



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

PROPUESTA DE INGENIERÍA PARA EL DISEÑO DE
UN SISTEMA DE BIORREACTORES Y SISTEMA DE
CONTROL PARA EL ANÁLISIS DE LA
DIFERENCIACIÓN DE CÉLULAS MADRE

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

INGENIERO QUÍMICO

PRESENTA

SERGIO ROMÁN ANCHEYTA



MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: ISAIAS ALEJANDRO ANAYA DURAND
VOCAL: FILIBERTO RIVERA TORRES
SECRETARIO: JOSÉ FERNANDO BARRAGÁN ARROCHE
1er. SUPLENTE: NESTOR NOE LOPEZ CASTILLO
2° SUPLENTE: BEATRIZ RUIZ VILLAFAN

SITIOS DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

- **FACULTAD DE QUÍMICA**
- **INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES**
- **CPI INGENIERÍA Y ADMINISTRACIÓN DE PROYECTOS SA DE CV**

ASESOR DEL TEMA:

DR. FILIBERTO RIVERA TORRES

SUPERVISOR TÉCNICO:

DR. RICARDO VERA GRAZIANO

SUSTENTANTE:

SERGIO ROMÁN ANCHEYTA

AGRADECIMIENTOS

A mi madre por todo su esfuerzo y sacrificio no puedo más que darle mi más grande agradecimiento.

A mi familia, que siempre ha sido un baluarte de apoyo en todo momento. A todos mis tíos, primos y hermano.

A mis amigos Jair, Carlos, Mario, Óscar, Jonathan, Vila, Raúl, Flor, Sandra, Lázaro, Aline, Marcos, Pamela, Rocío, Arturo, Luis Antonio, Geovani, Emmanuel, Alejandra y una enorme lista de compañeros que hicieron de la carrera una gran experiencia.

Al doctor Filiberto Rivera Torres por brindarme la oportunidad y disponer del tiempo para dirigir, revisar y comentar mi tesis.

Al doctor Ricardo Vera Graziano por disponer del tiempo para revisar la tesis y los comentarios realizados.

Al Ing. Ricardo López Dionisio por compartirme sus conocimientos, experiencia, ayuda y tiempo para la elaboración de este trabajo.

A CPI Ingeniería y Administración de Proyectos por brindarme la oportunidad de desarrollarme profesionalmente y así mismo proporcionarme el tiempo y los medios para la elaboración de este trabajo. A todos mis compañeros de CPI por las experiencias vividas, los ánimos y apoyo que me han dado.

A la Facultad de Química de la UNAM por toda la formación recibida y la Universidad Nacional Autónoma de México por acogerme y formar parte de su historia y prestigio.

Al Programa de Apoyo a la Investigación e Innovación Tecnológica PAPIIT a través del proyecto IN-108913.

DEDICATORIAS

Este trabajo no podría dedicárselo a otra persona que no fuera mi madre, la mujer por cuyos sacrificios ha sido posible la elaboración de este trabajo y la culminación de un sueño. Todas las virtudes a ella se las debo, los defectos son de mi responsabilidad. A ti mamá todo mi amor y reconocimiento.

CONTENIDO

1.	INTRODUCCIÓN	12
1.1.	ANTECEDENTES	12
1.2.	OBJETIVOS	18
1.2.1.	Propuesta de Biorreactor	19
1.2.2.	Propuesta de Sistema de control	19
2.	DISEÑO DEL REACTOR	21
2.1.	REQUERIMIENTOS DE UN BIORREACTOR	21
2.2.	TIPOS DE BIORREACTORES	24
2.2.1.	Biorreactor de matraz agitado	24
2.2.2.	Biorreactor de pared rotatoria	25
2.2.3.	Biorreactor de flujo por perfusión	26
2.3.	REQUERIMIENTOS DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN	27
2.4.	INGENIERÍA DEL REACTOR	28
2.4.1.	Cuerpo del biorreactor	29
2.4.2.	Características del andamio	31
2.4.3.	Indicador de nivel	32
2.4.4.	Conexiones para inyección de muestra	33
2.4.5.	Conexiones para la alimentación	36
2.4.6.	Conexiones para la descarga	37
2.4.7.	Conexiones de instrumentos	38
2.4.8.	Conexión de servicios	39
2.4.9.	Tapa superior	40
2.4.10.	Rejilla de soporte para los andamios	40
2.4.10.1.	Platos de soporte	41
2.4.10.2.	Marco de la rejilla	41
2.4.10.3.	Placas de choque	42
2.4.10.4.	Vista de la rejilla	42

2.4.11.	Anillo de soporte.....	44
2.4.12.	Nombre del reactor	44
2.4.13.	Vistas de un reactor MABI	45
3.	DISEÑO DEL PROCESO	52
3.1.	ALIMENTACIONES	52
3.1.1.	Alimentación biológica	53
3.1.2.	Alimentación de oxígeno	53
3.1.3.	Alimentación de CO ₂	54
3.2.	INGENIERÍA CONCEPTUAL.....	55
3.2.1.	Operaciones para manejo del fluido biológico	55
3.2.2.	Operaciones para manejo del Oxígeno	57
3.2.3.	Operaciones para manejo del CO ₂	58
3.2.4.	Operaciones de los Reactores MABI.....	59
3.2.5.	Operaciones para el manejo de los productos	59
3.2.6.	Esterilización.....	60
3.2.7.	Diagrama de Bloques	61
3.3.	INGENIERÍA BÁSICA.....	63
3.3.1.	Diagrama de Flujo de Proceso.....	63
3.3.2.	Modos de Operación	66
3.3.3.	Filosofía de operación	73
3.3.4.	Filosofía del Ciclo de Presurización.....	74
3.3.4.1.	Primera etapa.....	74
3.3.4.2.	Segunda etapa	75
3.3.4.3.	Tercera etapa	76
3.3.4.4.	Cuarta etapa	76
3.3.4.5.	Quinta etapa	77
3.3.5.	Diagramas de Tubería e Instrumentación.....	78
3.4.	INGENIERÍA DE DETALLE.....	81
3.4.1.	Capas de protección.....	81
3.4.2.	Equipos.....	83
3.4.2.1.	Tanques de almacenamiento	83
3.4.2.2.	Agitadores.....	83
3.4.2.3.	Resistencia eléctrica.....	83

3.4.2.4.	Filtros	84
3.4.2.5.	Bombas.....	86
3.4.2.6.	Sistema de control	87
3.4.3.	Instrumentos.....	88
3.4.3.1.	Medidores térmicos.....	88
3.4.3.2.	Medidores de turbina.....	89
3.4.3.3.	Transmisores de Presión Diferencial.....	91
3.4.3.4.	Transmisores de Presión	92
3.4.3.5.	Transmisor de Temperatura.....	93
3.4.3.6.	Actuador Eléctrico	93
3.4.4.	Válvulas.....	95
3.4.4.1.	Válvulas reguladoras.....	95
3.4.4.2.	Válvulas de diafragma.....	96
3.4.4.3.	Válvulas de alivio	97
3.4.4.4.	Válvulas de bola	98
3.4.4.5.	Válvulas anti retorno.....	101
4.	FILOSOFÍA DE OPERACIÓN	103
4.1.	SISTEMA DE ALMACENAMIENTO DE ALIMENTACIÓN (VER DTI-100).....	104
4.2.	SISTEMA DE BOMBEO DE FLUIDO BIOLÓGICO (VER DTI-100).....	106
4.3.	SISTEMA DE FILTRACIÓN DE LÍQUIDO (VER DTI-110)	110
4.4.	SISTEMA DE MEDICIÓN DE FLUIDO BIOLÓGICO (VER DTI-200)	113
4.4.1.	Primera línea de medición (alimentación al reactor MABI-510).....	114
4.4.2.	Segunda línea de medición (alimentación al reactor MABI-520).....	116
4.4.3.	Tercera línea de medición (alimentación al reactor MABI-530).....	116
4.4.4.	Falla de los instrumentos.....	117
4.4.4.1.	Pérdida del medidor de flujo tipo turbina.....	117
4.4.4.2.	Pérdida de la válvula de control de flujo	119
4.4.4.3.	Pérdida del medidor de flujo y la válvula de control de flujo	120
4.5.	SISTEMA DE ALMACENAMIENTO DE OXÍGENO (VER DTI-300)	122
4.6.	SISTEMA DE FILTRACIÓN DE OXÍGENO (VER DTI-300)	123
4.7.	SISTEMA DE REGULACIÓN DE OXÍGENO (VER DTI-302)	126
4.7.1.	Falla de la PV-301	131
4.8.	SISTEMA DE MEDICIÓN DE OXÍGENO (VER DTI-305)	132

4.8.1.	Primera línea de medición (alimentación a las líneas de inyección del reactor MABI-510).....	133
4.8.2.	Segunda línea de medición (alimentación a las líneas de inyección del reactor MABI-520).....	135
4.8.3.	Tercera línea de medición (alimentación a las líneas de inyección del reactor MABI-530).....	135
4.8.4.	Falla de los instrumentos.....	136
4.8.4.1.	Pérdida del medidor de flujo térmico	137
4.8.4.2.	Pérdida de la válvula de control de flujo	138
4.8.4.3.	Pérdida del medidor de flujo y la válvula de control de flujo	140
4.9.	SISTEMA DE MEDICIÓN DE OXÍGENO A REACTORES (VER DTI-310, DTI-320 Y DTI-330).....	142
4.9.1.	Fallo de los instrumentos	143
4.10.	LÍNEAS DE MEDICIÓN DEL REACTOR MABI-510 (VER DTI-310).....	143
4.10.1.	Primera línea de inyección al reactor MABI-510.....	144
4.10.2.	Segunda línea de inyección al reactor MABI-510	144
4.10.3.	Tercera línea de inyección al reactor MABI-510	145
4.10.4.	Cuarta línea de inyección al reactor MABI-510	146
4.10.5.	Quinta línea de inyección al reactor MABI-510	146
4.11.	LÍNEAS DE MEDICIÓN DEL REACTOR MABI-520 (VER DTI-320).....	147
4.11.1.	Primera línea de inyección al reactor MABI-520.....	147
4.11.2.	Segunda línea de inyección al reactor MABI-520	147
4.11.3.	Tercera línea de inyección al reactor MABI-520	148
4.11.4.	Cuarta línea de inyección al reactor MABI-520	149
4.11.5.	Quinta línea de inyección al reactor MABI-520	149
4.12.	LÍNEAS DE ALIMENTACIÓN DEL REACTOR MABI-530 (VER DTI-330)	150
4.12.1.	Primera línea de inyección al reactor MABI-530.....	150
4.12.2.	Segunda línea de inyección al reactor MABI-530	151
4.12.3.	Tercera línea de inyección al reactor MABI-530	151
4.12.4.	Cuarta línea de inyección al reactor MABI-530	152
4.12.5.	Quinta línea de inyección al reactor MABI-530	152
4.13.	SISTEMA DE ALMACENAMIENTO DE CO ₂ (VER DTI-400)	153
4.14.	SISTEMA DE FILTRACIÓN DE CO ₂ (VER DTI-400)	154
4.15.	SISTEMA DE REGULACIÓN DE CO ₂ (VER DTI-402)	157

4.15.1.	Falla de la PV-401	162
4.16.	SISTEMA DE MEDICIÓN DE CO ₂ (VER DTI-405)	163
4.16.1.	Primera línea de medición (alimentación al reactor MABI-510)	164
4.16.2.	Segunda línea de medición (alimentación al reactor MABI-520).....	165
4.16.3.	Tercera línea de medición (alimentación al reactor MABI-530).....	166
4.16.4.	Falla de los instrumentos.....	167
4.16.4.1.	Pérdida del medidor de flujo térmico	167
4.16.4.2.	Pérdida de la válvula de control de flujo	168
4.16.4.3.	Pérdida del medidor de flujo y la válvula de control de flujo	170
4.17.	SISTEMA DE PRESURIZACIÓN POR CO ₂ (VER DTI-410).....	172
4.18.	CICLO DE PRESURIZACIÓN EN EL BIORREACTOR MABI-510.....	173
4.18.1.	Primera Etapa (Biorreactor MABI-510)	173
4.18.2.	Segunda Etapa (Biorreactor MABI-510)	174
4.18.3.	Tercera y Cuarta Etapa (Biorreactor MABI-510).....	175
4.18.4.	Quinta Etapa (Biorreactor MABI-510)	176
4.18.5.	Dispositivos de protección	177
4.18.5.1.	Fallo de la Válvula de Control de Presión PV-410	177
4.18.5.2.	Fallo simultáneo de la PV-410 y el PIT-510.....	178
4.18.5.3.	Fallo simultáneo de la PV-410 y el PIT-410.....	178
4.19.	CICLO DE PRESURIZACIÓN EN EL BIORREACTOR MABI-520.....	179
4.19.1.	Primera Etapa (Biorreactor MABI-520)	179
4.19.2.	Segunda Etapa (Biorreactor MABI-520)	180
4.19.3.	Tercera y Cuarta Etapa (Biorreactor MABI-520).....	181
4.19.4.	Quinta Etapa (Biorreactor MABI-520)	182
4.19.5.	Dispositivos de protección	182
4.19.5.1.	Fallo de la Válvula de Control de Presión PV-420	183
4.19.5.2.	Fallo simultáneo de la PV-420 y el PIT-520.....	184
4.19.5.3.	Fallo simultáneo de la PV-420 y el PIT-420.....	184
4.20.	CICLO DE PRESURIZACIÓN EN EL BIORREACTOR MABI-530.....	184
4.20.1.	Primera Etapa (Biorreactor MABI-530)	185
4.20.2.	Segunda Etapa (Biorreactor MABI-530)	186
4.20.3.	Tercera y Cuarta Etapa (Biorreactor MABI-530).....	186
4.20.4.	Quinta Etapa (Biorreactor MABI-530)	187

4.20.5.	Dispositivos de protección	188
4.20.5.1.	Fallo de la Válvula de Control de Presión PV-430	188
4.20.5.2.	Fallo simultáneo de la PV-430 y el PIT-530.....	189
4.20.5.3.	Fallo simultáneo de la PV-430 y el PIT-430.....	190
4.21.	SISTEMA DE REACTORES EN PARALELO (VER DTI's-510/520/530)	190
4.22.	BIORREACTOR MABI-510 (VER DTI-510).....	192
4.23.	BIORREACTOR MABI-520 (VER DTI-520).....	196
4.24.	BIORREACTOR MABI-530 (VER DTI-530).....	200
4.25.	SISTEMA DE MANEJO DE PRODUCTOS DE REACCIÓN (VER DTI-600)	203
4.26.	SISTEMA DE RETORNO DE ALIMENTACIÓN (VER DTI-600)	205
4.27.	SISTEMA DE VENTEOS (VER DTI-610).....	207
5.	CONCLUSIONES.....	209
5.1.	BIORREACTORES MABI	209
5.2.	SISTEMA DE CONTROL	211
5.3.	OBJETIVOS PENDIENTES.....	212
6.	RECOMENDACIONES FINALES	213
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	215
7.1.	ARTÍCULOS.....	215
7.2.	NORMAS Y DOCUMENTOS TÉCNICOS.....	217
7.3.	CATÁLOGOS	219
8.	ANEXOS.....	221

LEYES DE CLARKE

1. *“Cuando un anciano y decrepito científico afirma que algo es posible, probablemente está en lo correcto. Cuando afirma que algo es imposible, probablemente está equivocado”*
2. *“La única manera de descubrir los límites de lo posible es aventurarse hacia lo imposible”*
3. *“Cualquier tecnología lo suficientemente avanzada es indistinguible de la magia”*

Arthur C. Clarke

Profiles of the future

1973

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ANTECEDENTES

En los últimos años se ha desarrollado la ingeniería de tejidos de tal forma que la mirada de nuevo se ha volcado sobre los biomateriales, ya que es necesario diseñar por diferentes técnicas soportes o andamios que permitan diversas funciones. La primera de ellas es que tenga características de bio-compatibilidad, es decir que permita que las células en estudio, cuando estas son depositadas sobre ella, sobrevivan, es decir que la naturaleza química de los andamios no produzca por intoxicación química, la muerte de las mismas. Lo anterior exige que sean revisados los procedimientos para la obtención de los mismos, pero también la pureza de los reactivos químicos.

Por otro lado, cabe recordar, que los polímeros que se utilizan como biomateriales pueden ser desde el punto de vista estructural polímeros lineales y entrecruzados, los primeros, son polímeros que se caracterizan porque sus estructuras moleculares son lineales, mientras que los segundos tienen estructuras moleculares que presentan moléculas que pueden reaccionar con dos o más cadenas del polímero. Los polímeros entrecruzados presentan mayores propiedades mecánicas, son resistentes a solventes por lo que se utilizan como biomateriales como materiales de relleno en estructuras dentales o en cementos óseos, tal es el ejemplo del Bis-GMA, TEGDMA, PMMA, etc. Mientras que los polímeros lineales por las características de su estructura pueden disolverse fácilmente, y cuando se les aplica calor pueden fluir.

Por otro lado, los polímeros conocidos como biodegradables, son aquellos que se depolimerizan por la acción de un disolvente, es decir que en presencia, por ejemplo de agua, ocurre una pérdida de su peso molecular. Los polímeros biodegradables

pueden ser sintéticos y naturales. Entre los polímeros lineales sintéticos podemos encontrar la Policaprolactona (CPL), el Poliácido láctico (PLA), entre otros, así como en el grupo de los naturales el quitosano, el colágeno, etc. Se han propuesto como polímeros PLLA y la PCL para obtener andamios celulares en los cuales se efectuarían pruebas de cultivo celular.

Por otro lado, hay diversas técnicas para obtener andamios celulares entre ellas síntesis por plantillas, separación de fase, autoensamble, electrohilado, etc. En este trabajo se propone utilizar andamios celulares hechos de polímeros sintéticos como los que se han mencionado, dichos andamios a su vez se han obtenido por la técnica del electrohilado.

La ingeniería de tejidos en su gran mayoría ha recurrido a las pruebas de biocompatibilidad en andamios tisulares manufacturados en dos dimensiones, es decir se han hecho las pruebas sobre soportes de espesores que no rebasan más allá de 1 o 2 mm y diámetros de 4-5 cm. Al microscopio dichos andamios muestran cierta porosidad la cual no permite que las células crezcan y penetren hacia el volumen interno de la delgada placa, esta situación ha limitado el estudio de biocompatibilidad, crecimiento de las células, su reproducción y muertes de las mismas.

Una de las mayores limitaciones que enfrentan los grupos de investigación y desarrollo de la ingeniería de tejidos es la carencia de medios para estudiar el crecimiento y desarrollo de las diversas células objeto de su trabajo, aún cuando las normas elementales de su estudio implica la realización de pruebas in vitro antes de pasar a las pruebas in vivo. Para realizarlas es necesario considerar el uso de un biorreactor, sin embargo, hay otro problema no menos importante, dependiendo del tipo de células en estudio debe ser el diseño del biorreactor que se utilice. La importancia de diseñar un biorreactor ad hoc a las células que se estudian radica en el sentido de que cada tejido u órgano del cuerpo humano ha desarrollado un tipo de célula especializada en una función y para ello la naturaleza les ha dotado

de características biológicas, físicas y químicas especiales, cabe destacar dos propiedades que llaman nuestra atención: el tamaño y su forma.

Es necesario señalar que dependiendo del tejido de donde se extraigan las células serán las características del medio a reproducir, por ejemplo, las células destinadas a regenerar el tejido óseo, es decir los osteoblastos requieren de esfuerzos mecánicos para un mejor desarrollo, por lo tanto, será necesario construir un biorreactor que implique la producción de esfuerzos mecánicos y que estos se transmitan al andamio tisular que a su vez deberá soportar a los mismos osteoblastos. En este sentido la ingeniería Funcional de Tejidos (IFT) que es una rama de la Ingeniería de Tejidos y su campo de estudios, consiste en analizar la ingeniería de reparaciones, reemplazamiento y estructuras sujetas a cargas, la que debe revisar en detalle las siguientes características:

- Analizar la relación de Esfuerzo/Deformación debido a la gran variedad de esfuerzos que ocurren en un sistema (órgano o tejido) el cuál se pretende reemplazar.
- La información obtenida en el punto anterior constituye un banco de información formado por datos iniciales que debe considerarse tiene el andamio tisular inmediatamente después de ser colocado durante la cirugía.
- Es necesario hacer un análisis de la base de datos para determinar las razones por las cuales ha fallado el tejido en cuestión y que se pretende reparar. Este análisis debe evidenciar información a tomar en cuenta en la incorporación de las nuevas condiciones que eviten en lo consecutivo el colapso del nuevo andamio tisular.
- Se debe priorizar ciertas propiedades mecánicas, por lo que es necesario hacer una selección de la información y tomarla en cuenta en el diseño del andamio tisular que se desea colocar.
- Considerar hacer una evaluación inmediatamente después de la cirugía para determinar su aceptación.

- Una vez colocado el andamio deberán evaluarse los efectos de los factores físicos en la actividad celular.
- Se debe evaluar el efecto de esfuerzos mecánicos en los implantes celulares.

Una vez analizado el tejido a reemplazar a través de la ingeniería de tejidos, es necesario analizar el trabajo a desarrollar para la obtención de las células que al investigador le interesa analizar.

Uno de los problemas que se ha planteado en la investigación en un tipo de cáncer llamado leucemia y que generalmente se desarrolla en niños y adolescentes que no es posible analizar in vivo el proceso de diferenciación y malformación celular que ocurren a nivel de médula ósea mientras el paciente se mantenga vivo, las pruebas in vitro no muestran los resultados convincentes para su interpretación, se ha pensado entonces en crear un medio idóneo para lograr mantener vivas las células madre hematopoyéticas a partir de las cuales se propone estudiar dicha enfermedad y por otro lado deberá considerarse que ese medio le brinda a las células los medios idénticos a las que tienen en una médula ósea en donde naturalmente se encuentran, por lo tanto es necesario ubicar en este contexto la importancia de un biorreactor que permita realizar dichos estudios. A continuación se comenta la secuencia experimental para llegar al objeto de este trabajo.

La obtención de las células madre Hematopoyéticas se logra a través de los siguientes pasos:

1) Paso 1:

- Estandarización de los protocolos de cultivo
- Establecimiento de condiciones bien definidas

2) Paso 2:

- Validación de los procedimientos operacionales estándares.
- Facilidad del procesamiento en GMP

3) Paso 3:

- Control de Calidad
 - i) Seguridad de los productos celulares
 - ii) Validación.

4) Fase de descubrimiento:

- Aislamiento y caracterización de la población celular.
- Conocimiento Fundamental en mecanismos moleculares y función celular.

5) Procesos de Caracterización:

- Identificación de parámetros de proceso crítico.
- Caracterización de Control de Calidad de los atributos críticos.
- Definición de procesos de introducción (parámetros e interacciones).

6) Desarrollo del proceso:

- Diseño del proceso.
- Implementación de estrategias de Control de Calidad
- Definición de Metodologías para monitoreo del proceso.

7) Fase de producción:

- Rutina de Manufactura.
- Supervisión de Procesos (Por ejemplo, monitoreo).
- Mantenimiento de Procesos de Reproducibilidad (Por ejemplo, Control de procesos).

Son los pasos 5, 6 y 7 en donde será necesario contar con un biorreactor diseñado ex profeso para este tipo de células y su diferenciación.

La ingeniería de tejidos puede proporcionar una alternativa para el trasplante de órganos y tejidos para contrarrestar la falta de órganos y tejidos donantes. La ingeniería de tejidos permite direccionar algunos de estos problemas y desarrollar estrategias para el cultivo de tejidos funcionales in vitro para subsecuentes implantes. La ingeniería de tejidos, permite estudiar la siembra de células en un

andamio 3D seguido de un cultivo in vitro. Si el cultivo celular se desarrolla y se diferencia, entonces dará lugar al inicio de un remodelamiento celular y en consecuencia a cultivarse un tejido que puede injertarse al huésped que lo requiera en donde deberá integrarse completamente a las funciones vitales para las cuales fue creado.

Aun con la viabilidad de formar in vitro o in vivo tejidos experimentalmente, se ha mostrado que construir un tejido in vitro sigue siendo un problema muy significativo para la ingeniería de tejidos de estructuras autológicas vasculares. El desarrollo de sistemas sustituibles dinámicos para investigación in vitro de crecimiento celular en 3D es un aspecto esencial para la ingeniería de tejidos. El avance en el diseño de estos sistemas puede soportar los ambiguos objetivos de la ingeniería viable para cualquier tejido.

Las condiciones ideales in vitro para la formación de tejidos “constructors” no son conocidas, pero diversos estudios han mostrado que las pre-condiciones mecánicas benefician la generación de estos. Para un sistema en 2D y 3D el sistema cultivado mejora la síntesis y secreción de proteínas y la proliferación de células potenciales y afecta el nivel de expresión genética. Otros estudios han sugerido que un fluido pulsátil puede ser importante para guiar el desarrollo de cultivos celulares in vitro que den origen a tejidos. También se cree que los “constructors” se desempeñan mejor en fluidos laminares con una distribución de esfuerzos cortantes moderados y transferencia de masa convectiva en flujo laminar.

La mayor desventaja de un medio de cultivo celular en un medio dinámico es el control de los parámetros experimentales, proporcionando un entorno bioquímico y biomecánico perfectamente bien caracterizado. Modelos animales in vivo permiten obtener un alto grado de relevancia fisiológica. Desafortunadamente, la dificultad para controlar los parámetros experimentales más allá del intervalo experimental, o el medio físico-químico está restringido. Un inconveniente adicional es el alto costo de estudios cuando se utilizan animales, para superar las limitaciones que tenemos

cuando se utilizan “constructors” in vivo en ingeniería de Tejidos, se han desarrollado diversas formas de bioreactores, un bioreactor es un sistema de simulación de un ambiente fisiológico para la creación, acondicionamiento físico y pruebas celulares de tejidos que soportan las estructuras de un órgano in vivo.

1.2. OBJETIVOS

El desarrollo de un sistema de reactores para estimular el crecimiento de tejidos celulares comprende muchas alternativas e ingenio para abordar este problema. Tanto si es a nivel experimental como industrial el Diseño de Ingeniería puede dar propuestas o soluciones para que el área de Investigación pueda alcanzar los objetivos propuestos más allá del plano teórico y experimental.

Si bien, como se verá, la propuesta presentada no desarrolla un nuevo campo y/o propone nuevas áreas de investigación, si da, en el plano conceptual, una solución práctica que podrá resolver el problema del escalamiento de sistemas experimentales de nivel laboratorio para poder hacer más eficientes los procesos o alcanzar un volumen de producción mayor al que puede obtenerse en sistemas convencionales de producción (nivel laboratorio) de tejidos celulares, ello cumpliendo con la normatividad aplicable inherente a este tipo de procesos.

El diseño de ingeniería en este caso hace uso de reglas, normas y modelos funcionales demostrados entre otros por la experiencia para alcanzar la meta de producción de tejidos y células madre ya sea para experimentación o uso.

Los objetivos concretos de este trabajo estrictamente son:

- Establecer una ingeniería que permita diseñar un modelo de biorreactor funcional que se adapte a las necesidades del grupo de investigación en Ingeniería de Tejidos del Instituto de Investigaciones en Materiales.
- Establecer un proceso y sistema de control requerido para llevar a cabo la operación eficiente del biorreactor.

1.2.1. Propuesta de Biorreactor

El desarrollo del primer punto se lleva a cabo en el Capítulo 2 – Diseño del reactor. En él, se detallan todos los criterios y especificaciones que se siguieron para llevar a cabo el diseño del equipo.

El trabajo contempla el diseño de un nuevo tipo de reactor que se ajuste a las necesidades de control de variables que permitan llevar a cabo los experimentos requeridos para estudiar la diferenciación de células madre, que parte de la línea de experimentación que desarrolla el grupo de investigación en ingeniería de tejidos del Instituto de Investigaciones en Materiales de la UNAM. Así mismo el reactor propuesto también debe permitir el estudio del comportamiento de los andamios en 3D que sirvan de soporte a los cultivos celulares.

Así pues, se combinan dos problemas que solo admiten una solución, es por ello, que al no existir en el mercado un equipo que se ajuste a estos requerimientos en específicos es que se fundamenta la realización de este trabajo. Como se verá a lo largo del trabajo, la ingeniería del reactor propuesto es una primera aproximación y servirá de referencia para que otros trabajos que sigan esta línea de desarrollo puedan llevar la ingeniería del reactor a un nivel de diseño satisfactorio que le permita ser construido, ser sometido a pruebas y emplearse en los estudios para los cuales está concebido.

Es de hacer notar si bien la ingeniería presentada para el biorreactor es una propuesta, el concepto no minimiza el hecho de haber aterrizado la mayoría de las ideas generales preconcebidas por el grupo de investigación y haber obtenido un resultado realmente satisfactorio y una idea original e innovadora.

1.2.2. Propuesta de Sistema de control

El desarrollo del segundo punto se lleva a cabo en el Capítulo 3 – Diseño del proceso. En este caso la ingeniería propuesta corresponde a todos los elementos requeridos para dar servicio y permitir la operación del biorreactor diseñado en el

Capítulo 2. Esta ingeniería comprende los que son equipos, instrumentos y válvulas, filosofías y diagramas que permiten llevar a cabo la automatización del proceso (este último es requisito solicitado y se aborda en el numeral 2.3 del Capítulo 2).

El grado de detalle que alcance esta ingeniería es función directa de los requerimientos e información suministrada por el grupo de investigación.

Es de resaltar que el proceso sin el Sistema de Control no es capaz de llevar a cabo el control de las variables que permitan operar al reactor por lo cual no debe considerarse al reactor como un ente separado del proceso, puesto que su diseño está pensado para que los servicios requeridos le sean proporcionados por el proceso mismo.

El tamaño del sistema de control será de acuerdo a la cantidad de señales de entradas y salidas conformadas por los instrumentos y equipos. Algunas de las características que debe cumplir el Sistema de Control en cuestión de hardware se encuentran en el numeral 3.4.2.6 del Capítulo 3.

En el Capítulo 4 – Filosofía de Operación se describen todas las funciones que lleva a cabo el Sistema de Control para proporcionar la correcta operación del biorreactor, la capacidad de llevar a cabo las acciones ahí mencionadas está en función de la tecnología de los instrumentos solicitados y su capacidad para recibir señales del Sistema de Control. El listado de las características requeridas que deben cumplir los instrumentos se encuentran en el numeral 3.4.3 del Capítulo 3.

2. DISEÑO DEL REACTOR

En este capítulo se describirán los temas relacionados con las características mecánicas y operativas del reactor de diseño propuesto para llevar a cabo los estudios con las células madre.

Una de las definiciones para un biorreactor es un recipiente o sistema que mantiene un ambiente biológicamente activo. En algunos casos, un biorreactor es un recipiente en el que se lleva a cabo un proceso químico que involucra organismos o sustancias bioquímicamente activas derivadas de dichos organismos. Este proceso puede ser aerobio o anaerobio. Estos biorreactores son comúnmente cilíndricos, variando en tamaño desde algunos mililitros hasta metros cúbicos y son usualmente fabricados en acero inoxidable.

2.1. REQUERIMIENTOS DE UN BIORREACTOR

El diseño de un biorreactor es una tarea compleja que involucra el empleo de los conocimientos científicos y de ingeniería requeridos con el fin de desarrollar un entorno mecánicamente controlado que permita llevar a cabo el crecimiento de tejidos animales. Para llevar a cabo esta tarea se deben tomar en cuenta una serie de criterios de diseño los cuales varían para los diferentes tipos de tejidos en estudio, pero en general, un biorreactor debe diseñarse para cumplir al menos con los siguientes requisitos:

- Control del ambiente físico-químico.
- Facilitar el monitoreo de la calidad de las células/tejidos.
- Asegurar que el muestreo del sistema de cultivo ocurra bajo condiciones de esterilidad.
- Establecer un nivel considerable de distribución celular y fijación a los andamios.

- Asegurar que los tejidos posean suficientes nutrientes y un adecuado intercambio de residuos con los alrededores.
- Exposición del tejido a fuerzas mecánicas como compresión y expansión, así como a fuerzas hidrodinámicas como esfuerzo cortante y presión.
- Mantener un alto grado de reproducibilidad.
- Control del flujo ya sea continuo o pulsátil.
- Reducir la turbulencia excesiva en el flujo.
- Proveer una baja capacidad de volumen.
- Hacer un uso efectivo de los factores de crecimiento y los componentes del medio.
- Asegurarse que los materiales empleados en la construcción del biorreactor sean compatibles con las células o tejidos.
- Ser de fácil limpieza y mantenimiento.
- Permitir al usuario la fácil colocación del andamio sembrado en su lugar.
- Ser de tamaño compacto para colocación en una incubadora.
- Evitar la acumulación de metabolitos.

Los requerimientos funcionales y de diseño del tejido en estudio determinan los requerimientos específicos del biorreactor. En el diseño de un biorreactor, los controles biomecánicos y bioquímicos son esenciales en la creación de un ambiente fisiológico simulado para el crecimiento de células y tejidos. Fuerzas pulsátiles, presión, velocidad de flujo, compresión, expansión, esfuerzo cortante y frecuencia son consideraciones de diseño extremadamente importantes. El ambiente bioquímico es igualmente importante el cual involucra la transferencia de nutrientes y la remoción de los productos de desecho.

Un biorreactor debe poseer la capacidad de suministrar el medio para penetrar las secciones más profundas de un andamio de soporte y prevenir la necrosis del cultivo en estudio. La falta de perfusión, que garantizaría el suministro de nutrientes, limita en gran medida el espesor del tejido y la ingeniería del andamio. En cultivos dinámicos el transporte continuo de nutrientes y gases a las células y tejidos por el

medio de la perfusión promueve un metabolismo aerobio más eficiente. En cultivos estáticos, la transferencia de nutrientes por difusión resulta en un metabolismo celular anaerobio. Ello influye en la selección del tipo de reactor al determinar la naturaleza de los cultivos.

El metabolismo activo de las células libera calor el cual necesita ser removido del reactor para no elevar la temperatura de operación del mismo. El reactor debe tener la capacidad de mantener y controlar la temperatura por medio de un sistema de intercambio de calor u operar dentro de una incubadora.

El diseño de un biorreactor debe ser lo más sencillo posible, evitando elementos mecánicos como ejes, ángulos, reducciones y partes inaccesibles que puedan convertirse en caldo de cultivo para microorganismos. Debe poseer simplicidad en el diseño que permita entre otras cosas, el montaje y desmontaje rápido y eficiente de tal forma que los cultivos estén poco tiempo en contacto con el medio exterior y evitar la contaminación de las muestras.

La selección de los materiales para la construcción del reactor es vital para asegurar que estos no provoquen una reacción adversa del cultivo. Los materiales en contacto con el cultivo o medio deben ser biocompatibles o bioinertes, este punto elimina a la mayoría de los metales a excepción de los aceros inoxidable que no difunden iones de cromo al medio. Los materiales plásticos pueden ser empleados siempre y cuando no presenten degradación química o mecánica cuando son sometidos al proceso de esterilización. Generalmente la esterilización se efectúa por autoclave o inmersión en alcohol. Pueden emplearse materiales desechables en algunas partes cuando estos no pueden ser sometidos al proceso de esterilización por vapor y se deben recambiar cada vez que se efectúa una corrida en el reactor. Así mismo también son requeridos materiales de naturaleza transparente para permitir el monitoreo visual de la operación de un reactor.

2.2. TIPOS DE BIORREACTORES

Tanto en la industria como la investigación se han desarrollado diversos tipos de biorreactores que intentan satisfacer algunas necesidades básicas del tejido o cultivo en cuestión, dichos prototipos hacen hincapié en un principio en específico. Algunos de dichos prototipos tienen nombres característicos:

- Lecho fluidizado (*Fluidized bed*)
- Lecho fijo (*Fixed bed*)
- Sistemas de membrana plana (*Flat membrane system*)
- Cajas Petri (*Petri dish*)
- Plato de 12 pozos (*12 well plate*)
- Matraz agitado (*Spinner flask*)
- Cámaras de flujo (*Flow chamber*)
- Pared rotatoria (*Rotating wall vessel*)
- Perfusión (*Flow perfusion*)

No es objetivo del presente capítulo ni del trabajo hacer un compendio de todos y cada uno de los diseños de biorreactores desarrollados a la fecha para efectuar la selección del tipo de reactor ideal, el proyecto parte de la necesidad de desarrollar un reactor de lecho fijo y alimentación continua. Para más información sobre los diferentes biorreactores se puede consultar la bibliografía proporcionada al final de este trabajo. A continuación sólo se hace mención de algunos biorreactores con fines ilustrativos.

2.2.1. Biorreactor de matraz agitado

Conocido como *Spinner Flask Bioreactor*, es un tipo de reactor de tanque agitado. En él, los andamios están suspendidos de unos hilos dentro de un frasco con medio de cultivo. Un agitador magnético genera el movimiento para mezclado donde los andamios permanecen fijos respecto al movimiento del fluido. El flujo a través de la superficie de los andamios genera remolinos en los poros superficiales los cuales mejoran el transporte del medio hacia el interior del andamio. El volumen típico de

estos biorreactores es alrededor de 120 ml y en algunos casos excepcionales hasta 8 litros, la velocidad de mezclado es de 50 a 80 rpm y la reposición de medio de cultivo se efectúa a una media del 50% cada dos días. La transferencia de masa en este tipo de reactores no es lo suficientemente buena para generar una distribución homogénea de células en todo el andamio. En la figura 2.1 se muestra un reactor de este estilo.

