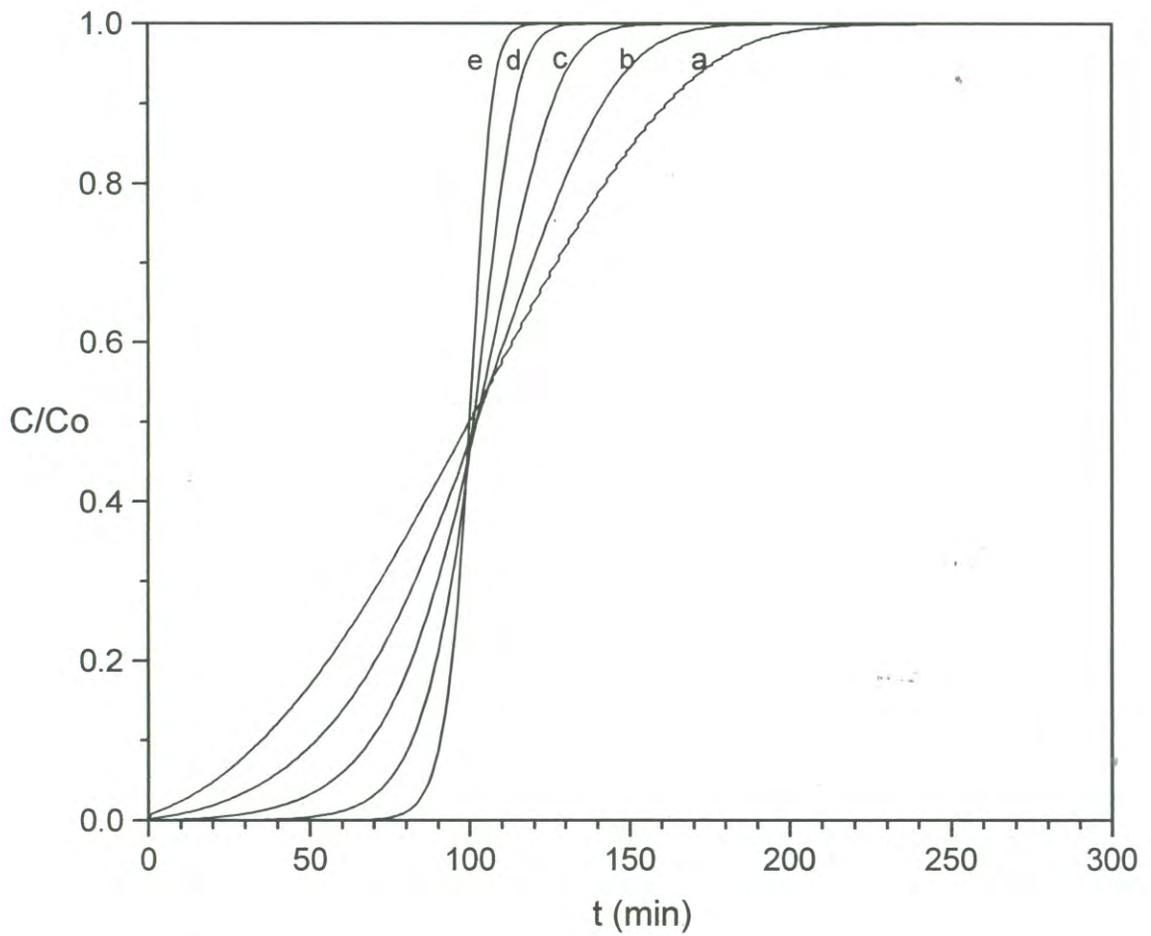


Figura 6-17: Efecto de la variación del diámetro de partícula sobre el comportamiento de la curva de ruptura: a) $d_p = 180 \mu$, b) $d_p = 140 \mu$, c) $d_p = 100 \mu$, d) $d_p = 60 \mu$ y e) $d_p = 20 \mu$.

mayor área específica), y debido a que el equilibrio entre la concentración de soluto en el adsorbente, de soluto en el líquido del poro y de soluto en la fase móvil, se establece muy rápidamente.

Efecto de la variación del coeficiente de difusión efectiva, D_{ef}

El efecto que el coeficiente de difusión efectiva, D_{ef} , tiene sobre la curva de ruptura se investigó utilizando una longitud de columna de $L = 0.014 \text{ m}$. Se realizaron variaciones del coeficiente base $D_{ef} = 5.3 \times 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$ de $\pm 80\%$ a $\pm 40\%$ que corresponden a valores de 9.54×10^{-11} , 7.42×10^{-11} , 3.18×10^{-11} , y $1.06 \times 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$.

Los resultados del efecto de la difusividad efectiva sobre el comportamiento del sistema experimental se muestran en la Figura 6.18. La pendiente de la curva de ruptura aumenta conforme se aumenta la difusividad efectiva. Este aumento no es proporcional, sino que es menos significativo conforme se produce el aumento de difusividad, sugiriendo que existe un límite al cual la pendiente de la curva de ruptura ya no cambia, no obstante que el coeficiente de difusión se incremente más. Este comportamiento puede explicarse en función de la resistencia que presenta la película, k_f , al transporte de masa, esto es, cuando la difusión en el poro no limita la transferencia de masa, entonces la resistencia limitante es la de la película.

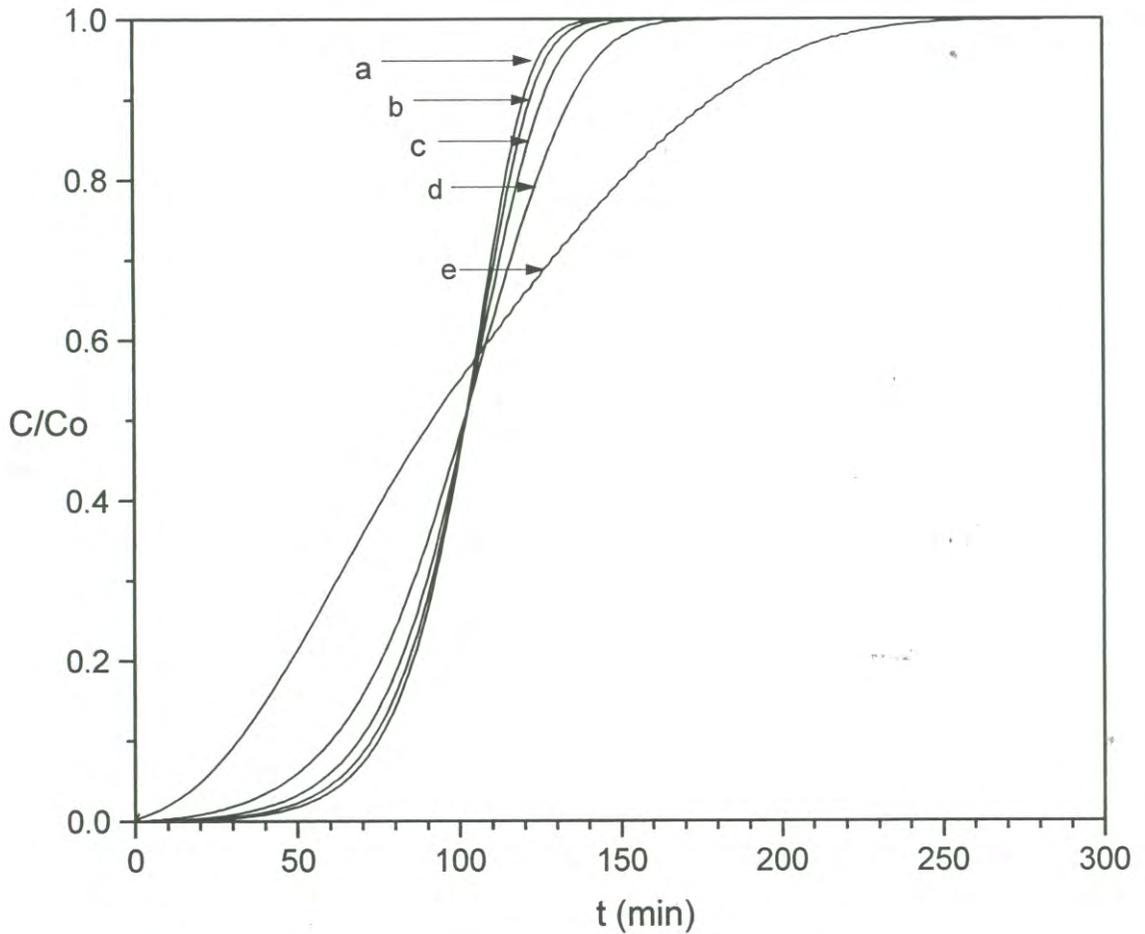


Figura 6-18: Efecto de la variación del coeficiente de difusión efectiva sobre la curva de ruptura simulada por NUMOL. a) $D_{ef} = 9.54 \times 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$, b) $D_{ef} = 7.42 \times 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$, c) $D_{ef} = 5.3 \times 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$, d) $D_{ef} = 3.18 \times 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$, y e) $D_{ef} = 1.06 \times 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$.

Capítulo 7

Conclusiones

Mediante esta investigación se logró analizar y predecir el comportamiento de procesos de adsorción de afinidad en sistemas tipo tanque agitado y columnas de lecho fijo, que son los esquemas más utilizados para conducir las operaciones de afinidad en el procesamiento de proteínas de importancia industrial.

La adsorción de afinidad en un sistema tipo tanque agitado fue descrita mediante un modelo de transporte que considera tres resistencias controlantes en el mecanismo de transferencia de masa, éstas son: resistencia a la difusión en el poro, resistencia de la película y reacción de superficie entre el soluto y el adsorbente. Este modelo fue utilizado para describir y predecir el comportamiento de la adsorción por afinidad de inmunoglobulina G a proteína A inmovilizada en una matriz de sefarosa, mediante la simulación del proceso de adsorción en programas de computadora. El modelo matemático fue resuelto utilizando dos métodos numéricos: un método numérico global (implícito) y el método numérico de líneas. Las soluciones obtenidas fueron comparadas con la solución analítica encontrada con el modelo de resistencias agrupadas y con datos experimentales tomados de la literatura para este sistema. En los estudios de simulación, el mejor ajuste a los datos experimentales fue obtenido con la solución proporcionada por el método de líneas. El modelo de transporte se utilizó para llevar a cabo un análisis paramétrico del sistema tipo tanque agitado. Se investigó la influencia

de parámetros operacionales y del sistema variando la concentración de proteína inicial del tanque y el diámetro de las partículas de adsorbente. Las respuestas dinámicas correspondientes en cada caso, están en concordancia con las predicciones teóricas y muestran que el modelo de transporte puede ser usado para proporcionar descripciones realistas del comportamiento de la adsorción por afinidad en un tanque agitado cuando se utilizan parámetros y soluciones numéricas apropiadas.