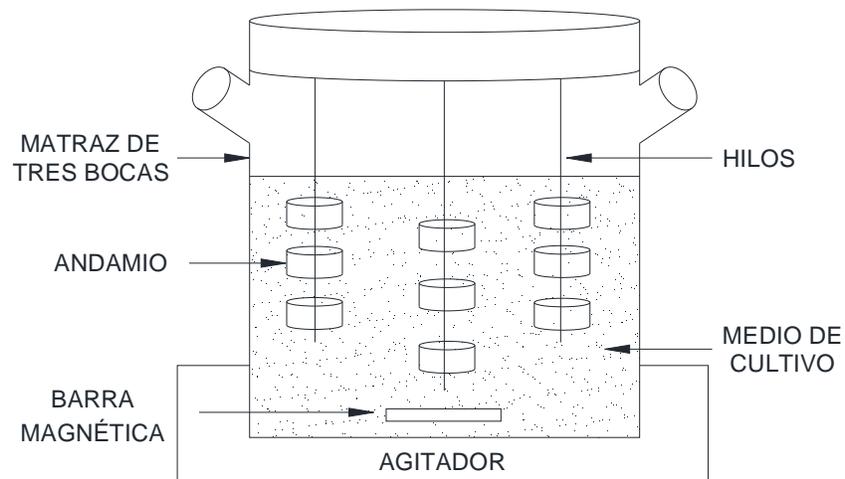


Fig. 2.1. Biorreactor de matraz agitado.

2.2.2. Biorreactor de pared rotatoria

Conocido como *Rotating Wall Vessel*. Un biorreactor de pared rotatoria consiste en una cámara cilíndrica conectada a un eje que le permite a la pared externa, interna o ambas girar a una velocidad angular constante. En este tipo de biorreactor, los andamios tienen total libertad de movimiento en el medio de cultivo. La velocidad de rotación debe ser tal que se alcance un equilibrio entre la fuerza de gravedad que actúa hacia abajo y la fuerza de arrastre hidrodinámico ascendente que resulta en una posición suspendida del andamio. El flujo laminar generado por el medio reduce las limitaciones difusionales de nutrientes y desechos. El transporte de los fluidos se mejora respecto al Biorreactor de Matraz Agitado. El intercambio de gases se produce a través de una membrana de intercambio. En la figura 2.2 se puede observar este biorreactor

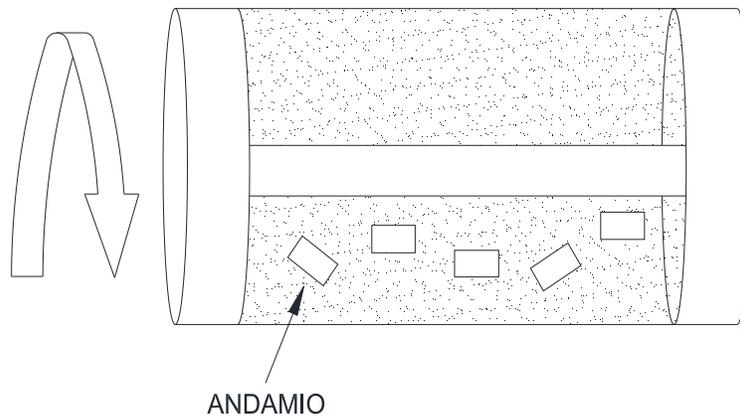


Fig. 2.2. Biorreactor de pared rotatoria.

2.2.3. Biorreactor de flujo por perfusión

Conocido como *Flow Perfusion Biorreactor* generan una distribución celular más homogénea y un mejor transporte de los nutrientes. Un reactor de perfusión consiste en una bomba y una cámara de soporte del andamio conectado mediante tubos. El andamio se coloca al interior de la cámara y el flujo se dirige hacia el centro del andamio. La perfusión debe lograr un equilibrio entre la velocidad de absorción de nutrientes y la velocidad de alimentación y descarga de productos y desechos. En la figura 2.3 se presenta un reactor de este tipo.

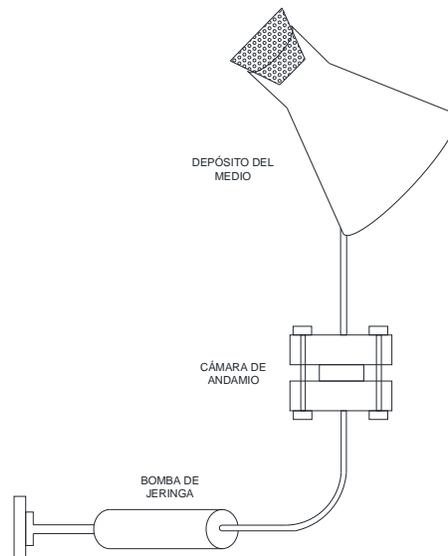


Fig. 2.3. Biorreactor de flujo por perfusión.

2.3. REQUERIMIENTOS DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN

Antes de emitir un diseño preliminar del biorreactor, el primer paso es conocer los requisitos básicos que debía cumplir el biorreactor solicitado por el grupo de investigación del Instituto de Investigación en Materiales. El primer punto a cumplir es el siguiente:

- El biorreactor deberá ser diseñado para tener la versatilidad de poder cultivar diferentes tipos de células y tejidos.

Este requisito deriva en que si bien, el principal tipo de cultivo para este proyecto serán las células madre, el grupo de investigación, por ser un grupo multidisciplinario, trabaja en proyectos de experimentación que comprende el estudio de diferentes tipos de células y tejidos, así como el desarrollo de andamios en tres dimensiones para el soporte y adherencia de los mismos. Por lo cual se hace necesario el diseño de un biorreactor que sea capaz de cumplir este primer requisito y no tener que construir biorreactores para cada uno de los proyectos del IIM, ello con base en cuestiones de tipo prácticas y económicas.

Siguiendo esta misma línea de desarrollo, el grupo de investigación en una segunda etapa emitió otros requisitos encaminados a aterrizar el diseño del biorreactor y el proceso involucrado en su funcionamiento:

- Garantizar un ambiente de esterilidad al momento de sembrar las muestras celulares y durante el desarrollo de los experimentos, evitando en todo momento el contacto con el medio exterior.
- Garantizar las condiciones adecuadas que estimulen el crecimiento y diferenciación celular.
- Garantizar que la operación del biorreactor, en la medida que sea posible, sea de forma automatizada.
- Garantizar diferentes formas de operación o flexibilidad en la misma para facilitar el estudio de los cultivos.

Estos requisitos van encaminados a desarrollar un biorreactor que permita optimizar los tiempos de preparación de los experimentos y la cantidad de operaciones manuales requeridas para llevarlos a cabo. Así mismo, se busca disponer de un monitoreo y control de las variables involucradas. Para ello se deben conocer los procedimientos que se efectúan para llevar a cabo los experimentos, estos de manera condensada son:

- Esterilización del área de trabajo.
- Sembrado de muestras de cultivo.
- Suministro de los nutrientes.
- Monitoreo visual del crecimiento de los cultivos.
- Análisis y medición del producto final.

Por último, las especificaciones finales fueron:

- Debe de tener la capacidad de distribuir espacialmente y de manera uniforme el crecimiento celular soportado en un andamio en 3D.
- Deberá de mantener las concentraciones de gases y nutrientes en el medio celular durante toda la prueba.
- Debe proporcionar de manera eficiente la transferencia de masa del tejido en crecimiento.
- Debe poder proporcionar un gradiente de alimentación de oxígeno.
- Los tejidos en crecimiento deben estar expuestos a estímulos físicos.

Con toda la información proporcionada, comentarios y observaciones vertidas fue que se llevó a cabo el diseño del reactor.

2.4. INGENIERÍA DEL REACTOR

Finalmente, después de llevar a cabo el análisis de la información disponible, la elección del tipo de operación del reactor y la integración de los requisitos emitidos

por el grupo de investigación, a continuación se presenta el diseño del reactor que cumple con la mayor parte de los requisitos solicitados por el grupo de investigación.

El reactor es del tipo de lecho fijo, conformado por cinco andamios donde serán depositadas las muestras de cultivo. La cantidad de andamios que contiene el reactor fue especificada por el grupo de investigación, con dos objetivos:

- Disponer de varias muestras para un tiempo de experimentación a las mismas condiciones (Como regla heurística).
- Estudiar el efecto del gradiente de alimentación de oxígeno en los cultivos.

Para la construcción del reactor se usará Acero Inoxidable 304 el cual es el material más común empleado en la industria farmacéutica y de alimentos.

2.4.1. Cuerpo del biorreactor

El cuerpo del biorreactor consiste en un tubo de Acero Inoxidable 304 con un diámetro nominal de 1 ¼", Cédula 5 y una longitud de 40 cm. En la parte superior tiene una terminación roscada macho NPTM de 1 ¼" y en la parte inferior la terminación es plana puesto que ahí se le soldará una terminación hemisférica de 1 ¼" de diámetro nominal, de esta forma el tubo sólo tendrá una abertura que será cerrada por medio de una tapa. Las dimensiones del reactor son:

- El diámetro externo del reactor es de 42.164 mm (1.66 in).
- El espesor de pared es de 1.651 mm (0.065 in).
- El diámetro interior del reactor es de 38.862 mm (1.53).
- El extremo superior roscado es de 14.28 mm de altura.
- El extremo inferior hemisférico es de 42.16 mm (1.66 in) de diámetro y 19.62 mm (0.772 in) de altura.
- La longitud recta del reactor es de 400 mm (15.74 in)
- La longitud total del reactor es de 433.9 mm (17.08 in).

En la presente imagen se muestra una vista frontal del diseño del reactor y una vista lateral a 90° para que se puedan observar todas las conexiones requeridas. Las dimensiones y características de las conexiones se mencionarán más adelante.

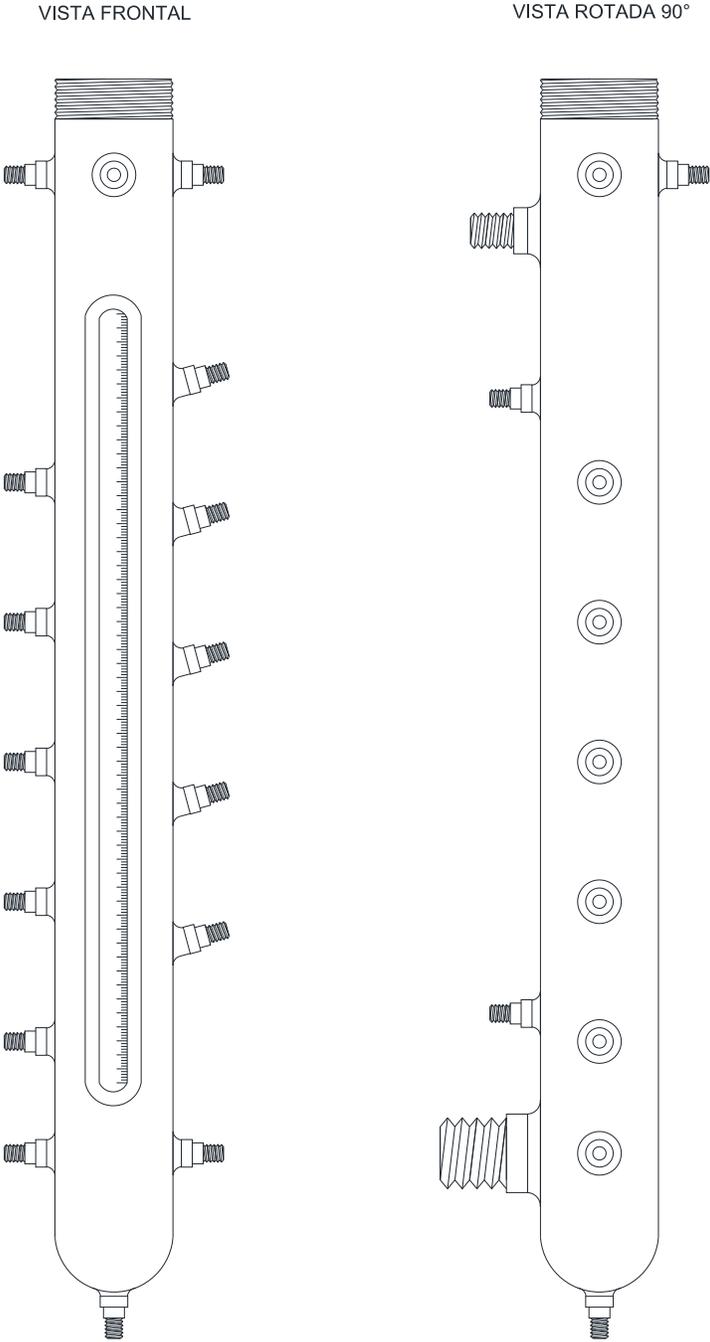


Fig. 2.4. Cuerpo del biorreactor.

2.4.2. Características del andamio

El andamio donde se sembrarán las muestras estará fabricado con nanofibras de un polímero biodegradable cargado con biovidrios de acuerdo al tipo de pruebas y experimentos que se realicen, simplemente el andamio que se introduzca al reactor debe cumplir algunos requisitos listados a continuación.

Las propiedades mecánicas del andamio deberán soportar la esterilización en línea por vapor sin fundirse debido a la temperatura, ni presentar fractura o pulverización debido a la presión del proceso de esterilización, del proceso en si y del ciclo de presurización (ver numera 3.3.4 del Capítulo 3). La estructura del andamio deberá ser porosa para permitir la deposición de las células en su interior, permitir el paso de las alimentaciones y la difusión de los nutrientes, el tamaño promedio de los poros podrá variar de acuerdo al tipo de andamio que se emplee.

El andamio tendrá forma de cilindro con dos muescas, la función de las muescas es permitir el paso de los flujos hacia el andamio superior de tal forma que la caída de presión sea mínima. Las dimensiones del andamio deben ser tales que permitan su colocación en la rejilla de soporte. El diámetro será de 36 mm, la altura 5 mm, las muescas tendrán 13.79 mm de largo por 5.78 mm de ancho y tendrán forma de arco. En la figura 2.5 se muestra una vista del andamio en 3D.

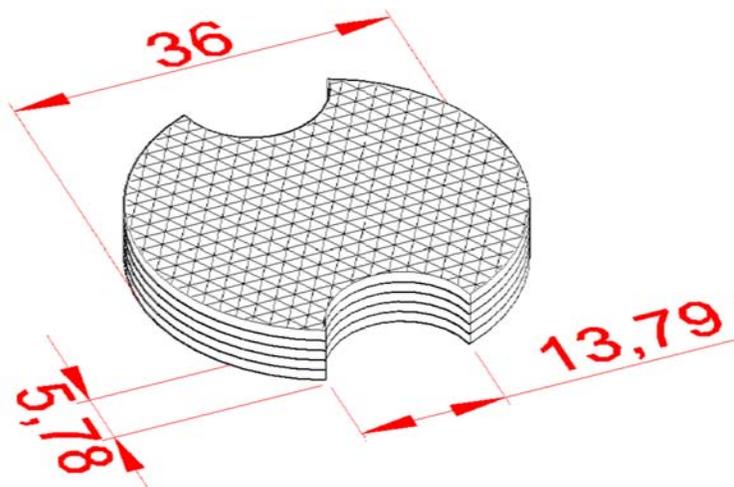


Fig. 2.5. Andamio.

2.4.3. Indicador de nivel

El reactor contará con un indicador de nivel tipo mirilla rectangular para visualizar la operación de llenado del equipo. El indicador estará formado por tres piezas: base, cristal y tapa. Este dispositivo estará soldado a la pared del tanque por medio de la base, la tapa mantendrá fijo el cristal a la base y estará soldado a la misma, el cristal se colocará entre ambas piezas. El material de la base y la tapa será de Acero Inoxidable 304, el material del cristal será borosilicato, el espesor del cristal, base y tapa será de acuerdo a la máxima presión de operación a la cual se diseñe el proceso.

Las dimensiones del Indicador de Nivel son las siguientes; la sección recta mide 247.49 mm de longitud, los extremos curvos 8.15 mm de longitud, la longitud total es de 290 mm, el ancho del indicador es de 20 mm, el ancho visible del cristal es de 10 mm, el cristal tendrá graduación de un milímetro entre cada marca. En la figura 2.6 se muestra una proyección en 3D del indicador.

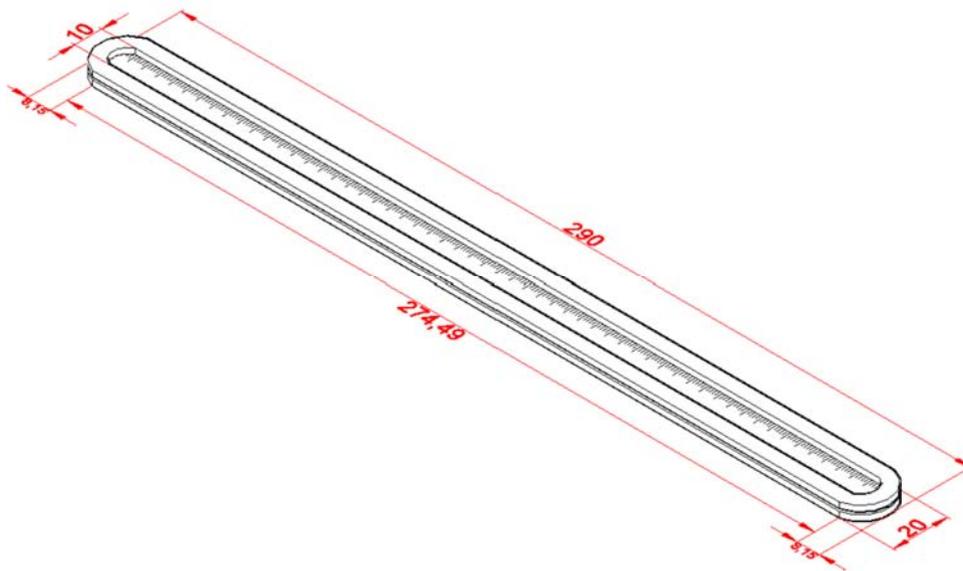


Fig. 2.6. Indicador de nivel.

2.4.4. Conexiones para inyección de muestra

El reactor posee cinco conexiones para la inyección de las muestras de cultivo a los andamios de soporte, estas conexiones son del tipo roscada y el estilo es NPTM (Conexión macho), el diámetro nominal es de $\frac{1}{4}$ ". Estas conexiones presentan una inclinación de 75° respecto a la pared del reactor como puede observarse en la figura 2.7.

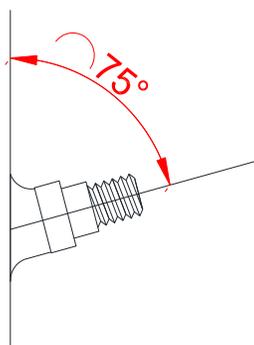


Fig. 2.7. Ángulo de inclinación de la conexión.

Esta inclinación se propuso para facilitar la inyección y distribución de la muestra sobre el andamio al interior del reactor.

Para cumplir con el requerimiento de mantener un ambiente de esterilidad al momento de efectuar la inyección de muestra al interior del reactor, a la conexión se le rosca una válvula de bola de $\frac{1}{4}$ " de paso completo y bidireccional la cual posee una terminación NPTF (Conexión hembra) de $\frac{1}{4}$ " en un extremo, para poder acoplarse a la conexión de inyección, y en el otro extremo de la válvula la terminación es NPTM de $\frac{1}{4}$ " a la cual se le rosca un tapón con membrana de silicón con terminación roscada de $\frac{1}{4}$ " NPTF. Este tapón mantendrá un sello hermético al momento de inyectar las muestras con una aguja. El arreglo de estos accesorios se muestra en la figura 2.8.

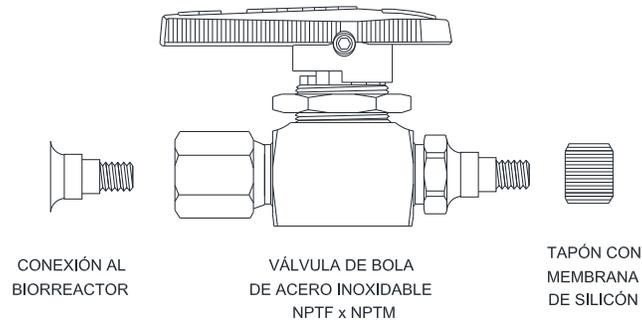


Fig. 2.8. Arreglo de accesorios para la inyección de muestra, vista superior.

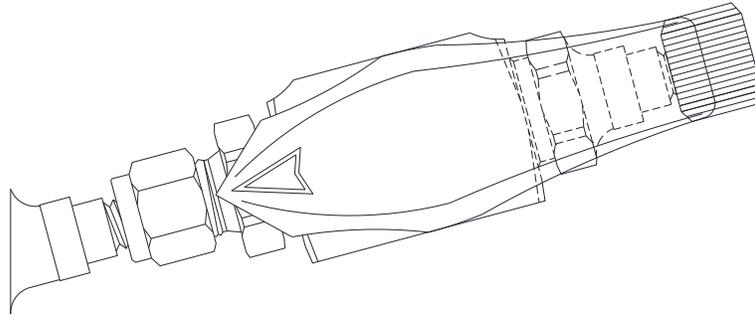
La forma de sembrar los cultivos en los andamios es la siguiente:

- Abrir la válvula de bola.
- Ingresar la aguja de la jeringa con la muestra a través del tapón con membrana hasta alcanzar la longitud de inserción correcta.
- Inyectar la muestra de forma lenta para no provocar una expulsión presurizada de la muestra, de esta forma se garantiza que la muestra se deposite sobre el andamio y no sobre la pared del reactor.
- Retirar la aguja.
- Cerrar la válvula de bola.
- Repetir el mismo procedimiento con las cuatro tomas restantes.

Después de haber sembrado las muestras se debe esperar un tiempo para que estas se fijen a los andamios y después, poner en operación el reactor.

En la figura 2.9 se muestra una conexión para inyección con la válvula en posición abierta y otra en posición cerrada.

TOMA ABIERTA



TOMA CERRADA

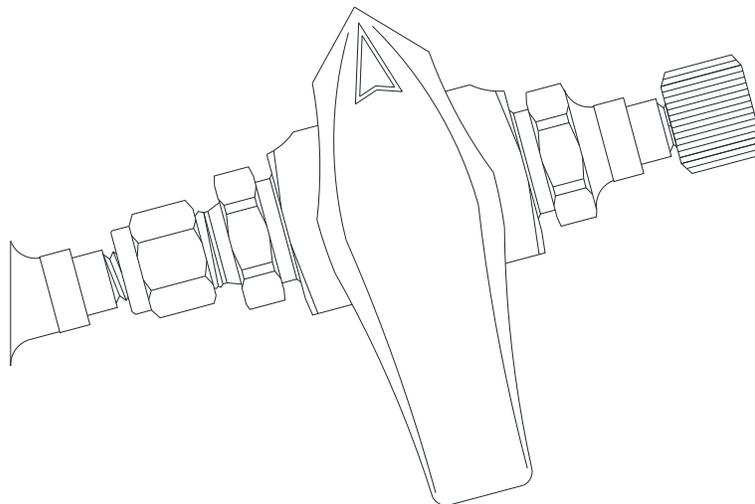


Fig. 2.9. Posición de las válvulas.

Debido a las pequeñas dimensiones del reactor, la disposición de estas válvulas deberá ser de forma alternada de tal suerte que los mandos de las mismas no choquen entre ellos, este criterio deberá cumplirse para todas las conexiones que posean una válvula.

2.4.5. Conexiones para la alimentación

El reactor posee las siguientes conexiones para el suministro de alimentación:

- Cinco conexiones para alimentación de oxígeno con un diámetro nominal de $\frac{1}{4}$ ", del tipo roscada y estilo NPTM.
- Una conexión para alimentación de fluido biológico de $\frac{1}{4}$ " de diámetro nominal, roscado estilo NPTM.
- Una conexión para alimentación de CO_2 , de $\frac{1}{4}$ " de diámetro nominal, rosca estilo NPTM.
- Una conexión superior para la inyección de CO_2 , de $\frac{1}{4}$ " de diámetro nominal y roscado estilo NPTM.

Estas conexiones se ubicarán de forma perpendicular a la pared del reactor y estarán soldadas a la misma, estas conexiones se roscarán a una válvula de bola de $\frac{1}{4}$ " la cual poseerá ambas terminaciones roscadas en estilo NPTF, seguido de esta, una válvula antirretorno (check) de $\frac{1}{4}$ " de diámetro nominal con terminaciones NPTM x O.D. (Conexión para tubing) para finalmente conectarla con el tubing correspondiente e integrarse al proceso. Este arreglo se puede observar en la figura 2.10.

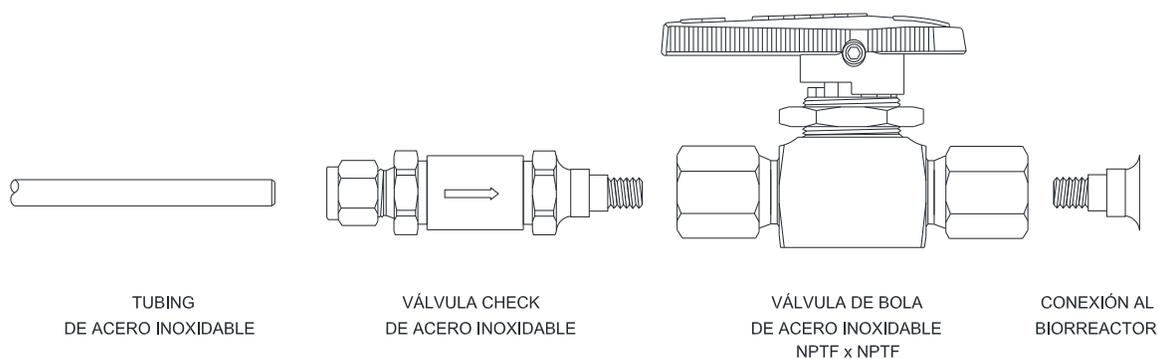


Fig. 2.10. Arreglo de accesorios para las conexiones de alimentación.

De la misma forma que para las conexiones de inyección de muestra, las válvulas de bola para la alimentación deberán alternar la posición del mando para que no se obstruyan entre ellas, en especial para las líneas de inyección de oxígeno.

2.4.6. Conexiones para la descarga

El reactor posee dos conexiones para la descarga de las corrientes que ingresan al equipo.

- Una conexión para descarga de las alimentaciones y deshechos de $\frac{1}{2}$ " de diámetro nominal y roscado estilo NPTM.
- Una conexión para desfogue de gases a presión, de $\frac{1}{4}$ " de DN y rosca NPTM.

Estas conexiones se ubicarán en la parte superior del reactor y se unirán a las líneas de descarga por medio de un conector para tubo O.D., dependiendo de la conexión serán las dimensiones del conector:

- Conector con terminación roscada de $\frac{1}{2}$ " NPTF de un lado, y terminación O.D. de $\frac{1}{2}$ " por el otro para la descarga de las alimentaciones.
- Conector con terminación roscada de $\frac{1}{4}$ " NPTF de un lado, y terminación O.D. de $\frac{1}{4}$ " por el otro para desfogue de gases.

En la figura 2.11 puede apreciarse el tipo de conexión llevada a cabo.

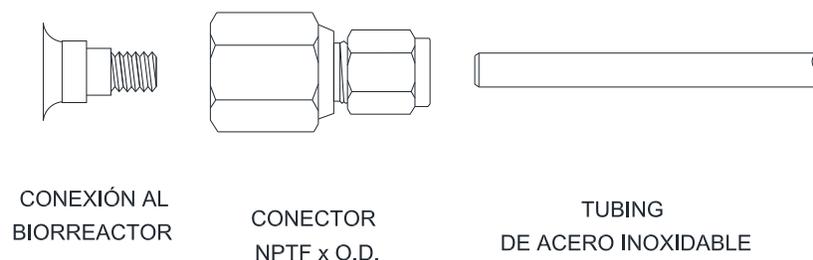


Fig. 2.11. Arreglo de accesorios para las conexiones de descarga.

2.4.7. Conexiones de instrumentos

El servicio del reactor requiere de tres instrumentos que necesitan una toma directa para el monitoreo y control del proceso. Las conexiones a saber son:

- Una conexión de ¼", roscado estilo NPTM para un Transmisor Indicador de Presión.
- Dos conexiones de ¼", roscado NPTM para un Transmisor Indicador de Presión Diferencial.
- Una conexión de 1", roscado NPTM para un Elemento de Agitación.

Las conexiones para el Transmisor de Presión y el Transmisor de Presión Diferencial requieren, cada una, de una válvula de bola de ¼" de DN con terminaciones NPTF de un lado y O.D. para tubing por el otro extremo, este tubing es el que conectará de forma directa con los instrumentos sensores. El arreglo de estos elementos se puede observar en la figura 2.12

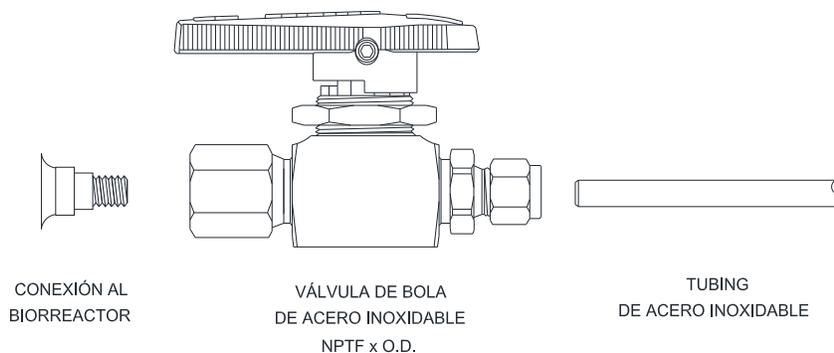


Fig. 2.12. Arreglo de accesorios para las conexiones de los instrumentos de presión.

El Elemento de Agitación deberá ser suministrador con un adaptador roscado que pueda acoplarse a la conexión de 1" NPTM del reactor, además de los sellos y empaques requeridos para el servicio que prestará. La posición del eje del agitador será en forma horizontal, en la figura 2.13 se puede observar esta instalación.

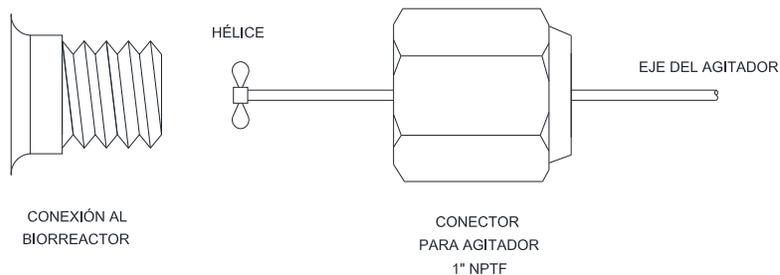


Fig. 2.13. Conexión para el agitador.

2.4.8. Conexión de servicios

El reactor dispone de una conexión inferior para llevar a cabo la purga del reactor, esta conexión será de $\frac{1}{4}$ " de diámetro nominal con roscado estilo NPTM, y se conectará a una válvula de bola de $\frac{1}{4}$ " de DN con terminaciones roscadas NPTF y NPTM, así mismo, un tapón de acero inoxidable de $\frac{1}{4}$ " de diámetro con rosca NPTF sella el extremo abierto de la válvula cuando esta no se encuentra en servicio. La conexión de drene se empleará para vaciar el reactor de los restos de alimentación que queden en él, una vez que el equipo es puesto fuera de operación. Así mismo, cuando se efectúe la esterilización por vapor en línea, la corriente de vapor retornará por medio de una línea que se conecte a esta conexión. El arreglo se puede observar en la figura 2.14.

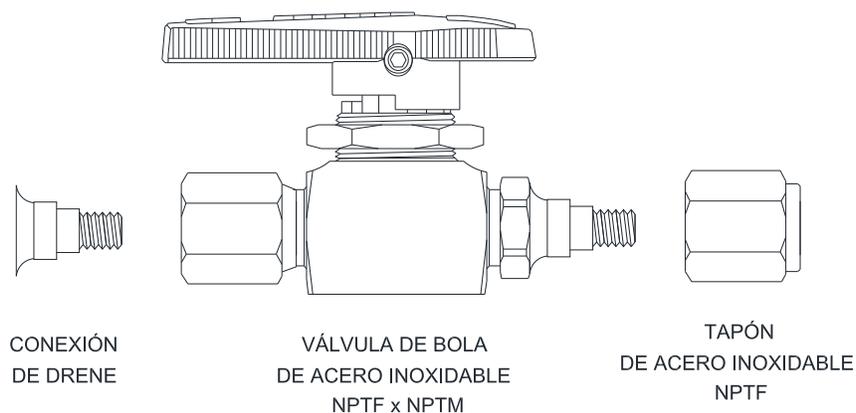


Fig. 2.14. Arreglo de accesorios para el drene (vista rotada 90°).

2.4.9. Tapa superior

El cierre del reactor por la parte superior será por medio de una tapa roscada de 1¼" de diámetro nominal, con roscado estilo NPTF adecuado para acoplarse con la terminación roscada NPTM de 1¼" del reactor.

Será por medio de esta abertura que se introducirán los andamios al interior del reactor, es por ello que al ser una conexión que se abra y cierre de manera frecuente, la tapa deberá tener un sello integrado para no tener que sellar con cinta teflón esta conexión cada vez que se desarme. Este sello deberá ser a prueba de fugas y adecuado para el servicio que prestará. En la figura 2.15 se muestra esta conexión.

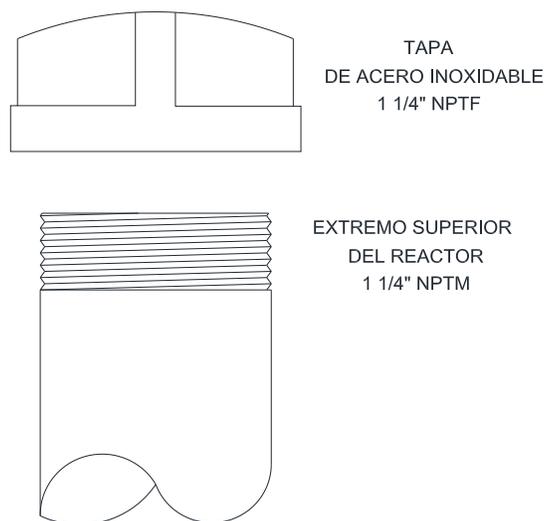


Fig. 2.15. Conexión superior del reactor.

2.4.10. Rejilla de soporte para los andamios

Para que los andamios mantengan una posición fija al interior del reactor se ha diseñado una estructura de soporte en la cual serán colocados los andamios. Esta estructura consiste en platos perforados y anillos que mantienen fijos los andamios, además de facilitar su colocación al interior del reactor al ser completamente removible.

El material de fabricación de la rejilla de soporte será lámina de Acero Inoxidable 304, calibre 20 (espesor de 0.89 mm) para el marco y los anillos de fijación. Para

los platos de soporte se empleará lámina perforada de Acero Inoxidable 304, calibre 20, el diámetro de las perforaciones será de 1/16”.

2.4.10.1. Platos de soporte

El plato de soporte tendrá la función de sostener por gravedad al andamio, y las perforaciones serán para permitir que los flujos de alimentación permeen hacia el interior del andamio. El anillo de fijación es requerido para evitar que los andamios vibren o se muevan por efecto de un exceso de flujo.

En la figura 2.16 se pueden observar las dimensiones en milímetros del anillo de fijación y el plato de soporte. La cantidad de platos de soporte en la rejilla serán cinco así como la misma cantidad de anillos de fijación, un juego por cada andamio. La separación entre cada andamio será de 50 mm.

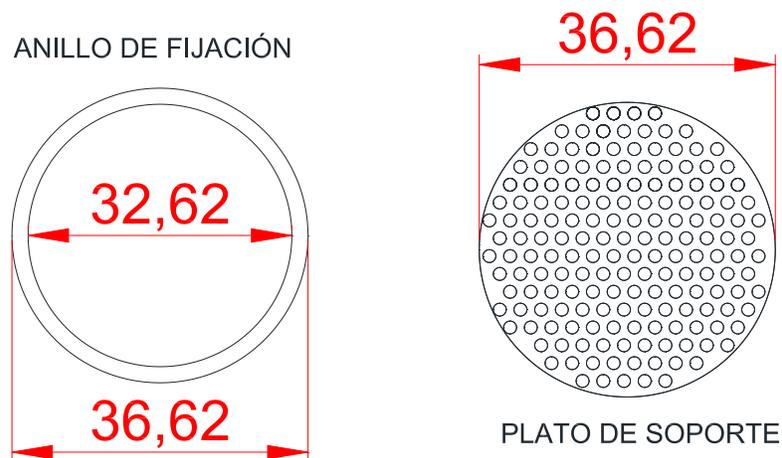


Fig. 2.16. Soporte de los andamios.

2.4.10.2. Marco de la rejilla

El marco de la rejilla estará formado por tres piezas de Acero Inoxidable 304 fabricadas a partir de lámina calibre 20. Las dos piezas verticales tendrán una longitud de 326 mm y 5 mm de ancho. La pieza horizontal tendrá una longitud de 36.62 mm (igual al diámetro externo de los platos) y un ancho de 5 mm (igual al ancho de las piezas verticales).

2.4.10.3. Placas de choque

Las placas de choque serán unas piezas colocadas en la parte inferior de los platos perforados y tendrán la función de provocar la dispersión de las alimentaciones de oxígeno con el fin de que la concentración de este último sea homogénea. El material de fabricación de las placas de choque será lámina perforada de Acero Inoxidable 304, calibre 20, con perforaciones de 1/32" de diámetro.

Las placas tendrá forma de trapezoide y estarán soldadas a la rejilla formando un ángulo no mayor a 45° respecto al plano horizontal que forman los platos de soporte, que será el lugar donde se ubicarán. Las dimensiones de las placas no se especifican puesto que serán las últimas piezas en soldar a la rejilla por lo cual se deberán ajustar a las dimensiones finales que se obtengan en la construcción. La cantidad de placas de choque será de cuatro puesto que el primer plato no poseerá placa al estar sostenido por el Anillo de Soporte (Ver numeral 2.4.11).

2.4.10.4. Vista de la rejilla

En la figura 2.17 se muestran una vista frontal de la rejilla con todo y andamios colocados además de las dimensiones que debe tener. En esta imagen se pueden observar los anillos de fijación, los platos de soporte, el marco de la rejilla así como las placas de choque.

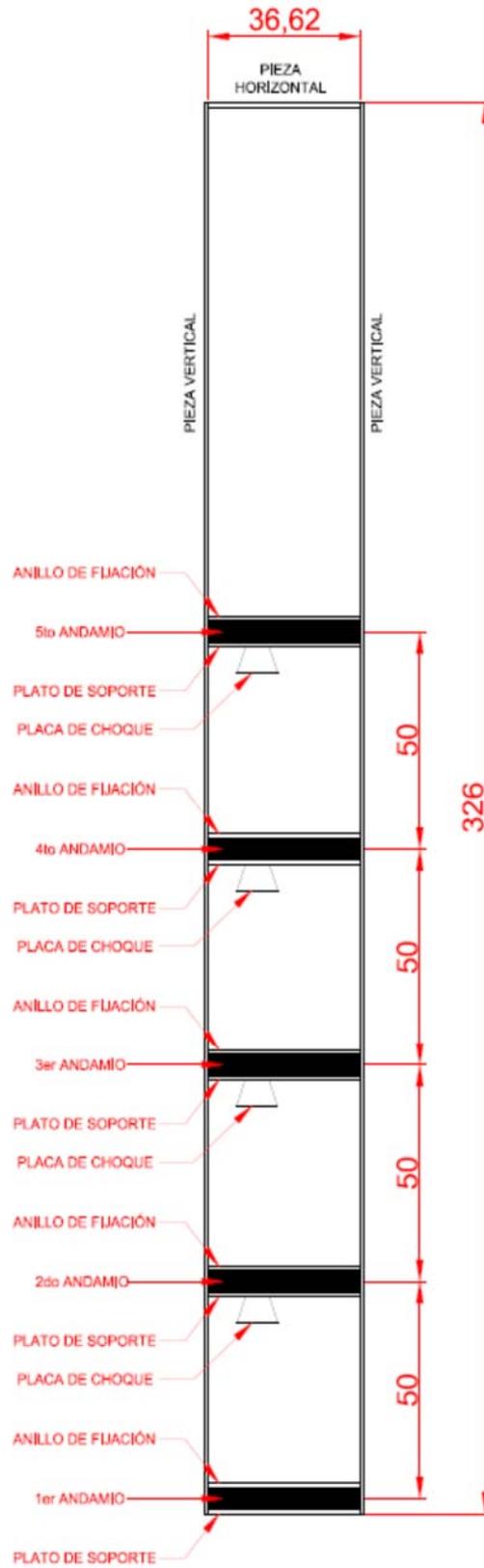


Fig. 2.17. Vista frontal de la rejilla.

2.4.11. Anillo de soporte

El anillo de soporte es una pieza cuya función es sostener la Rejilla de Soporte cuando esta es colocada al interior del reactor además de servir como placa de choque para la primera alimentación de oxígeno. El material de fabricación del anillo será lámina de Acero Inoxidable 304, calibre 20. El anillo se soldará al reactor en el nivel 87.49 mm desde el extremo inferior (sin contar la sección curva). Las dimensiones del anillo serán de 38.86 mm de diámetro externo y tendrá 3 mm de ancho, por lo que el diámetro interno será de 32.86 mm. En la figura 2.18 se pueden observar las dimensiones y su instalación en el reactor.

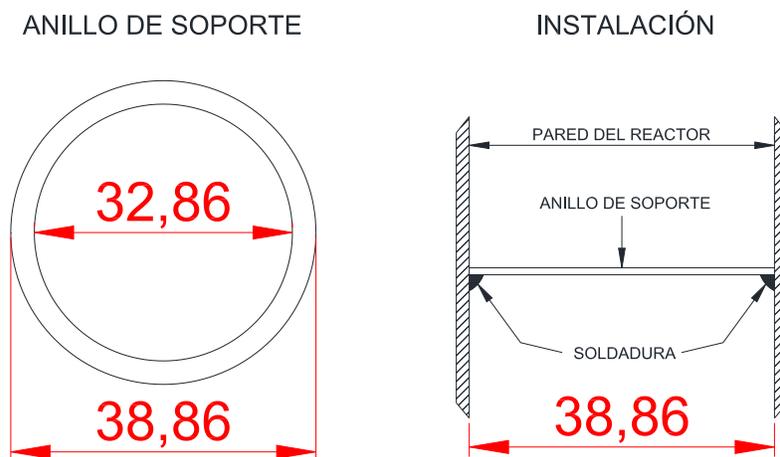


Fig. 2.18. Anillo de soporte.

2.4.12. Nombre del reactor

Debido a que el reactor resultado de este trabajo de diseño a la fecha no se encuentra reportado en los trabajos de investigación sobre biorreactores publicados, se decidió asignarle un nombre en específico para diferenciarlo de los existentes y facilitar su referencia en el caso de llegaran a ser publicados los resultados de los trabajos llevados a cabo en él, así como una posible comercialización futura.

Debido a que el primer tipo de cultivo para el que se proyectó el uso de este reactor son las células madre mesenquimales, se decidió adoptar este término y en idioma inglés para facilitar la publicación de los trabajos futuros, quedando el nombre como:

Mesenchymal Stem Cells Bioreactor

De este nombre se seleccionan las siguientes letras para generar un nombre atractivo, de fácil pronunciación y rápida identificación:

MesenchymAl Stem Cells Bioreactor

M A B I

Es entonces que un Reactor MABI identifica aquel biorreactor que posee múltiple capacidad de soporte de cultivos sobre andamios de biovidrios en 3D, que proporciona gradientes de alimentación de oxígeno, acoplamiento para agitadores de hélice, conexiones independientes para alimentaciones de fluido biológico y CO₂, conexiones para proporcionar ciclos de presurización-despresurización que estimulen el crecimiento celular, versatilidad para operar de forma continua o intermitente para todas las fuentes de alimentación, conexiones para la instalación de instrumentos que permitan el monitoreo y control de variables, capacidad de indicación visual, facilidad de montaje/desmontaje de los andamios, conexiones para descarga manual, capacidad de siembra de muestras sin contaminación del medio así como la capacidad de ser sometido a esterilización por vapor.

2.4.13. Vistas de un reactor MABI

A continuación se presentarán diferentes vistas de un reactor MABI con las conexiones y dimensiones correspondientes (en mm), el ensamble de conexiones así como un modelo en 3D para ilustrar de una mejor forma la estructura final del mismo.

DISEÑO MECÁNICO DEL REACTOR
VISTA FRONTAL

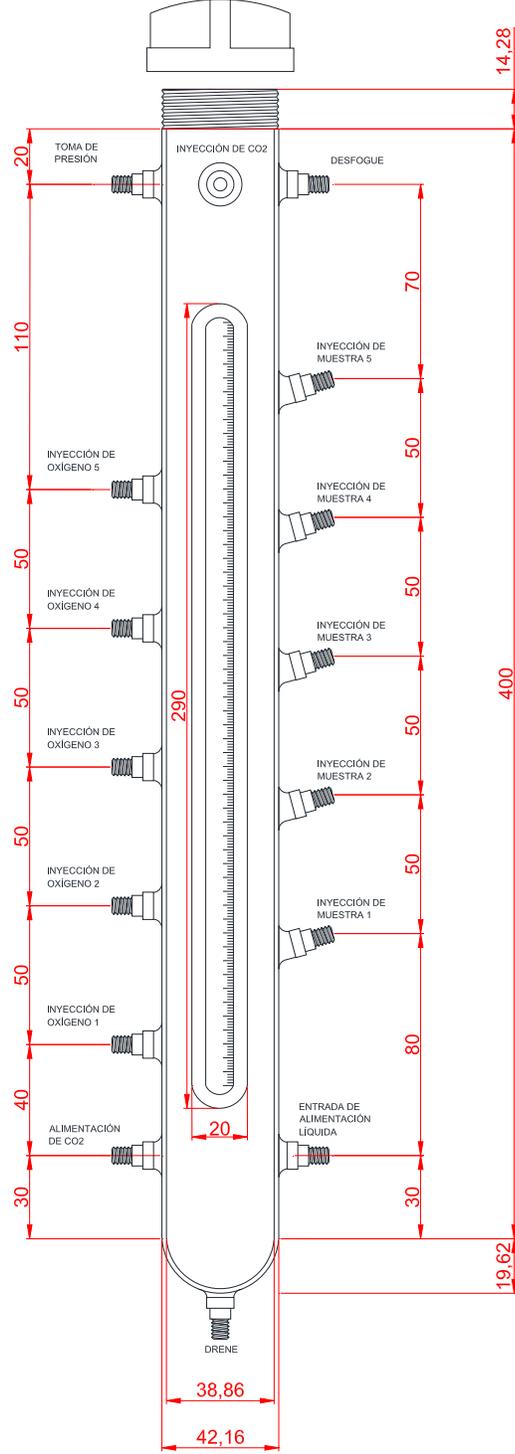


Fig. 2.19. Vista frontal de un reactor MABI.

DISEÑO MECÁNICO DEL REACTOR

VISTA 90°

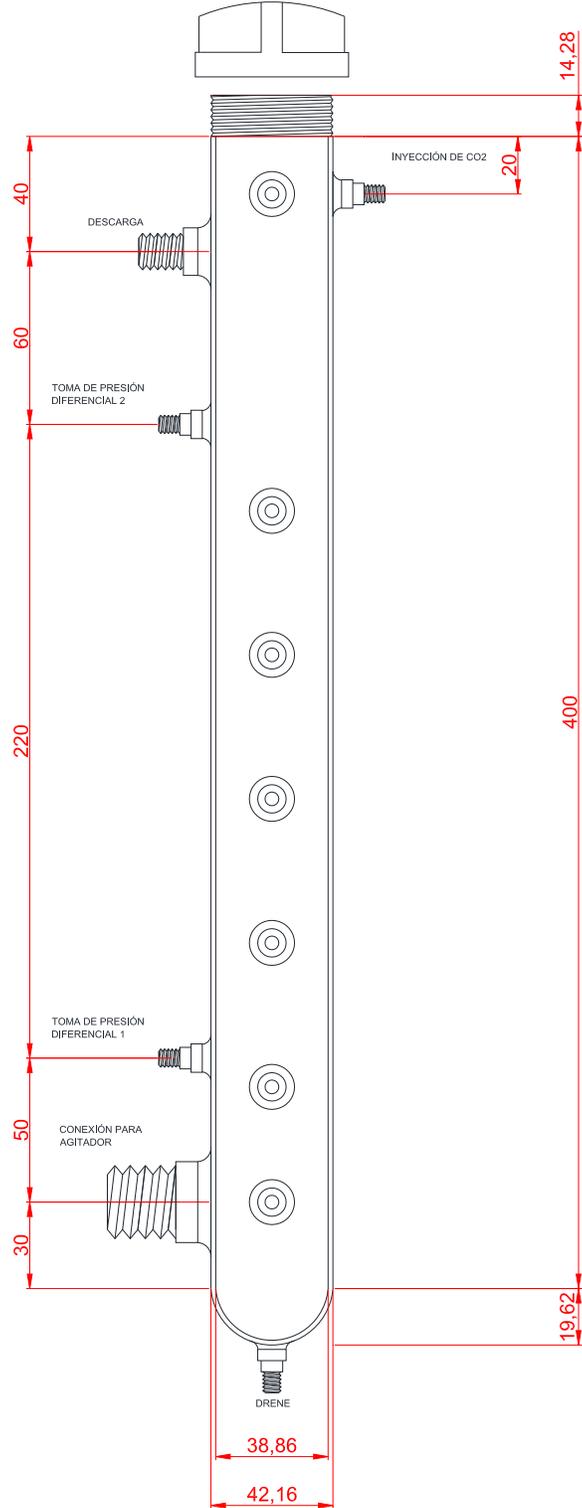


Fig. 2.20. Vista rotada 90°.

DISEÑO MECÁNICO DEL REACTOR

VISTA 180°

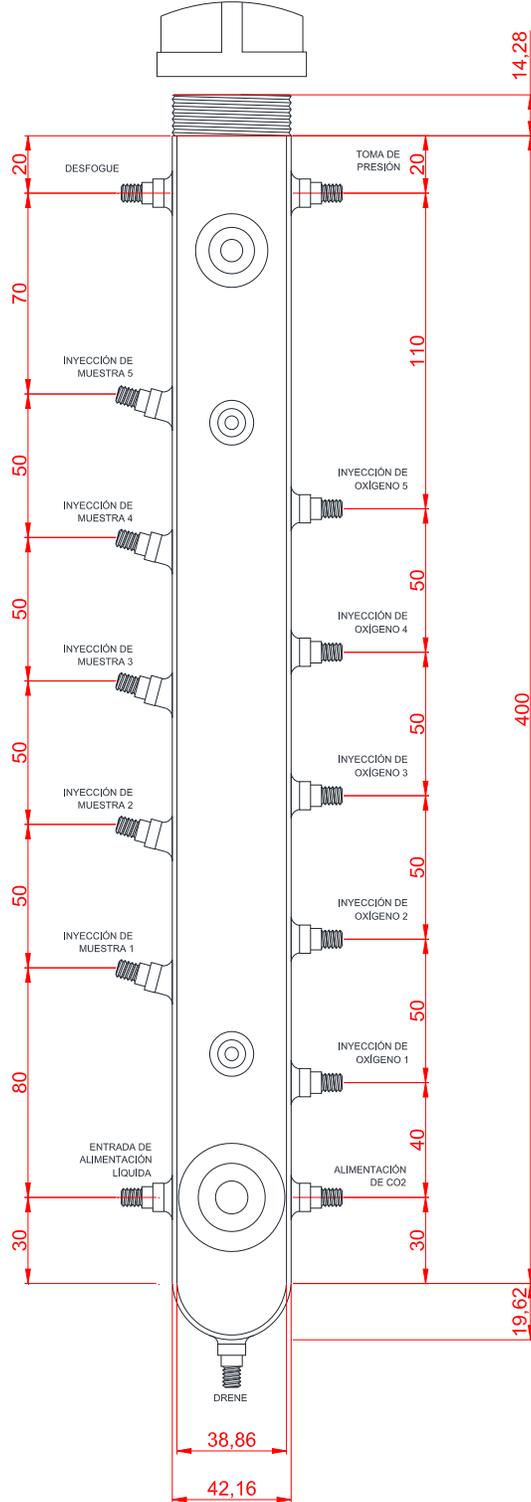


Fig. 2.21. Vista rotada 180°.

DISEÑO MECÁNICO DEL REACTOR
VISTA 270°

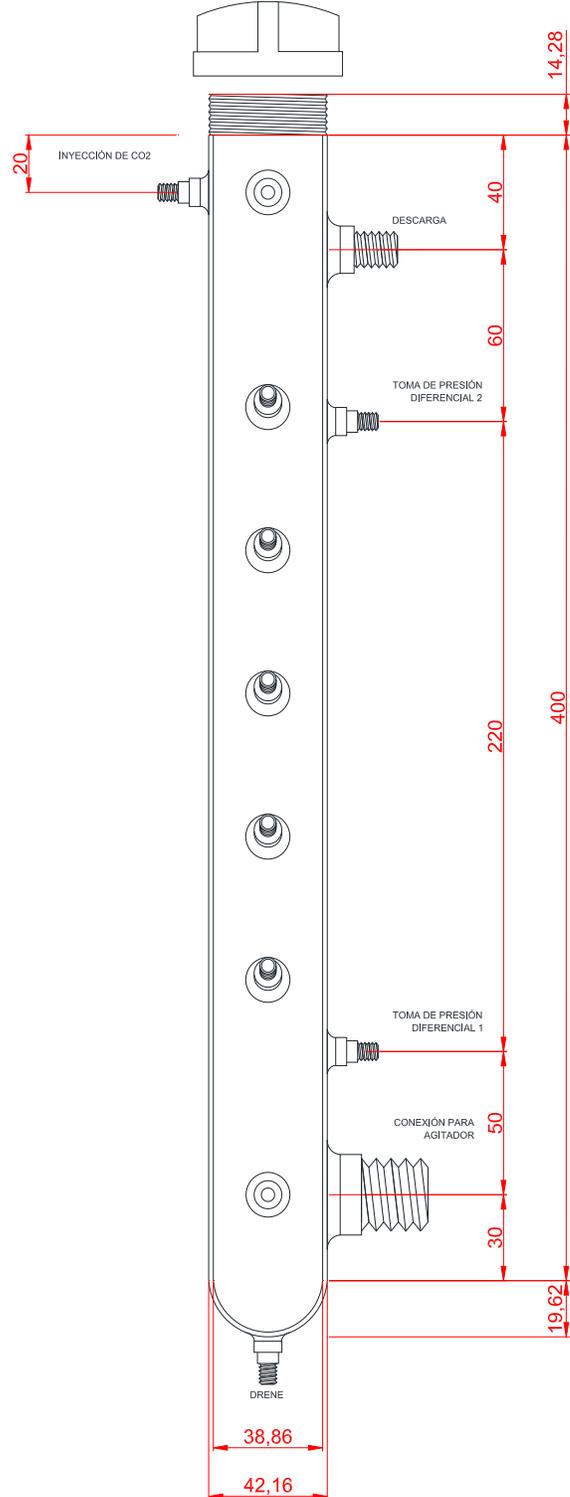


Fig. 2.22. Vista rotada 270°.

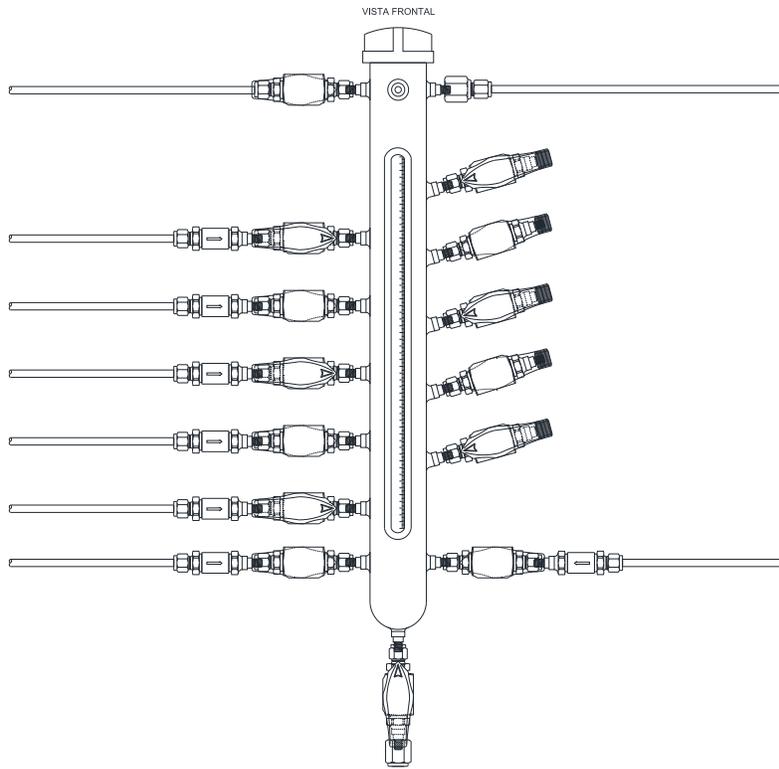


Fig. 2.23. Ensamble frontal de un reactor MABI.

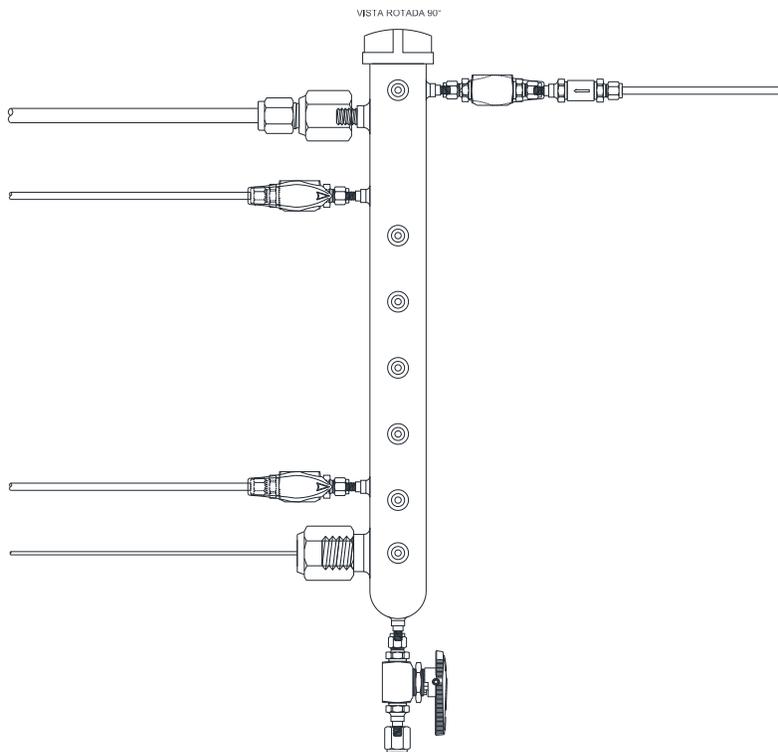


Fig. 2.24. Ensamble lateral de un reactor MABI.

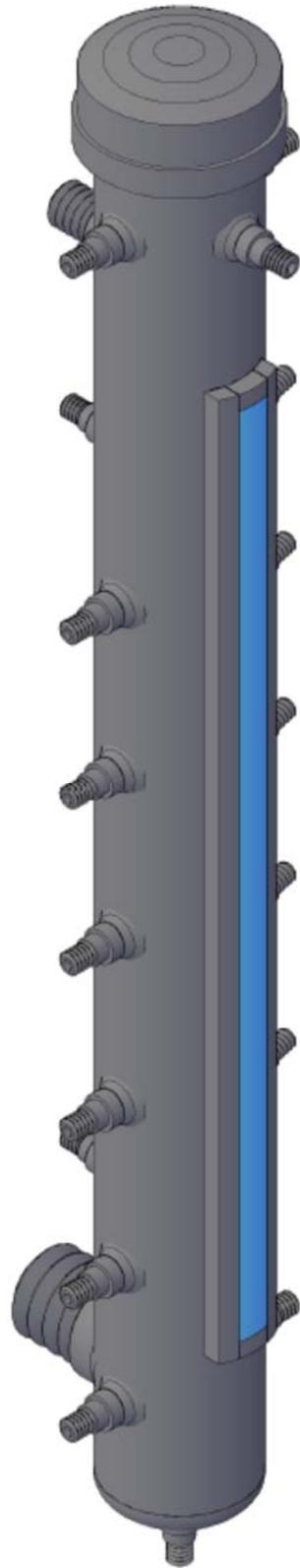


Fig. 2.25. Vista de un reactor MABI en 3D.

3. DISEÑO DEL PROCESO

En el presente capítulo se abordarán las cuestiones relativas a las necesidades del diseño del proceso que dará servicio y pondrá en funcionamiento al biorreactor diseñado en el Capítulo 2.

3.1. ALIMENTACIONES

De acuerdo con la información proporcionada (ver numeral 7.1 del Capítulo 7 – Bibliografía) por el grupo de investigación, los cultivos requieren del suministro de tres sustancias básica para llevar a cabo su crecimiento y diferenciación:

- Alimentación biológica o nutrientes en solución (por ejemplo suero fetal bovino).
- Oxígeno.
- Dióxido de Carbono.

Dichas alimentaciones constituyen variables que influyen sobre el crecimiento y desarrollo de los cultivos por lo cual se debe generar toda la información posible del estado de las corrientes que manejan dichas alimentaciones para que al final permitan determinar las condiciones ideales para el crecimiento celular.

Dicho suministro de alimentaciones se adapta a la mayoría de los cultivos en estudio del grupo de investigación lo cual proporciona la versatilidad en alimentaciones para una gran variedad de células y tejidos. Si acaso un cultivo especial requiere un tipo de alimentación o condiciones de operación diferentes, deberá estudiarse la posibilidad de modificar o agregar sistemas complementarios a todo el proceso para poder sembrar esos cultivos en los reactores.

3.1.1. Alimentación biológica

En lo que concierne a la alimentación biológica el suministro de la misma será por medio de un proveedor, lo cual requiere de un sistema de recepción, almacenamiento y acondicionamiento de dicha sustancia para su posterior alimentación al biorreactor en donde se encuentran los cultivos celulares, las características del fluido como densidad, composición química, viscosidad, pH, turbidez, etc. serán proporcionadas por dicho proveedor para efectuar a futuro el dimensionamiento de todas las líneas y equipos que manejen esta sustancia.

Este fluido deberá ser de grado estéril al momento de entrar al reactor para evitar la contaminación de los cultivos ya sea que se proporcione con este requerimiento o se alcance por medio de un sistema. Así mismo, el sistema encargado de suministrar las cantidades de flujo volumétrico al reactor deberá poseer un amplio rango de trabajo para poder operar desde un flujo por perfusión hasta flujo continuo a presión elevada, todo esto con el fin de proporcionar un amplio rango de velocidades de flujo al interior del reactor para ver como incide el tiempo de residencia en el desarrollo celular.

3.1.2. Alimentación de oxígeno

El suministro de oxígeno será por medio de un recipiente a presión donde se encuentre almacenado dicho gas y será proporcionado por otro proveedor. Dicho oxígeno deberá ser de grado médico y de preferencia estar seco, si se proporciona húmedo o con otras características será deber del proveedor proporcionar toda la información correspondiente a composición de la mezcla de gas, porcentaje de humedad, punto de rocío, tamaño de partícula, etc. ello con el fin de proceder al dimensionamiento de todos los sistemas que involucren el manejo de oxígeno.

El oxígeno deberá cumplir con cierto grado de pureza y tamaño de partícula por lo cual debe suministrarse filtrado a los cultivos. También se debe disponer de un sistema que regule la presión del oxígeno que será alimentado a los reactores. Los

requerimientos del grupo de investigación contemplan dos formas de alimentar oxígeno a los cultivos:

- Alimentación homogénea a los cultivos.
- Gradiente de alimentación a los cultivos.

Por lo cual se hace necesario un sistema de medición y control de flujo que tenga la flexibilidad de proporcionar ambos tipos de operación para disponer de una mayor cantidad de variables controladas que influyan en el desarrollo de los cultivos.

3.1.3. Alimentación de CO₂

De igual forma que con el Oxígeno, el suministro de CO₂ se llevará a cabo por medio de un recipiente de almacenamiento a presión que será proporcionado por un proveedor que a su vez deberá suministrar la información requerida para llevar a cabo el dimensionamiento de las líneas y equipos, la calidad del CO₂ deberá estar en conformidad con la demandada por los cultivos.

Las operaciones para alimentar el CO₂ a los reactores será las mismas que las llevadas a cabo con el oxígeno en lo que concierne a filtración, regulación y medición a excepción que los cultivos no requieren y tampoco fue solicitado por el grupo de investigación, un gradiente de alimentaciones de CO₂.

Así mismo, los cultivos necesitan recibir estímulos físicos que promuevan su desarrollo razón por lo cual requieren ser sometidos a procesos de presurización-despresurización que proporcionen este tipo de estímulos. Para llevar a cabo dichas operaciones se empleará CO₂ como gas de inyección para incrementar la presión en los reactores, ello conlleva al desarrollo de una filosofía de control para alternar las operaciones de alimentación continua con los ciclos de presurización-despresurización.

3.2. INGENIERÍA CONCEPTUAL

Como se vio en el Capítulo 2, los reactores consisten en recipientes donde se colocan los andamios y se siembran las muestras de cultivo.

Como tal, los reactores no poseen equipo o instrumentación en su interior a excepción de los agitadores, por lo cual todo el control y monitoreo de las variables se llevará a cabo de forma externa, en sistemas diseñados para tal propósito que proporcionen una baja incertidumbre en las mediciones, una rápida respuesta a las señales de control, un amplio rango de medición de los instrumentos, redundancia en equipos y flexibilidad para operar de forma manual, electrónica y dual.

La información generada por todos los sistemas que conformen al proceso permitirá la reproducibilidad de los experimentos, detectar las variables y las condiciones óptimas de crecimiento y el posterior escalamiento para la producción.

Para llevar a cabo el suministro de las alimentaciones, el monitoreo y control de las variables así como el manejo de los productos generados, se hace necesario realizar las operaciones a continuación listadas para cada componente del proceso. El conjunto global de estas operaciones se puede observar en el diagrama de bloques contenido en el numeral 3.2.7 de este capítulo.

3.2.1. Operaciones para manejo del fluido biológico

La corriente de alimentación de fluido biológico estará sometida a las siguientes operaciones:

Almacenamiento: Requerido para contener la cantidad de fluido necesario para alimentar a los cultivos durante todo el tiempo que duren los estudios de crecimiento y diferenciación. Debido a la naturaleza multicomponente del fluido se debe contar con un sistema de agitación para evitar una separación, precipitación y/o cristalización de los componentes en fases diferentes que

alteren la composición de dicho líquido así como un sistema de calentamiento para controlar la temperatura de alimentación de dicha sustancia. El nombre para esta operación es: *Sistema de Almacenamiento de Alimentación*.

Bombeo: Esta operación tiene la función de impulsar y transportar el fluido hacia los reactores. La operación de bombeo debe disponer de un control de presión para que la presión del fluido sea igual a la presión de trabajo seleccionada para operar los reactores. Estas operaciones se engloban en el *Sistema de Bombeo de Fluido Biológico*.

Filtración: La filtración es la operación ideal para efectuar la esterilización del fluido biológico con el fin de que no ingresen agentes externos como organismos o partículas extrañas al interior de los reactores y contaminen las muestras de cultivo generando resultados no deseados en los experimentos. El sistema deberá tener dualidad en los equipos para no interrumpir la operación continua en el caso de que se presente el obturamiento en uno de los equipos. La variable a controlar en este tipo de operación es la presión diferencial generada a la entrada y salida de dichos equipos. El conjunto se llama *Sistema de Filtración de Líquido*.

Medición: Para garantizar la reproducibilidad de los experimentos, es necesario conocer la cantidad de fluido biológico que se alimentó a los cultivos durante todo el tiempo que tomó realizar los experimentos de crecimientos de las células. La medición también abarca el efectuar el control de flujo para ajustar la cantidad de fluido que se suministre a los reactores de acuerdo a los requerimientos del experimento que se llevará a cabo. La

medición recibe el nombre de *Sistema de Medición de Fluido Biológico*.

3.2.2. Operaciones para manejo del Oxígeno

Para la corriente de oxígeno las operaciones que se llevarán a cabo para su acondicionamiento y suministro a los reactores son:

Almacenamiento: El almacenamiento de oxígeno es requerido para contener el volumen de gas que se requerirá alimentar a los reactores, la capacidad de almacenamiento deberá ser considerable para evitar recargar el tanque de oxígeno en periodos de tiempo corto. Deberá disponer de instrumentos para monitoreo local de la presión del recipiente, así como conexiones para su integración a las líneas de proceso. El almacenamiento recibe el nombre de *Sistema de Almacenamiento de Oxígeno*.

Filtración: La filtración de oxígeno, de la misma forma que la filtración de fluido biológico, tiene la función de evitar la contaminación de las muestras de cultivo por agentes externos. El equipo de filtración tendrá redundancia y la variable de control será la presión diferencial. La filtración se engloba en el *Sistema de Filtración de Oxígeno*.

Regulación: La operación de regulación de la presión del oxígeno es para disminuir la presión a la cual se encuentra almacenado este gas y poder ser alimentado a la presión de trabajo del reactor, ello con dos objetivos, el primero es evitar generar una contrapresión en las corrientes de las demás alimentaciones y segundo, no exceder la presión de diseño del reactor. Así mismo se proporciona un valor de presión estable en el cabezal de suministro de oxígeno a las operaciones de medición de

dicho gas. La operación de regulación consiste en un control de presión, por lo cual se debe contar con dispositivos de protección adicionales al lazo de control. El conjunto de los elementos para llevar a cabo la regulación se llama *Sistema de Regulación de Oxígeno*.

Medición: El objetivo de la medición de oxígeno al igual que la de fluido biológico, es monitorear y controlar el flujo de oxígeno que se alimenta a los reactores para determinar la cantidad de oxígeno ideal para llevar a cabo el crecimiento celular. La medición recibe el nombre de *Sistema de Medición de Oxígeno*.

3.2.3. Operaciones para manejo del CO₂

Las operaciones a llevar a cabo con el suministro de CO₂ son las mismas que las indicadas para el oxígeno en lo que concierne a Almacenamiento, Filtración, Regulación y Medición. La única diferencia radica en la operación de inyección de CO₂ a alta presión al reactor.

Almacenamiento: Misma función que el *Sistema de Almacenamiento de Oxígeno*, para el CO₂ recibe el nombre de *Sistema de Almacenamiento de CO₂*.

Filtración: Misma función que el *Sistema de Filtración de Oxígeno*, para el CO₂ recibe el nombre de *Sistema de Filtración de CO₂*.

Regulación: Misma función que el *Sistema de Regulación de Oxígeno*, para el CO₂ recibe el nombre de *Sistema de Regulación de CO₂*.

Medición: Misma función que el *Sistema de Medición de Oxígeno*, para el CO₂ recibe el nombre de *Sistema de Medición de CO₂*.

Inyección: Operación requerida para llevar a cabo el ciclo de presurización-despresurización en los reactores, consiste en un control de presión similar a la operación de regulación y de hecho se deriva de la línea que ingresa al *Sistema de Regulación de CO₂*. Esta operación también debe contar con dispositivos de protección adicionales al lazo de control de presión. Este conjunto se llama *Sistema de Presurización por CO₂*.

3.2.4. Operaciones de los Reactores MABI

Los reactores MABI sólo tienen la función de recibir las alimentaciones de Fluido Biológico, Oxígeno y CO₂ y descargar productos y desechos. El ciclo de presurización lo lleva a cabo el *Sistema de Presurización por CO₂* descrito en el numeral 3.2.3 y 3.3.4 de este capítulo. Los venteos se describen en el numeral 3.2.5 de este capítulo por lo cual sólo se lleva a cabo una operación propia del equipo. Las variables a monitorear dentro del reactor son la Presión y la Presión Diferencial, además de tener dispositivos de protección derivados del Ciclo de Presurización. El conjunto global de los biorreactores se llama *Sistema de Reactores*.

Descarga: La descarga de producto se lleva a cabo por medio de la conexión de descarga de cada biorreactor para evitar la acumulación de producto y la conexión de drene para efectuar el vaciado del equipo, para más detalles ver los numerales 2.4.6 y 2.4.8 del Capítulo 2.

3.2.5. Operaciones para el manejo de los productos

Los productos y desechos generados en los reactores así como los venteos derivados de los sistemas de regulación se canalizan hacia los respectivos sistemas por medio de las siguientes operaciones:

Recepción: La recepción consiste en recolectar todas las corrientes de descarga de productos y desechos de los reactores hacia un tanque de almacenamiento que sólo disponga indicación visual del nivel, la capacidad volumétrica de dicho tanque debe ser tal que contenga el flujo de descarga de los reactores por todo el tiempo que se tengan programado realizar los experimentos. Dicha operación se encuentra dentro del *Sistema de Manejo de Productos de Reacción*.

Retorno: La operación de retorno consiste en un sistema de bombeo para regresar el líquido procedente de las descargas de los reactores hacia el *Sistema de Almacenamiento de Alimentación* cuando se considere que dicho fluido puede ser reutilizado para el mismo experimento o uno nuevo. Esta operación se engloba en el *Sistema de Retorno de Alimentación*.

Venteo: El venteo consiste en aliviar la presión de los equipos y líneas que manejan gases, dicho alivio se efectúa a través de lazos de control de presión y dispositivos mecánicos de alivio por medio de la expulsión de una cantidad de flujo de la línea principal. Estas expulsiones se recogen en dos cabezales de venteo, uno para los sistemas de regulación de los gases y otro para el venteo de los reactores. En su conjunto esto recibe el nombre de *Sistema de Venteos*.

3.2.6. Esterilización

Para garantizar un ambiente de esterilidad en todas las líneas, equipos y reactores de forma que no se contaminen los cultivos, el sistema se diseñará para poder ser sometido a la esterilización por vapor en línea, dejando válvulas y conexiones en los diferentes nodos que conformen los sistemas para su conexión al sistema de esterilización, ya sea que se desee efectuar una esterilización total o parcial.