La descripción de la adsorción por afinidad en una columna empacada se realizó utilizando un modelo de transporte que considera tres resistencias limitantes a la transferencia de masa en la partícula, y el flujo convectivo y la dispersión axial en el interior de la columna. El modelo se utilizó para describir y predecir el comportamiento de la adsorción por afinidad en el sistema lisozima-Cibacron Blue Sepharose CL-6B, mediante la simulación del proceso por computadora. La solución del modelo expresada a través de la curva de ruptura, se obtuvo utilizando el método numérico de líneas. La solución numérica fue comparada con la solución analítica de Thomas y con datos experimentales. El mejor ajuste a los datos experimentales se logró mediante la solución numérica del método de líneas.

Se utilizó la solución NUMOL para investigar el efecto sobre el comportamiento del sistema de afinidad en columna de los parámetros de operación: longitud de la columna y concentración de entrada a la columna, y con los parámetros del sistema: diámetro de la partícula y difusión efectiva. Las curvas de ruptura obtenidas en cada caso, concuerdan con las predicciones teóricas y muestran que el modelo de transporte puede ser utilizado para describir situaciones reales y predecir el comportamiento de procesos de adsorción por afinidad en un lecho empacado.

Capítulo 8

Recomendaciones

Es recomendable extender el estudio paramétrico en la columna de afinidad realizado en este trabajo, de tal manera de poder analizar las curvas de ruptura conjuntamente con los perfiles en el adsorbente.

Es de gran interés analizar la capacidad de predicción que se puede lograr aplicando el enfoque utilizado en este trabajo a otro tipo de geometrías como las membranas adsorbentes, y a otros tipos de operaciones cromatográficas como las de intercambio iónico y fase reversa.

El presente trabajo se basa en la adsorción de un soluto a partir de una solución diluída. Sin embargo, algunos caldos de interés pueden presentar interferencia de solutos en la adsorción, y en estos caso se debe tener en cuenta las limitaciones del modelo.

Referencias

- [1] Arnold, F.H.; Blanch, H.W. and Wilke, C.R. (1985). *Chem. Engng. J.* 30 B9-B23.
- [2] Clonis, Y.D. (1990). Process affinity chromatography, in *Separation Processes in Biotechnology* (Ed. J.A. Asenjo). Marcel Dekker, New York. 401-445.
- [3] Steinberg, F.M. and Raso, J. (1998). *Biotech pharmaceuticals and biotherapy*. American Council on Science and Health. New York. 1-31.
- [4] Liapis, A.I. (1990). *Sep. Purif. Meth.* 19, 133-210.
- [5] Ferreira, G.N.M.; Monteiro, G.A; Prazeres. D.M.F. and Cabral, M.S. (2000). *Trends Biotechnol.* 18, 380-387.
- [6] Boschetti, E. (1994). *J. Chromatogr. A.* 658, 207-236.
- [7] McCoy, B.J. (1991). Theory of affinity chromatography, in *Chromatographic and Membrane Processes in Biotechnology*. (Ed. Acosta, C.A. and Cabral, J.S). Kluwer Academic Publishers. The Netherlands. pp 297-308.
- [8] Vijayalakshmi, M.A. (1989). *Trends Biotechnol.* 7, 71-76.
- [9] Wilchek, M. and Miron, T. (1999). *Reac. Funct. Polym.* 41, 263-268.
- [10] Przybycien, T.M. (1998). *Current Opinion Biotech.* 9, 164-170.
- [11] Liapis, A.I. (1989). *J. Biotechnol.* 11, 143-160.
- [12] Kempe, H.; Axelsson, A.; Nilsson, B. and Zacchi, G. (1999). *J. Chromatogr. A.* 846, 1-12.
- [13] Fahrner, R.L.; Iyer, H.V. and Blank, G.S. (1999). *Bioprocess Eng.* 21, 287-292.

- [14] Tejeda, A.; Noriega, J.A.; Ortega, J. and Guzmán, R. (1998). *Biotechnol. Prog.* 14, 493-495.
- [15] Liapis, A.I. and Unger, K.K. (1994). The chemistry and engineering of affinity chromatography, in *Highly Selective Separations in Biotechnology*. (Ed. Steet, G.). Chapman and Hall. Glasgow, N.Z. pp. 121-162.
- [16] Chase, H.A. (1984). *J. Chromatogr.* 297, 179-202.
- [17] Arve, B.H. and Liapis, A.I. (1987). *AIChE J.* 33, 179-193.
- [18] Horstmann, B.J. and Chase, H.A. (1989). *Chem. Eng. Res. Des.* 67, 243-254.
- [19] Silebi, C.A. and Schiesser, W.E. (1992). *Dynamic modeling of transport process systems*. Academic Press Inc. San Diego, Ca. p. 518.
- [20] Schiesser W.E. and Silebi, C.A. (1997). *Computational Transport Phenomena: Numerical methods for the solution of transport problems*. Cambridge University Press. Cambridge, U.K. p. 457.
- [21] Costa, C. and Rodrigues, A. (1986). Numerical methods for the solution of adsorption models, in *Adsorption: Science and Technology*. (Ed. Rodrigues, A.). Kluwer Academic Publishers. The Netherlands. pp. 257-265.
- [22] Skidmore, G.L.; Horstmann, B.J. and Chase, H.A. (1990). *J. Chromatogr.* 498, 113-128.
- [23] Torres, J.L., Guzmán, R., Carbonell, R.G. and Kilpatrick, D.K. (1988). *Analytical Biochem.* 171, 411-418.
- [24] Pharmacia. (2001). *Affinity Chromatography, principles and methods*. *amer-sham pharmacia biotec.* 18-1022-29.
- [25] Tejeda, A.; Montesinos, R.M.; Guzmán, R. *Bioseparaciones*. (1995). Editorial UNISON. Sonora, Mexico.

- [26] Thomas, H. (1944). J. Amer. Chem. Soc. 66-1664.
- [27] Bleecker, D. and Csordas, G. (1996). Basic Partial Differential Equations. International Press. Cambridge, Massachusetts. pp. 504-506.
- [28] Derrick, W.R. and Grossman, S.I. (1987). Introduction to Differential Equations with Boundary Value Problems. West Publishing Co. Third Edition. pp. 186-195.
- [29] Smith, G.D. (1985). Numerical solution of partial differential equations: Finite difference methods. Oxford University Press. N.Y. Third edition. p. 345.

Notación

A : área transversal de la columna [m^2]

c : concentración de soluto en el seno del líquido [mg/ml] o [mol/m^3]

c_o : concentración de soluto inicial en el tanque [mg/ml]

$C = c/c_o$ concentración adimensional en el seno del líquido

c_o : concentración de soluto en la alimentación de la columna [mol/m^3]

c_p : es la concentración de soluto en la fase líquida dentro de la partícula [mg/ml]

$C_p = c_p/c_o$ concentración adimensional en el líquido del poro

d_p : diámetro de la partícula [m]

D : difusividad dentro del poro [m^2/s]

D_{ax} : coeficiente de dispersión axial

D_{ef} : difusividad efectiva en la partícula [m^2/s]

F : flujo alimentación [m^3/s]

k_1 : velocidad específica de adsorción [$ml/mg - s$] o [$m^3/mol - s$]

k_{-1} : velocidad específica de desorción [$1/s$]

$K_d = k_{-1}/k_1$, constante de disociación de la interacción proteína - ligando [mg/ml]
o [mol/m^3]

k_f : resistencia de la película [m/s] \times [$vol. líquido / (vol. líquido + vol. adsorbente)$]

L : longitud de la columna [m]

n : número de unidades de transferencia

$N_{sh} = k_f r_o / D_{\epsilon_p}$ número de Sherwood

P : molécula de soluto

$P_e = \nu L / D_{ax}$ número de Péclet

PS : complejo soluto-sitio activo

q : concentración puntual de soluto en el adsorbente [mg/ml de gel sólido] o
[$mol/m^3 ads. sólido$]

q_m : capacidad máxima del adsorbente [mg/ml] o [$mol/m^3 ads. sólido$]

r : coordenada radial [m]

r_o : radio de la partícula [m]

$R = r/r_o$ coordenada radial adimensional

R_i : velocidad de adsorción de soluto de todas las partículas en el lecho

S : sitio activo del ligando

t : tiempo [s]

$T = \nu t/L$ tiempo adimensional en la columna

v : velocidad superficial [m/s]

z : distancia axial en la columna [m]

$Z = z/L$ distancia axial adimensional en la columna

Letras Griegas

ε : porosidad del lecho

ε_b : razón de volumen de líquido a volumen del sistema [$vol. líquido / (vol. líquido + vol. adsorbente)$]

ε_p : porosidad de la partícula [$vol. de líquido intersticial / vol. total de partícula$]

Γ : volumen adimensional procesado

$\phi = q/q_m$ concentración adimensional en el adsorbente

$\tau = D_{ef} t / r_o^2$ tiempo adimensional en el poro

Υ : factor de separación

ν : velocidad intersticial [m/s]

Apéndice A

Métodos de discretización

Existen varias formas de aproximar las derivadas de una ecuación diferencial parcial, destacándose entre ellas el método de diferencias finitas que es utilizado cuando el problema de interés se presenta en geometrías regulares. En el uso de esta técnica, la aproximación se efectúa en las derivadas espaciales o en las temporales. Cuando se utilizan métodos globales de solución, se discretizan tanto las derivadas temporales como las espaciales, mientras que en el método de líneas (NUMOL), sólo se discretizan las derivadas espaciales.