La esterilización en línea se deberá efectuar por medio de un equipo de generación de vapor, filtros para el agua y el vapor y tuberías para la conexión con las líneas del proceso.

El diseño, selección de los equipos y las conexiones rígidas y flexibles de todo el sistema de esterilización por vapor no es alcance de este trabajo y se deja para una segunda etapa el desarrollo completo de este sistema.

3.2.7. Diagrama de Bloques

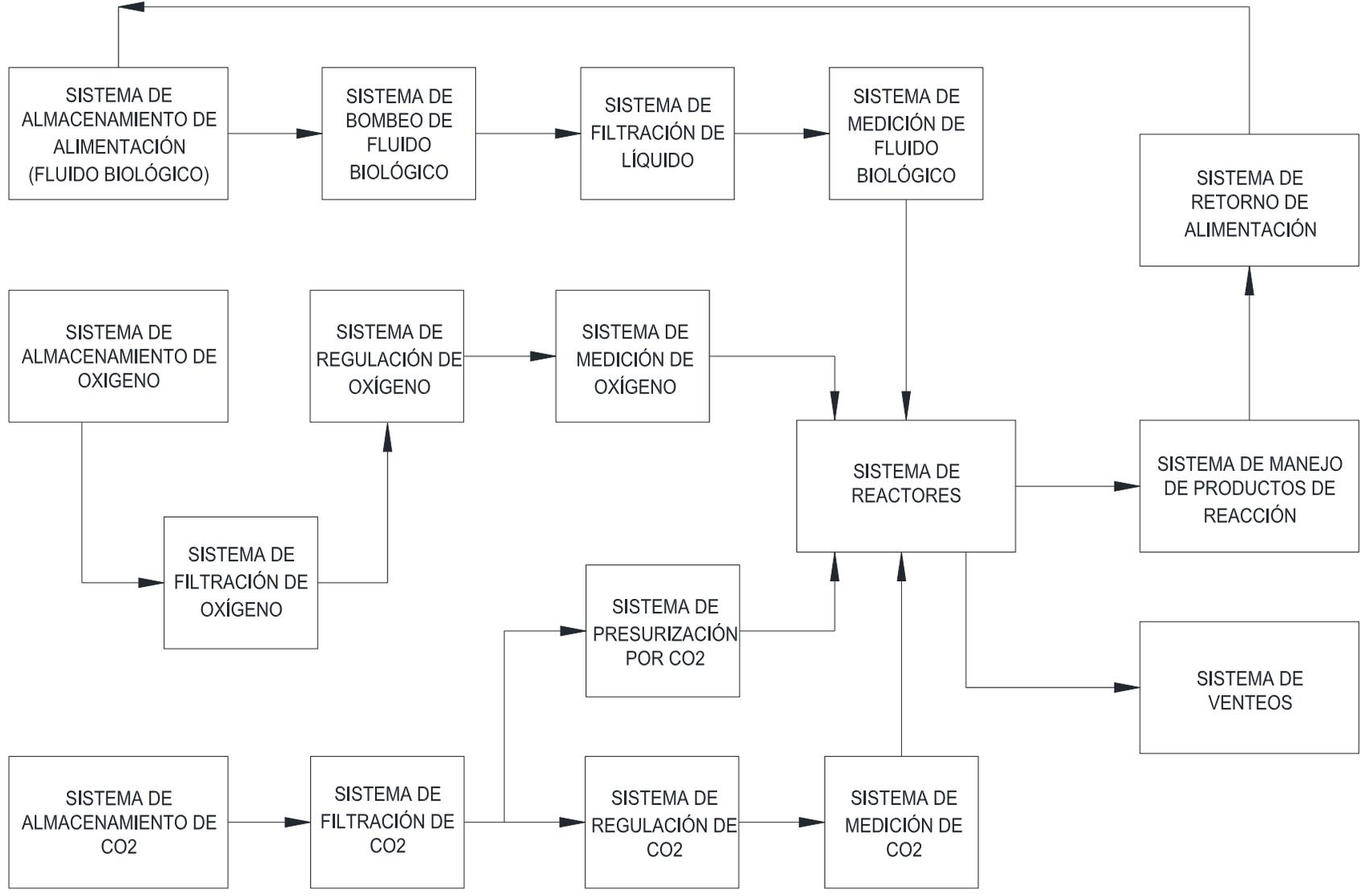
Una vez que se han identificado las operaciones y por consiguiente los sistemas que conformarán al proceso, el siguiente paso es la integración de todos ellos por medio de líneas de flujo para establecer la dirección de las corrientes mediante la secuenciación lógica de las operaciones a llevar a cabo.

Esta actividad da como resultado la generación de un Diagrama de Bloques de Proceso, el cual forma parte de la Ingeniería Conceptual de este trabajo. Este diagrama nos permite efectuar una primera visualización del proceso y en otras actividades permite identificar las operaciones principales que conforman una instalación.

El Diagrama de Bloques sirve de partida para poder elaborar el Diagrama de Flujo de Proceso que nos permite establecer las cantidades de equipos e instrumentos necesarios para que operen los reactores. Posterior a esto se procederá a la elaboración de los Diagramas de Tubería e Instrumentación donde se integrarán de manera global los equipos, instrumentación, tuberías y accesorios de toda una instalación.

El Diagrama de Bloques de Proceso a continuación presentado corresponde a la integración de todos los sistemas identificados en los numerales desde el 3.2.1 hasta el 3.2.5 de este capítulo.

Fig. 3.1. Diagrama de Bloques.



3.3. INGENIERÍA BÁSICA

La Ingeniería Básica abarca la generación del Diagrama de Flujo de Proceso de la instalación y los Diagramas de Tubería e Instrumentación correspondientes, así mismo, para este trabajo se plantean las diferentes formas de operación y flexibilidad que la instalación tiene, lo que se describe en la filosofía de operación y el Ciclo de Presurización.

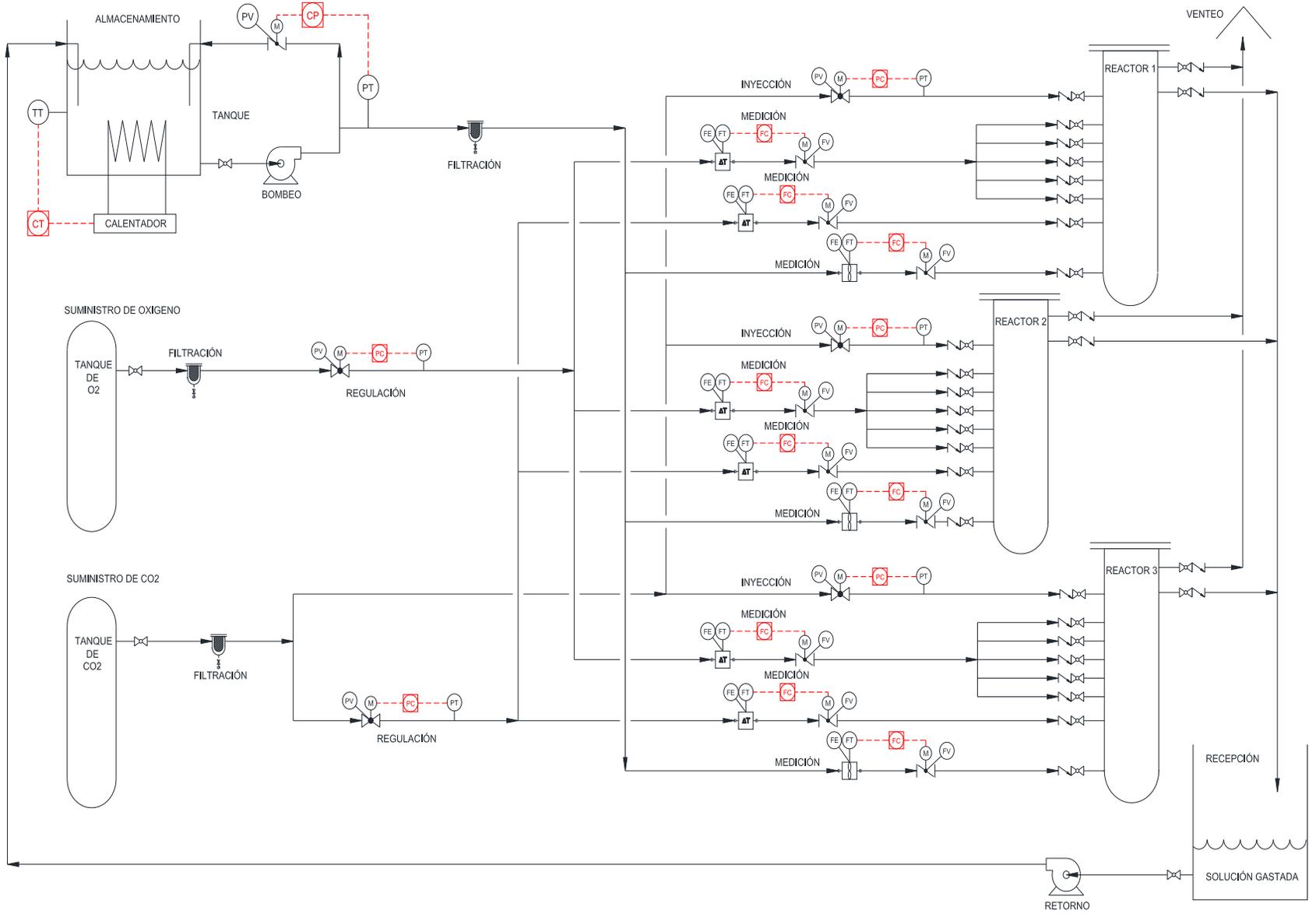
3.3.1. Diagrama de Flujo de Proceso

Después de haber construido el Diagrama de Bloques, el siguiente paso es elaborar el Diagrama de Flujo de Proceso (DFP). En este documento se muestran todas las líneas, equipos e instrumentación principal que conforman al proceso. En la figura 3.2 se muestra el DFP de toda la instalación.

Cómo se puede observar en dicho DFP, el Sistema de Reactores se compone de tres biorreactores conectados en paralelo a las líneas de alimentación y descarga, este arreglo se propuso con la finalidad principal de obtener muestras de los cultivos en diferentes intervalos de tiempo.

Para poder obtener una muestra de cultivo a un tiempo determinado de experimentación es necesario sacar de operación un reactor y extraer la rejilla que contiene los andamios, aunque sólo se deseara estudiar un andamio de los cinco que componen la rejilla, no sería posible reintegrar los demás al sistema de reactores sin evitar la contaminación de las células puesto que han entrado en contacto con el medio externo. Al disponer de dos reactores adicionales, los experimentos pueden continuar sin ningún problema en ellos al operar a las mismas condiciones gracias a los controles con los que se cuenta, se garantiza la reproducibilidad de estos lo cual nos permite que se puedan realizar dos extracciones más en otros intervalos de tiempo, esto impacta directamente en los tiempos de experimentación ya que no es necesario volver a repetir el experimento y esperar un intervalo de tiempo mayor como sucedería si sólo se contara con un solo biorreactor.

Fig. 3.2. Diagrama de Flujo de Proceso.



Debido a las limitaciones de espacio, el DFP de la figura 3.2 no muestra en detalle las líneas de medición para generar el gradiente de oxígeno, en la figura 3.3 se muestran las líneas en cuestión.

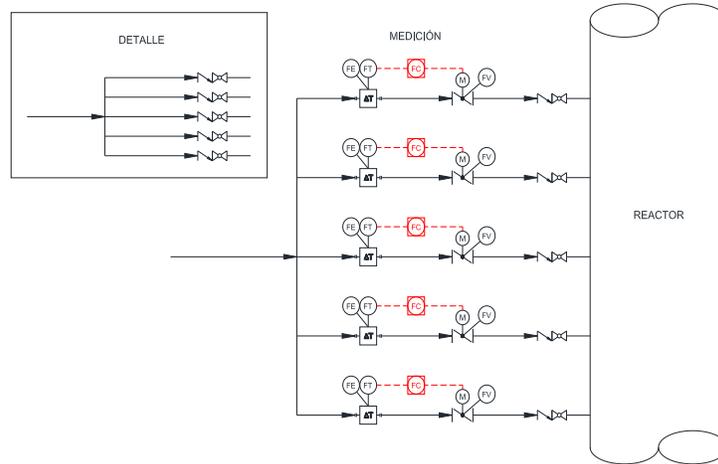


Fig. 3.3. Detalle de las líneas de medición.

Otra de las ventajas que se obtiene con un arreglo de varios reactores en paralelo, es la posibilidad de efectuar diferentes experimentos al mismo tiempo. Ajustando los controles se pueden programar los reactores para que operen a diferentes condiciones de alimentación y ciclos de presurización. Al ponerlos fuera de operación al mismo tiempo, se evalúan los efectos sobre el crecimiento en diferentes condiciones de operación.

El arreglo en paralelo además nos permite disminuir la cantidad de equipos e instrumentación requerida a diferencia de si los reactores fueran totalmente independientes.

Los lazos de control principales están conformados por elementos sensores (transmisores), sistema de control y elemento final (válvulas). En el numeral 3.4 de este capítulo se proporciona la descripción detallada de todos estos elementos.

Como se llegó a mencionar en el Capítulo 1 – Introducción, a la fecha de elaboración del trabajo no se dispone de la información suficiente para poder determinar las

condiciones de operación óptimas para el crecimiento y diferenciación de células hematopoyéticas además que no se contaban con requisitos específicos en este aspecto, una vez que se definan los parámetros específicos se podrán realizar cálculos concernientes al diseño de la instalación. Sin embargo, ello nos dejó un amplio margen de acción para llevar a cabo el diseño del proceso.

Al no disponer de información, no se pudieron realizar los Balances de Materia y Energía que sirvieran de base para la subsecuente elaboración de los DTI's, es por ello que el Diagrama de Flujo de Proceso mostrado sólo tiene un carácter informativo más cercano a un Diagrama de Bloques que a la función real de un DFP.

La descripción del proceso se encuentra embebida en la filosofía de operación que se menciona en el numeral 3.3.3 de este capítulo. Como se verá más adelante, el ciclo de presurización es una filosofía complementaria a la operación de la planta, la descripción de esta se encuentra en una sección aparte y corresponde al numeral 3.3.4 de este capítulo.

3.3.2. Modos de Operación

La instalación posee la versatilidad de adoptar múltiples formas de operación para la evaluación del impacto de diferentes variables en el crecimiento de los cultivos.

Para enunciar todas las modalidades de operación de la instalación, primero listaremos las variables que entran en juego:

Para la alimentación de Fluido Biológico se presentan dos casos: alimentación en modo continuo y alimentación en modo estático, a su vez, la alimentación en modo continuo presenta dos variantes; mismo flujo para los tres reactores y diferentes flujos para los reactores (total de variantes 3).

Para la alimentación de CO₂ se presentan dos variantes principales: operación con alimentación de CO₂ y operación sin alimentación de CO₂, para la primera opción

existen otras dos variantes; mismo flujo de CO₂ a los reactores y diferentes flujos de CO₂ a los reactores (total de variantes 3).

La alimentación de Oxígeno al igual que la alimentación de CO₂ presenta dos variantes: operación con alimentación de Oxígeno y operación sin alimentación de Oxígeno, para la primera opción se presentan otras dos variantes; mismo flujo de Oxígeno a los reactores y diferentes flujos de alimentación de Oxígeno a los reactores. Para cualquiera de las dos variantes anteriores existen además otras dos variables adicionales; alimentación con gradiente de Oxígeno y alimentación sin gradiente de Oxígeno (total de variantes 5).

Después se presenta la variable correspondiente al Ciclo de Presurización, esta operación puede activarse o no. Si se activa la operación entonces existen dos variantes; mismo ciclo de presurización para los reactores o diferentes ciclos para ellos (total de variantes 3).

La última variable es la correspondiente al tiempo del experimento por reactores, esta se presenta de dos formas; mismo tiempo de experimentación para los reactores y diferentes tiempos de experimentación para los reactores (total de variantes 2).

La combinación de todas las variables y sus variantes se presenta en la tabla 3.1. Todas estas formas de operación constituyen la amplia gama de opciones que presenta la instalación para realizar los estudios de células. La combinación de las variables da un total de 270 formas de operación para la instalación.

Es de resaltar que cada una de los modos de operación posee una filosofía de operación, como no es factible la elaboración de 270 filosofías de operación que sólo varían en algunos aspectos, sólo se elaboró una filosofía que se detallará en el numeral 3.3.3 de este capítulo.

Tabla. 3.1. Modos de operación.

FLUIDO BIOLÓGICO		CO ₂		OXÍGENO			PRESURIZACIÓN		TIEMPOS DE REACCIÓN IGUALES												
ALIMENTACIÓN	CANTIDAD DE FLUJO A REACTORES	ALIMENTACIÓN	CANTIDAD DE FLUJO A REACTORES	ALIMENTACIÓN	CANTIDAD DE FLUJO A REACTORES	CON GRADIENTE	ACTIVAR	CICLOS													
CONTINUA	IGUALES	SI	IGUALES	SI	IGUALES	SI	SI	IGUALES	SI												
								NO	NO												
								DIFERENTES	SI												
							DIFERENTES	NO													
							---	SI													
							---	NO													
						NO	IGUALES	SI	NO	NO	NO	NO	---	IGUALES	SI						
														DIFERENTES	NO						
														DIFERENTES	SI						
				NO	IGUALES	SI	IGUALES	SI	DIFERENTES	SI	SI	IGUALES	SI								
												DIFERENTES	NO								
												DIFERENTES	SI								
											---	NO									
											---	SI									
											---	NO									
										NO	DIFERENTES	SI	DIFERENTES	SI	NO	NO	---	IGUALES	SI		
																		DIFERENTES	NO		
																		DIFERENTES	SI		
		NO	IGUALES	SI	DIFERENTES	SI	IGUALES	SI	SI	IGUALES	SI										
										DIFERENTES	NO										
										DIFERENTES	SI										
									---	NO											
									---	SI											
									---	NO											
								NO	DIFERENTES	SI	DIFERENTES	SI	NO	NO	---	IGUALES	SI				
																DIFERENTES	NO				
																DIFERENTES	SI				
						NO	DIFERENTES	SI	DIFERENTES	SI	DIFERENTES	SI	SI	IGUALES	SI						
														DIFERENTES	NO						
														DIFERENTES	SI						
													---	NO							
													---	SI							
													---	NO							
												NO	DIFERENTES	SI	DIFERENTES	SI	NO	NO	---	IGUALES	SI
																				DIFERENTES	NO
																				DIFERENTES	SI
NO	DIFERENTES	SI	DIFERENTES	SI	DIFERENTES	SI	SI	IGUALES	SI												
								DIFERENTES	NO												
								DIFERENTES	SI												
							---	NO													
							---	SI													
							---	NO													
						NO	DIFERENTES	SI	DIFERENTES	SI	NO	NO	---	IGUALES	SI						
														DIFERENTES	NO						
														DIFERENTES	SI						

FLUIDO BIOLÓGICO		CO ₂		OXÍGENO			PRESURIZACIÓN		TIEMPOS DE REACCIÓN IGUALES						
ALIMENTACIÓN	CANTIDAD DE FLUJO A REACTORES	ALIMENTACIÓN	CANTIDAD DE FLUJO A REACTORES	ALIMENTACIÓN	CANTIDAD DE FLUJO A REACTORES	CON GRADIENTE	ACTIVAR	CICLOS							
				NO	----	----	SI	IGUALES	NO						
								DIFERENTES	SI						
									NO						
							----		SI						
							NO	SI	IGUALES	NO					
									DIFERENTES	SI					
		NO													
		----	NO												
		SI	NO	SI	IGUALES	SI									
					DIFERENTES	NO									
						NO									
			NO	SI		IGUALES	SI								
	DIFERENTES				NO										
					NO										
			NO	----	SI	DIFERENTES		SI	IGUALES	SI					
	DIFERENTES								NO						
									NO						
									----	SI					
	SI								NO	SI	DIFERENTES		SI	IGUALES	NO
														DIFERENTES	SI
			NO												
			NO	SI	IGUALES	SI									
					DIFERENTES	NO									
						NO									
SI	NO		SI	DIFERENTES			SI	IGUALES	NO						
					DIFERENTES			SI							
		NO													
	NO	SI	IGUALES	SI											
			DIFERENTES	NO											
				NO											
DIFERENTES	SI	IGUALES		SI	DIFERENTES		SI	IGUALES	SI						
			DIFERENTES					NO							
								NO							
								NO	SI	IGUALES	NO				
			DIFERENTES							SI					
										NO					
DIFERENTES	SI	IGUALES		DIFERENTES		SI	IGUALES	SI							
			DIFERENTES				NO								
							NO								
							NO	SI	IGUALES	NO					
			DIFERENTES						SI						
									NO						

FLUIDO BIOLÓGICO		CO ₂		OXÍGENO			PRESURIZACIÓN		TIEMPOS DE REACCIÓN IGUALES										
ALIMENTACIÓN	CANTIDAD DE FLUJO A REACTORES	ALIMENTACIÓN	CANTIDAD DE FLUJO A REACTORES	ALIMENTACIÓN	CANTIDAD DE FLUJO A REACTORES	CON GRADIENTE	ACTIVAR	CICLOS											
				NO	----	NO	SI	IGUALES	NO										
								DIFERENTES	SI										
								----	NO										
							NO	----	SI	IGUALES	DIFERENTES	SI	SI						
												NO	NO						
												NO	NO						
						SI	IGUALES	SI		IGUALES	DIFERENTES	SI	SI						
												NO	NO						
												NO	NO						
									NO	----	SI	IGUALES	DIFERENTES	SI	SI				
														NO	NO				
														NO	NO				
				SI	DIFERENTES			SI			IGUALES	DIFERENTES	SI	SI					
													NO	NO					
													NO	NO					
								NO	----	SI	IGUALES	DIFERENTES	SI	SI					
													NO	NO					
													NO	NO					
				NO	----	SI	IGUALES			DIFERENTES	SI	SI							
											NO	NO							
											NO	----	SI	IGUALES	DIFERENTES	SI	SI		
								NO	----							SI	DIFERENTES	NO	NO
																		SI	IGUALES
													NO	----	SI				
						SI	IGUALES	DIFERENTES	SI	SI									
									NO	----						SI	DIFERENTES	NO	NO
											SI	IGUALES	DIFERENTES	SI	SI				
						NO	----	SI						DIFERENTES	NO			NO	
									SI	IGUALES					DIFERENTES	SI	SI		
											NO	----	SI			DIFERENTES	NO	NO	
				SI	IGUALES	DIFERENTES	SI	SI											
							NO	----	SI	DIFERENTES				NO	NO				

FLUIDO BIOLÓGICO		CO ₂		OXÍGENO			PRESURIZACIÓN		TIEMPOS DE REACCIÓN IGUALES											
ALIMENTACIÓN	CANTIDAD DE FLUJO A REACTORES	ALIMENTACIÓN	CANTIDAD DE FLUJO A REACTORES	ALIMENTACIÓN	CANTIDAD DE FLUJO A REACTORES	CON GRADIENTE	ACTIVAR	CICLOS												
						SI	SI	IGUALES	NO											
								DIFERENTES	SI											
							DIFERENTES	NO	----	NO										
									SI	NO										
						NO	SI	IGUALES	SI											
								DIFERENTES	NO											
							NO	----	SI	NO										
								SI	IGUALES	SI										
								NO	----	----	SI	IGUALES	NO							
												DIFERENTES	SI							
											NO	----	SI	NO						
												SI	IGUALES	SI						
										POR LOTES	----	SI	IGUALES	SI	IGUALES	SI	SI	IGUALES	SI	
																		DIFERENTES	NO	
																	NO	NO	----	SI
																			SI	IGUALES
NO	SI	IGUALES	SI																	
		DIFERENTES	NO																	
	NO	----	SI	NO																
		SI	IGUALES	SI																
			IGUALES	NO	----	----	SI	IGUALES	SI											
								DIFERENTES	NO											
							NO	NO	----					SI						
									SI					IGUALES	NO					
						DIFERENTES	SI	IGUALES	SI											
								DIFERENTES	NO											
							NO	----	SI					NO						
								SI	IGUALES					SI						
			DIFERENTES	SI	IGUALES	SI	SI	IGUALES	SI											
								DIFERENTES	NO											
							NO	NO	----	SI										
									SI	IGUALES	NO									
						NO	SI	IGUALES	SI											
								DIFERENTES	NO											
							NO	----	SI	NO										
								SI	IGUALES	SI										

FLUIDO BIOLÓGICO		CO ₂		OXÍGENO			PRESURIZACIÓN		TIEMPOS DE REACCIÓN IGUALES
ALIMENTACIÓN	CANTIDAD DE FLUJO A REACTORES	ALIMENTACIÓN	CANTIDAD DE FLUJO A REACTORES	ALIMENTACIÓN	CANTIDAD DE FLUJO A REACTORES	CON GRADIENTE	ACTIVAR	CICLOS	
						NO	SI	IGUALES	NO
								DIFERENTES	SI
								----	SI
									NO
								SI	SI
						DIFERENTES	SI		
						NO	----		SI
							NO		NO
							NO		NO
						NO	----	----	SI
				DIFERENTES	NO				
				NO	----				SI
					NO				NO
					NO				NO
				SI	IGUALES		SI	IGUALES	SI
								DIFERENTES	NO
							NO	----	SI
								NO	NO
								NO	NO
					DIFERENTES	SI	IGUALES	SI	
		DIFERENTES	NO						
		NO	SI			SI			
			DIFERENTES			NO			
			NO			NO			
		NO	----	----	SI	IGUALES	SI		
						DIFERENTES	NO		
					NO	----	SI		
						NO	NO		
						NO	NO		

FLUIDO BIOLÓGICO		CO ₂		OXÍGENO			PRESURIZACIÓN		TIEMPOS DE REACCIÓN IGUALES
ALIMENTACIÓN	CANTIDAD DE FLUJO A REACTORES	ALIMENTACIÓN	CANTIDAD DE FLUJO A REACTORES	ALIMENTACIÓN	CANTIDAD DE FLUJO A REACTORES	CON GRADIENTE	ACTIVAR	CICLOS	
									NO

3.3.3. Filosofía de operación

Como se mencionó en el numeral 3.3.2, al proceso le corresponden 270 rutas de operación que corresponden a todos los modos de operación que proporciona la instalación. Como no es viable efectuar una descripción de las 270 rutas, sólo se elaboró una filosofía de operación general que engloba todas las operaciones y corresponde a la primera ruta de la tabla, además que sirve como una descripción del proceso.

La descripción de la primera ruta de operación mostrada en la tabla 3.1 es la siguiente:

- Alimentación de fluido biológico continua, mismo flujo a reactores.
- Con alimentación de CO₂, mismo suministro de flujo a reactores.
- Con alimentación de oxígeno, mismo suministro de flujo a reactores, con gradiente de alimentación.
- Activación de los ciclos de presurización, ciclos de presurización iguales en los reactores.
- Tiempo iguales de reacción en los reactores.

Puesto que la descripción de la totalidad del proceso es un tema extenso, la parte concerniente a este tema se puede encontrar en el Capítulo 4 – Filosofía de Operación. En él, se hace una descripción sumamente detallada de todos los componentes que conforman la instalación y referenciando en cada momento a los Diagramas de Tubería e Instrumentación correspondientes, ello con el fin de facilitar el seguimiento de la narración.

3.3.4. Filosofía del Ciclo de Presurización

Como se verá en la parte de la operación de los reactores MABI-510 / 520 / 530 del numeral 4.2.1 del Capítulo 4 – Filosofía de Operación, estos consisten en entradas de alimentación de líquido, oxígeno y CO₂ y una entrada para inyección de CO₂ a alta presión, así como salidas de descarga de alimentación y desfogue de gases.

El ciclo de presurización de un reactor consiste en una filosofía de operación en cinco etapas durante las cuales se alterna la operación continua con la operación intermitente. En la figura 3.4 se presenta una simbología que sirve de ayuda para la descripción del ciclo de presurización.



Fig. 3.4. Simbología.

3.3.4.1. Primera etapa

La primera etapa consiste en la operación continua del reactor, este recibe las alimentaciones de fluido biológico, oxígeno y CO₂, para ello, la posición de las válvulas de estas corrientes deben ser abiertas. Así mismo, la corriente de descarga del reactor también debe encontrarse en operación con la posición de la válvula correspondiente abierta. La línea de inyección de CO₂ al reactor se encuentra fuera de operación, la válvula correspondiente está cerrada y la línea de desfogue del reactor también se encuentra fuera de operación puesto que la válvula asociada está cerrada en esta primera etapa. La presión del reactor en esta etapa corresponde a la presión normal de operación la cual es registrada por el Transmisor

Indicador de Presión (PIT) del reactor. En la figura 3.5 se muestra de manera esquemática esta primera etapa.

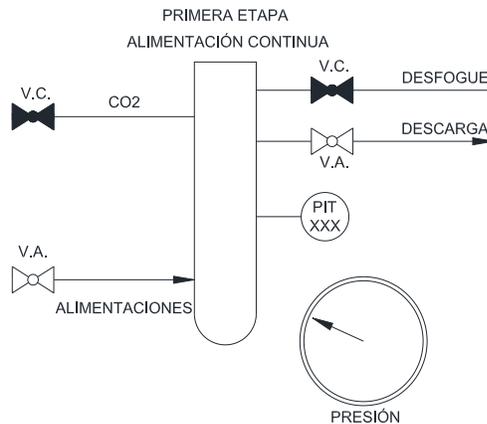


Fig. 3.5. Primera etapa.

3.3.4.2. Segunda etapa

La segunda etapa consiste en el cese de las alimentaciones al reactor, cerrándose todas las válvulas de estas corrientes. Una vez cerradas todas las corrientes de alimentación se procede a la puesta fuera de operación de la línea de descarga llevando la válvula correspondiente a la posición cerrada. La línea de inyección de CO₂ y la línea de desfogue siguen fuera de operación. La presión del reactor disminuye hasta alcanzar la presión atmosférica, tal como se muestra en la figura 3.6.

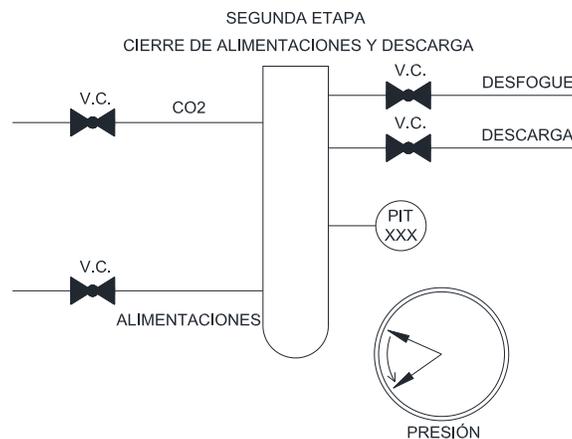


Fig. 3.6. Segunda etapa.

3.3.4.3. Tercera etapa

La tercera etapa consiste en la inyección de CO₂ para presurización, para ello la corriente de CO₂ se pone en operación abriendo la válvula correspondiente, conforme el CO₂ a alta presión ingresa al reactor, la presión del mismo se incrementa desde el valor atmosférico hasta un valor de ajuste deseado. Las entradas de alimentación y las corrientes de descarga y desfogue permanecen cerradas durante esta operación. Este proceso se puede observar en la figura 3.7.

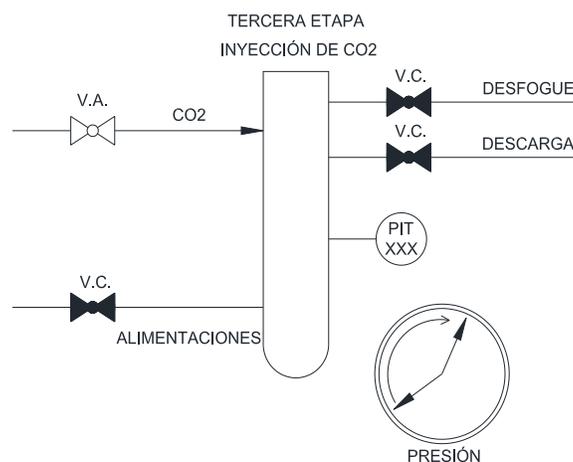


Fig. 3.7. Tercera etapa.

3.3.4.4. Cuarta etapa

La cuarta etapa consiste en el cese de la inyección de CO₂ una vez que se ha alcanzado la presión requerida, el reactor permanece presurizado el tiempo que se haya determinado como requerido para que las células reciban el estímulo físico necesario. Al igual que en la segunda etapa, todas las corrientes permanecen fuera de operación al estar bloqueadas todas las válvulas de entradas y salidas. En la figura 3.8 se muestra la cuarta etapa.

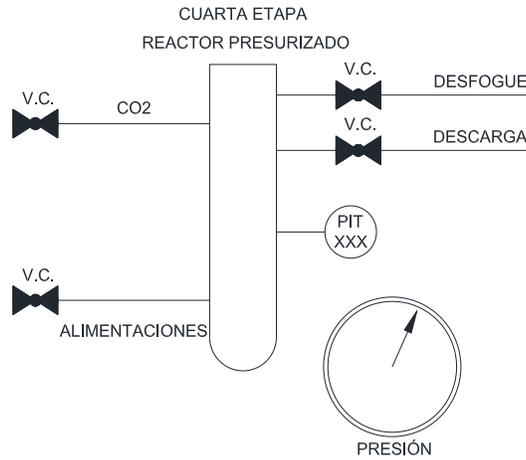


Fig. 3.8. Cuarta etapa.

3.3.4.5. Quinta etapa

La quinta etapa consiste en la despresurización del reactor. Una vez que las células han recibido el estímulo físico requerido, se debe evacuar el CO₂ para que el sistema regrese a las condiciones de la primera etapa, para ello debe ponerse en operación la línea de desfogue abriendo la válvula asociada para canalizar este gas al cabezal de venteo de reactores. Las corrientes de alimentación, inyección de CO₂ y descarga permanecen cerradas durante esta etapa y la presión del reactor disminuye del valor máximo a la presión atmosférica. La figura 3.9 muestra esta quinta etapa.

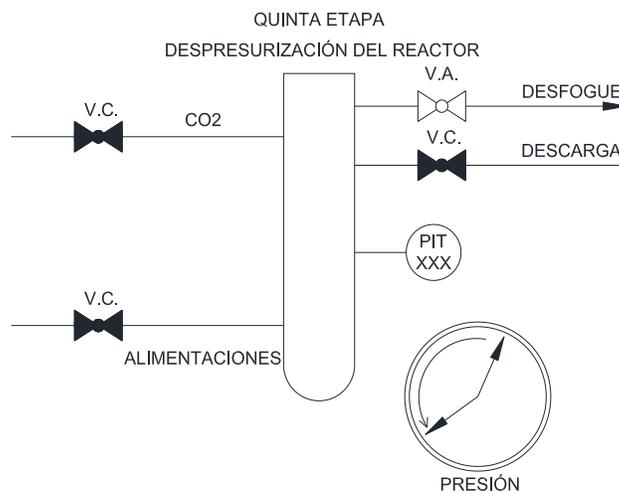


Fig. 3.9. Quinta etapa.

Después de despresurizar el reactor, se debe cerrar la válvula de la corriente de desfogue para comenzar el ciclo de nuevo, es decir, abriendo las válvulas de las corrientes de alimentación y la válvula de la corriente de descarga para retornar el proceso a la operación de tipo continua y a la presión normal de operación.

3.3.5. Diagramas de Tubería e Instrumentación

Los Diagramas de Tubería e Instrumentación (DTI's) son diagramas usados en la ingeniería de procesos que muestran las interconexiones de los equipos de proceso y la instrumentación empleada para controlar dicho proceso, todo esto mediante líneas de tubería.

A diferencia del Diagrama de Flujo de Proceso, en el DTI se muestran a detalle todos los elementos que conforman al proceso en cuestión, para nuestro caso, en los DTI's se representan todas las líneas de tubería y señales de control, además de la totalidad de equipos como son las bombas y los agitadores. Para llevar a cabo el control de las variables se muestran todos los instrumentos sensores y transmisores, así como las válvulas de control, bloqueo, alivio y para operación manual. Válvulas de paso, conexiones a equipos, tomas, purgas y drenes también aparecen.

La elaboración de los DTI's se realizó en base al DFP elaborado en el numeral 3.3.1 de este capítulo y las normas y prácticas recomendadas de instituciones nacionales e internacionales referente a los diseños y especificaciones de instalaciones para la industria de proceso. Todo esto con el fin de lograr el diseño de un proceso bastante satisfactorio y que logre hacer funcionar los biorreactores de forma correcta y eficiente, el listado de los documentos empleados en el diseño se pueden consultar en el numeral 7.2 del Capítulo 7.

Además de dar servicio al biorreactor, el proceso se diseñó para evitar la mínima intervención humana en la operación corriente de la instalación, dando prioridad al punto referente a diseñar un sistema completamente automatizado sin considerar

los costos en esta fase del proyecto. Es de resaltar que si bien al momento de seleccionar la instrumentación requerida para desempeñar las funciones que demanda el proceso, no se tuvo en cuenta el costo de estos, si se contempló que al menos estos se fabricarán y vendieran en México y cuando no fuera posible, seleccionar una compañía extranjera que disponga de una oficina de ventas o representantes en el país, ello con el fin de facilitar una rápida adquisición de los productos y contar con asistencia técnica para la solución de problemas.