A.1 Aproximación por diferencias finitas

El método de diferencias finitas es una técnica muy utilizada para resolver EDP. La principal herramienta matemática que se emplea para hacer esta aproximación es el Teorema de Taylor. A partir de la expansión en serie de una función f evaluada en los puntos $x + \Delta x$ y/o $x - \Delta x$, es posible hacer aproximaciones para $f'(x)$, $f''(x)$ u otra derivada de mayor orden. La aproximación tiene asociada un error de truncamiento que tiene que ver con el orden del residuo [27]. Dependiendo de la expansión en serie de Taylor que se utilice, la derivada de primer orden, por ejemplo, puede calcularse por una aproximación por diferencias finitas hacia adelante, hacia atrás o central. La

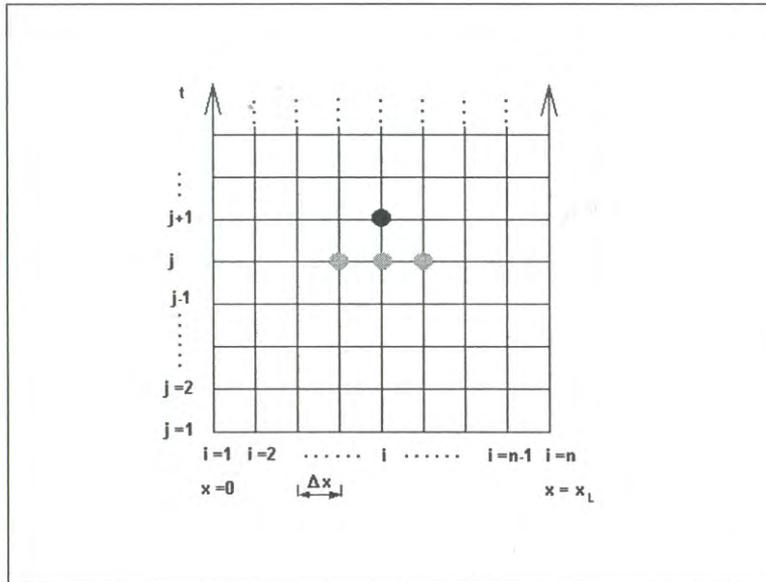


Figura A-1: Malla de discretización para el método explícito.

instrumentación del método depende del tipo de ecuación diferencial parcial y de las condiciones que la rigen [29].

A.2 Estrategias de discretización

Existen dos estrategias comúnmente utilizadas para discretizar ecuaciones diferenciales parciales que conforman los métodos explícitos y los métodos implícitos. Los métodos implícitos son incondicionalmente estables y generalmente son preferidos a los explícitos, no obstante que requieren mayor tiempo de cómputo. Los métodos explícitos son más sencillos, pero pueden presentar problemas de estabilidad en la solución.

A.2.1 Método explícito

Para hacer una aproximación utilizando el método explícito, el dominio se divide en varios segmentos uniformes para formar una malla (Figura A.1). Cada punto de la malla representa un nodo, está separado por un espacio $\Delta x = x_L / (n - 1)$, y cualquier

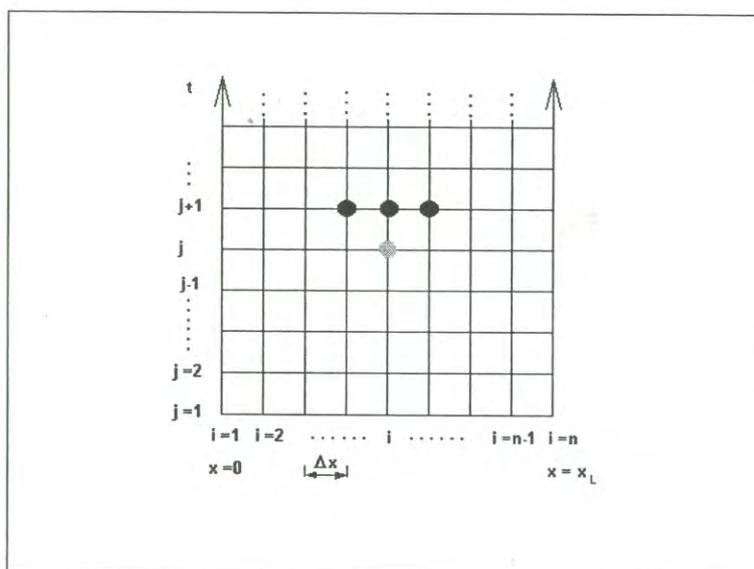


Figura A-2: Malla de discretización para el método implícito.

posición a lo largo de la malla puede ser especificado en términos del índice i como: $x = (i-1)\Delta x$ donde $i = 1, 2, \dots, n$. Con esta convención, cuando $i = 1$, $x = 0$ y cuando $i = n$, $x = x_L$, o final físico en la malla. Los renglones con el índice j representan los diferentes tiempos en los cuales se quiere calcular la solución. Este método determina el valor de la función en el nodo ubicado en la posición i al tiempo $j + 1$ (tiempo adelantado dado por el nodo negro), a partir de información conocida en el tiempo j (nodos grises). Los valores para $i = 1$ e $i = n$, son conocidos y están dados por las condiciones a la frontera. Los valores para $j = 1$ (tiempo cero), están dados por las condiciones iniciales. Las ecuaciones son resueltas en forma iterativa a partir de las condiciones iniciales y de frontera conocidas. Las soluciones obtenidas con este método no son siempre estables. Para que una solución sea estable se requiere que el parámetro λ definido como $\lambda = \Delta t / (\Delta x)^2$ tome valores entre cero y un medio.

A.2.2 Método implícito

El método implícito también se utiliza para resolver ecuaciones diferenciales par-

ciales y se representa en el esquema de la Figura A.2. En la malla los subíndices i y j representan las variables espacial y temporal, respectivamente. El valor de la función se determina en los nodos ubicados en las posiciones $(i - 1)$, (i) e $(i + 1)$ al tiempo $j + 1$ (nodos en negro), a partir de la información conocida en el nodo ubicado en la posición i al tiempo j (nodo gris). El sistema de ecuaciones que produce este método a cada tiempo, puede representarse en forma matricial como una matriz de coeficientes tridiagonal, un vector columna de la variable desconocida que se evalúa al tiempo adelantado y un vector que contiene los valores conocidos de la función en el tiempo anterior. La solución se obtiene al resolver en forma simultánea el sistema de ecuaciones. El esquema de discretización completamente implícito no tiene restricciones en el valor de λ respecto a la estabilidad de la solución, es decir, es incondicionalmente estable.

A.3 Método numérico global

El método numérico global es utilizado para resolver ecuaciones diferenciales parciales en forma explícita o implícita y consiste en la discretización por diferencias finitas tanto de las derivadas espaciales como temporales que aparecen en las ecuaciones diferenciales. En este trabajo se utiliza la estrategia global implícita para la solución de las ecuaciones del modelo.

A.3.1 Discretización de la derivada temporal.

La derivada temporal se obtiene mediante la siguiente expansión en serie de Taylor:

$$C(\tau - \Delta\tau) = C(\tau) - \frac{C'(\tau)\Delta\tau}{1!} + \frac{C''(\tau)\Delta\tau^2}{2!} - \dots$$

Si se consideran los primeros dos términos de la serie y $\Delta\tau$ pequeño, el error de truncamiento de segundo orden es despreciable, y por lo tanto:

$$C'(\tau) = \frac{C(\tau) - C(\tau - \Delta\tau)}{\Delta\tau}$$

para la posición i al tiempo $j + 1$ la ecuación anterior se puede escribir como:

$$\left(\frac{\partial C}{\partial \tau}\right)_i^{j+1} = \frac{C_i^{j+1} - C_i^j}{\Delta\tau} \quad (\text{A.1})$$

A.3.2 Discretización de la primera derivada espacial

Para obtener la derivada espacial de primer orden, se parte de las siguientes expansiones en serie de Taylor:

$$C(R + \Delta R) = C(R) + \frac{C'(R)\Delta R}{1!} + \frac{C''(R)\Delta R^2}{2!} + \frac{C'''(R)\Delta R^3}{3!} + \dots \quad (\text{A.2})$$

$$C(R - \Delta R) = C(R) - \frac{C'(R)\Delta R}{1!} + \frac{C''(R)\Delta R^2}{2!} - \frac{C'''(R)\Delta R^3}{3!} + \dots \quad (\text{A.3})$$

restando las ecs.(A.2 y A.3), se tiene:

$$C(R + \Delta R) - C(R - \Delta R) = 2C'(R)\Delta R + 2\frac{C'''(R)\Delta R^3}{3!}$$

despejando $C'(R)$ y suponiendo que el error de truncamiento de segundo orden es muy pequeño, se tiene:

$$C'(R) = \frac{C(R + \Delta R) - C(R - \Delta R)}{2\Delta R}$$

finalmente para la posición i , al tiempo $j + 1$, se tiene:

$$\left(\frac{\partial C}{\partial R}\right)_i^{j+1} = \frac{C_{i+1}^{j+1} - C_{i-1}^{j+1}}{2\Delta R} \quad (\text{A.4})$$

A.3.3 Discretización de la segunda derivada espacial

Sumando las ecs.(A.2 y A.3), se tiene:

$$C(R + \Delta R) + C(R - \Delta R) = 2C(R) + 2\frac{C''(R)\Delta R^2}{2!} + \dots$$

despejando $C''(R)$ y suponiendo nuevamente que el error de truncamiento es pequeño se obtiene:

$$C''(R) = \frac{C(R + \Delta R) - 2C(R) + C(R - \Delta R)}{\Delta R^2}$$

finalmente, para la posición i , al tiempo $j + 1$, la expresión que se obtiene para la derivada espacial de segundo orden es:

$$\left(\frac{\partial^2 C}{\partial R^2}\right)_i^{j+1} = \frac{C_{i+1}^{j+1} - 2C_i^{j+1} + C_{i-1}^{j+1}}{\Delta R^2} \quad (\text{A.5})$$

A.4 Método numérico de líneas (NUMOL)

El método numérico de líneas es un método versátil y flexible para aproximar soluciones computacionales de ecuaciones diferenciales parciales. Este método se utiliza para resolver ecuaciones diferenciales parciales que modelan procesos que involucran términos convectivos y/o difusivos en problemas de ingeniería de procesos. Consiste en reemplazar la derivada espacial de primer orden con una aproximación algebraica. En el proceso de sustitución de la derivada espacial con la aproximación algebraica, la variable independiente espacial, x , no aparece explícitamente en las ecuaciones finales, sólo permanece la variable independiente, t , y por lo tanto las ecuaciones finales son

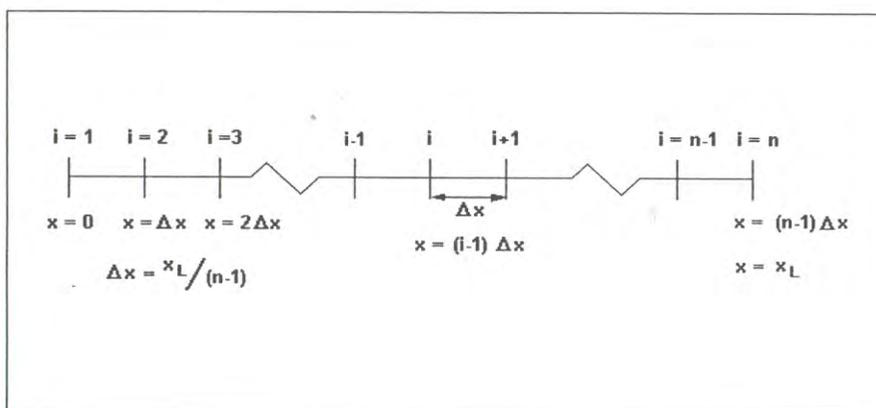


Figura A-3: Malla espacial para una solución numérica.

ecuaciones diferenciales ordinarias en t . A este procedimiento general de aproximar ecuaciones diferenciales parciales con ecuaciones diferenciales ordinarias, se le llama método numérico de líneas (NUMOL)[19].