Como se mencionó en el numeral 3.3.1 de este capítulo, al no ser proporcionados los datos requeridos para realizar el dimensionamiento de líneas, equipos y recipientes, así como la selección y especificación de instrumentos, sin esa información los DTI's resultantes vinieron a ser Diagramas de Flujo de Proceso sin el balance de materia correspondiente, aun así resultan bastante ilustrativos y sirven como punto de partida para posteriores trabajos que lleven esta propuesta de ingeniería a un mayor nivel de diseño.

Los DTI's elaborados como parte de este trabajo se pueden encontrar en la sección de los Anexos ubicada al final de este trabajo, el listado de dichos documentos son:

- DTI-010** Simbología.
- DTI-100** Sistema de almacenamiento de fluido biológico y Sistema de bombeo de fluido biológico.
- DTI-110** Sistema de filtración de líquido.
- DTI-200** Sistema de medición de fluido biológico.
- DTI-300** Sistema de almacenamiento de oxígeno y Sistema de filtración de oxígeno.
- DTI-302** Sistema de regulación de oxígeno.
- DTI-305** Sistema de medición de oxígeno.
- DTI-310** Sistema de medición de oxígeno al reactor MABI 510.
- DTI-320** Sistema de medición de oxígeno al reactor MABI 520.
- DTI-330** Sistema de medición de oxígeno al reactor MABI 530.

- DTI-400** Sistema de almacenamiento de CO₂ y Sistema de filtración de CO₂.
- DTI-402** Sistema de regulación de CO₂.
- DTI-405** Sistema de medición de CO₂.
- DTI-410** Sistema de presurización por CO₂.
- DTI-510** Reactor MABI 510.
- DTI-520** Reactor MABI 520.
- DTI-530** Reactor MABI 530.
- DTI-600** Sistema de manejo de productos de reacción y Sistema de retorno de alimentación.
- DTI-610** Sistema de venteos.

Para identificar estos documentos a continuación se presenta una guía para la identificación de los DTI's por medio del recuadro ubicado en la parte inferior derecha de todos los DTI's y que se corresponde con el pie de plano de los documentos. En la imagen 3.10 se muestra dicho recuadro.

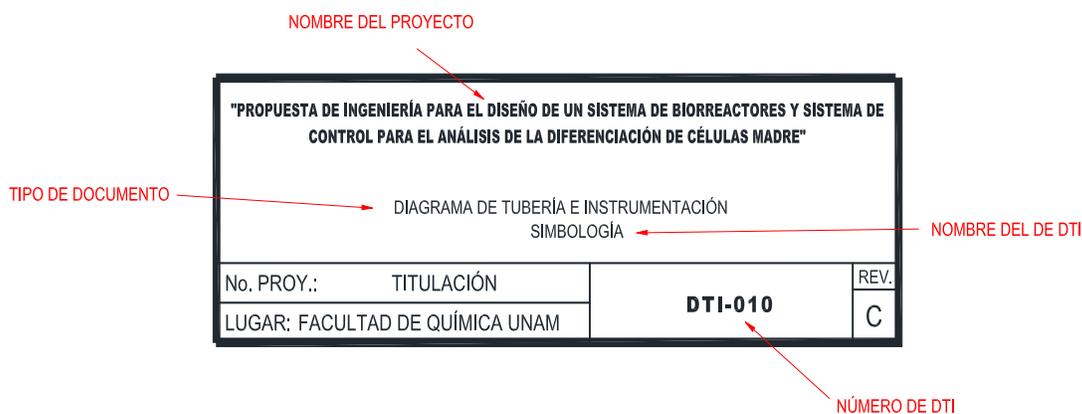


Fig. 3.10. Pie de plano.

De acuerdo a lo mencionado en el numeral 3.3.3 de este capítulo, la filosofía de operación descrita en el Capítulo 4 se acompaña de la guía visual de los DTI's, por lo cual se recomienda tenerlos previamente identificados para hacer más fácil su comprensión.

3.4. INGENIERÍA DE DETALLE

El alcance concerniente a la elaboración de la ingeniería de detalle para este trabajo abarca la selección de los equipos, instrumentos y válvulas que conformarán al proceso, así como la definición de las capas de protección de la instalación.

3.4.1. Capas de protección

Las capas de protección tienen su fundamento en la protección de las instalaciones de proceso por medio de los análisis de riesgo. En ellos se identifican los nodos más peligrosos de un proceso y se implementan acciones para disminuir el riesgo hasta un nivel aceptable. La independencia de los dispositivos de protección tanto en elementos sensores, resolvidores y elementos finales constituyen las capas de protección de un proceso.

Dado que el proceso no presenta mucha complejidad en sus operaciones y no se manejan sustancias consideradas como peligrosas, las capas de protección de la instalación son las presentadas en la figura 3.11.



Fig. 3.11. Capas de protección.

A continuación describiremos dichas capas.

Diseño del Proceso: Esta constituye la primera capa de protección e involucra el diseño del proceso como tal; equipos, líneas instrumentos y recipientes se diseñan y especifican para que puedan operar a las condiciones definidas al inicio del desarrollo del proyecto.

Sistema de Control: Constituye la segunda capa de protección y la conforman todos los lazos de control de presión, flujo y temperatura así como los instrumentos exclusivos para monitoreo. Estos se encargan de mantener el valor de las variables en cuestión constantes con el tiempo y devolver el valor de estas al punto de ajuste cuando se salgan del rango de operación deseado.

Alarmas e Interruptores: No es propiamente una capa de protección independiente, está embebida en el sistema de control. Se conforma por funciones de seguridad que comparten el mismo procesador con los lazos de control del sistema de control y tiene la función de emitir alarmas y activar los interruptores de presión y presión diferencial cuando estos valores exceden los puntos de ajuste por alta o baja presión y/o presión diferencial.

Dispositivos mecánicos de alivio: Esta capa la constituyen las válvulas de alivio de presión ubicadas a la descarga de bombas y válvulas reguladoras. Entran en acción cuando las condiciones de operación se han salido de los puntos de ajuste y han burlado las anteriores capas. Constituye la última salvaguarda de que dispone toda la instalación para evitar el peligro y proteger a los cultivos.

3.4.2. Equipos

En esta sección se presentan los equipos representados en los DTI's y que fue posible efectuar su selección por medio de catálogos, anexando en algunos casos una imagen ilustrativa, los equipos que requieren diseño especial también se lista pero no hay disponible una imagen. La cantidad de información vertida en cada numeral depende mucho de la información contenida en los catálogos consultados. El listado de dichos catálogos se encuentra en el numeral 7.3 del Capítulo 7. Los reactores caen en la categoría de equipos de diseño especial pero ya han sido tratados en el Capítulo 2 – Diseño del reactor

3.4.2.1. Tanques de almacenamiento

Los tanques entran en la categoría de equipos de diseño especial, estos deberán ser fabricados a partir de láminas de Acero Inoxidable 304 o mejor. Tienen la función de contener líquidos y sus dimensiones estarán de acuerdo a las necesidades de suministro de alimentación y descarga de reactores. Se requiere de dos recipientes cuyas identificaciones serán TV-100 y TV-101.

3.4.2.2. Agitadores

Los agitadores tienen la función de mezclar alimentaciones y evitar la separación de fases en mezclas multicomponentes, se requiere de 4 elementos de agitación cuyas identificaciones son EA-100, EA-510, EA-520 y EA-530. Los agitadores estarán constituidos por un motor, un eje de transmisión y una hélice, si bien el motor no cae dentro de los diseños especiales, si es el caso del eje de transmisión y la hélice, dado que las dimensiones de los reactores son muy pequeñas, no se encontró un agitador comercial cuyo eje de transmisión tuviera las dimensiones apropiadas para instalarse en los reactores.

3.4.2.3. Resistencia eléctrica

La resistencia eléctrica se emplea para realizar el calentamiento de la alimentación líquida, es un equipo que se puede especificar puesto que existen variedades de modelos comerciales que se adapten a las dimensiones del tanque TV-100. Los

requisitos a cumplir es que tenga una caja de terminales tipo NEMA, ser resistencia de inmersión, deberá poseer una terminación roscada NPTM para su instalación en el tanque, el material del forro deberá ser de Acero Inoxidable y aceptar una alimentación eléctrica a 24 VCD o 120 VCA. La identificación de la resistencia es CE-100. El equipo seleccionado corresponde a la marca TEMPCO. En la figura 3.12 se muestra una resistencia de inmersión.

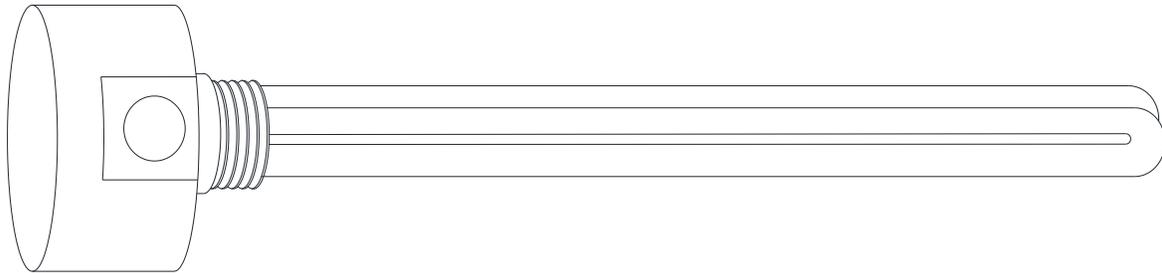


Fig. 3.12. Resistencia de inmersión.

3.4.2.4. Filtros

Los filtros son equipos empleados para llevar a cabo la esterilización de las corrientes de fluido biológico, oxígeno y CO₂ con el fin de no generar una contaminación de los reactores. La cantidad de filtros a instalar será de seis cuyas identificaciones son: FL-100A, FL-100B, FL-301, FL-302, FL-401 y FL-402. Los equipos de filtración se componen de dos piezas:

- Elemento de filtración.
- Carcasa del filtro.

El material del elemento de filtración para los filtros que manejen líquidos será una membrana plisada de PTFE, el soporte del elemento será de polipropileno, la capacidad retención absoluta será de 0.2 μ m. La esterilización será en línea por medio de vapor saturado a 121-135°C durante 30-60 minutos y no deberán perder integridad después de varios ciclos de esterilización.

Para los filtros que manejen gas el elemento de filtración será fabricado con fibra de vidrio de borosilicato con recubrimiento de polydimethylsiloxano (PDMS), el material del soporte será Acero Inoxidable 304, la retención de partículas deberá ser de 99.99998% para partículas de 0.2 μm . La esterilización será en línea por medio de vapor saturado a 121°C durante 30 minutos y deberá soportar al menos 180 ciclos de esterilización antes de perder integridad.

Para ambos tipos de filtros, la carcasa contenedora del elemento de filtración para líquidos deberá estar fabricada en Acero Inoxidable 316L. Para los elementos de filtración de gases, el material de la carcasa será Acero Inoxidable 304. Tanto los elementos de filtración como las carcasas corresponden a la marca Donaldson. En la figura 3.13 se muestra la carcasa de un equipo de filtración.

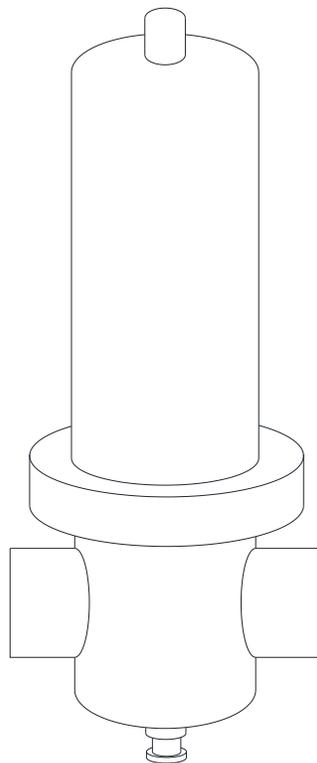


Fig. 3.13. Equipo de filtración.

3.4.2.5. Bombas

Las bombas empleadas para impulsar el fluido biológico serán del tipo peristáltica, la cantidad de bombas a instalar serán tres cuyas identificaciones son: BP-100A, BP-100B y BP-600.

Las especificaciones del equipo son:

- Rango de temperatura 5 – 40°C.
- Conexiones de 3/8" por medio de mangueras flexibles.
- Rango de flujo de 1.6 – 3500 mL/min.
- Presión máxima de descarga de 2 bar.
- Pantalla de indicación.
- Voltaje de alimentación de 115 VCA.
- Control remoto por medio de señal analógica de 4-20mA.
- Comunicación digital vía cable RS 232.
- Nivel de ruido menor a 70 dB a 1 m.

El equipo seleccionado corresponde a un modelo 520Du de la marca Watson-Marlow cuya ubicación del catálogo se encuentra en el numeral 7.3 del capítulo 7. La figura 3.14 muestra una vista de dicho equipo.

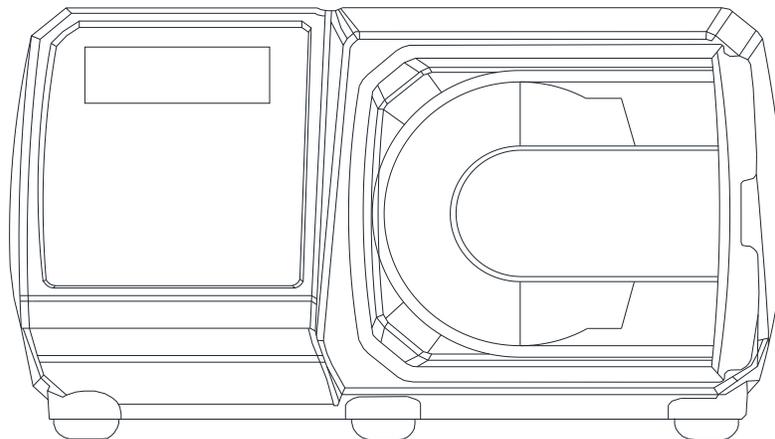


Fig. 3.14. Bomba peristáltica.

3.4.2.6. Sistema de control

El sistema de control es el equipo que llevará a cabo todas las operaciones de control de las variables de flujo, presión, temperatura y agitación, así mismo también se encargará de las lógicas de arranque y paro de equipos, así como de apertura y cierre de válvulas. El sistema de control será del tipo distribuido (SCD) o de control supervisorio y adquisición de datos (SCADA). Todo el conjunto estará conformado por el gabinete, banco de baterías, interfaz humano-máquina e impresora.

El procesador es el cerebro y corazón de toda la instalación por lo cual se recomienda la adquisición de un sistema de control de probada experiencia en el sector médico-farmacéutico.

Las dimensiones del sistema de control estarán en función de la cantidad de equipos, instrumentos y válvulas cableados por medio de tarjetas de entradas y salidas. Así mismo se deben dejar tarjetas disponibles para conectar a futuro al menos otros dos reactores a la instalación.

La principal señal de comunicación entre dispositivos y el sistema de control es por medio de una señal analógica de 4 – 20 mA proporcional al valor de la variable para los instrumentos sensores. Para las válvulas de control proporcional la señal será convertida en ángulo de movimiento del vástago.

Entre las funciones del sistema de control se encuentra la elaboración de un registro histórico de las variables que permitan identificar las condiciones de proceso durante todo el tiempo que duren los experimentos y un tiempo de almacenamiento de al menos el mismo periodo de duración de dicho experimento.

Debe de disponer de una pantalla para visualización de desplegados gráficos que representen a todo el proceso, así como dispositivos para llevar a cabo la interacción ya sea por medio de pantalla táctil o teclado.

Se deben poseer puertos de comunicación RJ 45 o USB para conectar una interfaz móvil como una laptop y descargar la información histórica hacia estos dispositivos, así como permitir la interacción por medio de claves de usuario.

La cantidad de dispositivos conectados al sistema de control son 95 entre equipos, instrumentos y válvulas.

El modelo base propuesto corresponde a los sistemas BioPAT® DCU y BioPAT® MFCS de la marca Sartorius.

3.4.3. Instrumentos

La sección de los instrumentos comprende todos aquellos equipos empleados en medir las variables de operación del proceso, dichas variables son: presión, presión diferencial, flujo y temperatura. Se emplean varias tecnologías y debido a las pequeñas dimensiones de la instalación, resultan ser los elementos más costosos.

3.4.3.1. Medidores térmicos

Para la medición de las corrientes de alimentación de Oxígeno y CO₂ se instalarán medidores de flujo que hagan uso del principio de dispersión térmica. La cantidad de medidores a instalar es 21 y las identificaciones correspondientes son; para medición de oxígeno: FE-310, FE-311, FE-312, FE-313, FE-314, FE-315, FE-320, FE-321, FE-322, FE-323, FE-324, FE-325, FE-330, FE-331, FE-332, FE-333, FE-334 y FE-335. Para medición de CO₂: FE-410, FE-420 y FE-430.

El modelo seleccionado corresponde al ATMF8000IL-SG de la marca Smart Measurement. En la figura 3.15 se puede observar un medidor de este tipo.

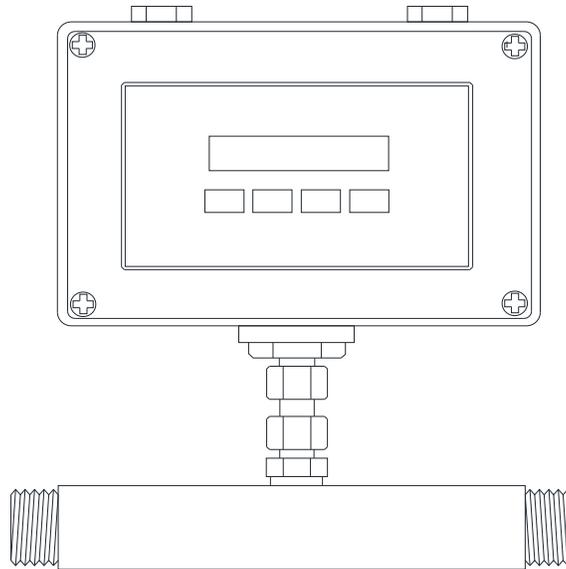


Fig. 3.15. Medidor térmico.

Las características que deben cumplir estos medidores son:

- Conexiones roscadas ¼" NPTM.
- Rango de temperatura 0 – 200°C.
- Presión de operación hasta 40 barg.
- Exactitud $\pm 1\%$ de la lectura.
- Señal de salida 4-20 mA.
- Alimentación eléctrica 24 VCD.
- Pantalla de indicación.
- Material en contacto con el gas: Acero Inoxidable 316 SSS.

3.4.3.2. Medidores de turbina

Los medidores de flujo tipo turbina serán empleados para la medición de la alimentación biológica. Este tipo de medidor se conforma de dos piezas, el elemento de medición y el transmisor-totalizador, la cantidad de medidores a instalar son tres y las identificaciones son FE/FIT-201, FE/FIT-202 y FE/FIT-203.

El modelo de elemento de medición seleccionado es el Turbine Flowmeter de ¼" DN de la marca Sponsler, las características de dicho modelo son:

- Conexiones terminales roscadas estilo NPTM.
- Diámetro de las terminaciones de ½”.
- Rango de medición 1.9 – 13.25 lpm.
- Rango de temperatura -267 hasta 232°C.
- Linealidad igual a $\pm 0.5\%$.
- Repetibilidad igual 0.1%.
- Material de las partes húmedas de Acero Inoxidable serie 300.

El modelo del transmisor-totalizador de flujo seleccionado es el IT400 de la marca Sponsler, cuyas especificaciones son entre otras:

- Pantalla de indicación de 5 dígitos.
- Exactitud de $\pm 0.01\%$ de la lectura.
- Fuente de alimentación externa a 48 VCD.
- Señal de salida de 4-20 mA.
- Carcasa de aluminio.
- Montaje directo sobre el elemento de medición.

En la figura 3.16 se muestra el conjunto sensor-transmisor.

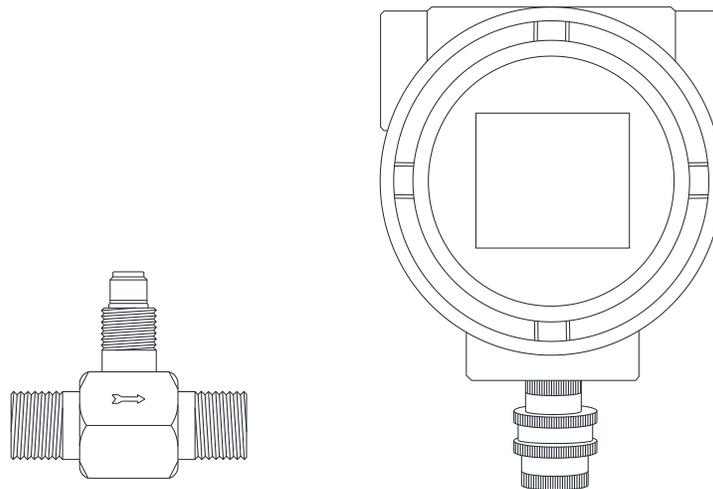


Fig. 3.16. Medidor de turbina.

3.4.3.3. Transmisores de Presión Diferencial

Los transmisores de presión diferencial serán empleados para llevar a cabo el monitoreo de los reactores, el control de los filtros y los sistemas de regulación, la cantidad de instrumentos será de ocho y sus identificaciones: PDIT-100, PDIT-300, PDIT-301, PDIT-400, PDIT-401, PDIT-510, PDIT-520 y PDIT-530.

El modelo propuesto corresponde al SITRANS P DS III de la marca SIEMENS cuya imagen se puede observar en la figura 3.17. Algunas de las especificaciones que cumple este instrumento son:

- Exactitud menor al 0.075% de la medición.
- Estabilidad de 0.25% durante cinco años.
- Rango de medición desde 1 mbar hasta 700 bar.
- Material de las partes húmedas de Acero Inoxidable 316.
- La señal de comunicación será digital del tipo HART.
- Pantalla de indicación.

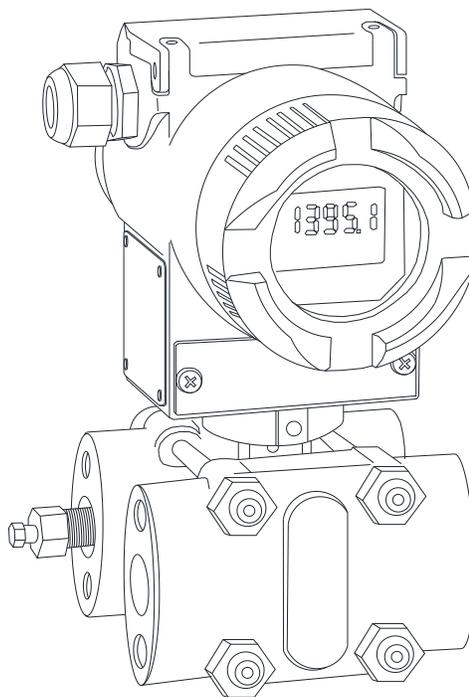


Fig. 3.17. Transmisor de Presión Diferencial.

3.4.3.4. Transmisores de Presión

Los transmisores de presión serán empleados para llevar a cabo el control de los sistemas de regulación, bombeo y de los ciclos de presurización en los reactores. La cantidad de instrumentos requeridos es 11 y su identificación: PIT-101, PIT-301, PIT-302, PIT-401, PIT-402, PIT-410, PIT-420, PIT-430, PIT-510, PIT-520 y PIT-530.

El modelo de instrumento seleccionado corresponde con el SITRANS P Serie ZD de la marca SIEMENS. Algunas de las características que cumple el instrumento son:

- Display integrado con mensajes de estado de 5 dígitos.
- Teclas para interfaz de configuración.
- Señal de salida de 4-20 mA.
- Incertidumbre de la medición menor al 0.25%.
- Rangeabilidad 1:5.
- Temperatura de operación -30 a 100°C.

En la figura 3.18 se puede observar dicho instrumento.

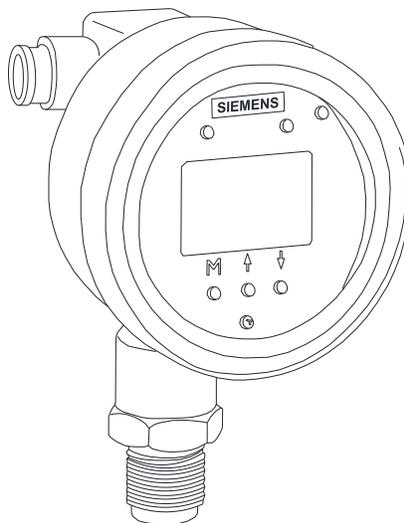


Fig. 3.18. Transmisor de Presión.

3.4.3.5. Transmisor de Temperatura

El transmisor de temperatura se empleará para llevar a cabo el control de temperatura del tanque de almacenamiento de fluido biológico, la identificación de dicho instrumento es el TIT-100. El modelo seleccionado corresponde al 3144P de la marca Rosemount, el cual puede observarse en la figura 3.19.

Las partes que componen al instrumento son: Elemento sensor, Transmisor y Pantalla de indicación.

Las especificaciones que debe cumplir este instrumento son:

- Elemento sensor tipo RTD.
- Exactitud de la medición $\pm 0.1\%$ de la lectura.
- Conexiones eléctricas de $\frac{1}{2}$ ".
- Carcasa de aluminio.
- Señal de comunicación 4-20 mA.
- Pantalla de indicación de cinco dígitos.

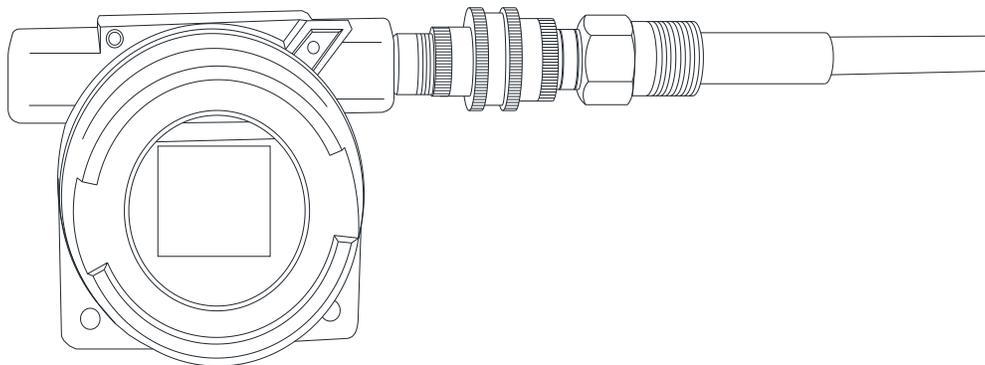


Fig. 3.19. Transmisor de Temperatura.

3.4.3.6. Actuador Eléctrico

Los actuadores eléctricos son los equipos que permiten llevar a cabo la automatización de las válvulas de bloqueo y de control, consisten en motores y cajas

de engranes que convierten la energía eléctrica en movimiento de un vástago o yugo. El modelo de actuador corresponde al HQ-006 de la marca HKC (el cual se puede observar en la figura 3.20) y tiene dos configuraciones:

- Para operación abierto-cerrado.
- Con Unidad de control proporcional.

Que dependerán del tipo de operación que lleve a cabo la válvula. La cantidad de actuadores para válvulas de operación abierto-cerrado es 44 cuyas identificaciones son: XV-101, XV-102, XV-103, XV-104, XV-201, XV-202, XV-203, XV-301, XV-302, XV-303, XV-310, XV-320, XV-330, XV-311, XV-312, XV-313, XV-314, XV-315, XV-321, XV-322, XV-323, XV-324, XV-325, XV-331, XV-332, XV-333, XV-334, XV-335, XV-401, XV-402, XV-403, XV-410, XV-420, XV-430, XV-411, XV-421, XV-431, XV-510, XV-511, XV-520, XV-521, XV-530, XV-531 y XV-600.

Para válvulas de operación de control proporcional se requieren 32 actuadores cuyas identificaciones son: PV-101, FV-201, FV-202, FV-203, PV-301, PV-302, FV-310, FV-320, FV-330, FV-311, FV-312, FV-313, FV-314, FV-315, FV-321, FV-322, FV-323, FV-324, FV-325, FV-331, FV-332, FV-333, FV-334, FV-335, PV-401, PV-402, FV-410, FV-420, FV-430, PV-410, PV-420 y PV-430.

Las características que cumplirán estos actuadores son:

- Tipo de servicio del motor S2
- Motor reversible.
- Máximo torque de salida 58 Nm.
- Suministro eléctrico 110 VCA.
- Para actuadores modulantes 24 VCD con señal de 4 – 20 mA.
- Dos interruptores de límite abierto-cerrado SPDT.
- Recubrimiento externo de poliéster.
- Ángulo de movimiento 0° - 330°

- Dos terminaciones eléctricas PG 13.5.
- Unidad de transmisión F03 de acuerdo a ISO 5211 para montaje con válvula.
- Volante para operación manual diseño hexagonal.

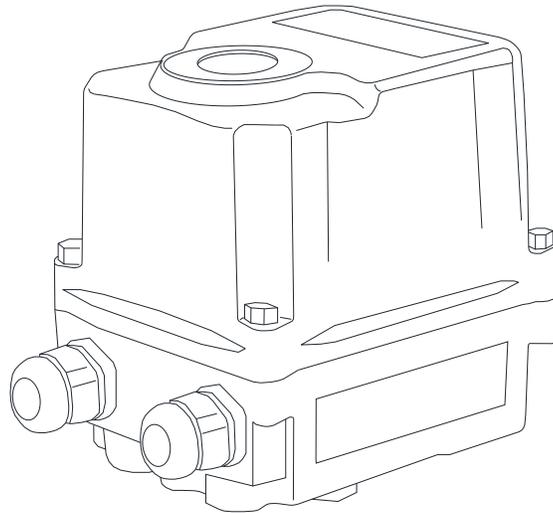


Fig. 3.20. Actuador eléctrico.

3.4.4. Válvulas

Las válvulas son los elementos finales que llevan a cabo el control de las variables como son flujo y presión, así mismo, también se emplean para seccionar tramos de tuberías y aislar equipos y/o secciones de proceso. La cantidad de válvulas requeridas es todavía mayor que la cantidad de instrumentos. En especial, las válvulas eléctricas son las que permiten llevar a cabo la automatización de muchas etapas del proceso.

3.4.4.1. Válvulas reguladoras

Las válvulas reguladoras se emplearán para llevar a cabo la regulación de presión cuando falle el lazo de control y se desee operar de forma manual. El modelo de válvula seleccionada corresponde a la serie KPR de la marca SWAGELOK. LA cantidad de válvulas requeridas es 2 cuyas identificaciones son: PCV-301 y PCV-401. En la figura 3.21 se puede observar este dispositivo.

Las características que cumple esta válvula son:

- Diafragma corrugado, no perforado.
- Cierre del diafragma metal-metal.
- Bajo volumen interno.
- Material del cuerpo de Acero Inoxidable 316.
- Máxima presión de entrada 3600 psig.
- Máxima temperatura de servicio 200°C con asiento de PTFE.
- Puertos de ¼" NPTF entrada, salida y conexiones de manómetros.

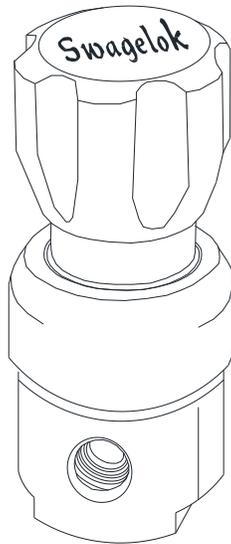


Fig. 3.21. Válvula reguladora.

3.4.4.2. Válvulas de diafragma

Las válvulas de diafragma se emplearán para llevar a cabo la regulación de flujo cuando fallen los lazos de control de flujo. El modelo de válvula seleccionada corresponde a la Serie LD8 de la marca SWAGELOK la cual se puede apreciar en la figura 3.22.

La cantidad de válvulas requeridas es 24 cuyas identificaciones son: VG-201, VG-202, VG-203, VG-310, VG-311, VG-312, VG-313, VG-314, VG-315, VG-320, VG-

321, VG-322, VG-323, VG-324, VG-325, VG-330, VG-331, VG-332, VG-333, VG-334, VG-335, VG-410, VG-420 y VG-430.

Las características que debe de cumplir esta válvula son:

- Superficies húmedas sin muelles y sin roscas.
- Pasos internos dinámicos para alto caudal.
- Rango de temperatura de servicio de -28 a 148°C.
- Máxima presión de servicio 16.5 bar.
- Conexiones finales de ½" O.D.
- Cuerpo de fundición.
- Material del cuerpo CF3M/A351.
- Material de los diafragmas Acero Inoxidable 316L.
- Rango de Cv 0 – 2.8.

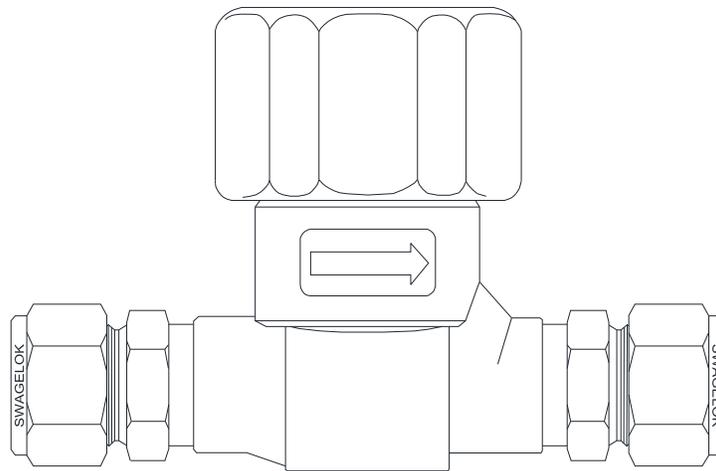


Fig. 3.22. Válvula reguladora.

3.4.4.3. Válvulas de alivio

Las válvulas de alivio se emplean para expulsar el exceso de flujo que ocasione un aumento no controlado de la presión en los cabezales de distribución, dicho flujo se canaliza hacia los cabezales de venteo. El modelo de válvula seleccionado

corresponde a la Serie RL3 de la marca SWAGelok, dicha válvula se puede ver en la imagen 3.23. La cantidad de válvulas es 3 y sus identificaciones son: PSV-101, PSV-301 y PSV-401.

Las características que deben cumplir dichas válvulas son:

- Presión de servicio de hasta 20.6 bar.
- Un solo muelle para el rango completo de presión de disparo.
- Conexiones finales de ¼”.
- Material del cuerpo en Acero Inoxidable 316.
- Mando manual de ajuste de la presión de disparo.
- Rango de temperatura de servicio de -40 a 148°C.

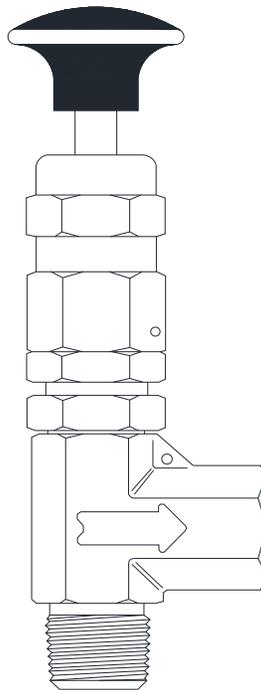


Fig. 3.23. Válvula de alivio.

3.4.4.4. Válvulas de bola

Las válvulas de bola se emplearán para aislar secciones de proceso de forma manual por medio de un mando o de manera automatizada por medio de un actuador eléctrico. Es el tipo de válvula que más unidades requiere la instalación.

La cantidad de válvulas de bola requeridas para operación manual es 213 cuyas identificaciones son por sistema:

Fluido biológico: VB-100A, VB-100B, VB-100C, VB-100D, VB-100E, VB-101A, VB-101B, VB-102, VB-102B, VB-103, VB-104, VB-103A, VB-103B, VB-104A, VB-104B, VB-201A, VB-201B, VB-201C, VB-201D, VB-201E, VB-202A, VB-202B, VB-202C, VB-202D, VB-202E, VB-203A, VB-203B, VB-203C, VB-203D, VB-203E y VB-301A.

Oxígeno: VB-301B, VB-302A, VB-302B, VB-303, VB-303A, VB-303B, VB-303C, VB-303D, VB-304, VB-305, VB-306, VB-307, VB-310A, VB-310B, VB-310C, VB-310D, VB-310E, VB-320A, VB-320B, VB-320C, VB-320D, VB-320E, VB-330A, VB-330B, VB-330C, VB-330D, VB-330E, VB-311A, VB-311B, VB-311C, VB-311D, VB-311E, VB-312A, VB-312B, VB-312C, VB-312D, VB-312E, VB-313A, VB-313B, VB-313C, VB-313D, VB-313E, VB-314A, VB-314B, VB-314C, VB-314D, VB-314E, VB-315A, VB-315B, VB-315C, VB-315D, VB-315E, VB-321A, VB-321B, VB-321C, VB-321D, VB-321E, VB-322A, VB-322B, VB-322C, VB-322D, VB-322E, VB-323A, VB-323B, VB-323C, VB-323D, VB-323E, VB-324A, VB-324B, VB-324C, VB-324D, VB-324E, VB-325A, VB-325B, VB-325C, VB-325D, VB-325E, VB-331A, VB-331B, VB-331C, VB-331D, VB-331E, VB-332A, VB-332B, VB-332C, VB-332D, VB-332E, VB-333A, VB-333B, VB-333C, VB-333D, VB-333E, VB-334A, VB-334B, VB-334C, VB-334D, VB-334E, VB-335A, VB-335B, VB-335C, VB-335D y VB-335E.