En el método NUMOL se utiliza una malla espacial para representar el valor de las variables dependientes, i.e. $f(x, t)$ y $f'(x, t)$, con respecto a la variable de posición (que puede ser x, r , o z). De esta forma, si se define una malla como la indicada en la Figura A.3, la posición a lo largo de la malla está definida en términos del índice i , el número de puntos de la malla n , y la longitud del sistema en la coordenada espacial, por ejemplo x_L . De esta forma $i = 1$ e $i = n$ corresponden a los extremos físicos del sistema en estudio, de manera similar que en los esquemas anteriores.

Si la función que se va discretizar es una función que depende de la posición y del tiempo, entonces $f_i(t)$ o $f'_i(t)$ denotan el valor de la función o su derivada en el tiempo t en el punto i de la malla, de tal forma que no es necesario incluir a la variable x como argumento de la función. A través del uso de la malla presentada en la Figura A.3, se puede obtener la dependencia de una sola variable, en este caso t , y entonces reducir el problema a resolver una ecuación diferencial ordinaria.

En la Figura A.4 se presenta un esquema del origen del término "método numérico de líneas". El número de ecuaciones diferenciales ordinarias depende del número de

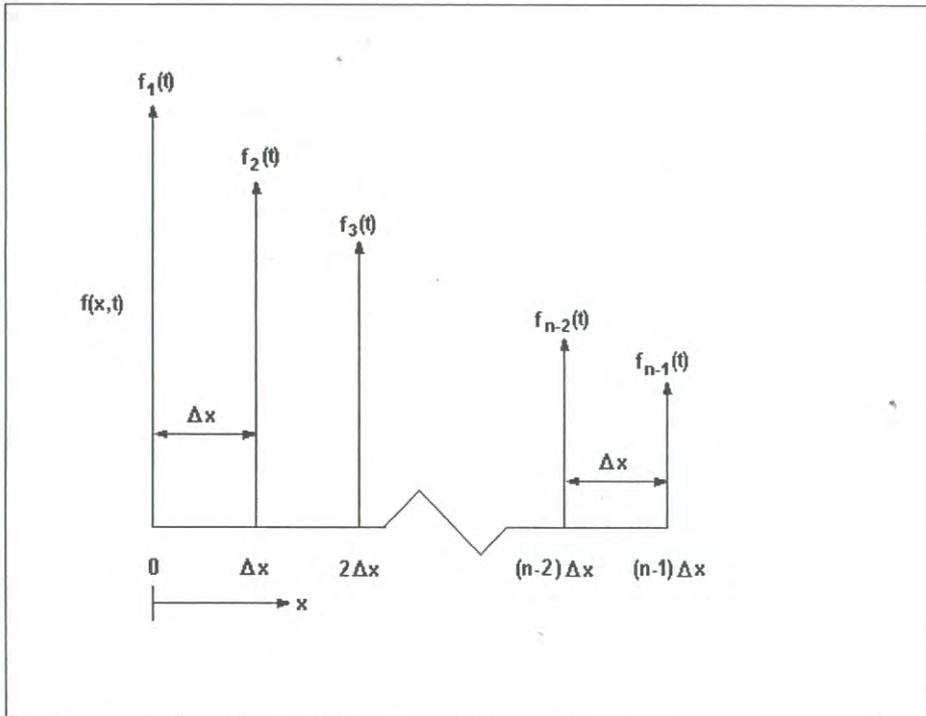


Figura A-4: Origen del término "método numérico de líneas".

puntos de la malla y del número de variables independientes [19]. Una vez que se tienen formuladas las ecuaciones diferenciales ordinarias (EsDO), éstas pueden integrarse utilizando un método de integración (Euler, Runge-Kutta, etc.).

La aproximación de ecuaciones diferenciales parciales, por diferencias finitas de la variable espacial, a partir de series de Taylor, sugiere que son posibles muchas aproximaciones dependiendo del número de puntos de la malla que se usen para hacer la aproximación y de la forma de obtención de las derivadas de orden superior. La aproximación de cuarto orden para la segunda derivada calculada ésta directamente de la variable dependiente y utilizado cinco puntos de malla, ha probado ser una aproximación robusta en el método numérico de líneas (NUMOL) . Este método tiene la ventaja de incluir los tres tipos de condiciones a la frontera: Dirichlet, Newmann y mixto [19].

En esta parte se desarrollan las fórmulas de discretización de cuarto orden con cinco puntos de malla, para la primera y segunda derivada, para utilizarlas en la solución de los modelos de adsorción por afinidad.

A.4.1 Discretización de cuarto orden para la primera derivada

Cuando se utiliza una aproximación de cuarto orden y cinco puntos de malla, la discretización de la primera derivada toma diferentes formas en los cinco casos de la malla que se describen a continuación.

Caso 1. Discretización para los puntos interiores de la malla x_i , con: $3 \leq i \leq n - 2$

El valor de la función $C(x)$ en el punto x_i de la malla ($3 \leq i \leq n - 2$) se obtiene por diferencia central utilizando cuatro puntos de la misma. Entonces, se aproxima mediante una serie de Taylor el valor de la función en cada uno de esos puntos, $C(x_{i-2})$, $C(x_{i-1})$, $C(x_{i+1})$, y $C(x_{i+2})$ de tal manera que se tiene:

$$C(x_{i-2}) = C(x_i) + \left[\frac{1}{1!} \frac{dC(x_i)}{dx} (-2\Delta x) \right] + \left[\frac{1}{2!} \frac{d^2C(x_i)}{dx^2} (-2\Delta x)^2 \right] + \left[\frac{1}{3!} \frac{d^3C(x_i)}{dx^3} (-2\Delta x)^3 \right] + \dots \quad (\text{A.6})$$

$$C(x_{i-1}) = C(x_i) + \left[\frac{1}{1!} \frac{dC(x_i)}{dx} (-\Delta x) \right] + \left[\frac{1}{2!} \frac{d^2C(x_i)}{dx^2} (-\Delta x)^2 \right] + \left[\frac{1}{3!} \frac{d^3C(x_i)}{dx^3} (-\Delta x)^3 \right] + \dots \quad (\text{A.7})$$

$$\begin{aligned}
C(x_{i+1}) &= C(x_i) + \left[\frac{1}{1!} \frac{dC(x_i)}{dx} (\Delta x) \right] + \\
&\quad \left[\frac{1}{2!} \frac{d^2C(x_i)}{dx^2} (\Delta x)^2 \right] + \left[\frac{1}{3!} \frac{d^3C(x_i)}{dx^3} (\Delta x)^3 \right] + \dots
\end{aligned} \tag{A.8}$$

$$\begin{aligned}
C(x_{i+2}) &= C(x_i) + \left[\frac{1}{1!} \frac{dC(x_i)}{dx} (2\Delta x) \right] + \\
&\quad \left[\frac{1}{2!} \frac{d^2C(x_i)}{dx^2} (2\Delta x)^2 \right] + \left[\frac{1}{3!} \frac{d^3C(x_i)}{dx^3} (2\Delta x)^3 \right] + \dots
\end{aligned} \tag{A.9}$$

multiplicando por a , b , c , y d las ecs.(A.6, A.7, A.8 y A.9) respectivamente, se tiene lo siguiente:

$$\begin{aligned}
aC(x_{i-2}) &= aC(x_i) + a \left[\frac{1}{1!} \frac{dC(x_i)}{dx} (-2\Delta x) \right] \\
&\quad + a \left[\frac{1}{2!} \frac{d^2C(x_i)}{dx^2} (-2\Delta x)^2 \right] + a \left[\frac{1}{3!} \frac{d^3C(x_i)}{dx^3} (-2\Delta x)^3 \right] \\
&\quad + a \left[\frac{1}{4!} \frac{d^4C(x_i)}{dx^4} (-2\Delta x)^4 \right] + \dots
\end{aligned} \tag{A.10}$$

$$\begin{aligned}
bC(x_{i-1}) &= bC(x_i) + b \left[\frac{1}{1!} \frac{dC(x_i)}{dx} (-\Delta x) \right] \\
&\quad + b \left[\frac{1}{2!} \frac{d^2C(x_i)}{dx^2} (-\Delta x)^2 \right] + b \left[\frac{1}{3!} \frac{d^3C(x_i)}{dx^3} (-\Delta x)^3 \right] \\
&\quad + b \left[\frac{1}{4!} \frac{d^4C(x_i)}{dx^4} (-\Delta x)^4 \right] + \dots
\end{aligned} \tag{A.11}$$

$$\begin{aligned}
cC(x_{i+1}) &= cC(x_i) + c \left[\frac{1}{1!} \frac{dC(x_i)}{dx} (\Delta x) \right] \\
&+ c \left[\frac{1}{2!} \frac{d^2C(x_i)}{dx^2} (\Delta x)^2 \right] + c \left[\frac{1}{3!} \frac{d^3C(x_i)}{dx^3} (\Delta x)^3 \right] \\
&+ c \left[\frac{1}{4!} \frac{d^4C(x_i)}{dx^4} (\Delta x)^4 \right] + \dots
\end{aligned} \tag{A.12}$$

$$\begin{aligned}
d \cdot C(x_{i+2}) &= d \cdot C(x_i) + d \left[\frac{1}{1!} \frac{dC(x_i)}{dx} (2\Delta x) \right] \\
&+ d \left[\frac{1}{2!} \frac{d^2C(x_i)}{dx^2} (2\Delta x)^2 \right] + d \left[\frac{1}{3!} \frac{d^3C(x_i)}{dx^3} (2\Delta x)^3 \right] \\
&+ d \left[\frac{1}{4!} \frac{d^4C(x_i)}{dx^4} (2\Delta x)^4 \right] + \dots
\end{aligned} \tag{A.13}$$

La aproximación se hace tomando una combinación lineal de las ecs.(A.10 a A.13). El método se basa en que en la combinación lineal persistan los términos correspondientes a la primera derivada y se anulen los términos correspondientes a la segunda, tercera y cuarta derivada. Entonces, la suma de los coeficientes de la primera derivada debe ser diferente de cero (se considera el valor de uno en este caso) y las sumas de los coeficientes de la segunda, tercera y cuarta derivada deben ser igual a cero.