CO₂: VB-401A, VB-401B, VB-402A, VB-402B, VB-403, VB-403A, VB-403B, VB-403C, VB-403D, VB-404, VB-405, VB-406, VB-407, VB-408, VB-410A, VB-410B, VB-410C, VB-410D, VB-410E,

VB-420A, VB-420B, VB-420C, VB-420D, VB-420E, VB-430A, VB-430B, VB-430C, VB-430D, VB-430E, VB-411A, VB-411B, VB-421A, VB-421B, VB-431A y VB-431B.

Reactores: VB-510, VB-510A, VB-510B, VB-510C, VB-510D, VB-510E, VB-511, VB-512, VB-513, VB-514, VB-515, VB-516, VB-517, VB-518, VB-520, VB-520A, VB-520B, VB-520C, VB-520D, VB-520E, VB-521, VB-522, VB-523, VB-524, VB-525, VB-526, VB-527, VB-528, VB-530, VB-530A, VB-530B, VB-530C, VB-530D, VB-530E, VB-531, VB-532, VB-533, VB-534, VB-535, VB-536, VB-537 y VB-538.

Descargas: VB-600A, VB-600B y VB-600C.

En este listado no se incluyen las válvulas de bola con actuador puesto que ya están identificadas en el numeral 3.4.3.6 de este capítulo. El modelo de válvula corresponde a la Serie 83 de la marca SWAGELOK. La válvula se puede observar en la figura 3.24.

Las características que deben cumplir las válvulas son:

- Válvulas con conexiones finales de ¼" O.D.
- Válvulas con conexiones finales de ½" O.D.
- Válvulas con conexiones finales de ¼" NPTF.
- Válvulas con conexiones finales de ¼" NPTM x ¼" NPTF.
- Válvulas con conexiones finales de ½" NPTF x ½" O.D.
- Cuerpo de Acero Inoxidable 316.
- Bola de Acero Inoxidable 316.
- Rango de temperatura de servicio de -40 a 120°C.
- Presión máxima de servicio de 260 bar.

- Para montaje con un actuador eléctrico unidad de transmisión será tipo F03 de acuerdo con la ISO 5211.

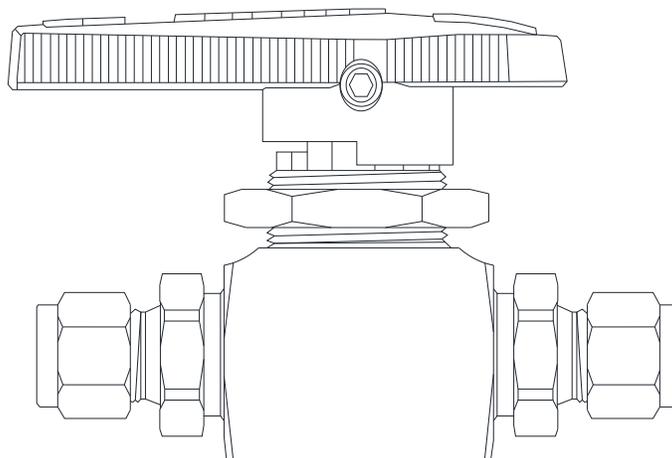


Fig. 3.24. Válvula de bola.

3.4.4.5. Válvulas anti retorno

Las válvulas anti retorno, conocidas como válvulas check serán empleadas para prevenir el flujo inverso en las líneas, en especial cuando se presurizan los reactores y no se desea generar una sobrepresión en las líneas ubicadas aguas arriba, la mayoría de estas válvulas estarán roscadas a una válvula de bola. El modelo de válvula seleccionada corresponde a la Serie C de la marca SWAGELOK el cual se puede observar en la figura 3.25.

La cantidad de válvulas requeridas es 42 cuyas identificaciones son: VC-101A, VC-102A, VC-103A, VC-104A, VC-301, VC-302, VC-401, VC-402, VC-510A, VC-511, VC-511A, VC-512, VC-513, VC-514, VC-515, VC-516, VC-517, VC-518, VC-520, VC-521, VC-521A, VC-522, VC-523, VC-524, VC-525, VC-526, VC-527, VC-528, VC-530, VC-531, VC-531A, VC-532, VC-533, VC-534, VC-535, VC-536, VC-537, VC-538, VC-601, VC-602, VC-603 y VC-604.

Algunas de las características de esta válvula son:

- Conexiones finales de ¼" O.D. x ¼" NPTM.
- Materiales del cuerpo de entrada y de salida de Acero Inoxidable 316.
- Material de las partes húmedas de Acero Inoxidable 316.
- Rango de temperatura máxima de servicio de -23 hasta 121°C.
- Máxima presión de servicio 168 bar.

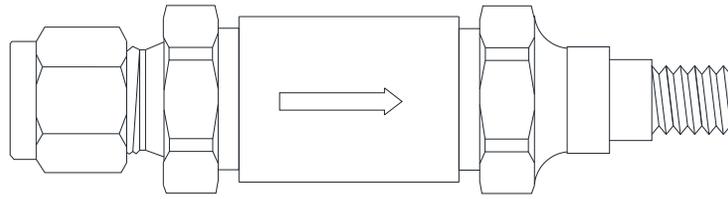


Fig. 3.25. Válvula check.

4. FILOSOFÍA DE OPERACIÓN

En este capítulo se realizará una descripción completa y detallada de todos y cada uno de los sistemas, equipos, instrumentos y lazos de control que conforman al Sistema de Producción de Células Hematopoyéticas. Para facilitar la comprensión de la presente descripción, se recomienda la consulta de los Diagramas de Tubería e Instrumentación que se encuentran en los Anexos.

Recordando el numeral 3.2.7 del Capítulo 3 – Diseño del Proceso, el proceso se conforma de los siguientes sistemas individuales:

1. Sistema de almacenamiento de alimentación
2. Sistema de bombeo de fluido biológico
3. Sistema de filtración de líquido
4. Sistema de medición de fluido biológico
5. Sistema de almacenamiento de oxígeno
6. Sistema de filtración de oxígeno
7. Sistema de regulación de oxígeno
8. Sistema de medición de oxígeno
9. Sistema de medición de oxígeno a reactores
10. Sistema de almacenamiento de CO₂
11. Sistema de filtración de CO₂
12. Sistema de regulación de CO₂
13. Sistema de medición de CO₂
14. Sistema de presurización por CO₂
15. Sistema de reactores en paralelo
16. Sistema de manejo de productos de reacción
17. Sistema de retorno de alimentación

18. Sistema de venteos

4.1. SISTEMA DE ALMACENAMIENTO DE ALIMENTACIÓN (VER DTI-100)

Los elementos que conforman este sistema son:

- Tanque de Almacenamiento TV-100
- Vidrio de nivel LG-100
- Agitador EA-100
- Transmisor Indicador de Temperatura TIT-100
- Calentador eléctrico CE-100

Este sistema tiene la función de contener los componentes de alimentación hacia los reactores. Las dimensiones del tanque TV-100 son tales que, deben permitir el almacenamiento de la alimentación a los reactores y poder realizar un suministro continuo de fluido biológico por toda la duración de los experimentos de crecimiento.

Para el llenado del tanque se dispone de una tapa abatible por el cual el fluido biológico será vertido, además de disponer de un vidrio de nivel LG-100 para el control visual de la operación de suministro, cuidando siempre que la cantidad de alimentación no exceda el nivel máximo de llenado para evitar problemas con la operación eficiente del equipo. Cuando la cantidad de fluido de alimentación se encuentre en el nivel mínimo de llenado ya sea por extensión de los tiempos de experimentación/reacción o un mal cálculo de la cantidad de fluido requerido, se debe realizar la recarga del tanque o proceder al paro de las bombas de alimentación BP-100A/B ubicadas aguas abajo del recipiente, para evitar que estas empiecen a succionen aire y contaminen los reactores además de que los cultivos dejen de recibir la alimentación que demanden.

Cuando el tanque salga de operación, se dispone de una válvula de drene en la parte inferior del mismo VB-100D, la cual permitirá el vaciado completo del recipiente para su posterior intervención de limpieza y/o recambio del fluido de

alimentación ya sea de la misma composición o se alterne por la realización de experimentos diferentes.

El fluido biológico de alimentación puede ser suministrado de forma ya preparada, o bien, realizar la preparación de la alimentación requerida en el tanque, para ello deberán ser vertidos los elementos constituyentes del fluido biológico en las concentraciones que necesitan las células y por medio de la agitación, mezclar todos los componentes hasta obtener una fase homogénea.

Independientemente de la vía elegida para la preparación del fluido biológico de alimentación, una vez que el tanque contiene la alimentación en la cantidad necesaria, se procede al arranque del agitador EA-100, este equipo será gobernado por el Sistema de Control Distribuido (en adelante SCD) de la instalación y estará configurado por medio del botón de arranque/paro PB-100 donde deberá seleccionarse la opción Arrancar para que el elemento de agitación comience a operar. Desde el sistema de control se tendrá la opción de regular la velocidad de agitación del EA-100 la cual podrá ser modificada en cualquier momento.

Después se procede a regular la temperatura de la alimentación, para ello se dispone de Transmisor Indicador de Temperatura (TIT-100) el cual consistirá en un elemento RTD intrusivo que medirá constantemente la temperatura del tanque, éste enviará la señal al sistema de control y por medio del Controlador Indicador de Temperatura TIC-100 configurado en el SCD se actuará en consecuencia enviando una señal hacia el Calentador Eléctrico CE-100 para ajustar el nivel de calentamiento por medio de la corriente eléctrica hasta que se alcance la temperatura deseada. La temperatura de ajuste será programada en el SCD y estará en función de la temperatura óptima de crecimiento de las células y podrá modificarse en cualquier momento durante el experimento para evaluar los efectos de ésta sobre el desarrollo celular.

El calentador CE-100 consiste en un calentador por resistencia eléctrica cuyo control se llevará a cabo desde el SCD y estará en contacto directo con el fluido de alimentación por medio de una conexión roscada al tanque, para poner en operación al calentador, desde el sistema de control se ubica el botón de arranque-paro PB-101 configurado en el SCD y se selecciona la opción Arrancar, inmediatamente el sistema de control enviará una señal al CE-100 para iniciar el procedimiento de encendido del equipo. Una vez iniciada la operación de calentamiento del fluido, el lazo de control conformado por el TIT-100, TIC-100 y CE-100 mantendrán regulada la temperatura del tanque. Dado que el tanque se encuentra en agitación continua, el tanque alcanzará rápidamente la temperatura de ajuste.

Para mantener la temperatura homogénea del tanque, además del sistema de calentamiento, se dispone de un aislamiento térmico sobre toda la superficie del TV-100 con el fin de mantener la temperatura en el punto de ajuste y evitar pérdidas por disipación y radiación térmica. De esta manera se garantiza la temperatura del fluido de alimentación que será suministrado a los biorreactores. Después de los pasos anteriores la alimentación está lista para ser enviada al sistema de bombeo, para ello el tanque dispone de una válvula de bola VB-100A en la parte inferior y que conecta de manera directa al Sistema de bombeo de fluido biológico, esta válvula debe abrirse para poder iniciar la alimentación.

Para la función de la válvula de bola VB-100E ver el Sistema de Retorno de Alimentación (DTI-600)

4.2. SISTEMA DE BOMBEO DE FLUIDO BIOLÓGICO (VER DTI-100)

Los elementos que conforman este sistema son:

- Bomba de alimentación BP-100A
- Bomba de alimentación BP-100B
- Válvula de bloqueo XV-101
- Válvula de bloqueo XV-102

- Transmisor Indicador de Presión PIT-101
- Válvula de control de presión PV-101
- Válvula de alivio de presión PSV-101

La función de este sistema es la de sostener un flujo de alimentación constante a los biorreactores y mantener una presión regulada en el cabezal de alimentación.

El sistema dispone de dos bombas en un arreglo en paralelo de las cuales sólo una operará a la vez y la otra se mantendrá en reserva para cuando la primera salga de operación por cuestiones de mantenimiento, limpieza o por falla de la misma. Cada una de estas bombas está conectada a un motor cuyo control se llevará a cabo desde el SCD.

Para poner en funcionamiento el Sistema de bombeo de fluido biológico primero se debe establecer que bomba entrará en operación ya sea la BP-100A o la bomba BP-100B, como filosofía de operación se tiene considerada la bomba BP-100A como principal y la bomba BP-100B como relevo. Para poner en operación la bomba principal primero deben abrirse las válvulas de bola paso completo VB-101A y VB-101B ubicadas en la succión y descarga de la bomba respectivamente.

Después se debe activar el botón de arranque/paro PB-100A configurado en el SCD eligiendo la opción Arrancar. A continuación de este paso, se enviará una señal para abrir la válvula de bloqueo XV-101, esta válvula tiene la función de seccionar y aislar la bomba BP-100A del proceso, la válvula consiste en un actuador eléctrico de servicio on-off y sólo tiene dos posiciones: abierta y cerrada. Después de que se ha abierto la válvula XV-101, la señal generada por el botón PB-100A activará el interruptor de alimentación de energía eléctrica al motor de la bomba BP-100A, de esta forma la bomba empezará a funcionar y se tendrá un bombeo de flujo alimentación hacia el Sistema de filtración de líquido.

Si se desea sacar de operación la bomba BP-100A y poner a funcionar la bomba BP-100B primero debemos abrir las válvulas de bola VB-102A y VB-102B. Después

se debe seleccionar el botón de arranque paro PB-100B configurado en el SCD y elegir la opción Arrancar, inmediatamente después de esto, se enviará una señal de apertura a la válvula de bloqueo XV-102 y otra señal al interruptor del motor de la bomba BP-100B la cual entrará en operación después de esta acción. Una vez que se han completado estos pasos la bomba BP-100B ha entrado en funcionamiento y ahora se debe sacar de operación la bomba BP-100A. Para ello, basta con seleccionar el botón de arranque/paro PB-100A y elegir la opción Parar, con esto se enviará una señal de cierre a la válvula de bloqueo VX-101 y posteriormente por medio de un interruptor cortará la alimentación eléctrica al motor de la bomba BP-100A. Después de estos pasos la bomba BP-100A ha salido de operación y se debe proceder al cierre de las válvulas de bola VB-101A y VB-101B para aislar la bomba de todo el sistema.

Como dispositivos de seguridad se cuenta con las válvulas de no retorno (Válvulas check) VC-101A y VC-102A ubicadas a las descargas de las bombas BP-100A y BP-100B respectivamente y su función es evitar el flujo inverso en las bombas.

Una vez que se empieza a bombear líquido, sobre el cabezal principal se dispone de un Transmisor Indicador de Presión PIT-101, este instrumento tendrá la función de sensar de forma continua la presión de la línea de descarga de las bombas. Cuando el PIT-101 detecte un incremento de presión que exceda el valor de operación normal, enviará una señal al Controlador Indicador de Presión PIC-101 configurado en el SCD para que realice la toma de acciones para regresar la presión a su valor de ajuste.

El PIC-100 enviará una señal a la válvula de Control de Presión PV-101. Esta válvula posee un actuador eléctrico de servicio modulante que actúa sobre una válvula de mariposa la cual regulará la presión de la línea de descarga. Si la presión de la línea se incrementa el PIC-101 le ordenará a las PV-101 que abra la válvula el porcentaje necesario para que disminuya la presión. Cuando la presión de la línea se empiece a estabilizar después de que se ha abierto la PV-101, el PIC-101 le

ordenará a la válvula que comience a cerrarse hasta que la presión alcance el valor de ajuste. El exceso de flujo debido a la sobrepresión se enviará de vuelta al tanque TV-100 por medio de la línea que conecta con la válvula de bola VB-100B y descarga directo al tanque.

Es de hacer notar que la válvula de bola VB-103 debe encontrarse en posición abierta todo el tiempo y sólo se cerrará cuando salga de operación la PV-101 por motivos de falla o mantenimiento.

Si se da el caso de que la válvula PV-101 falle o se encuentre fuera de servicio se tendrá como respaldo a la Válvula de Alivio de Presión PSV-101 la cual tendrá un punto de ajuste del 10% sobre la presión de operación de la línea de descarga y enviará el excedente de flujo de vuelta al tanque TV-100 por medio de la línea que conecta con la válvula de bola VB-100C y descarga de manera directa al tanque: El punto de ajuste de la válvula puede ser configurado a las necesidades del operador siempre y cuando la PV-101 se encuentre fuera de operación.

Para sacar de operación la PSV-101 se requiere cerrar la válvula de bola VB-104 para posteriormente desmontarla del sistema. Es necesario que para ello se encuentre operando la válvula PV-101 para no dejar desprotegido al proceso de los incrementos de presión generados aguas abajo.

Las causas que pueden originar incrementos de presión al proceso pueden darse en los sistemas localizados aguas abajo del Sistema de bombeo de fluido biológico como son:

- Cierre o taponamiento de uno o varios biorreactores del Sistema de reactores
- Estrangulamiento de las líneas del Sistema de medición de fluido biológico
- Obstrucción de los filtros del Sistema de filtración de líquido

Una vez que el cabezal se encuentra a una presión estable y un flujo constante, la alimentación pasa al Sistema de filtración de líquido.

4.3. SISTEMA DE FILTRACIÓN DE LÍQUIDO (VER DTI-110)

Los elementos que conforman este sistema son:

- Filtro de esterilización FL-100A
- Filtro de esterilización FL-100B
- Válvula de bloqueo XV-103
- Válvula de bloqueo XV-104
- Transmisor Indicador de Presión Diferencial PDIT-100

La función de este sistema es eliminar cualquier contaminante físico o biológico que se encuentre en la alimentación y consiste en un par de filtros con un tamaño de poro que permite retener estos elementos. De esta forma, se realiza la esterilización del fluido que le permite tener la calidad requerida para ser alimentada a los biorreactores y se evita la contaminación de los cultivos soportados en los biorreactores.

El sistema consta de dos filtros con un arreglo de instalación en paralelo donde sólo uno operará a la vez y el otro se mantendrá en reserva para cuando el primero salga de operación por cuestiones de mantenimiento y/o limpieza. Este sistema se encuentra localizado inmediatamente después del cabezal de descarga del Sistema de bombeo de fluido biológico.

Como filosofía se tiene contemplado que el filtro FL-100A se mantenga en operación y el filtro FL-100B se encuentre en reserva, cada uno posee un juego de válvulas de bloqueo para poder ser aislados del proceso cuando sean intervenidos.

Para poner en operación el Sistema de filtración de líquido deben seguirse los siguientes pasos de forma manual:

- Abrir la válvula de bola VB-103A
- Abrir la válvula de bola VB-103B
- Abrir la válvula de bola VB-104A
- Abrir la válvula de bola VB-104B

Después de haber realizado estas acciones, desde el sistema de control se procede a activar el botón de apertura/cierre PB-104 configurado en el SCD y se selecciona la opción Cerrar. Inmediatamente el sistema de control enviará una señal a la válvula de bloqueo XV-104 cuyo actuador llevará la posición de la válvula a un cierre en el caso de que se encontrase abierta. Esta válvula al igual que todas las válvulas de bloqueo que conforman la planta, consiste en una válvula de bola con un actuador eléctrico para servicio on-off y sólo le permite tener a la válvula dos posiciones: Abierta o Cerrada.

Una vez que se encuentre cerrada la válvula de bloqueo XV-104, se procede a la apertura de la válvula de bloqueo XV-103, para ello se debe activar el botón de apertura/cierre PB-103 que está configurado en el SCD y se selecciona la opción Abrir. Después de haber efectuado esta acción, el sistema de control enviará una señal a la válvula de bloqueo XV-103 cuyo actuador eléctrico llevará la válvula a la posición Abierta.

Con estas acciones el flujo procedente del Sistema de bombeo de fluido biológico empezará a fluir a través del filtro FL-100A el cual eliminará de manera continua todos los agentes biológicos que se encuentren en la alimentación por medio del elemento de filtración, todos estos agentes se irán depositando en el filtro. Para evitar que el flujo que atraviesa al filtro FL-100A se dirija hacia el filtro FL-100B, se disponen de un juego de válvulas check a la salida de los filtros, la VC-103A a la salida del FL-100A y la VC-104A a la salida del FL-100B, estas válvulas evitarán el retorno del flujo cuando uno de los filtros esté en operación y el otro en reserva.

Conforme pase el tiempo, el filtro en operación FL-100A comenzará a obstruirse por acumulación de agentes físicos como partículas en suspensión y agentes biológicos ambos atrapados en los poros del filtro. Con el tiempo es posible que los agentes biológicos atrapados en los poros experimenten un crecimiento en su población porque lleguen a darse las condiciones para su desarrollo, este crecimiento generará más obstrucción a través del filtro FL-100A lo cual se verá reflejado en una cada vez mayor caída de presión en la línea de salida del equipo lo cual conllevará a que pasé menos flujo de alimentación a través del filtro y por ende menos flujo de alimentación a los biorreactores.

Para evitar este problema se dispone de un Transmisor Indicador de Presión Diferencial PDIT-100 con tomas a la entrada y salida del Sistema de Filtración de Líquido. Este instrumento medirá de forma continua la caída de presión en el sistema de filtración, cuando recién se ponga en operación el filtro FL-100A el PDIT-100 registrará bajos valores de caída de presión, conforme pase el tiempo y se vaya presentando el taponamiento del filtro, el PDIT-100 comenzará a registrar altos valores de caída de presión en el equipo.

Cuando la caída de presión alcance un valor de ajuste previamente configurado, el instrumento emitirá una alarma por alta caída de presión (PDAH-100) visible en el sistema de control (SCD) para la toma de acciones (sacar de operación el filtro). Si no se realiza una toma de acciones y la caída de presión se sigue incrementando, el PDIT enviará una señal por muy alta caída de presión (PDSH) hacia el sistema de control donde el Controlador Indicador de Presión Diferencial PDIC-100 (configurado en el SCD) enviará una señal hacia la válvula de bloqueo XV-104 cuyo actuador llevará la válvula a la posición Abierta, puesto que las válvula de bola VB-104A y VB-104B se encuentran abiertas, la alimentación comenzará a fluir a través del filtro FL-100B. Después, el sistema de control enviará otra señal pero hacia la válvula de bloqueo XV-103, donde el actuador eléctrico llevará la válvula a la posición Cerrada, con esto, el filtro FL-100A será aislado del proceso y puede ser

intervenido para una operación de limpieza (se debe disponer de válvulas de drene en la parte inferior de los equipos) o recambio del filtro.

Si antes de que la caída de presión alcance el valor de ajuste PDSHH se decide sacar de operación el FL-100A y poner en operación el filtro FL-100B, se debe activar el botón de apertura/cierre PB-104 configurado en el SCD y seleccionar la opción Abrir, con esta acción la válvula XV-104 se abrirá y la alimentación comenzará a fluir por el filtro FL-100B. Después se debe activar el botón de apertura/cierre PB-103 configurado en el sistema de control y seleccionar la opción Cerrar, inmediatamente el SCD enviará una señal de cierre a la válvula XV-103 aislando de esta forma al filtro FL-100A del proceso.

Después de pasar por el filtro, la alimentación se dirige hacia el Sistema de medición de fluido biológico.

4.4. SISTEMA DE MEDICIÓN DE FLUIDO BIOLÓGICO (VER DTI-200)

Los elementos que conforman este sistema son:

- Alineador de flujo FX-201
- Alineador de flujo FX-202
- Alineador de flujo FX-203
- Medidor de flujo de turbina FE-201
- Medidor de flujo de turbina FE-202
- Medidor de flujo de turbina FE-203
- Transmisor Indicador de Flujo FIT-201
- Transmisor Indicador de Flujo FIT-202
- Transmisor Indicador de Flujo FIT-203
- Válvula de control de flujo FV-201
- Válvula de control de flujo FV-202
- Válvula de control de flujo FV-203
- Válvula de bloqueo XV-201

- Válvula de bloqueo XV-202
- Válvula de bloqueo XV-203

La función de este sistema es medir, regular y controlar la cantidad de fluido biológico que se suministra a los biorreactores. El sistema consiste en tres líneas de medición de flujo, una para cada reactor y cada una garantizará que la cantidad de fluido que se alimenta a los reactores sea exactamente la misma, o si los experimentos consisten en variaciones de la cantidad de alimentación, se garantizará que sea suministrada la cantidad de flujo requerida.

Este sistema podrá funcionar de manera completa o por secciones, puesto que depende de la cantidad de reactores que entren en operación, es posible que funcionen a la vez una, dos o las tres líneas de medición de flujo. Para poner en operación las líneas de medición primero se deben seguir los procedimientos a continuación listados.

4.4.1. Primera línea de medición (alimentación al reactor MABI-510)

La primera línea de medición sirve para poner en operación el reactor MABI-510 en lo que respecta a la alimentación de fluido biológico, para ello se procede como sigue:

- Abrir la Válvula de bola VB-201A
- Abrir la Válvula de bola VB-201B
- Cerrar la válvula de bola VB-201C
- Abrir la Válvula de bola VB-201D
- Abrir la Válvula de bola VB-201E
- Cerrar la Válvula de globo VG-201

Después, desde el sistema de control se selecciona el botón de apertura/cierre PB-201 y se elige la opción abrir, este mandará una señal al actuador eléctrico de la

válvula de bloqueo XV-201 la cual abrirá dicha válvula permitiendo el paso de la alimentación hacia el medidor de flujo.

Inmediatamente el fluido pasará a través del Alineador de Flujo FX-201 cuya función es eliminar la posible turbulencia generada en los filtros ubicados aguas arriba y la trayectoria de la tubería, con ello se generará un perfil parabólico de velocidades en el fluido. Este perfil es necesario puesto que a continuación se ubica el medidor de flujo tipo turbina FE-201. Este tipo de medidor es muy susceptible en la medición a un perfil de flujo turbulento. El funcionamiento del FE-201 consiste en el giro de unas aspas y en la cual, cada revolución de las aspas es directamente proporcional al flujo volumétrico que lo atraviesa. Estas revoluciones son registradas y enviadas a un Transmisor Indicador de Flujo FIT-201 el cual procesa la señal y la envía al Control Indicador de Flujo (FIC-201) configurado en el sistema de control.

El FIC-201 es configurable por el operador, el cual ingresará los valores de ajuste respecto a la cantidad de flujo que debe pasar por el medidor, este control realizará los cálculos necesarios para que el flujo que pasa por el FE-201 se encuentre en el valor de ajuste, para ello mandará una señal a la válvula de control de flujo FV-201 para que abra o estrangule el flujo hasta que el FE-201 registre el valor de ajuste para el flujo. La FV-201 consiste en un actuador eléctrico de control modulante montado sobre una válvula tipo mariposa. El lazo de control en este caso consiste en un control hacia atrás, puesto que se tomará un tiempo entre que la válvula FV-201 abra o cierre y que el medidor FE-201 registre este cambio hasta llegar al valor de ajuste del flujo.

Una vez realizado este control, la primera línea de medición ya tiene regulada, controlada y medida, la cantidad de flujo biológico de alimentación que ingresará al primer reactor, el reactor MABI-510, ubicado inmediatamente aguas debajo de esta línea de medición.

De la misma manera se debe proceder para poner en operación las otras dos líneas de medición en el caso de que los otros dos reactores MABI-520 y MABI-530 entren en operación.

4.4.2. Segunda línea de medición (alimentación al reactor MABI-520)

Para la puesta en operación de la segunda línea de alimentación al reactor MABI-520 se procede como sigue:

- Abrir la Válvula de bola VB-202A
- Abrir la Válvula de bola VB-202B
- Cerrar la válvula de bola VB-202C
- Abrir la Válvula de bola VB-202D
- Abrir la Válvula de bola VB-202E
- Cerrar la Válvula de globo VG-202

Después se debe seleccionar el botón de apertura/cierre PB-202 y seleccionar la opción Abrir desde el sistema de control, esto hará que la válvula de bloqueo XV-202 se abra y permita el paso del flujo de alimentación a través del alineador de flujo FX-202, medidor de turbina FE-202 y válvula de control de flujo FV-202. La regulación de la alimentación del reactor MABI-520 se llevará a cabo por medio del lazo de control conformado por el Transmisor Indicador de Flujo FIT-202, Control Indicador de Flujo FIC-202 (configurado en el sistema de control) y la válvula FV-202 de la misma forma que en la primera línea de medición.

4.4.3. Tercera línea de medición (alimentación al reactor MABI-530)

Para la tercera línea de medición el procedimiento es similar a las anteriores líneas:

- Abrir la Válvula de bola VB-203A
- Abrir la Válvula de bola VB-203B
- Cerrar la válvula de bola VB-203C
- Abrir la Válvula de bola VB-203D
- Abrir la Válvula de bola VB-203E

- Cerrar la Válvula de globo VG-203

Una vez realizado estos pasos, desde el sistema de control activamos el botón de apertura/cierre PB-203 configurado en el mismo y seleccionamos la opción Abrir, inmediatamente la válvula de bloqueo XV-203 se abrirá y el flujo de alimentación hacia el reactor MABI-530 comenzará a fluir por esta línea de la misma forma como se describió para la primera línea de medición, los elementos que conforman a esta línea son el alineador de flujo FX-203, medidor de flujo tipo turbina FE-203, y la válvula de control de flujo FV-203, los elementos que conforman al lazo de control son el Transmisor Indicador de Flujo FIT-203, el Control Indicador de Flujo FIC-203 (configurado en el sistema de control) y la válvula de control.

4.4.4. Falla de los instrumentos

Es posible que durante el tiempo de experimentación se tenga una falla de los instrumentos que conforman los lazos de control de las líneas de medición, hablamos de los medidores de flujo y las válvulas de control ya sea por causas de desperfecto, golpe, sobre voltaje o error humano. Si las necesidades del experimento requieren que se tenga que seguir operando los reactores involucrados aun a pesar de perder alguno de los instrumentos del Sistema de medición de fluido biológico, el sistema posee la versatilidad de operar de manera parcialmente automatizado o completamente ciego (sin control desde el SCD). Para ello pueden presentarse tres casos:

4.4.4.1. Pérdida del medidor de flujo tipo turbina

En este caso alguna o todas las líneas de medición pueden presentar fallas en los elementos de medición FE-201, FE-202 o FE-203 ya sea en los Transmisores (si estos están integrados a los medidores), en las aspas de giro o en la electrónica del sensor. En tal caso se tendría la pérdida de la información acerca de cuanto flujo está pasando a través de la línea.

Para este tipo de caso la línea de medición la podemos operar de manera parcialmente automatizada, ello implica que el lazo de control en este caso será un

lazo abierto dado que no se dispone del elemento primario de medición. Para llevar a cabo este cambio primero se debe proceder a aislar el medidor de flujo dañado por medio del cierre de las válvulas de bola:

- VB-201A y VB-201B si se trata del medidor FE-201.
- VB-202A y VB-202B si se trata del medidor FE-202.
- VB-203A y VB-203B si se trata del medidor FE-203.

Con ello el medidor o medidores dañados se pueden desmontar de las líneas para ser sustituidos en el caso que se disponga de reemplazos o llevarlo a reparación. Posteriormente se debe abrir la válvula de bola correspondiente:

- VB-201C si se trata del medidor FE-201.
- VB-202C si se trata del medidor FE-202.
- VB-203C si se trata del medidor FE-203.

Con esta operación el flujo comenzará a pasar a través de la línea de baipás del medidor de flujo correspondiente. Después, desde el Sistema de Control, se deben ingresar de forma manual los valores de ajuste para el FIC correspondiente. Estos valores a ingresar son el porcentaje de apertura de la válvula de control de flujo FV por medio de las tablas de carrera de la válvula que también deberán estar configuradas en el sistema de control. Estas tablas arrojan un determinado flujo volumétrico para un cierto porcentaje de apertura de la válvula. Entonces el sistema de control mandará una señal hacia el actuador de la válvula de control de flujo FV para que aumente o reduzca el área de paso del fluido hasta alcanzar el porcentaje de apertura ingresado.

Si bien este tipo de operación no garantiza que la cantidad de flujo que atraviesa la línea o líneas de medición sea el requerido, nos permite seguir operando con un cierto grado de exactitud que no implique el paro completo del reactor en cuestión.

4.4.4.2. Pérdida de la válvula de control de flujo

Este tipo de casos se presenta cuando en las válvulas de control de flujo FV-201, FV-202 y FV-203 se presenta algún fallo que implique sacar de operación alguna de ellas ya sea por un sobre voltaje, sobrecarga de la válvula, un golpe externo o falla de los circuitos del actuador. Este caso es el menos severo de los que pudiera presentarse dado que si bien, la operación de la línea en cuestión también será por medio de un lazo abierto, el elemento primario de medición estará disponible (medidores de turbina) y enviando una señal continua hacia el sistema de control sobre la cantidad de flujo que atraviesa la línea.

Para este tipo de casos se deben poner en operación las válvulas de globo VG-201, VG-202 y VG-203 dependiendo de cuál fue la válvula de control que se haya perdido. Estas válvulas de globo tiene la función de regular la cantidad de flujo que atraviesa la línea y por lo cual cada vuelta de apertura que se le dé, el elemento de medición de flujo registrará el cambio en el flujo volumétrico hasta que este alcance el punto de ajuste original. El sistema seguirá operando como un lazo abierto con control hacia atrás.

Dependiendo de la válvula que se pierda se debe poner en operación la línea de baipás de cada válvula de control.

Si la válvula que se ha perdido es la FV-201:

- Cerrar la válvula VB-201D
- Cerrar la válvula VB-201E.
- Abrir la válvula VG-201.

La apertura de la válvula de globo VG-201 debe ser de manera lenta para que le dé tiempo al elemento de medición FE-201 registrar los cambios en la cantidad de flujo que atraviesa la línea, si en un momento dado empieza a pasar más flujo que el

determinado en el punto de ajuste, se debe proceder a cerrar lentamente la VG-201 hasta que el sistema se reestablezca y alcance el punto de ajuste.

De la misma forma debe procederse con las otras dos líneas de medición de flujo. Si la válvula que se ha perdido es la FV-202:

- Cerrar la válvula VB-202D
- Cerrar la válvula VB-202E.
- Abrir la válvula VG-202.

Y si la válvula que se ha perdido es la FV-203:

- Cerrar la válvula VB-203D
- Cerrar la válvula VB-203E.
- Abrir la válvula VG-203.

Dado que el lazo de control es de tipo abierto con el tiempo es probable que se verifiquen cambios y la cantidad de flujo volumétrico que atraviesa la línea de medición ya no sea la misma, por lo cual se debe monitorear de forma constante este valor ya sea desde el sistema de control o por el Transmisor Indicador de Flujo de la línea en cuestión y se deberá abrir o cerrar la válvula de globo correspondiente hasta ajustar el flujo de alimentación.

4.4.4.3. Pérdida del medidor de flujo y la válvula de control de flujo

El tercer caso se presenta cuando se tiene la pérdida del medidor de flujo y la válvula de control. Esta pérdida de los elementos sensores y de control debería ser motivo suficiente para sacar de operación el reactor involucrado, pero si ello no es posible, todavía se puede llevar a cabo la alimentación de fluido a los reactores pero ahora sin ningún control ni monitoreo de variables.

El tipo de operación en este caso será muy similar a la presentada en el primer caso mencionado anteriormente. El lazo de control en este caso no existirá y la operación

será totalmente manual, para ello se tienen que poner en operación las dos líneas de bypass de cada línea de medición y aislar los elementos de medición y válvula de control del sistema.

La secuencia a seguir para el aislamiento de las líneas de medición involucradas es el mostrado a continuación.

Fallo en la primera línea de medición:

- Abrir la válvula VB-201C.
- Cerrar la válvula VB-201A.
- Cerrar la válvula VB-201B.
- Cerrar la válvula VB-201D.
- Cerrar la válvula VB-201E.
- Abrir la válvula VG-201.

Con esto, tanto el elemento de medición FE-201 como la válvula FV-201 han sido aisladas del proceso y pueden ser desmontados para ser sustituidos o reparados. Para la apertura de la válvula de globo VG-201 se deben consultar los valores del Coeficiente de la Válvula (en adelante C_v) para establecer el porcentaje de apertura de la válvula, dependiendo del C_v requerido para la operación de la línea de medición será el porcentaje de apertura de la válvula (cantidad de vueltas del vástago). El C_v requerido en este caso será el determinado por la cantidad de flujo demandada para la operación del reactor MABI-510.

Para las otras líneas de medición se seguirán procedimientos iguales.

Fallo en la segunda línea de medición:

- Abrir la válvula VB-202C.
- Cerrar la válvula VB-202A.

- Cerrar la válvula VB-202B.
- Cerrar la válvula VB-202D.
- Cerrar la válvula VB-202E.
- Abrir la válvula VG-202.

Fallo en la tercera línea de medición:

- Abrir la válvula VB-203C.
- Cerrar la válvula VB-203A.
- Cerrar la válvula VB-203B.
- Cerrar la válvula VB-203D.
- Cerrar la válvula VB-203E.
- Abrir la válvula VG-203.

Es posible que también se de una combinación de estos tipos de fallas en las líneas y unas tengan que operar con lazo abierto o de forma manual, si bien la probabilidad de que se presenten este tipos de casos es muy remota, el sistema está diseñado para tener flexibilidad operativa y no parar el proceso cuando las condiciones no lo permitan, al final, será el usuario quién decidirá si se puede operar con estas opciones.