La suma de coeficientes para $dC(x_i)/dx$ es:

$$-2a - b + c + 2d = 1 \tag{A.14}$$

La suma de coeficientes para $d^2C(x_i)/dx^2$ es:

$$4a + b + c + 4d = 0 \tag{A.15}$$

La suma de coeficientes para $d^3C(x_i)/dx^3$ es:

$$-8a - b + c + 8d = 0 \quad (\text{A.16})$$

La suma de coeficientes para $d^4C(x_i)/dx^4$ es:

$$16a + b + c + 16d = 0 \quad (\text{A.17})$$

Las ecs.(A.14 a A.17) forman un sistema de ecuaciones lineales simultáneas que al resolverlo produce los siguientes valores para cada uno de los coeficientes:

$$a = \frac{2}{4!}, \quad b = \frac{-16}{4!}, \quad c = \frac{16}{4!}, \quad d = \frac{-2}{4!}$$

Estos valores de los coeficientes se sustituyen en las ecs.(A.10 a A.13) y se desarrolla la combinación lineal siguiente:

$$aC(x_{i-2}) + bC(x_{i-1}) + cC(x_{i+1}) + dC(x_{i+2})$$

Lo anterior permite obtener la fórmula de cuarto orden para la primera derivada en el punto x_i , dada por:

$$\frac{dC(x_i)}{dx} = \frac{1}{4!\Delta x} \left[\begin{array}{c} 2C(x_{i-2}) - 16C(x_{i-1}) + 0C(x_i) + \\ 16C(x_{i+1}) - 2C(x_{i+2}) \end{array} \right] + O(\Delta x)^4 \quad (\text{A.18})$$

La aproximación de la derivada dada por la ec.(A.18) es correcta hasta el cuarto orden. Representa una aproximación de diferencia central dado que los valores de $C(x)$ están localizados simétricamente alrededor de $C(x_i)$, lo cual puede hacerse perfectamente para todos los puntos de la malla que estén en el intervalo $3 \leq i \leq n - 2$.

En los puntos x_1 , x_2 , x_{n-1} , y x_n , no es posible utilizar una aproximación por

diferencia central. Se utilizan únicamente los términos de la serie de Taylor que corresponden a puntos localizados en la malla.

Caso 2. Discretización para el primer punto de la malla x_1 : $i = 1$

La aproximación para la primera derivada en el punto x_1 , se obtiene a partir de la combinación lineal de las series de Taylor para $C(x_2)$, $C(x_3)$, $C(x_4)$, y $C(x_5)$:

$$\begin{aligned}
 aC(x_2) &= aC(x_1) + a \left[\frac{1}{1!} \frac{dC(x_1)}{dx} (\Delta x) \right] \\
 &+ a \left[\frac{1}{2!} \frac{d^2C(x_1)}{dx^2} (\Delta x)^2 \right] + a \left[\frac{1}{3!} \frac{d^3C(x_1)}{dx^3} (\Delta x)^3 \right] \\
 &+ a \left[\frac{1}{4!} \frac{d^4C(x_1)}{dx^4} (\Delta x)^4 \right] + \dots
 \end{aligned} \tag{A.19}$$

$$\begin{aligned}
 bC(x_3) &= bC(x_1) + b \left[\frac{1}{1!} \frac{dC(x_1)}{dx} (2\Delta x) \right] \\
 &+ b \left[\frac{1}{2!} \frac{d^2C(x_1)}{dx^2} (2\Delta x)^2 \right] + b \left[\frac{1}{3!} \frac{d^3C(x_1)}{dx^3} (2\Delta x)^3 \right] \\
 &+ b \left[\frac{1}{4!} \frac{d^4C(x_1)}{dx^4} (2\Delta x)^4 \right] + \dots
 \end{aligned} \tag{A.20}$$

$$\begin{aligned}
 cC(x_4) &= cC(x_1) + c \left[\frac{1}{1!} \frac{dC(x_1)}{dx} (3\Delta x) \right] \\
 &+ c \left[\frac{1}{2!} \frac{d^2C(x_1)}{dx^2} (3\Delta x)^2 \right] + c \left[\frac{1}{3!} \frac{d^3C(x_1)}{dx^3} (3\Delta x)^3 \right] \\
 &+ c \left[\frac{1}{4!} \frac{d^4C(x_1)}{dx^4} (3\Delta x)^4 \right] + \dots
 \end{aligned} \tag{A.21}$$

$$\begin{aligned}
 d \cdot C(x_5) &= d \cdot C(x_1) + d \left[\frac{1}{1!} \frac{dC(x_1)}{dx} (4\Delta x) \right] & (A.22) \\
 &+ d \left[\frac{1}{2!} \frac{d^2C(x_1)}{dx^2} (4\Delta x)^2 \right] + d \left[\frac{1}{3!} \frac{d^3C(x_1)}{dx^3} (4\Delta x)^3 \right] \\
 &+ d \left[\frac{1}{4!} \frac{d^4C(x_1)}{dx^4} (4\Delta x)^4 \right] + \dots
 \end{aligned}$$

En este caso, para obtener la $dC(x_1)/dx$, se impone a los coeficientes las siguientes condiciones:

La suma de coeficientes para $dC(x_1)/dx$ es:

$$a + 2b + 3c + 4d = 1 \quad (A.23)$$

La suma de coeficientes para $d^2C(x_i)/dx^2$ es:

$$a + 4b + 9c + 16d = 0 \quad (A.24)$$

La suma de coeficientes para $d^3C(x_i)/dx^3$ es:

$$a + 8b + 27c + 64d = 0 \quad (A.25)$$

La suma de coeficientes para $d^4C(x_i)/dx^4$ es:

$$a + 16b + 81c + 256d = 0 \quad (A.26)$$

La solución del sistema dado por las ecs. (A.23 a A.26) genera los siguientes valores para los coeficientes:

$$a = \frac{96}{4!}, \quad b = \frac{-72}{4!}, \quad c = \frac{32}{4!}, \quad d = \frac{-6}{4!}$$

Sustituyendo los valores de los coeficientes anteriores en la combinación lineal de las ecs.(A.19 a A.22) y despejando la primera derivada en x_1 , se tiene:

$$\frac{dC(x_1)}{dx} = \frac{1}{4!\Delta x} \begin{bmatrix} -50C(x_1) + 96C(x_2) - 72C(x_3) + \\ 32C(x_4) - 6C(x_5) \end{bmatrix} + O(\Delta x)^4 \quad (\text{A.27})$$

Caso 3. Discretización para el punto x_i con $i = 2$

Si siguiendo el procedimiento anterior, se aproxima $dC(x_2)/dx$ a partir de las expansiones en serie de Taylor para la función en los puntos x_1, x_3, x_4 , y x_5 , obteniéndose:

$$\frac{dC(x_2)}{dx} = \frac{1}{4!\Delta x} \begin{bmatrix} -6C(x_1) - 20C(x_2) + 36C(x_3) \\ -12C(x_4) + 2C(x_5) \end{bmatrix} + O(\Delta x)^4 \quad (\text{A.28})$$

Caso 4. Discretización para el punto x_i , con: $i = n - 1$

La aproximación para $dC(x_{n-1})/dx$, se obtiene en forma similar a partir de los valores de la función en los puntos $x_{n-4}, x_{n-3}, x_{n-2}$ y x_n . La expresión que se obtiene para la aproximación de la derivada es la siguiente:

$$\frac{dC(x_{n-1})}{dx} = \frac{1}{4!\Delta x} \begin{bmatrix} -2C(x_{n-4}) + 12C(x_{n-3}) - 36C(x_{n-2}) \\ +20C(x_{n-1}) + 6C(x_n) \end{bmatrix} + O(\Delta x)^4 \quad (\text{A.29})$$

Caso 5. Discretización de la derivada para el último punto de la malla x_i , con: $i = n$

La aproximación para $dC(x_n)/dx$, se obtiene a partir de los valores de la función en los puntos x_{n-4} , x_{n-3} , x_{n-2} , y x_{n-1} . La expresión de la fórmula de aproximación de cuarto orden para la primera derivada es la siguiente:

$$\frac{dC(x_n)}{dx} = \frac{1}{4!\Delta x} \left[\begin{array}{c} 6C(x_{n-4}) - 32C(x_{n-3}) + 72C(x_{n-2}) - \\ 96C(x_{n-1}) + 50C(x_n) \end{array} \right] + O(\Delta x)^4 \quad (\text{A.30})$$

Ecuación matricial para dC/dx

Las ecs.(A.27, A.28, A.18, A.29 y A.30) se pueden escribir en notación matricial de la siguiente forma:

$$\frac{dC}{dx} = \frac{1}{4!} \begin{bmatrix} -50 & 96 & -72 & 32 & -6 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ -6 & -20 & 36 & -12 & 2 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 2 & -16 & 0 & 16 & -2 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots \\ 0 & \dots & 2 & -16 & 0 & 16 & -2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots \\ \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 2 & -16 & 0 & 16 & -2 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -2 & 12 & -36 & 20 & 6 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 6 & -32 & 72 & -96 & 50 \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} C(x_1) \\ C(x_2) \\ C(x_3) \\ \vdots \\ C(x_i) \\ \vdots \\ C(x_{n-2}) \\ C(x_{n-1}) \\ C(x_n) \end{bmatrix} + O(\Delta x)^4 \quad (\text{A.31})$$

En la matriz de coeficientes o matriz de diferenciación, la suma de coeficientes en cualquiera de los renglones es cero y es una matriz antisimétrica debido a que los coeficientes que están sobre una línea recta que pase a través del elemento central tienen la misma magnitud pero diferente signo a cada lado del elemento central. Esta última propiedad se presenta para derivadas impares. En el caso de derivadas pares la matriz

es simétrica, esto es; líneas rectas a través del elemento central conectan elementos de la misma magnitud y signo.

A.4.2 Discretización de cuarto orden para la segunda derivada

El procedimiento para calcular las fórmulas de aproximación de cuarto orden utilizando cinco puntos de malla para la segunda derivada, a partir de la variable dependiente es exactamente el mismo que para la obtención de la primera derivada. En este caso, el interés es la aproximación de cuarto orden para la segunda derivada, y se requiere que la serie contenga hasta la derivada de orden seis. Entonces las condiciones que deben imponerse a la suma de coeficientes son: la suma de coeficientes de la derivada de segundo orden debe ser distinta de cero (se considera el valor de dos en este caso), y la suma de coeficientes de la tercera, cuarta y quinta derivada deben ser iguales a cero.

Fórmula para obtener $d^2C(x_i)/dx^2$ en puntos interiores de la malla x_i , con: $3 \leq i \leq (n - 2)$.

La fórmula para aproximar $d^2C(x_i)/dx^2$ en los puntos interiores de la malla, se obtiene mediante la expansión en serie de $C(x_{i-2})$, $C(x_{i-1})$, $C(x_{i+1})$, y $C(x_{i+2})$ obteniéndose las expresiones siguientes:

$$\begin{aligned}
 aC(x_{i-2}) &= aC(x_i) + a \left[\frac{1}{1!} \frac{dC(x_i)}{dx} (-2\Delta x) \right] \\
 &+ a \left[\frac{1}{2!} \frac{d^2C(x_i)}{dx^2} (-2\Delta x)^2 \right] + a \left[\frac{1}{3!} \frac{d^3C(x_i)}{dx^3} (-2\Delta x)^3 \right] \\
 &+ a \left[\frac{1}{4!} \frac{d^4C(x_i)}{dx^4} (-2\Delta x)^4 \right] + \dots
 \end{aligned} \tag{A.32}$$

$$bC(x_{i-1}) = bC(x_i) + b \left[\frac{1}{1!} \frac{dC(x_i)}{dx} (-\Delta x) \right] \tag{A.33}$$

$$\begin{aligned}
& + b \left[\frac{1}{2!} \frac{d^2 C(x_i)}{dx^2} (-\Delta x)^2 \right] + b \left[\frac{1}{3!} \frac{d^3 C(x_i)}{dx^3} (-\Delta x)^3 \right] \\
& + b \left[\frac{1}{4!} \frac{d^4 C(x_i)}{dx^4} (-\Delta x)^4 \right] + \dots
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
cC(x_{i+1}) & = cC(x_i) + c \left[\frac{1}{1!} \frac{dC(x_i)}{dx} (\Delta x) \right] & (A.34) \\
& + c \left[\frac{1}{2!} \frac{d^2 C(x_i)}{dx^2} (\Delta x)^2 \right] + c \left[\frac{1}{3!} \frac{d^3 C(x_i)}{dx^3} (\Delta x)^3 \right] \\
& + c \left[\frac{1}{4!} \frac{d^4 C(x_i)}{dx^4} (\Delta x)^4 \right] + \dots
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
d \cdot C(x_{i+2}) & = d \cdot C(x_i) + d \left[\frac{1}{1!} \frac{dC(x_i)}{dx} (2\Delta x) \right] & (A.35) \\
& + d \left[\frac{1}{2!} \frac{d^2 C(x_i)}{dx^2} (2\Delta x)^2 \right] + d \left[\frac{1}{3!} \frac{d^3 C(x_i)}{dx^3} (2\Delta x)^3 \right] \\
& + d \left[\frac{1}{4!} \frac{d^4 C(x_i)}{dx^4} (2\Delta x)^4 \right] + \dots
\end{aligned}$$

Aplicando las condiciones para conservar la derivada de segundo orden, se tiene:

La suma de coeficientes para $d^2 C(x_i)/dx^2$ es:

$$4a + b + c + 4d = 2 \quad (A.36)$$

La suma de coeficientes para $d^3 C(x_i)/dx^3$ es:

$$-8a - b + c + 8d = 0 \quad (A.37)$$

La suma de coeficientes para $d^4 C(x_i)/dx^4$ es:

$$16a + b + c + 16d = 0 \quad (A.38)$$

La suma de coeficientes para $d^5 C(x_i)/dx^5$ es:

$$-32a - b + c + 32d = 0 \quad (\text{A.39})$$

La solución del sistema de ecuaciones anterior produce los siguientes valores para los coeficientes:

$$a = \frac{-2}{4!}, \quad b = \frac{32}{4!}, \quad c = \frac{32}{4!}, \quad d = \frac{-2}{4!}$$

tomando la combinación lineal:

$$aC(x_{i-2}) + bC(x_{i-1}) + cC(x_{i+1}) + dC(x_{i+2})$$

se tiene:

$$\begin{aligned} aC(x_{i-2}) + bC(x_{i-1}) + cC(x_{i+1}) + d \cdot C(x_{i+2}) = & \quad (\text{A.40}) \\ C(x_i) [a + b + c + d] + \frac{dC(x_i)}{dx} (\Delta x) [-2a - b + c + 2d] + \\ \frac{1}{2!} \frac{d^2 C(x_i)}{dx^2} (\Delta x)^2 [4a + b + c + 4d] + \\ \frac{1}{3!} \frac{d^3 C(x_i)}{dx^3} (\Delta x)^3 [-8a - b + c + 8d] + \\ \frac{1}{4!} \frac{d^4 C(x_i)}{dx^4} (\Delta x)^4 [16a + b + c + 16d] + \\ \frac{1}{5!} \frac{d^5 C(x_i)}{dx^5} (\Delta x)^5 [-32a - b + c + 32d] + \\ \frac{1}{6!} \frac{d^6 C(x_i)}{dx^6} (\Delta x)^6 (64a + b + c + 64d) \end{aligned}$$

despejando de la ec.(A.40) el término correspondiente a $d^2 C(x_2)/dx^2$, y sustituyendo coeficientes se tiene:

$$\frac{d^2C(x_i)}{dx^2} = \frac{1}{4!\Delta x^2} \begin{bmatrix} -2C(x_{i-2}) + 32C(x_{i-1}) - 60C(x_i) + \\ 32C(x_{i+1}) - 2C(x_{i+2}) \end{bmatrix} + O(\Delta x)^4 \quad (\text{A.41})$$

La ec.(A.41) es la aproximación para calcular la segunda derivada de la posición para $3 \leq i \leq n-2$, y es exacta hasta el cuarto orden.

Fórmula para obtener $d^2C(x_2)/dx^2$, en $i = 2$

En la aproximación de $d^2C(x_2)/dx^2$, se toma una combinación de la serie de Taylor para $C(x)$, en $x = x_1, x_3, x_4, x_5$ y x_6 , y se sigue el procedimiento utilizado en la obtención de la expresión correspondiente a los puntos internos de la malla. Resolviendo el sistema de ecuaciones lineales se obtiene el valor de cada uno de los coeficientes, de tal manera que finalmente la expresión para la segunda derivada en el punto x_2 , está dada por:

$$\frac{d^2C(x_2)}{dx^2} = \frac{1}{4!\Delta x^2} \begin{bmatrix} 20C(x_1) - 30C(x_2) - 8C(x_3) + \\ 28C(x_4) - 12C(x_5) + 2C(x_6) \end{bmatrix} + O(\Delta x)^4 \quad (\text{A.42})$$

Fórmula para obtener $d^2C(x_{n-1})/dx^2$

En este caso, en forma similar al caso anterior, se toma una combinación en serie de Taylor para $C(x)$, en $x = x_{n-5}, x_{n-4}, x_{n-3}, x_{n-2}$ y x_n , siguiendo el mismo procedimiento, se tiene que la expresión para la segunda derivada en x_{n-1} , está dada por:

$$\frac{d^2C(x_{n-1})}{dx^2} = \frac{1}{4!\Delta x^2} \begin{bmatrix} 20C(x_n) - 30C(x_{n-1}) - 8C(x_{n-2}) + \\ 28C(x_{n-3}) - 12C(x_{n-4}) + 2C(x_{n-5}) \end{bmatrix} + O(\Delta x)^4 \quad (\text{A.43})$$

$$O(\Delta x)^4$$

Aproximación de cuarto orden para $d^2C(x_1)/dx^2$ con $dC(x_1)/dx$ incluida como condición de frontera

En este caso se toma una combinación lineal de $C(x)$ en $x = x_2, x_3, x_4$, y x_5 , más $dC(x)/dx$ en $x = x_1$, esto es:

$$aC(x_2) + bC(x_3) + cC(x_4) + d \cdot C(x_5) + e \frac{dC(x_1)}{dx}$$

Se obtienen las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} aC(x_2) &= aC(x_1) + a \left[\frac{1}{1!} \frac{dC(x_1)}{dx} (\Delta x) \right] \\ &+ a \left[\frac{1}{2!} \frac{d^2C(x_1)}{dx^2} (\Delta x)^2 \right] + a \left[\frac{1}{3!} \frac{d^3C(x_1)}{dx^3} (\Delta x)^3 \right] \\ &+ a \left[\frac{1}{4!} \frac{d^4C(x_1)}{dx^4} (\Delta x)^4 \right] + a \left[\frac{1}{5!} \frac{d^5C(x_1)}{dx^5} (\Delta x)^5 \right] \\ &+ a \left[\frac{1}{6!} \frac{d^6C(x_1)}{dx^6} (\Delta x)^6 \right] + \dots \end{aligned} \tag{A.44}$$

$$\begin{aligned} bC(x_3) &= bC(x_1) + b \left[\frac{1}{1!} \frac{dC(x_1)}{dx} (2\Delta x) \right] \\ &+ b \left[\frac{1}{2!} \frac{d^2C(x_1)}{dx^2} (2\Delta x)^2 \right] + b \left[\frac{1}{3!} \frac{d^3C(x_1)}{dx^3} (2\Delta x)^3 \right] \\ &+ b \left[\frac{1}{4!} \frac{d^4C(x_1)}{dx^4} (2\Delta x)^4 \right] + b \left[\frac{1}{5!} \frac{d^5C(x_1)}{dx^5} (2\Delta x)^5 \right] \\ &+ b \left[\frac{1}{6!} \frac{d^6C(x_1)}{dx^6} (2\Delta x)^6 \right] + \dots \end{aligned} \tag{A.45}$$

$$\begin{aligned}
cC(x_4) &= cC(x_1) + c \left[\frac{1}{1!} \frac{dC(x_1)}{dx} (3\Delta x) \right] \\
&+ c \left[\frac{1}{2!} \frac{d^2C(x_1)}{dx^2} (3\Delta x)^2 \right] + c \left[\frac{1}{3!} \frac{d^3C(x_1)}{dx^3} (3\Delta x)^3 \right] \\
&+ c \left[\frac{1}{4!} \frac{d^4C(x_1)}{dx^4} (3\Delta x)^4 \right] + c \left[\frac{1}{5!} \frac{d^5C(x_1)}{dx^5} (3\Delta x)^5 \right] \\
&+ c \left[\frac{1}{6!} \frac{d^6C(x_1)}{dx^6} (3\Delta x)^6 \right] + \dots
\end{aligned} \tag{A.46}$$

$$\begin{aligned}
d \cdot C(x_5) &= d \cdot C(x_1) + d \left[\frac{1}{1!} \frac{dC(x_1)}{dx} (4\Delta x) \right] \\
&+ d \left[\frac{1}{2!} \frac{d^2C(x_1)}{dx^2} (4\Delta x)^2 \right] + d \left[\frac{1}{3!} \frac{d^3C(x_1)}{dx^3} (4\Delta x)^3 \right] \\
&+ d \left[\frac{1}{4!} \frac{d^4C(x_1)}{dx^4} (4\Delta x)^4 \right] + d \left[\frac{1}{5!} \frac{d^5C(x_1)}{dx^5} (4\Delta x)^5 \right] \\
&+ d \left[\frac{1}{6!} \frac{d^6C(x_1)}{dx^6} (4\Delta x)^6 \right] + \dots
\end{aligned} \tag{A.47}$$