4.5. SISTEMA DE ALMACENAMIENTO DE OXÍGENO (VER DTI-300)

El sistema de almacenamiento de oxígeno es un Equipo Paquete suministrado por un proveedor, el cual consiste principalmente en un Tanque de almacenamiento de oxígeno TV-300 y en algunos casos, accesorios requeridos para la regulación de la salida del oxígeno como pueden ser:

- Indicador de Presión PI-300A.
- Válvula Autorregulada de Presión PCV-300.
- Indicador de Presión PI-300B.
- Válvula de bola VB-300A.
- Válvula de bola VB-300B.

Este paquete está representado en el DTI-300 por todos los elementos dentro de la línea punteada y que tiene la etiqueta PAQUETE DE OXÍGENO. En todo caso estos instrumentos son de indicación local y ya sea que los traiga el paquete o no, se ignorarán y desmantelarán en el caso que se pueda, sino, simplemente se abrirán las válvulas a su máxima capacidad puesto que la regulación de presión se llevará a cabo en el Sistema de Regulación que posee la planta, el cual está completamente automatizado y se tiene un monitoreo continuo de las variables en el Sistema de Control, lo cual lo hace más preciso y seguro.

La función de este sistema es proveer un almacenamiento confiable y seguro del oxígeno requerido para llevar a cabo la operación de los reactores al ser este elemento esencial en el desarrollo celular. La ubicación de este paquete (en específico el tanque) debe ser en un lugar donde no cause estorbos en las operaciones de mantenimiento, limpieza e inspección de la planta, así mismo, debe mantenerse alejado de toda fuente de calor e ignición al ser un detonante de fuego y estar almacenado a alta presión.

El paquete debe disponer de una conexión hacia el Sistema de Filtración de Oxígeno ubicado aguas abajo.

4.6. SISTEMA DE FILTRACIÓN DE OXÍGENO (VER DTI-300)

Los elementos que conforman este sistema son:

- Filtro de esterilización FL-301
- Filtro de esterilización FL-302
- Válvula de bloqueo XV-301
- Válvula de bloqueo XV-302
- Transmisor Indicador de Presión Diferencial PDIT-300

La función y operación de este sistema es el mismo que el empleado en la filtración de líquido. Este sistema se encarga de eliminar cualquier contaminante físico que se encuentre en la corriente de oxígeno. Este sistema consiste en un par de filtros

con un tamaño de poro que permite retener estos elementos. De esta forma, la corriente de oxígeno al pasar a través de estos filtros se esteriliza lo cual le permite tener la calidad requerida para ser alimentada a los biorreactores y evitar la contaminación de las células soportadas en los andamios.

El sistema consta de dos filtros con un arreglo de instalación en paralelo donde sólo uno operará a la vez y el otro se mantendrá en reserva para cuando el primero salga de operación por cuestiones de mantenimiento y/o limpieza. Este sistema se encuentra localizado inmediatamente después del sistema de almacenamiento de oxígeno.

Como filosofía se tiene contemplado que el filtro FL-301 se mantenga en operación y el filtro FL-302 se encuentre en reserva, cada uno posee un juego de válvulas de bloqueo para poder ser aislados del proceso cuando sean intervenidos.

Para poner en operación el Sistema de Filtración de Oxígeno, deben seguirse los siguientes pasos de forma manual:

- Abrir la válvula de bola VB-301A
- Abrir la válvula de bola VB-301B
- Abrir la válvula de bola VB-302A
- Abrir la válvula de bola VB-302B

Después de haber realizado estas acciones, desde el sistema de control (se procede a activar el botón de apertura/cierre PB-302 configurado en el mismo y se selecciona la opción Cerrar. Inmediatamente el sistema de control enviará una señal a la válvula de bloqueo XV-302 cuyo actuador eléctrico llevará la posición de la válvula a un cierre en el caso de que se encontrase abierta.

Una vez que se encuentre cerrada la válvula de bloqueo XV-302, se procede a la apertura de la válvula de bloqueo XV-301, para ello se debe activar el botón de apertura/cierre PB-301 que está configurado en el SCD y se selecciona la opción

Abrir. Después de haber efectuado esta acción, el sistema de control enviará una señal a la válvula de bloqueo XV-301 cuyo actuador eléctrico llevará la válvula a la posición Abierta.

Con estas acciones el oxígeno procedente del Sistema de Almacenamiento de Oxígeno empezará a fluir a través del filtro FL-301 el cual eliminará de manera continua todos los contaminantes físicos que se encuentren en la alimentación por medio del elemento de filtración, todos estos agentes se irán depositando en el filtro. Para evitar que el oxígeno que atraviesa al filtro FL-301 se dirija hacia el filtro FL-302, se disponen de un juego de válvulas check a la salida de los filtros, la VC-301 a la salida del FL-301 y la VC-302 a la salida del FL-302, estas válvulas evitarán el retorno del oxígeno cuando uno de los filtros esté en operación y el otro en reserva.

Conforme pase el tiempo, el filtro en operación FL-301 comenzará a obstruirse por acumulación de agentes físicos como partículas en suspensión atrapados en los poros del filtro. Con el tiempo los agentes atrapados en los poros irán generando una obstrucción a través del filtro FL-301, lo cual se verá reflejado en una cada vez mayor caída de presión en la línea de salida del equipo, lo cual conllevará a que pasé menos oxígeno de alimentación a través del filtro y por ende, menos flujo de oxígeno a los biorreactores.

Para evitar este problema se dispone de un Transmisor Indicador de Presión Diferencial PDIT-300 con tomas a la entrada y salida del Sistema de filtración de oxígeno. Este instrumento medirá de forma continua la caída de presión en el sistema de filtración. Cuando recién se ponga en operación el filtro FL-301 el PDIT-300 registrará bajos valores de caída de presión, conforme pase el tiempo y se vaya presentando el taponamiento del filtro, el PDIT-300 comenzará a registrar altos valores de caída de presión en el equipo.

Cuando la caída de presión alcance un valor de ajuste previamente configurado, el instrumento emitirá una alarma por alta caída de presión (PDAH-300) visible en el

sistema de control (SCD) para la toma de acciones (sacar de operación el filtro). Si no se realiza una toma de acciones y la caída de presión se sigue incrementando, el PDIT enviará una señal por muy alta caída de presión (PDSHH-300) hacia el sistema de control donde el Controlador Indicador de Presión Diferencial PDIC-300 (configurado en el SCD) enviará una señal hacia la válvula de bloqueo XV-302 cuyo actuador llevará la válvula a la posición Abierta, puesto que las válvula de bola VB-302A y VB-302B se encuentran abiertas, el oxígeno comenzará a fluir a través del filtro FL-302. Después, el sistema de control enviará otra señal pero hacia la válvula de bloqueo XV-301, donde el actuador eléctrico llevará la válvula a la posición Cerrada, con esto, el filtro FL-301 será aislado del proceso y puede ser intervenido para una operación de limpieza (se disponen válvulas de drene en la parte inferior de los equipos) o recambio del filtro.

Si antes de que la caída de presión alcance el valor de ajuste PDSHH se decide sacar de operación el FL-301 y poner en operación el filtro FL-302, se debe activar el botón de apertura/cierre PB-302 configurado en el SCD y seleccionar la opción Abrir, con esta acción la válvula XV-302 se abrirá y el oxígeno comenzará a fluir por el filtro FL-302. Después se debe activar el botón de apertura/cierre PB-301 configurado en el sistema de control y seleccionar la opción Cerrar, inmediatamente el SCD enviará una señal de cierre a la válvula XV-301 aislando de esta forma al filtro FL-301 del proceso.

Después de pasar por el filtro, el oxígeno se dirige hacia el Sistema de Regulación de Oxígeno.

4.7. SISTEMA DE REGULACIÓN DE OXÍGENO (VER DTI-302)

Los elementos que conforman este sistema son:

- Válvula de control de presión PV-301.
- Válvula de control de presión PV-302.
- Válvula autorregulada de presión PCV-301.

- Válvula de alivio de presión PSV-301.
- Válvula de bloqueo XV-303.
- Transmisor Indicador de Presión PIT-301.
- Transmisor Indicador de Presión PIT-302
- Transmisor Indicador de Presión Diferencial PDIT-301.

La función de este sistema es disminuir la presión del oxígeno del tanque de almacenamiento, para posteriormente ser medido y alimentado a los biorreactores. Puesto que el oxígeno se almacena a alta presión, es necesario disminuir la presión hasta los valores de operación normal de los biorreactores de tal forma que no cause problemas de presurización no controlada de los mismos, e interfiera con las entradas de alimentación de los otros componentes (DTI-200).

Como la presión de descarga de las bombas es mucho menor a la presión de almacenamiento del oxígeno, el alimentar oxígeno a alta presión a los biorreactores tendría como consecuencia una contrapresión en las líneas de alimentación de fluido biológico, lo cual llevaría a una recirculación total del líquido hacia el tanque de almacenamiento TV-100, y con ello la suspensión de alimentación a las células soportadas en los andamios. Es por ello que se hace necesario llevar a cabo un proceso de abatimiento de la presión del oxígeno tal, que sea posible alimentarlo a los biorreactores sin que cause problemas de contrapresión en las líneas que trabajan a una presión menor.

Como la elevada presión de almacenamiento de los gases son los procesos más peligrosos de esta planta, el Sistema de regulación de oxígeno cuenta con varios dispositivos que nos garantizan una operación segura y confiable de estos sistemas. Si bien la totalidad de estos dispositivos de seguridad se encuentran vinculados al sistema de control y no existe un sistema de paro por emergencia, todos ellos son lazos de control y dispositivos independientes entre sí, que responderán de manera oportuna cuando el proceso sufra perturbaciones que alteren las condiciones normales de operación (ver numeral 3.4.1 del capítulo 3).

Como bien es sabido, la reducción de la presión de los gases conlleva un fenómeno de enfriamiento y si los gases contienen humedad suspendida esta causará un congelamiento y formación de hidratos en las válvulas que regulan la presión lo cual conlleva a su posterior taponamiento, es por ello que el oxígeno en almacenamiento debe ser totalmente seco.

Para poner en operación este Sistema se debe verificar que las siguientes válvulas de bola se encuentren en posición abierta:

- VB-303
- VB-303A
- VB-303B
- VB-304
- VB-305
- VB-306
- VB-307

Así mismo, las siguientes válvulas de bola deben encontrarse en posición cerrada:

- VB-303C
- VB-303D

Una vez realizadas estas operaciones, se debe seleccionar el botón de apertura/cierre PB-303 configurado en el sistema de control y seleccionar la opción Abrir, inmediatamente el actuador eléctrico de la válvula de bloqueo XV-303 recibirá una señal procedente del sistema de control que le ordenará llevar a la válvula a una posición abierta. En ese momento el oxígeno a alta presión comenzará a fluir por la línea hasta llegar a la Válvula de Control de Presión PV-301.

La PV-301 es una válvula tipo globo con un actuador eléctrico de control modulante, ideal para llevar a cabo operaciones de control de presión. Esta válvula recibirá una señal del Sistema de Control desde el momento en que se accione el botón de

apertura/cierre PB-303 y procederá a abrirse hasta una posición predeterminada para dejar pasar el flujo de oxígeno.

Durante el paso del oxígeno por la válvula, este sufre una caída de presión e incrementa su velocidad hasta llegar al Transmisor Indicador de Presión PIT-301, este instrumento tiene la función de sensor de forma continua la presión a la salida de la PV-301, si la presión de salida es diferente a la presión de ajuste del sistema, el PIT-301 enviará una señal al Controlador Indicador de Presión PIC-301 configurado en el sistema de control. El PIC-301 a su vez enviará una señal al actuador de la PV-301 para que modifique la posición de la válvula, si la presión de descarga es mayor a la presión de ajuste, la válvula procederá a cerrarse, si por el contrario, la presión de descarga es menor a este valor, la PV-301 abrirá hasta que el sistema alcance el punto de ajuste, tanto la PV-301, el PIT-301 y la PIC-301 forman un lazo de control cerrado que mantiene regulada la presión de alimentación de oxígeno a los biorreactores.

Si por algún motivo la línea de descarga de la PV-301 comienza a incrementar su presión de operación hasta salirse del punto de ajuste y el lazo de control no provee una respuesta inmediata o suficiente, el sistema dispone de un segundo transmisor de presión, el PIT-302 el cual enviará una señal continua al sistema de control, de la presión de operación de la línea, esta señal es procesada por el PIC-302. Cuando la presión de operación de la línea es mayor al máximo valor de operación del sistema, el PIC-302 emitirá una alarma por alta presión (visible en la interfaz humano-máquina como PAH-302) y enviará una señal de apertura a la válvula de control de presión PV-302, esta es una válvula tipo mariposa con un actuador eléctrico de operación modulante. La válvula inmediatamente comenzará a abrir para que parte de la alimentación de oxígeno fluya a través de esta línea, esta operación aliviará el exceso de presión que se presente en el sistema. En el momento que la presión de la línea principal se reestablezca y el PIT-302 registre el nuevo valor, el PIC-302 le ordenará a la PV-302 que comience a cerrar hasta que

se vuelva a presentar una sobrepresión en la línea. La descarga de esta válvula se manda al Sistema de venteos de la planta (Ver DTI-610).

Si por el contrario, ante un evento de sobrepresión la PV-302 no abre, se encuentre fuera de operación o sea insuficiente, cuando la presión alcance un incremento del 10% del valor de ajuste, entonces entrará en operación la Válvula de Alivio de Presión PSV-301. Este dispositivo abrirá un disco que permitirá aliviar el exceso de presión canalizando una parte del flujo de oxígeno hacia el Sistema de venteos, la PSV-301 deberá estar calibrada para abrirse cuando el valor de la presión de operación sea un 10% mayor a la presión de ajuste.

Es importante hacer ver que tanto la PV-302 como la PSV-301 pueden requerir en algún momento ser sacadas de operación ya sea por mantenimiento, calibración, reparación o sustitución con la totalidad de la planta en operación, ello es posible realizarlo siempre y cuando sea un dispositivo a la vez, es decir, no pueden salir de operación al mismo tiempo ambos dispositivos de protección.

Finalmente el Sistema de regulación de oxígeno dispone de un tercer dispositivo de protección, se trata del Transmisor Indicador de Presión Diferencial PDIT-301. Este instrumento tiene la función de sensor de manera continua la caída de presión que genera la PV-301, cuando el sistema comienza a presurizarse, el valor de la caída de presión que registre el PDIT-301 será cada vez más bajo puesto que la presión de descarga de la PV-301 es cada vez mayor hasta el punto en que iguale a la presión de entrada, si se da el caso de que la PV-301, PV-302 y PSV-301 no puedan llevar el proceso a su estado normal de operación en un evento de sobrepresión, entonces una vez que el PDIT-301 alcanza un valor asignado de presión diferencial, el instrumento enviará una señal al Controlador Indicador de Presión Diferencial (PDIC-301) configurado en el sistema de control, este controlador emitirá una alarma en la interfaz humano-máquina (PDAL-301) y enviará una señal de cierre (PDSL-301) a la válvula de bloqueo XV-303 la cual cortará el flujo de alimentación de oxígeno al sistema de regulación.

4.7.1. Falla de la PV-301

Es posible que durante el tiempo de experimentación la válvula de control PV-301 sufra un desperfecto que la haga salir de operación y los biorreactores demanden alimentación de oxígeno, en tal caso, sino es posible interrumpir el flujo y la PV-301 tiene que salir de operación, el sistema de regulación cuenta con una alternativa para operar con un lazo de control abierto, nos referimos a la puesta en operación de la Válvula Auto-reguladora de Presión PCV-301.

La PCV-301 consiste en una válvula controlada por un diafragma el cual es calibrado antes de su instalación en la línea, este diafragma es operado por un resorte y un tornillo de ajuste el cual determina la presión de descarga de la válvula. De acuerdo a la calibración de la PCV-301, la apertura de la misma debe arrojar la misma presión de descarga de la operación normal y debe ser instalada en esa posición.

La PCV-301 se encuentra instalada sobre la línea de baipás de la PV-301, entre las válvulas de bola VB-303C y VB-303D las cuales deben encontrarse en posición cerrada para una operación normal. Para poner en operación esta línea de baipás una vez que la PV-301 debe salir de operación, debe seguirse el siguiente procedimiento:

- Cerrar la válvula VB-303A.
- Cerrar la válvula VB-303B.
- Abrir la válvula VB-303D.
- Abrir la válvula VB-303C.

Después de esta operación la PV-301 puede ser desmontada para ser sustituida y el oxígeno fluirá a través de la línea de baipás, en el momento que el oxígeno a alta presión atraviese la PCV-301 este empujará el vástago de la válvula hasta perder energía potencial que se verá reflejada en una disminución de la presión, después, el flujo de oxígeno se integrará a la línea principal donde el PIT-301 registrará el

valor de la presión, si la presión de descarga de la PCV-301 es mayor o menor a la presión normal de operación, se deberá igualar la presión de descarga por medio del tornillo de ajuste de la PCV-301 hasta que se alcance el valor deseado, siempre verificando el valor que arroje el PIT-301.

Como se puede observar, este tipo de operación es un lazo abierto y con el tiempo la presión de descarga de la PCV-301 puede modificarse, es por ello que debe monitorearse constantemente el sistema para cuando este se salga de las condiciones de operación, y modificar la posición del tornillo de ajuste de la PCV-301 para retornar el proceso a la condición ideal. A pesar de la naturaleza del lazo abierto que se genera con este tipo de operación, los dispositivos de seguridad PV-301, PSV-301 y PDIT-301 seguirán funcionando de manera normal sin que se vean afectados porque la PV-301 salga de operación.

Después de esta etapa, el flujo de oxígeno se dirige hacia los peines de medición del Sistema de medición de oxígeno ubicado aguas abajo del sistema de regulación.

4.8. SISTEMA DE MEDICIÓN DE OXÍGENO (VER DTI-305)

Los elementos que conforman este sistema son:

- Medidor de flujo térmico FE-310.
- Medidor de flujo térmico FE-320.
- Medidor de flujo térmico FE-330.
- Transmisor Indicador de Flujo FIT-310.
- Transmisor Indicador de Flujo FIT-320.
- Transmisor Indicador de Flujo FIT-330.
- Válvula de Control de Flujo FV-310.
- Válvula de Control de Flujo FV-320.
- Válvula de Control de Flujo FV-330.
- Válvula de Bloqueo XV-310.
- Válvula de Bloqueo XV-320.

- Válvula de Bloqueo XV-330.

La función de este sistema es contabilizar la cantidad total de oxígeno que es alimento a cada biorreactor, tiene una función, estructura y filosofía semejante al Sistema de medición de fluido biológico. Estas líneas de medición de oxígeno consisten en medidores de flujo térmico, los cuales son ideales para la medición de gases. El flujo medido en este sistema es canalizado hacia las líneas de inyección de oxígeno de cada biorreactor y un corte en la alimentación de oxígeno de cada línea de medición supone una suspensión en la alimentación general de oxígeno a cada biorreactor.

Este sistema podrá funcionar de manera completa o por secciones, puesto que depende de la cantidad de reactores que entren en operación, es posible que funcionen a la vez una, dos o las tres líneas de medición de oxígeno. Para poner en operación las líneas de medición primero se deben seguir los procedimientos a continuación listados.

4.8.1. Primera línea de medición (alimentación a las líneas de inyección del reactor MABI-510)

La primera línea de medición sirve para poner en operación el reactor MABI-510 en lo que respecta a la alimentación de oxígeno, para ello se procede como sigue:

- Abrir la Válvula de bola VB-310A
- Abrir la Válvula de bola VB-310B
- Cerrar la válvula de bola VB-310C
- Abrir la Válvula de bola VB-310D
- Abrir la Válvula de bola VB-310E
- Cerrar la Válvula de globo VG-310

Después, desde el sistema de control se selecciona el botón de apertura / cierre PB-310 el cual mandará una señal al actuador eléctrico de la válvula de bloqueo

XV-310 la cual abrirá dicha válvula permitiendo el paso del oxígeno hacia el medidor de flujo.

Inmediatamente el oxígeno pasará a través del medidor de flujo térmico FE-310. El funcionamiento del FE-310 consiste en la medición de flujo másico por medio de un intercambio de calor en la corriente de oxígeno por medio de dos sensores de temperatura. Estas mediciones son registradas y enviadas a un Transmisor Indicador de Flujo FIT-310 el cual procesa la señal y la envía al Control Indicador de Flujo (FIC-310) configurado en el sistema de control.

El FIC-310 es configurado por el operador, el cual ingresará los valores de ajuste respecto a la cantidad de oxígeno que debe pasar por el medidor, este control realizará los cálculos necesarios para que el oxígeno que pasa por el FE-310 se encuentre en el valor de ajuste, para ello mandará una señal a la válvula de control de flujo FV-310 para que abra o estrangule el flujo hasta que el FE-310 registre el valor de ajuste para el flujo. La FV-310 consiste en un actuador eléctrico de control modulante montado sobre una válvula tipo mariposa. El lazo de control en este caso consiste en un control hacia atrás, puesto que se tomará un tiempo entre que la válvula FV-310 abra o cierre y que el medidor FE-310 registre este cambio hasta llegar al valor de ajuste del flujo.

Una vez realizado este control, la primera línea de medición ya tiene controlada y medida, la cantidad de oxígeno de alimentación que ingresará a las líneas de alimentación de oxígeno del primer biorreactor, el reactor MABI-510, ubicado inmediatamente aguas abajo del Sistema de medición de oxígeno a reactores.

De la misma manera debe de seguirse para poner en operación las otras dos líneas de medición en el caso de que los otros dos reactores MABI-520 y MABI-530 entren en operación.

4.8.2. Segunda línea de medición (alimentación a las líneas de inyección del reactor MABI-520)

- Abrir la Válvula de bola VB-320A
- Abrir la Válvula de bola VB-320B
- Cerrar la válvula de bola VB-320C
- Abrir la Válvula de bola VB-320D
- Abrir la Válvula de bola VB-320E
- Cerrar la Válvula de globo VG-320

Después se debe seleccionar el botón de apertura / cierre PB-320 y seleccionar la opción Abrir desde el sistema de control, esto hará que la válvula de bloqueo XV-320 se abra y permita el paso del flujo de oxígeno a través del medidor de flujo térmico FE-320 y válvula de control de flujo FV-320. La medición de la alimentación de oxígeno al reactor MABI-520 se llevará a cabo por medio del lazo de control conformado por el Transmisor Indicador de Flujo FIT-320, Control Indicador de Flujo FIC-320 (configurado en el sistema de control) y la válvula FV-320 de la misma forma que en la primera línea de medición.

4.8.3. Tercera línea de medición (alimentación a las líneas de inyección del reactor MABI-530)

- Abrir la Válvula de bola VB-330A
- Abrir la Válvula de bola VB-330B
- Cerrar la válvula de bola VB-330C
- Abrir la Válvula de bola VB-330D
- Abrir la Válvula de bola VB-330E
- Cerrar la Válvula de globo VG-330

Una vez realizado estos pasos, desde el sistema de control activamos el botón de apertura / cierre PB-330 configurado en el mismo y seleccionamos la opción Abrir, inmediatamente la válvula de bloqueo XV-330 se abrirá y el flujo de alimentación de oxígeno hacia el reactor MABI-530 comenzará a fluir por esta línea, de la misma forma como se describió para la primera línea de medición, los elementos que

conforman a esta línea son el medidor de flujo térmico FE-330, y la válvula de control de flujo FV-330, los elementos que conforman al lazo de control son el Transmisor Indicador de Flujo FIT-330, el Control Indicador de Flujo FIC-330 (configurado en el sistema de control) y la válvula de control.

4.8.4. Falla de los instrumentos

De la misma forma que en el Sistema de medición de fluido biológico, es posible que durante el tiempo de experimentación se tenga una falla de los instrumentos que conforman los lazos de control de las líneas de medición, hablamos de los medidores de flujo y las válvulas de control ya sea por causas de desperfecto, golpe, sobre voltaje o error humano.

Pero a diferencia del Sistema de medición de fluido biológico, aguas abajo del Sistema de medición de oxígeno, se encuentra el Sistema de medición de oxígeno a reactores los cuales también cuantifican la cantidad de oxígeno inyectado a cada plato del biorreactor en cuestión, es por ello que a pesar del fallo de los instrumentos de este sistema, tenemos de respaldo los instrumentos del sistema de medición ubicado aguas abajo (Ver DTI-310, DIT-320 y DTI-330). Es decir, podemos emplear los mecanismos manuales de la misma forma que en el Sistema de medición de fluido biológico, o al final, podemos prescindir de este sistema de medición de oxígeno y llevar a cabo la cuantificación con los medidores de las líneas de inyección a cada biorreactor, la decisión final la tomará el operador.

Sin embargo, si también se tienen fallas en las líneas de inyección individuales, entonces, es posible que se deban de considerar los siguientes casos para no interrumpir la alimentación de oxígeno a los biorreactores. Para ello el sistema posee la versatilidad de operar de manera parcialmente automatizado o completamente ciego (sin control desde el SCD). Para ello puede presentarse tres casos:

4.8.4.1. Pérdida del medidor de flujo térmico

En este caso alguna o todas las líneas de medición pueden presentar fallas en los elementos de medición FE-310, FE-320 o FE-330 ya sea en los transmisores (si estos están integrados a los medidores), en los sensores de temperatura o en la electrónica del sensor. En tal caso se tendría la pérdida de la información acerca de cuanto flujo está pasando a través de la línea.

Para este tipo de casos, la línea de medición la podemos operar de manera parcialmente automatizada, ello implica que el lazo de control en este caso será un lazo abierto dado que no se dispone del elemento primario de medición. Para llevar a cabo este cambio primero se debe proceder a aislar el medidor de flujo dañado por medio del cierre de las válvulas de bola:

- VB-310A y VB-310B si se trata del medidor FE-310.
- VB-320A y VB-320B si se trata del medidor FE-320.
- VB-330A y VB-330B si se trata del medidor FE-330.

Con ello el medidor o medidores dañados se pueden desmontar de las líneas para ser sustituidos en el caso que se disponga de reemplazos o llevarlo a reparación.

Posteriormente se debe abrir la válvula de bola correspondiente:

- VB-310C si se trata del medidor FE-310.
- VB-320C si se trata del medidor FE-320.
- VB-330C si se trata del medidor FE-330.

Con esta operación el flujo comenzará a pasar a través de la línea de baipás del medidor de flujo correspondiente. Después, desde el sistema de control, se deben ingresar de forma manual los valores de ajuste para el FIC correspondiente. Estos valores a ingresar son el porcentaje de apertura de la válvula de control de flujo FV por medio de las tablas de carrera de la válvula que también deberán estar configuradas en el sistema de control. Estas tablas arrojan un determinado flujo volumétrico para un cierto porcentaje de apertura de la válvula. Entonces, el sistema

de control mandará una señal hacia el actuador de la válvula de control de flujo FV para que aumente o reduzca el área de paso del fluido hasta alcanzar el porcentaje de apertura ingresado.

Si bien este tipo de operación no garantiza que la cantidad de flujo que atraviesa la línea o líneas de medición sea el requerido, nos permite seguir operando con un cierto grado de exactitud que no implique el paro completo del reactor en cuestión.

4.8.4.2. Pérdida de la válvula de control de flujo

Este tipo de casos se presenta cuando en las válvulas de control de flujo FV-310, FV-320 y FV-330 se presenta algún fallo que implique sacar de operación alguna de ellas, ya sea por un sobre voltaje, sobrecarga de la válvula, un golpe externo o falla de los circuitos del actuador. Este caso es el menos severo de los que pudiera presentarse en todo el sistema de oxígeno, dado que si bien, la operación de la línea en cuestión también será por medio de un lazo abierto, el elemento primario de medición estará disponible (medidores térmicos) y enviando una señal continua hacia el sistema de control sobre la cantidad de oxígeno que atraviesa la línea.

Para este tipo de casos se deben poner en operación las válvulas de globo VG-310, VG-320 y VG-330 dependiendo de cuál fue la válvula de control que se haya perdido. Estas válvulas de globo tiene la función de regular la cantidad de oxígeno que atraviesa la línea y por lo cual, por cada vuelta de apertura que se le dé, el elemento de medición de flujo registrará el cambio en el flujo másico hasta que este alcance el punto de ajuste original. El sistema seguirá operando como un lazo abierto con control hacia atrás.

Dependiendo de la válvula que se pierda se debe poner en operación la línea de baipás de cada válvula de control.

Si la válvula que se ha perdido es la FV-310:

- Cerrar la válvula VB-310D
- Cerrar la válvula VB-310E.
- Abrir la válvula VG-310.

La apertura de la válvula de globo VG-310 debe ser de manera lenta para que le dé tiempo al elemento de medición FE-310 registrar los cambios en la cantidad de oxígeno que atraviesa la línea, si en un momento dado empieza a pasar más oxígeno que el determinado en el punto de ajuste, se debe proceder a cerrar lentamente la VG-310 hasta que el sistema se reestablezca y alcance el punto de ajuste.

De la misma forma debe procederse con las otras dos líneas de medición de oxígeno.

Si la válvula que se ha perdido es la FV-320:

- Cerrar la válvula VB-320D
- Cerrar la válvula VB-320E.
- Abrir la válvula VG-320.

Y si la válvula que se ha perdido es la FV-330:

- Cerrar la válvula VB-330D
- Cerrar la válvula VB-330E.
- Abrir la válvula VG-330.

Dado que el lazo de control es de tipo abierto con el tiempo es probable que se verifiquen cambios y la cantidad de oxígeno que atraviesa la línea de medición ya no sea la misma, por lo cual se debe monitorear de forma constante este valor ya sea desde el sistema de control o por el Transmisor Indicador de Flujo de la línea en cuestión y se deberá abrir o cerrar la válvula de globo correspondiente hasta ajustar el flujo de alimentación.

4.8.4.3. Pérdida del medidor de flujo y la válvula de control de flujo

El tercer caso se presenta cuando se tiene la pérdida del medidor de flujo y la válvula de control. Esta pérdida de los elementos sensores y de control debería ser motivo suficiente para sacar de operación el reactor involucrado o al menos, dejar de alimentarle oxígeno, pero si ello no es posible, todavía se puede llevar a cabo la alimentación de oxígeno a los reactores pero ahora sin ningún control ni monitoreo de variables.

El tipo de operación en este caso será muy similar al presentado en el primer caso mencionado anteriormente. El lazo de control en este caso no existirá y la operación será totalmente manual, para ello se tienen que poner en operación las dos líneas de baipás de cada línea de medición y aislar los elementos de medición y válvula de control del sistema.

La secuencia a seguir para el aislamiento de las líneas de medición involucradas es el mostrado a continuación.

Fallo en la primera línea de medición:

- Abrir la válvula VB-310C.
- Cerrar la válvula VB-310A.
- Cerrar la válvula VB-310B.
- Cerrar la válvula VB-310D.
- Cerrar la válvula VB-310E.
- Abrir la válvula VG-310.

Con esto, tanto el elemento de medición FE-310 como la válvula FV-310 han sido aislados del sistema y pueden ser desmontados para ser sustituidos o reparados. Para la apertura de la válvula de globo VG-310 se deben consultar los valores del Coeficiente de la Válvula (Cv) para establecer el porcentaje de apertura de la válvula, dependiendo del Cv requerido para la operación de la línea de medición

será el porcentaje de apertura de la válvula (cantidad de vueltas del vástago). El Cv requerido en este caso será el determinado por la cantidad de oxígeno demandada para la operación del reactor MABI-510.

Para las otras líneas de medición se seguirán procedimientos iguales.

Fallo en la segunda línea de medición:

- Abrir la válvula VB-320C.
- Cerrar la válvula VB-320A.
- Cerrar la válvula VB-320B.
- Cerrar la válvula VB-320D.
- Cerrar la válvula VB-320E.
- Abrir la válvula VG-320.

Fallo en la tercera línea de medición:

- Abrir la válvula VB-330C.
- Cerrar la válvula VB-330A.
- Cerrar la válvula VB-330B.
- Cerrar la válvula VB-330D.
- Cerrar la válvula VB-330E.
- Abrir la válvula VG-330.

Es posible que también se de una combinación de estos tipos de fallas en las líneas y unas tengan que operar con lazo abierto o de forma manual, si bien la probabilidad de que se presenten este tipos de casos es muy remota, el sistema está diseñado para tener flexibilidad operativa y no parar el proceso cuando las condiciones no lo permitan, al final, será el usuario quién decidirá si se puede operar con estas opciones.

4.9. SISTEMA DE MEDICIÓN DE OXÍGENO A REACTORES (VER DTI-310, DTI-320 Y DTI-330)

La función de estos sistemas es controlar y medir la cantidad de oxígeno que se inyecta a cada plato de los biorreactores.

Puesto que uno de los requerimientos del proceso de estudio de los cultivos es generar un gradiente en la concentración de oxígeno, estas líneas de inyección se encargarán de que cada uno de los platos reciba una alimentación diferente de oxígeno y mayor, en orden creciente, dentro de cada biorreactor y de esta forma, generar otras variables que influyan en el crecimiento de las células.

El principio de operación de los medidores de este sistema es igual al de los medidores térmicos del Sistema de medición de oxígeno (DTI-305) así como las opciones de operación en caso de falla de los instrumentos. El sistema consta de cinco líneas de medición de flujo por cada biorreactor y cada una alimenta a un plato diferente dentro del biorreactor en cuestión. La diferencia de este sistema respecto al precedente, es que el cierre de una válvula de bloqueo de alguna línea de medición no interrumpe la alimentación general de oxígeno a un biorreactor.

Para determinar la cantidad de oxígeno que será alimentado a cada uno de los biorreactores se puede proceder de dos formas. Primero, establecer la cantidad de oxígeno total que deberá ser alimentado al biorreactor, este valor se configurará en el elemento de medición FE-310 (para el biorreactor MABI-510), FE-320 (biorreactor MABI-520) o FE-330 (biorreactor MABI-530) y de ahí determinar qué cantidades se distribuirán a cada plato en el biorreactor. La segunda es establecer la cantidad de oxígeno que se alimentará a cada plato y la suma total de cada plato determinará la cantidad total de oxígeno que los medidores de flujo FE-310, FE-320 y FE-330 permitirán pasar.

Independientemente del camino que se elija, el cierre programado de una línea de medición no debe afectar las mediciones individuales de los demás medidores

asociados a cada biorreactor, la línea principal de medición de cada biorreactor deberá ajustar los nuevos valores de flujo debido al cierre de estas líneas.

El orden creciente de alimentación a cada plato de un biorreactor es como sigue: el plato 1 localizado en la parte inferior recibe la menor alimentación, el plato 5 ubicado en la parte superior recibe la mayor alimentación de oxígeno en todo el biorreactor, los platos 2, 3 y 4 reciben alimentación en orden creciente (Ver DTI-510 / 520 / 530).

4.9.1. Fallo de los instrumentos

En el caso de que llegasen a presentarse fallas en los instrumentos ya sea de medición y/o control, díganse transmisores, válvulas o elementos de medición en alguna o varias líneas de inyección y no se recomiende o pueda parar la línea en cuestión, las líneas podrán operar por medio de lazos abiertos o de forma completamente manual en la misma forma que las opciones presentadas para el Sistema de medición de oxígeno (DTI-305), primero aislando el instrumento que ha fallado, del proceso y luego, se procediendo a poner en función el elemento de respaldo manual.

4.10. LÍNEAS DE MEDICIÓN DEL REACTOR MABI-510 (VER DTI-310)

La función de este sistema es medir y distribuir la cantidad de oxígeno que será inyectado a cada uno de los cinco platos de andamios que constituyen el biorreactor MABI-510. Puesto que en el Sistema de medición de oxígeno (DTI-305) se ha controlado la cantidad total de oxígeno que será alimentado al reactor MABI-510, en este sistema se distribuirán las alimentaciones de oxígeno a cada plato de acuerdo con los valores de ajuste previamente configurados y por balance de materia la suma total de los flujos de oxígeno que los elementos de medición FE-311, FE-312, FE-313, FE-314 y FE-315 determinen, debe ser exactamente igual al valor de flujo total de oxígeno arrojado por el elemento de medición FE-310 (DTI-305).

4.10.1. Primera línea de inyección al reactor MABI-510

Para poner en operación la primera línea de inyección de oxígeno, primero se debe establecer la cantidad de oxígeno que será inyectado al plato 1, una vez determinada esta cantidad se debe verificar la posición de las siguientes válvulas:

- Válvula VB-311A abierta.
- Válvula VB-311B abierta.
- Válvula VB-311C cerrada.
- Válvula VB-311D abierta.
- Válvula VB-311E abierta.
- Válvula VG-311 cerrada.

A continuación se deberá seleccionar el botón de apertura/cierre PB-311 configurado en el sistema de control y seleccionar la opción Abrir, inmediatamente el sistema de control enviará una señal a la válvula de bloqueo XV-311 la cual se abrirá y permitirá el paso de oxígeno hacia el Plato 1 del biorreactor MABI-510. El control de la alimentación de esta línea será llevada a cabo por un lazo de control cerrado conformado por:

- Elemento de medición de flujo tipo térmico FE-311.
- Transmisor Indicador de Flujo FIT-311.
- Válvula de control de flujo FV-311.
- Controlador Indicador de Flujo FIC-311.

En cualquier momento que se desee, ya sea por requerimientos del experimento, se puede suspender el suministro de oxígeno al plato 1 seleccionando la opción Cerrar del botón PB-311.

4.10.2. Segunda línea de inyección al reactor MABI-510

Para poner en operación la segunda línea de inyección de oxígeno se sigue el mismo procedimiento que el establecido para la primera línea de inyección.