En forma similar a los casos anteriores, interesa que en la combinación lineal que se haga, persistan los términos para $d^2C(x_1)/dx^2$ y que se anulen los términos de las demás derivadas. Por lo tanto se imponen las siguientes condiciones:

La suma de coeficientes para $dC(x_1)/dx$ es:

$$a + 2b + 3c + 4d + e = 0 \tag{A.48}$$

La suma de coeficientes para $d^3C(x_1)/dx^3$ es:

$$a + 8b + 27c + 64d = 0 \tag{A.49}$$

La suma de coeficientes para $d^4C(x_1)/dx^4$ es:

$$a + 16b + 81c + 256d = 0 \quad (\text{A.50})$$

La suma de coeficientes para $d^5C(x_1)/dx^5$ es:

$$a + 32b + 243c + 1024d = 0 \quad (\text{A.51})$$

Para retener $d^2C(x_1)/dx^2$, se tiene que:

$$a + 4b + 9c + 16d = 2 \quad (\text{A.52})$$

La solución del sistema de ecuaciones anterior produce los siguientes valores para los coeficientes:

$$a = \frac{192}{4!}, \quad b = -\frac{72}{4!}, \quad c = \frac{64}{3(4!)}, \quad d = -\frac{3}{4!}, \quad e = -\frac{100}{4!}$$

Sustituyendo estos valores en las series de Taylor y haciendo la combinación lineal se obtiene finalmente:

$$\frac{d^2C(x_1)}{dx^2} = \frac{1}{4!\Delta x^2} \begin{bmatrix} -\frac{415}{3}C(x_1) + 192C(x_2) \\ -72C(x_3) + \frac{64}{3}C(x_4) \\ -3C(x_5) - 100\left(\frac{dC(x_1)}{dx}\right)\Delta x \end{bmatrix} + O(\Delta x)^4 \quad (\text{A.53})$$

Aproximación de cuarto orden para $d^2C(x_n)/dx^2$ con $dC(x_n)/dx$ incluida como condición de frontera

En este caso se toma una combinación lineal de $C(x)$ en $x = x_{n-1}, x_{n-2}, x_{n-3}, y x_{n-4}$, más $dC(x)/dx$ en $x = x_n$, esto es:

$$aC(x_{n-1}) + bC(x_{n-2}) + cC(x_{n-3}) + d \cdot C(x_{n-4}) + e \frac{dC(x_n)}{dx}$$

Haciendo el mismo desarrollo algebraico que para el cálculo de la segunda derivada en x_1 , se tiene que la expresión

para $d^2C(x_n)/dx^2$ está dada por:

$$\frac{d^2C(x_n)}{dx^2} = \frac{1}{4!\Delta x^2} \left[\begin{array}{l} -\frac{413}{3}C(x_n) + 192C(x_{n-1}) \\ -72C(x_{n-2}) + \frac{64}{3}C(x_{n-3}) \\ -3C(x_{n-4}) + 100\left(\frac{dC(x_n)}{dx}\right)\Delta x \end{array} \right] + O(\Delta x)^4 \quad (\text{A.54})$$

Las ecs.(A.53 y A.54) pueden ser usadas para calcular $d^2C(x_i)/dx^2$ en los puntos extremos de la malla, esto es, en $x_i = 1$ y $x_i = n$, con condiciones a la frontera de Newmann puesto que las ecuaciones incluyen la derivada $dC(x_i)/dx$ en los puntos $x_i = 1$ y $x_i = n$.

Por otro lado, cuando las condiciones a la frontera son de tipo Dirichlet, se toma una combinación lineal de las series de Taylor correspondientes a los cinco puntos adyacentes a $x_i = 1$ y $x_i = n$. Nuevamente, imponiendo condiciones para eliminar las derivadas que no son de interés y que permanezca la segunda derivada se llega, finalmente, a las siguientes ecuaciones:

$$\frac{d^2C(x_1)}{dx^2} = \frac{1}{4!\Delta x^2} \left[\begin{array}{l} 90C(x_1) - 308C(x_2) + 428C(x_3) - \\ 312C(x_4) + 122C(x_5) - 20C(x_6) \end{array} \right] + O(\Delta x)^4 \quad (\text{A.55})$$

$$\frac{d^2C(x_n)}{dx^2} = \frac{1}{4!\Delta x^2} \left[\begin{array}{l} 90C(x_n) - 308C(x_{n-1}) + 428C(x_{n-2}) - \\ 312C(x_{n-3}) + 122C(x_{n-4}) - 20C(x_{n-5}) \end{array} \right] + O(\Delta x)^4 \quad (\text{A.56})$$

Ecuación matricial para d^2C/dx^2 con condiciones a la frontera de Dirichlet

Las aproximaciones de la derivada en todos los puntos de la malla con condiciones a la frontera tipo Dirichlet, ecs.(A.55, A.42, A.41, A.43 y A.56), forman un sistema de ecuaciones lineales que pueden ser expresadas en forma matricial como:

$$\frac{d^2C}{dx^2} = \frac{1}{4!} \left[\begin{array}{cccccccccc} 90 & -308 & 428 & -312 & 122 & -20 & 0 & \dots & 0 \\ 20 & -30 & -8 & 28 & -12 & 2 & 0 & \dots & 0 \\ -2 & 32 & -60 & 32 & -2 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & & & & \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & & & & \\ 0 & \dots & -2 & 32 & -60 & 32 & -2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & & & & \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & & & & \\ 0 & 0 & \dots & 0 & -2 & 32 & -60 & 32 & -2 \\ 0 & 0 & \dots & 2 & -12 & 28 & -8 & -30 & 20 \\ 0 & 0 & \dots & -20 & 122 & -312 & 428 & -308 & 90 \end{array} \right] \times \left[\begin{array}{c} C(x_1) \\ C(x_2) \\ C(x_3) \\ \vdots \\ \vdots \\ C(x_i) \\ \vdots \\ \vdots \\ C(x_{n-2}) \\ C(x_{n-1}) \\ C(x_n) \end{array} \right] + O(\Delta x)^4 \quad (\text{A.57})$$

Ecuación matricial para d^2C/dx^2 con condiciones a la frontera de Newman

Las aproximaciones de la derivada en todos los puntos de la malla con condiciones a la frontera tipo Newman, ecs.(A.53, A.42, A.41, A.43 y A.54), forman un sistema de ecuaciones lineales que pueden ser expresados en forma matricial como:

$$\begin{aligned}
\frac{d^2 \mathbf{C}}{dx^2} &= \frac{1}{4!} \begin{bmatrix} -\frac{415}{3} & 192 & -72 & \frac{64}{3} & -3 & 0 & 0 & \dots & 0 & 100 & 0 \\ 20 & -30 & -8 & 28 & -12 & 2 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ -2 & 32 & -60 & 32 & -2 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & -2 & 32 & -60 & 32 & -2 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & 0 & -2 & 32 & -60 & 32 & -2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \dots & 2 & -12 & 28 & -8 & -30 & 20 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \dots & 0 & -3 & \frac{64}{3} & -72 & 192 & -\frac{415}{3} & 0 & 100 \end{bmatrix} \times \quad (\text{A.58}) \\
&\begin{bmatrix} C(x_1) \\ C(x_2) \\ C(x_3) \\ \vdots \\ C(x_i) \\ \vdots \\ C(x_{n-2}) \\ C(x_{n-1}) \\ C(x_n) \\ \frac{dC(x_1)}{dx} \Delta x \\ \frac{dC(x_n)}{dx} \Delta x \end{bmatrix} + O(\Delta x)^4
\end{aligned}$$

Las ecuaciones matriciales A.31, A.57 y A.58 proporcionan las expresiones discretizadas para la primera y segunda derivada espacial, respectivamente, cuando se toma una aproximación de cuarto orden y cinco puntos de la malla.

Apéndice B

Datos utilizados en gráficas

Tabla B.3: Valores de la concentración de soluto en el líquido del poro a diferentes radios y tiempos de adsorción para una concentración inicial en el tanque agitado de $c_o = 0.6 \text{ mg/ml}$.

Tiempo	R					
	0.0	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0
0.0	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
2.8	0.00000	0.00000	0.00000	0.00010	0.01008	0.62636
5.6	0.00000	0.00000	0.00000	0.00021	0.01953	0.65019
11.3	0.00000	0.00000	0.00001	0.00065	0.05096	0.64344
16.9	0.00000	0.00000	0.00002	0.00158	0.09782	0.62122
28.1	0.00000	0.00000	0.00010	0.00626	0.19903	0.57815
33.8	0.00000	0.00000	0.00019	0.01099	0.23680	0.55980
39.4	0.00000	0.00001	0.00034	0.01811	0.26480	0.54342
50.6	0.00000	0.00002	0.00096	0.04157	0.30077	0.51559
61.9	0.00001	0.00006	0.00237	0.07714	0.32135	0.49291
73.1	0.00002	0.00015	0.00537	0.11818	0.33382	0.47414
84.4	0.00004	0.00035	0.01126	0.15656	0.34175	0.45841
90.0	0.00007	0.00052	0.01587	0.17354	0.34464	0.45149
101.3	0.00014	0.00112	0.02982	0.20303	0.34903	0.43925
112.5	0.00031	0.00231	0.05144	0.22752	0.35221	0.42883
123.8	0.00064	0.00470	0.08060	0.24825	0.35472	0.41995
135.0	0.00134	0.00945	0.11464	0.26623	0.35689	0.41239
146.3	0.00284	0.01882	0.15023	0.28225	0.35896	0.40600
157.5	0.00624	0.03690	0.18538	0.29695	0.36114	0.40064
168.8	0.01469	0.06981	0.21970	0.31091	0.36358	0.39624
180.0	0.03880	0.12373	0.25392	0.32474	0.36648	0.39273
191.3	0.11349	0.20117	0.28968	0.33922	0.37011	0.39011
202.5	0.25800	0.28996	0.32754	0.35507	0.37479	0.38840
213.8	0.34073	0.34628	0.35753	0.36945	0.37976	0.38754
225.0	0.36835	0.36985	0.37368	0.37856	0.38334	0.38718
236.3	0.37906	0.37961	0.38111	0.38317	0.38528	0.38704
247.5	0.38413	0.38377	0.38441	0.38528	0.38621	0.38699
258.8	0.38546	0.38557	0.38584	0.38622	0.38662	0.38696
270.0	0.38625	0.38635	0.38647	0.38663	0.38680	0.38695
281.3	0.38648	0.38669	0.38674	0.38681	0.38688	0.38695
292.5	0.38628	0.38683	0.38686	0.38689	0.38692	0.38695
303.8	0.38690	0.38690	0.38691	0.38692	0.38693	0.38695
315.0	0.38693	0.38692	0.38693	0.38693	0.38694	0.38695
326.3	0.38697	0.38694	0.38694	0.38694	0.38694	0.38694
337.5	0.38702	0.38694	0.38694	0.38694	0.38694	0.38694
450.0	0.38696	0.38694	0.38694	0.38694	0.38694	0.38694
562.5	0.38642	0.38694	0.38694	0.38694	0.38694	0.38694
675.0	0.38687	0.38694	0.38694	0.38694	0.38694	0.38694

Tabla B.5: Valores de la concentración de soluto en el líquido del poro a diferentes radios y tiempos de adsorción para una concentración inicial en el tanque agitado de $c_o = 0.4 \text{ mg/ml}$.

Tiempo	R					
	0.0	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0
0.0	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
2.8	0.00000	0.00000	0.00000	0.00008	0.00793	0.58901
5.6	0.00000	0.00000	0.00000	0.00014	0.01293	0.59856
11.3	0.00000	0.00000	0.00000	0.00035	0.02691	0.58447
16.9	0.00000	0.00000	0.00001	0.00070	0.04587	0.55776
28.1	0.00000	0.00000	0.00004	0.00202	0.09285	0.50612
33.8	0.00000	0.00000	0.00006	0.00310	0.11654	0.48403
39.4	0.00000	0.00000	0.00009	0.00455	0.13788	0.46431
50.6	0.00000	0.00001	0.00021	0.00878	0.17080	0.43071
61.9	0.00000	0.00001	0.00041	0.01509	0.19181	0.40318
73.1	0.00000	0.00002	0.00074	0.02369	0.20455	0.38020
84.4	0.00001	0.00005	0.00125	0.03438	0.21207	0.36072
90.0	0.00001	0.00006	0.00160	0.04035	0.21453	0.35205
101.3	0.00002	0.00010	0.00253	0.05304	0.21766	0.33648
112.5	0.00003	0.00017	0.00383	0.06600	0.21913	0.32290
123.8	0.00004	0.00027	0.00560	0.07847	0.21952	0.31095
135.0	0.00007	0.00041	0.00794	0.08998	0.21921	0.30037
146.3	0.00011	0.00062	0.01093	0.10028	0.21844	0.29095
157.5	0.00017	0.00090	0.01465	0.10935	0.21738	0.28251
168.8	0.00025	0.00129	0.01915	0.11729	0.21614	0.27491
180.0	0.00036	0.00180	0.02442	0.12421	0.21480	0.26805
191.3	0.00052	0.00249	0.03043	0.13026	0.21341	0.26183
202.5	0.00073	0.00339	0.03706	0.13558	0.21202	0.25617
213.8	0.00102	0.00456	0.04419	0.14027	0.21064	0.25102
225.0	0.00141	0.00605	0.05167	0.14443	0.20930	0.24630
236.3	0.00193	0.00795	0.05933	0.14815	0.20801	0.24199
247.5	0.00261	0.01033	0.06704	0.15149	0.20678	0.23803
258.8	0.00351	0.01328	0.07468	0.15453	0.20561	0.23439
270.0	0.00470	0.01689	0.08217	0.15729	0.20452	0.23105
281.3	0.00627	0.02127	0.08945	0.15984	0.20349	0.22797
292.5	0.00833	0.02650	0.09651	0.16219	0.20255	0.22514
303.8	0.01106	0.03265	0.10333	0.16440	0.20167	0.22253
315.0	0.01464	0.03977	0.10991	0.16648	0.20088	0.22012
326.3	0.01937	0.04786	0.11628	0.16845	0.20016	0.21791
337.5	0.02555	0.05692	0.12244	0.17035	0.19951	0.21587
450.0	0.15526	0.16156	0.17467	0.18750	0.19721	0.20321
562.5	0.19270	0.19323	0.19472	0.19662	0.19840	0.19963
675.0	0.19790	0.19801	0.19822	0.19851	0.19879	0.19899

Tabla B.6: Valores de la concentración de soluto en el adsorbente a diferentes radios y tiempos de adsorción para una concentración inicial en el tanque agitado de $c_o = 0.4 \text{ mg/ml}$.

Tiempo	R					
	0.0	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0
0.0	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
2.8	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
5.6	0.00000	0.00000	0.00000	0.00030	0.03001	0.85451
11.3	0.00000	0.00000	0.00001	0.00112	0.09278	0.92027
16.9	0.00000	0.00000	0.00004	0.00281	0.19094	0.92242
28.1	0.00000	0.00000	0.00017	0.01072	0.44316	0.91579
33.8	0.00000	0.00001	0.00032	0.01810	0.55710	0.91226
39.4	0.00000	0.00001	0.00054	0.02867	0.64509	0.90882
50.6	0.00000	0.00003	0.00135	0.06207	0.74652	0.90230
61.9	0.00001	0.00008	0.00295	0.11530	0.78819	0.89621
73.1	0.00002	0.00018	0.00582	0.18906	0.80582	0.89053
84.4	0.00005	0.00036	0.01058	0.27832	0.81421	0.88520
90.0	0.00007	0.00049	0.01392	0.32569	0.81672	0.88266
101.3	0.00013	0.00089	0.02311	0.41851	0.81984	0.87781
112.5	0.00023	0.00153	0.03649	0.50054	0.82139	0.87324
123.8	0.00039	0.00252	0.05514	0.56652	0.82199	0.86893
135.0	0.00066	0.00401	0.08007	0.61631	0.82200	0.86486
146.3	0.00106	0.00618	0.11198	0.65273	0.82163	0.86102
157.5	0.00165	0.00928	0.15110	0.67930	0.82101	0.85738
168.8	0.00253	0.01359	0.19693	0.69899	0.82022	0.85395
180.0	0.00377	0.01949	0.24814	0.71394	0.81934	0.85070
191.3	0.00553	0.02740	0.30269	0.72560	0.81840	0.84763
202.5	0.00795	0.03784	0.35807	0.73491	0.81743	0.84473
213.8	0.01128	0.05137	0.41178	0.74250	0.81646	0.84198
225.0	0.01576	0.06859	0.46176	0.74880	0.81549	0.83939
236.3	0.02176	0.09014	0.50668	0.75412	0.81455	0.83693
247.5	0.02970	0.11658	0.54598	0.75868	0.81363	0.83462
258.8	0.04012	0.14834	0.57975	0.76263	0.81275	0.83243
270.0	0.05369	0.18561	0.60849	0.76609	0.81192	0.83036
281.3	0.07120	0.22825	0.63290	0.76917	0.81113	0.82841
292.5	0.09360	0.27563	0.65370	0.77193	0.81039	0.82658
303.8	0.12196	0.32666	0.67153	0.77444	0.80970	0.82486
315.0	0.15742	0.37982	0.68696	0.77674	0.80906	0.82323
326.3	0.20104	0.43329	0.70044	0.77887	0.80848	0.82171
337.5	0.25352	0.48525	0.71234	0.78086	0.80795	0.82029
450.0	0.75770	0.76745	0.78395	0.79716	0.80587	0.81081
562.5	0.80166	0.80219	0.80355	0.80525	0.80680	0.80785
675.0	0.80638	0.80645	0.80664	0.80689	0.80713	0.80730

Tabla B.7: Valores de la concentración de soluto en el líquido del poro a diferentes radios y tiempos de adsorción para un diámetro de partícula de $d_p = 108 \mu m$

Tiempo	R					
	0.0	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0
0.00	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
4.05	0.00000	0.00000	0.00000	0.00002	0.00451	0.63224
8.10	0.00000	0.00000	0.00000	0.00004	0.00979	0.64904
16.20	0.00000	0.00000	0.00000	0.00016	0.02931	0.62936
24.30	0.00000	0.00000	0.00000	0.00043	0.06221	0.59993
40.50	0.00000	0.00000	0.00001	0.00196	0.14620	0.54852
48.60	0.00000	0.00000	0.00003	0.00360	0.18141	0.52733
56.70	0.00000	0.00000	0.00006	0.00620	0.20835	0.50859
72.90	0.00000	0.00000	0.00017	0.01552	0.24320	0.47692
89.10	0.00000	0.00001	0.00045	0.03205	0.26269	0.45114
105.30	0.00000	0.00002	0.00104	0.05553	0.27390	0.42972
121.50	0.00000	0.00004	0.00221	0.08237	0.28039	0.41163
129.60	0.00000	0.00006	0.00313	0.09563	0.28249	0.40361
145.80	0.00001	0.00012	0.00598	0.12001	0.28521	0.38924
162.00	0.00002	0.00025	0.01074	0.14084	0.28656	0.37678
178.20	0.00004	0.00047	0.01816	0.15834	0.28708	0.36590
194.40	0.00009	0.00087	0.02884	0.17307	0.28708	0.35634
210.60	0.00016	0.00157	0.04288	0.18559	0.28678	0.34791
226.80	0.00030	0.00277	0.05968	0.19639	0.28633	0.34045
243.00	0.00055	0.00477	0.07811	0.20582	0.28582	0.33384
259.20	0.00097	0.00809	0.09705	0.21420	0.28533	0.32797
275.40	0.00173	0.01348	0.11574	0.22175	0.28491	0.32277
291.60	0.00308	0.02202	0.13382	0.22867	0.28460	0.31816
307.80	0.00556	0.03503	0.15121	0.23512	0.28443	0.31409
324.00	0.01032	0.05377	0.16800	0.24126	0.28443	0.31051
340.20	0.01999	0.07896	0.18437	0.24722	0.28463	0.30739
356.40	0.04060	0.11057	0.20059	0.25314	0.28506	0.30470
372.60	0.08384	0.14804	0.21705	0.25919	0.28577	0.30242
388.80	0.15117	0.18897	0.23400	0.26556	0.28683	0.30055
405.00	0.21051	0.22555	0.25054	0.27216	0.28824	0.29907
421.20	0.24535	0.25131	0.26455	0.27841	0.28986	0.29797
437.40	0.26463	0.26761	0.27494	0.28362	0.29142	0.29720
453.60	0.27615	0.27781	0.28210	0.28753	0.29271	0.29667
469.80	0.28328	0.28426	0.28686	0.29030	0.29368	0.29632
486.00	0.28765	0.28837	0.28999	0.29217	0.29436	0.29610
648.00	0.29561	0.29560	0.29562	0.29564	0.29567	0.29569
810.00	0.29567	0.29569	0.29569	0.29569	0.29569	0.29569
972.00	0.29570	0.29569	0.29569	0.29569	0.29569	0.29569

Apéndice C

Publicaciones generadas