- Válvula VB-312A abierta.
- Válvula VB-312B abierta.
- Válvula VB-312C cerrada.
- Válvula VB-312D abierta.
- Válvula VB-312E abierta.
- Válvula VG-312 cerrada.

Y el control estará conformado por:

- Botón de apertura / cierre PB-312.
- Elemento de medición de flujo tipo térmico FE-312.
- Transmisor Indicador de Flujo FIT-312.
- Válvula de control de flujo FV-312.
- Controlador Indicador de Flujo FIC-312.

4.10.3. Tercera línea de inyección al reactor MABI-510

Para poner en operación la tercera línea de inyección de oxígeno:

- Válvula VB-313A abierta.
- Válvula VB-313B abierta.
- Válvula VB-313C cerrada.
- Válvula VB-313D abierta.
- Válvula VB-313E abierta.
- Válvula VG-313 cerrada.

Y el control estará conformado por:

- Botón de apertura / cierre PB-313.
- Elemento de medición de flujo tipo térmico FE-313.
- Transmisor Indicador de Flujo FIT-313.
- Válvula de control de flujo FV-313.
- Controlador Indicador de Flujo FIC-313.

4.10.4. Cuarta línea de inyección al reactor MABI-510

Para poner en operación la cuarta línea de inyección de oxígeno:

- Válvula VB-314A abierta.
- Válvula VB-314B abierta.
- Válvula VB-314C cerrada.
- Válvula VB-314D abierta.
- Válvula VB-314E abierta.
- Válvula VG-314 cerrada.

Y el control estará conformado por:

- Botón de apertura / cierre PB-314.
- Elemento de medición de flujo tipo térmico FE-314.
- Transmisor Indicador de Flujo FIT-314.
- Válvula de control de flujo FV-314.
- Controlador Indicador de Flujo FIC-314.

4.10.5. Quinta línea de inyección al reactor MABI-510

Para poner en operación la quinta línea de inyección de oxígeno:

- Válvula VB-315A abierta.
- Válvula VB-315B abierta.
- Válvula VB-315C cerrada.
- Válvula VB-315D abierta.
- Válvula VB-315E abierta.
- Válvula VG-315 cerrada.

Y el control estará conformado por:

- Botón de apertura / cierre PB-315.

- Elemento de medición de flujo tipo térmico FE-315.
- Transmisor Indicador de Flujo FIT-315.
- Válvula de control de flujo FV-315.
- Controlador Indicador de Flujo FIC-315.

4.11. LÍNEAS DE MEDICIÓN DEL REACTOR MABI-520 (VER DTI-320)

Para poner en operación las líneas de inyección de oxígeno del reactor MABI-520 se siguen los mismos procedimientos que los empleados para el reactor MABI-510 descritos con en el numeral 4.10.

4.11.1. Primera línea de inyección al reactor MABI-520

Para poner en operación la primera línea de inyección de oxígeno al reactor MABI-520:

- Válvula VB-321A abierta.
- Válvula VB-321B abierta.
- Válvula VB-321C cerrada.
- Válvula VB-321D abierta.
- Válvula VB-321E abierta.
- Válvula VG-321 cerrada.

Y el control estará conformado por:

- Botón de apertura / cierre PB-321.
- Elemento de medición de flujo tipo térmico FE-321.
- Transmisor Indicador de Flujo FIT-321.
- Válvula de control de flujo FV-321.
- Controlador Indicador de Flujo FIC-321.

4.11.2. Segunda línea de inyección al reactor MABI-520

Para poner en operación la segunda línea de inyección de oxígeno al reactor MABI-520:

- Válvula VB-322A abierta.
- Válvula VB-322B abierta.
- Válvula VB-322C cerrada.
- Válvula VB-322D abierta.
- Válvula VB-322E abierta.
- Válvula VG-322 cerrada.

Y el control estará conformado por:

- Botón de apertura / cierre PB-322.
- Elemento de medición de flujo tipo térmico FE-322.
- Transmisor Indicador de Flujo FIT-322.
- Válvula de control de flujo FV-322.
- Controlador Indicador de Flujo FIC-322.

4.11.3. Tercera línea de inyección al reactor MABI-520

Para poner en operación la tercera línea de inyección de oxígeno al reactor MABI-520:

- Válvula VB-323A abierta.
- Válvula VB-323B abierta.
- Válvula VB-323C cerrada.
- Válvula VB-323D abierta.
- Válvula VB-323E abierta.
- Válvula VG-323 cerrada.

Y el control estará conformado por:

- Botón de apertura / cierre PB-323.
- Elemento de medición de flujo tipo térmico FE-323.
- Transmisor Indicador de Flujo FIT-323.
- Válvula de control de flujo FV-323.

- Controlador Indicador de Flujo FIC-323.

4.11.4. Cuarta línea de inyección al reactor MABI-520

Para poner en operación la cuarta línea de inyección de oxígeno al reactor MABI-520:

- Válvula VB-324A abierta.
- Válvula VB-324B abierta.
- Válvula VB-324C cerrada.
- Válvula VB-324D abierta.
- Válvula VB-324E abierta.
- Válvula VG-324 cerrada.

Y el control estará conformado por:

- Botón de apertura / cierre PB-324.
- Elemento de medición de flujo tipo térmico FE-324.
- Transmisor Indicador de Flujo FIT-324.
- Válvula de control de flujo FV-324.
- Controlador Indicador de Flujo FIC-324.

4.11.5. Quinta línea de inyección al reactor MABI-520

Para poner en operación la quinta línea de inyección de oxígeno al reactor MABI-520:

- Válvula VB-325A abierta.
- Válvula VB-325B abierta.
- Válvula VB-325C cerrada.
- Válvula VB-325D abierta.
- Válvula VB-325E abierta.
- Válvula VG-325 cerrada.

Y el control estará conformado por:

- Botón de apertura / cierre PB-325.
- Elemento de medición de flujo tipo térmico FE-325.
- Transmisor Indicador de Flujo FIT-325.
- Válvula de control de flujo FV-325.
- Controlador Indicador de Flujo FIC-325.

4.12. LÍNEAS DE ALIMENTACIÓN DEL REACTOR MABI-530 (VER DTI-330)

Para poner en operación las líneas de inyección de oxígeno del reactor MABI-530 se siguen los mismos procedimientos que los empleados para el reactor MABI-510 descritos en el numeral 4.10.

4.12.1. Primera línea de inyección al reactor MABI-530

Para poner en operación la primera línea de inyección de oxígeno al reactor MABI-530:

- Válvula VB-331A abierta.
- Válvula VB-331B abierta.
- Válvula VB-331C cerrada.
- Válvula VB-331D abierta.
- Válvula VB-331E abierta.
- Válvula VG-331 cerrada.

Y el control estará conformado por:

- Botón de apertura / cierre PB-331.
- Elemento de medición de flujo tipo térmico FE-331.
- Transmisor Indicador de Flujo FIT-331.
- Válvula de control de flujo FV-331.
- Controlador Indicador de Flujo FIC-331.

4.12.2. Segunda línea de inyección al reactor MABI-530

Para poner en operación la segunda línea de inyección de oxígeno al reactor MABI-530:

- Válvula VB-332A abierta.
- Válvula VB-332B abierta.
- Válvula VB-332C cerrada.
- Válvula VB-332D abierta.
- Válvula VB-332E abierta.
- Válvula VG-332 cerrada.

Y el control estará conformado por:

- Botón de apertura / cierre PB-3.
- Elemento de medición de flujo tipo térmico FE-332.
- Transmisor Indicador de Flujo FIT-332.
- Válvula de control de flujo FV-332.
- Controlador Indicador de Flujo FIC-332.

4.12.3. Tercera línea de inyección al reactor MABI-530

Para poner en operación la tercera línea de inyección de oxígeno al reactor MABI-530:

- Válvula VB-333A abierta.
- Válvula VB-333B abierta.
- Válvula VB-333C cerrada.
- Válvula VB-333D abierta.
- Válvula VB-333E abierta.
- Válvula VG-333 cerrada.

Y el control estará conformado por:

- Botón de apertura / cierre PB-333.
- Elemento de medición de flujo tipo térmico FE-333.
- Transmisor Indicador de Flujo FIT-333.
- Válvula de control de flujo FV-333.
- Controlador Indicador de Flujo FIC-333.

4.12.4. Cuarta línea de inyección al reactor MABI-530

Para poner en operación la cuarta línea de inyección de oxígeno al reactor MABI-530:

- Válvula VB-334A abierta.
- Válvula VB-334B abierta.
- Válvula VB-334C cerrada.
- Válvula VB-334D abierta.
- Válvula VB-334E abierta.
- Válvula VG-334 cerrada.

Y el control estará conformado por:

- Botón de apertura / cierre PB-334.
- Elemento de medición de flujo tipo térmico FE-334.
- Transmisor Indicador de Flujo FIT-334.
- Válvula de control de flujo FV-334.
- Controlador Indicador de Flujo FIC-334.

4.12.5. Quinta línea de inyección al reactor MABI-530

Para poner en operación la quinta línea de inyección de oxígeno al reactor MABI-530:

- Válvula VB-335A abierta.
- Válvula VB-335B abierta.

- Válvula VB-335C cerrada.
- Válvula VB-335D abierta.
- Válvula VB-335E abierta.
- Válvula VG-335 cerrada.

Y el control estará conformado por:

- Botón de apertura / cierre PB-335.
- Elemento de medición de flujo tipo térmico FE-335.
- Transmisor Indicador de Flujo FIT-335.
- Válvula de control de flujo FV-335.
- Controlador Indicador de Flujo FIC-335.

4.13. SISTEMA DE ALMACENAMIENTO DE CO₂ (VER DTI-400)

El sistema de almacenamiento de dióxido de carbono es un equipo paquete suministrado por un proveedor, el cual consiste principalmente en un tanque de almacenamiento de CO₂ (TV-400) y en algunos casos, accesorios requeridos para la regulación de la salida del CO₂ como pueden ser:

- Indicador de Presión PI-400A.
- Válvula Autorregulada de Presión PCV-400.
- Indicador de Presión PI-400B.
- Válvula de bola VB-400A.
- Válvula de bola VB-400B.

Este paquete está representado en el DTI-400 por todos los elementos dentro de la línea punteada y que tiene la etiqueta PAQUETE DE CO₂ y el cual es parecido al suministrado para el almacenamiento de oxígeno (Ver DTI-300).

La filosofía de operación de este paquete es igual al paquete de oxígeno. Como se enunció para el paquete oxígeno, los instrumentos asociados a este paquete son de naturaleza local y no puede emplearse para llevar a cabo un control o monitoreo

remoto de la presión del tanque, es por ello que se deberán abrir todas las válvulas, que tenga asociadas este paquete, a su máxima capacidad puesto que la regulación de presión se llevará a cabo en el Sistema de regulación de CO₂ que posee la planta, el cual está completamente automatizado y se tiene un monitoreo continuo de las variables en el sistema de control, lo cual lo hace más preciso y seguro.

La función de este sistema es proveer un almacenamiento confiable y seguro del CO₂ requerido para llevar a cabo la operación de los reactores al ser esta sustancia una variable más, involucrada en el crecimiento celular. La ubicación de este paquete (en específico el tanque) debe ser en un lugar donde no cause estorbos en las operaciones de mantenimiento, limpieza e inspección de la planta, así mismo, debe mantenerse alejado de toda fuente de calor al ser una sustancia almacenada a alta presión.

La corriente de CO₂ a la salida del paquete es canalizada hacia el Sistema de filtración de CO₂ ubicado aguas abajo.

4.14. SISTEMA DE FILTRACIÓN DE CO₂ (VER DTI-400)

Los elementos que conforman este sistema son:

- Filtro de esterilización FL-401
- Filtro de esterilización FL-402
- Válvula de bloqueo XV-401
- Válvula de bloqueo XV-402
- Transmisor Indicador de Presión Diferencial PDIT-400

La función y operación de este sistema es el mismo que el empleado en la filtración de oxígeno. Este sistema se encarga de eliminar cualquier contaminante físico que se encuentre en la corriente de oxígeno. Este sistema consiste en un par de filtros con un tamaño de poro que permite retener estos elementos. De esta forma, la corriente de CO₂ al pasar a través de estos filtros se esteriliza lo cual le permite

tener la calidad requerida para ser alimentada a los biorreactores y evitar la contaminación de las células soportadas en los andamios.

El sistema consta de dos filtros con un arreglo de instalación en paralelo donde sólo uno operará a la vez, y el otro se mantendrá en reserva cuando el primero salga de operación por cuestiones de mantenimiento y/o limpieza. Este sistema se encuentra localizado inmediatamente después del Sistema de almacenamiento de CO₂.

Como filosofía se tiene contemplado que el filtro FL-401 se mantenga en operación y el filtro FL-402 se encuentre en reserva, cada uno posee un juego de válvulas de bloqueo para poder ser aislados del proceso cuando sean intervenidos.

Para poner en operación el Sistema de filtración de CO₂, deben seguirse los siguientes pasos de forma manual:

- Abrir la válvula de bola VB-401A
- Abrir la válvula de bola VB-401B
- Abrir la válvula de bola VB-402A
- Abrir la válvula de bola VB-402B

Después de haber realizado estas acciones, desde el sistema de control se procede a activar el botón de apertura/cierre PB-402 configurado en el mismo y se selecciona la opción Cerrar. Inmediatamente el sistema de control enviará una señal a la válvula de bloqueo XV-402 cuyo actuador eléctrico llevará la posición de la válvula a un cierre en el caso de que se encontrase abierta.

Después, se procede a la apertura de la válvula de bloqueo XV-401, para ello se debe activar el botón de apertura/cierre PB-401 configurado en el sistema de control y se selecciona la opción Abrir, entonces, el sistema de control enviará una señal a la válvula de bloqueo XV-401 cuyo actuador eléctrico llevará la válvula a una posición abierta.

Con estas acciones, el CO₂ procedente del Tanque de almacenamiento de CO₂ empezará a fluir a través del filtro FL-401 el cual eliminará de manera continua todos los contaminantes físicos que se encuentren en la alimentación por medio del elemento de filtración, todos estos agentes se irán depositando en el filtro. Para evitar que el CO₂ que atraviesa al filtro FL-401 se dirija hacia el filtro FL-402, se disponen de un juego de válvulas check a la salida de los filtros, la VC-401 a la salida del FL-401 y la VC-402 a la salida del FL-402, estas válvulas evitarán el retorno de CO₂ cuando uno de los filtros esté en operación y el otro en reserva.

Conforme pase el tiempo, el filtro en operación FL-401 comenzará a obstruirse por acumulación de agentes físicos como partículas en suspensión atrapados en los poros del filtro. Con el tiempo los agentes atrapados en los poros irán generando una obstrucción a través del filtro FL-401, lo cual se verá reflejado en una cada vez mayor caída de presión en la línea de salida del equipo, lo cual conllevará a que pasé menos CO₂ de alimentación a través del filtro y por ende, menos flujo de CO₂ a los biorreactores.

Para evitar este problema se dispone de un Transmisor Indicador de Presión Diferencial PDIT-400 con tomas a la entrada y salida del Sistema de filtración de CO₂. Este instrumento medirá de forma continua la caída de presión en el sistema de filtración. Cuando recién se ponga en operación el filtro FL-401 el PDIT-400 registrará bajos valores de caída de presión, conforme pase el tiempo y se vaya presentando el taponamiento del filtro, el PDIT-400 comenzará a registrar altos valores de caída de presión en el equipo.

Cuando la caída de presión alcance un valor de ajuste previamente configurado, el instrumento emitirá una alarma por alta caída de presión (PDAH-400) visible en el sistema de control (SCD) para la toma de acciones (sacar de operación el filtro). Si no se realiza una toma de acciones y la caída de presión sigue incrementándose, el PDIT-400 enviará una señal por muy alta caída de presión (PDSHH-400) hacia el sistema de control donde el Controlador Indicador de Presión Diferencial PDIC-400

(configurado en el SCD) enviará una señal hacia la válvula de bloqueo XV-402 cuyo actuador llevará la válvula a una posición abierta, puesto que las válvulas de bola VB-402A y VB-402B se encuentran abiertas, el CO₂ comenzará a fluir a través del filtro FL-402. Después, el sistema de control enviará otra señal pero hacia la válvula de bloqueo XV-401, donde el actuador eléctrico llevará la válvula a una posición de cierre, con esto, el filtro FL-401 será aislado del proceso y puede ser intervenido para una operación de limpieza (se disponen válvulas de drene en la parte inferior de los equipos) o recambio del filtro.

Si antes de que la caída de presión alcance el valor de ajuste PDSHH se decide sacar de operación el FL-401 y poner en operación el filtro FL-402, se debe activar el botón de apertura/cierre PB-402 configurado en el SCD y seleccionar la opción Abrir, con esta acción la válvula XV-402 se abrirá y el CO₂ comenzará a fluir por el filtro FL-402. Después, se debe activar el botón de apertura/cierre PB-401 configurado en el sistema de control y seleccionar la opción Cerrar, inmediatamente el SCD enviará una señal de cierre a la válvula XV-401 aislando de esta forma al filtro FL-401 del proceso.

Después de pasar por el filtro, el CO₂ se dirige hacia el Sistema de Regulación de CO₂ y el Sistema de Presurización de CO₂.

4.15. SISTEMA DE REGULACIÓN DE CO₂ (VER DTI-402)

Los elementos que conforman este sistema son:

- Válvula de control de presión PV-401.
- Válvula de control de presión PV-402.
- Válvula de autorregulación de presión PCV-401.
- Válvula de alivio de presión PSV-401.
- Válvula de bloqueo XV-403.
- Transmisor Indicador de Presión PIT-401.
- Transmisor Indicador de Presión PIT-402

- Transmisor Indicador de Presión Diferencial PDIT-401.

La función de este sistema, al igual que el Sistema de regulación de oxígeno, es disminuir la presión del CO₂ del tanque de almacenamiento, para posteriormente ser medido y alimentado a los biorreactores. Puesto que el CO₂ se almacena a alta presión, es necesario disminuir la presión hasta los valores de operación normal de los biorreactores de tal forma que no cause problemas de presurización no controlada en los mismos, e interfiera con las entradas de alimentación de los otros componentes (DTI's 200, 310, 320 y 330).

Como la presión de descarga de las bombas es mucho menor a la presión de almacenamiento del CO₂ y la presión del oxígeno ha sido regulada en su propio sistema, el alimentar CO₂ a alta presión a los biorreactores tendría como consecuencia una contrapresión en las líneas de alimentación de fluido biológico y alimentación de oxígeno, lo cual llevaría a una recirculación total del líquido hacia el tanque de almacenamiento TV-100 y un bloqueo en las líneas de inyección de oxígeno, y con ello la suspensión de alimentación a las células soportadas en los andamios. Es por ello que se hace necesario llevar a cabo un proceso de abatimiento de la presión del CO₂ tal, que sea posible alimentarlo a los biorreactores sin que cause problemas de contrapresión en las líneas que trabajan a una presión menor.

Como la elevada presión de almacenamiento de los gases son los procesos más peligrosos de esta planta, el Sistema de regulación de CO₂, al igual que el Sistema de regulación de oxígeno, cuenta con varios dispositivos que nos garantizan la operación segura y confiable de estos sistemas. Si bien la totalidad de estos dispositivos de seguridad se encuentran vinculados al sistema de control y no existe un sistema de paro por emergencia, todos ellos son lazos de control y dispositivos independientes entre sí, que responderán de manera oportuna cuando el proceso presente perturbaciones que alteren las condiciones normales de operación.

Como bien es sabido, la reducción de la presión de los gases conlleva un fenómeno de enfriamiento y si los gases contienen humedad suspendida esta causará un congelamiento y formación de hidratos en las válvulas que regulan la presión lo cual provoca a su posterior taponamiento, es por ello que el CO₂ en almacenamiento debe ser totalmente seco.

Para poner en operación este sistema se debe verificar que las siguientes válvulas de bola se encuentren en posición abierta:

- VB-403
- VB-403A
- VB-403B
- VB-405
- VB-406
- VB-407
- VB-408

Así mismo, las siguientes válvulas de bola deben encontrarse en posición cerrada:

- VB-403C
- VB-403D

Una vez realizadas estas operaciones, se debe seleccionar el botón de apertura/cierre PB-403 configurado en el Sistema de Control y seleccionar la opción Abrir, inmediatamente el actuador eléctrico de la válvula de bloqueo XV-403 recibirá una señal procedente del sistema de control que le ordenará llevar a la válvula a una posición abierta. En ese momento el CO₂ a alta presión comenzará a fluir por la línea hasta llegar a la válvula de control de presión PV-401.

La PV-401 es una válvula tipo globo con un actuador eléctrico de control modulante, ideal para llevar a cabo operaciones de control de presión. Esta válvula recibirá una señal del sistema de control desde el momento en que se accione el botón de

apertura/cierre PB-403 y procederá a abrirse hasta una posición predeterminada para dejar pasar el flujo de CO₂.

Durante el paso del CO₂ por la válvula, este sufre una caída de presión e incrementa su velocidad hasta llegar al Transmisor Indicador de Presión PIT-401, este instrumento tiene la función de sensor de forma continua la presión a la salida de la PV-401, si la presión de salida es diferente a la presión de ajuste del sistema, el PIT-401 enviará una señal al Controlador Indicador de Presión PIC-401 configurado en el sistema de control. El PIC-401 a su vez enviará una señal al actuador de la PV-401 para que modifique la posición de la válvula, si la presión de descarga es mayor a la presión de ajuste, la válvula procederá a cerrarse, si por el contrario, la presión de descarga es menor a este valor, la PV-401 abrirá hasta que el sistema alcance el punto de ajuste, tanto la PV-401, el PIT-401 y el PIC-401 forman un lazo de control cerrado que mantiene regulada la presión de alimentación de CO₂ a los biorreactores.

Si por algún motivo, la línea de descarga de la PV-401 comienza a incrementar su presión de operación hasta salirse del punto de ajuste y el lazo de control no provee una respuesta inmediata o suficiente, el sistema dispone de un segundo transmisor de presión, el PIT-402 el cual enviará una señal al sistema de control de la presión de operación de la línea, esta señal es procesada por el PIC-402. Cuando la presión de operación de la línea es mayor al máximo valor de operación del sistema, el PIC-402 emitirá una alarma por alta presión (visible en la Interfaz Humano-Máquina como PAH-402) y enviará una señal a la válvula de control de presión PV-402, esta es una válvula tipo mariposa con un actuador eléctrico de operación modulante. La válvula inmediatamente comenzará a abrir para que parte de la alimentación de CO₂ fluya a través de esta línea, esta operación aliviará el exceso de presión que se presente en el sistema. En el momento que la presión de la línea principal se reestablezca y el PIT-402 registre el nuevo valor, el PIC-402 le ordenará a la PV-402 que comience a cerrar hasta que se vuelva a presentar una sobrepresión en la

línea. La descarga de esta válvula se manda al Sistema de venteos de la planta (Ver DTI-610).

Si por el contrario, ante un evento de sobrepresión la PV-402 no abre, se encuentre fuera de operación o sea insuficiente, cuando la presión de CO₂ alcance un incremento del 10% del valor de ajuste, entonces entrará en operación la Válvula de Alivio de Presión PSV-401. Este es un dispositivo mecánico que abrirá un disco que permitirá aliviar el exceso de presión canalizando una parte del flujo de CO₂ hacia el Sistema de venteos, la PSV-401 deberá estar calibrada para abrirse cuando el valor de la presión de operación sea un 10% mayor a la presión de ajuste.

Es importante hacer ver que tanto la PV-402 como la PSV-401 pueden requerir en algún momento ser puestas fuera de operación ya sea por mantenimiento, calibración, reparación o sustitución, con la totalidad de la planta en operación, ello es posible realizarlo siempre y cuando sea un dispositivo a la vez, es decir, no pueden salir de operación al mismo tiempo ambos dispositivos de protección.

Finalmente el Sistema de regulación de CO₂ dispone de un tercer dispositivo de protección, se trata del Transmisor Indicador de Presión Diferencial PDIT-401. Este instrumento tiene la función de sensar de manera continua la caída de presión que genera la PV-401 con tomas a la entrada y salida de dicha válvula, cuando el sistema comienza a presurizarse, el valor de la caída de presión que registre el PDIT-401 será cada vez más bajo puesto que la presión de descarga de la PV-401 es cada vez mayor hasta el punto en que iguale a la presión de entrada, si se da el caso de que la PV-401, PV-402 y PSV-401 no puedan llevar el proceso a su estado normal de operación en un evento de sobrepresión, entonces, una vez que el PDIT-401 alcanza un valor asignado de presión diferencial, enviará una señal al Controlador Indicador de Presión Diferencial PDIC-401 configurado en el sistema de control, este control emitirá una alarma por baja presión diferencial (PDAL-401) en la interfaz humano-máquina y enviará una señal de cierre (PDSL-401) a la válvula de bloqueo XV-403 la cual cortará el flujo de alimentación de CO₂ al Sistema de regulación de CO₂.

4.15.1. Falla de la PV-401

Es posible que durante el tiempo de experimentación la válvula de control PV-401 sufra un desperfecto que la haga salir de operación y los biorreactores demanden alimentación de CO₂, en tal caso, sino es posible interrumpir el flujo y la PV-401 tiene que salir de operación, el sistema de regulación cuenta con una alternativa para operar con un lazo de control abierto, nos referimos a la puesta en operación de la Válvula Auto-reguladora de Presión PCV-401.

La PCV-401 consiste en una válvula controlada por un diafragma el cual es calibrado antes de su instalación en la línea, este diafragma es operado por un resorte y un tornillo de ajuste el cual determina la presión de descarga de la válvula. De acuerdo a la calibración de la PCV-401, la apertura de la misma debe arrojar la misma presión de descarga de la operación normal y debe ser instalada en esa posición.

La PCV-401 se encuentra instalada sobre la línea de baipás de la PV-401, entre las válvulas de bola VB-403C y VB-403D las cuales deben encontrarse en posición cerrada para una operación normal. Para poner en operación esta línea de baipás una vez que la PV-401 debe salir de operación, debe seguirse el siguiente procedimiento:

- Cerrar la válvula VB-403A.
- Cerrar la válvula VB-403B.
- Abrir la válvula VB-403D.
- Abrir la válvula VB-403C.

Después de esta operación la PV-401 puede ser desmontada para ser sustituida y el CO₂ fluirá a través de la línea de baipás, en el momento que el CO₂ a alta presión atraviese la PCV-401 este empujará el vástago de la válvula hasta perder energía potencial que se verá reflejada en una disminución de la presión, después, el flujo de CO₂ se integrará a la línea principal donde el PIT-401 registrará el valor de la

presión, si la presión de descarga de la PCV-401 es mayor o menor a la presión normal de operación, se deberá igualar la presión de descarga por medio del tornillo de ajuste de la PCV-401 hasta que se alcance el valor deseado, siempre verificando el valor que arroje el PIT-401.

Como se puede observar, este tipo de operación es un lazo abierto y con el tiempo la presión de descarga de la PCV-401 puede modificarse, es por ello que debe monitorearse constantemente el sistema para cuando este se salga de las condiciones de operación, y modificar la posición del tornillo de ajuste de la PCV-401 para retornar el proceso a la condición ideal. A pesar de la naturaleza del lazo abierto que se genera con este tipo de operación, los dispositivos de seguridad PV-401, PSV-401 y PDIT-401 seguirán funcionando de manera normal sin que se vean afectados porqué la PV-401 salga de operación.

Después de esta etapa, el flujo de CO₂ se dirige hacia los peines de medición del Sistema de Medición de CO₂ ubicado aguas abajo del Sistema de regulación de CO₂.

4.16. SISTEMA DE MEDICIÓN DE CO₂ (VER DTI-405)

Los elementos que conforman este sistema son:

- Medidor de flujo térmico FE-410.
- Medidor de flujo térmico FE-420.
- Medidor de flujo térmico FE-430.
- Transmisor Indicador de Flujo FIT-410.
- Transmisor Indicador de Flujo FIT-420.
- Transmisor Indicador de Flujo FIT-430.
- Válvula de Control de Flujo FV-410.
- Válvula de Control de Flujo FV-420.
- Válvula de Control de Flujo FV-430.
- Válvula de Bloqueo XV-410.

- Válvula de Bloqueo XV-420.
- Válvula de Bloqueo XV-430.

La función de este sistema es contabilizar la cantidad total de CO₂ que es alimentado a cada biorreactor, tiene una función, estructura y filosofía semejante al Sistema de medición de oxígeno. Estas líneas de medición de CO₂ consisten en medidores de flujo térmico. El flujo medido en las líneas de este sistema es alimentado a los biorreactores y un corte en la alimentación de CO₂ de cada línea de medición supone una suspensión en la alimentación de CO₂ al biorreactor en cuestión.

Este sistema podrá funcionar de manera completa o por secciones de la misma forma que el Sistema de medición de oxígeno, puesto que depende de la cantidad de reactores que entren en operación, es posible que funcionen a la vez una, dos o las tres líneas de medición de CO₂. Para poner en operación las líneas de medición primero se deben seguir los procedimientos a continuación listados.

4.16.1. Primera línea de medición (alimentación al reactor MABI-510)

La primera línea de medición sirve para poner en operación el reactor MABI-510 en lo que respecta a alimentación de CO₂, para ello se procede como sigue:

- Abrir la Válvula de bola VB-410A
- Abrir la Válvula de bola VB-410B
- Cerrar la válvula de bola VB-410C
- Abrir la Válvula de bola VB-410D
- Abrir la Válvula de bola VB-410E
- Cerrar la Válvula de globo VG-410

Después, desde el sistema de control se selecciona el botón de apertura-cierre PB-410 el cual mandará una señal al actuador eléctrico de la válvula de bloqueo XV-410 la cual abrirá dicha válvula permitiendo el paso del CO₂ hacia el medidor de flujo.

Inmediatamente el CO₂ pasará a través del medidor de flujo térmico FE-410. El funcionamiento del FE-410 consiste en la medición de flujo másico por medio de un intercambio de calor en la corriente de CO₂ por medio de dos sensores de temperatura. Estas mediciones son registradas y enviadas a un Transmisor Indicador de Flujo FIT-410 el cual procesa la señal y la envía al Control Indicador de Flujo (FIC-410) configurado en el sistema de control.

El FIC-410 es configurado por el operador, el cual ingresará los valores de ajuste respecto a la cantidad de CO₂ que debe pasar por el medidor, este control realizará los cálculos necesarios para que el CO₂ que pasa por el FE-410 se encuentre en el valor de ajuste, para ello mandará una señal a la válvula de control de flujo FV-410 para que abra o estrangule el flujo hasta que el FE-410 registre el valor de ajuste para el flujo. La válvula FV-410 consiste en un actuador eléctrico de control modulante montado sobre una válvula tipo mariposa. El lazo de control en este caso consiste en un control hacia atrás, puesto que se tomará un tiempo entre que la válvula FV-410 abra o cierre y que el medidor FE-410 registre este cambio hasta llegar al valor de ajuste del flujo.

Una vez realizado este control, la primera línea de medición ya tiene controlada y medida, la cantidad de CO₂ de alimentación que se inyectará al primer reactor, el reactor MABI-510, ubicado inmediatamente aguas abajo.

De la misma manera debe de seguirse para poner en operación las otras dos líneas de medición en el caso de que los otros dos reactores MABI-520 y MABI-530 entren en operación y requieran alimentación de CO₂.

4.16.2. Segunda línea de medición (alimentación al reactor MABI-520)

- Abrir la Válvula de bola VB-420A
- Abrir la Válvula de bola VB-420B
- Cerrar la válvula de bola VB-420C

- Abrir la Válvula de bola VB-420D
- Abrir la Válvula de bola VB-420E
- Cerrar la Válvula de globo VG-420

Después, se debe seleccionar el botón de apertura-cierre PB-420 y seleccionar la opción Abrir desde el sistema de control, esto hará que la válvula de bloqueo XV-420 se abra y permita el paso del flujo de CO₂ a través del medidor de flujo térmico FE-420 y la válvula de control de flujo FV-420. La medición de la alimentación de CO₂ al reactor MABI-520 se llevará a cabo por medio del lazo de control conformado por el Transmisor Indicador de Flujo FIT-420, Control Indicador de Flujo FIC-420 (configurado en el sistema de control) y la válvula FV-420 de la misma forma que en la primera línea de medición de CO₂.

4.16.3. Tercera línea de medición (alimentación al reactor MABI-530)

- Abrir la Válvula de bola VB-430A
- Abrir la Válvula de bola VB-430B
- Cerrar la válvula de bola VB-430C
- Abrir la Válvula de bola VB-430D
- Abrir la Válvula de bola VB-430E
- Cerrar la Válvula de globo VG-430

Una vez realizado estos pasos, desde el sistema de control activamos el botón de apertura-cierre PB-430 configurado en el mismo y seleccionamos la opción Abrir, inmediatamente la válvula de bloqueo XV-430 se abrirá y el flujo de alimentación de CO₂ hacia el reactor MABI-530 comenzará a fluir por esta línea, de la misma forma como se describió para la primera línea de medición, los elementos que conforman a esta línea son el medidor de flujo térmico FE-430, y la válvula de control de flujo FV-430, los elementos que conforman al lazo de control son el Transmisor Indicador de Flujo FIT-430, el Controlador Indicador de Flujo FIC-430 (configurado en el sistema de control) y la válvula de control.

4.16.4. Falla de los instrumentos

De la misma forma que en el Sistema de medición de oxígeno, es posible que durante el tiempo de experimentación se tenga una falla de los instrumentos que conforman los lazos de control de las líneas de medición, hablamos de los medidores de flujo y las válvulas de control ya sea por causas de desperfecto, golpe, sobre voltaje o error humano. Para ello se disponen de dispositivos para seguir operando de la misma forma que los empleados en el Sistema de medición de fluido biológico (DTI-200) y del Sistema de medición de oxígeno (DTI-305).

4.16.4.1. Pérdida del medidor de flujo térmico

En este caso alguna o todas las líneas de medición pueden presentar fallas en los elementos de medición FE-410, FE-420 o FE-430 ya sea en los Transmisores (si estos están integrados a los medidores), en los sensores de temperatura o en la electrónica del sensor. En tal caso se tendría la pérdida de la información acerca de cuanto flujo de CO₂ está pasando a través de la línea que presente problemas.

Para este tipo de casos, la línea de medición la podemos operar de manera parcialmente automatizada, ello implica que el control será por medio de un lazo abierto dado que no se dispone del elemento primario de medición. Para llevar a cabo este cambio primero se debe proceder a aislar el medidor de flujo dañado por medio del cierre de las válvulas de bola:

- VB-410A y VB-410B si se trata del medidor FE-410.
- VB-420A y VB-420B si se trata del medidor FE-420.
- VB-430A y VB-430B si se trata del medidor FE-430.

Con ello el medidor o medidores dañados se pueden desmontar de las líneas para ser sustituidos en el caso que se disponga de reemplazos o llevarlo a reparación. Posteriormente se debe abrir la válvula de bola correspondiente:

- VB-410C si se trata del medidor FE-410.

- VB-420C si se trata del medidor FE-420.
- VB-430C si se trata del medidor FE-430.

Con esta operación el flujo comenzará a pasar a través de la línea de baipás del medidor de flujo correspondiente. Después, desde el sistema de control, se deben ingresar de forma manual los valores de ajuste para el FIC correspondiente. Estos valores a ingresar son el porcentaje de apertura de la válvula de control de flujo FV por medio de las tablas de carrera de la válvula que también deberán estar configuradas en el sistema de control. Estas tablas arrojan un determinado flujo volumétrico para un cierto porcentaje de apertura de la válvula. Entonces, el sistema de control mandará una señal hacia el actuador de la válvula de control de flujo FV para que aumente o reduzca el área de paso del fluido hasta alcanzar el porcentaje de apertura ingresado.

Si bien este tipo de operación no garantiza que la cantidad de flujo que atraviesa la línea o líneas de medición sea el requerido, nos permite seguir operando con un cierto grado de exactitud que no implique el paro completo del reactor en cuestión por falta de alimentación de CO₂.

4.16.4.2. Pérdida de la válvula de control de flujo

Este tipo de casos se presenta cuando en las válvulas de control de flujo FV-410, FV-420 y FV-430 se presenta algún fallo que implique sacar de operación alguna de ellas, ya sea por un sobre voltaje, sobrecarga de la válvula, un golpe externo o falla de los circuitos del actuador. Este caso es el menos severo de los que pudiera presentarse en todo el sistema de CO₂, dado que si bien, la operación de la línea en cuestión también será por medio de un lazo abierto, el elemento primario de medición estará disponible (medidores térmicos) y enviando la señal hacia el sistema de control sobre la cantidad de CO₂ que fluye por la línea.

Para este tipo de casos se deben poner en operación las válvulas de globo VG-410, VG-420 o VG-430 dependiendo de cuál fue la válvula de control que se haya perdido. Estas válvulas de globo tienen la función de regular la cantidad de CO₂ que

atraviesa la línea y por lo cual, por cada vuelta de apertura que se le dé, el elemento de medición de flujo registrará el cambio en el flujo másico hasta que este alcance el punto de ajuste original. El sistema seguirá operando como un lazo de control abierto.

Dependiendo de la válvula que se pierda se debe poner en operación la línea de baipás de cada válvula de control.

Si la válvula que se ha perdido es la FV-410:

- Cerrar la válvula VB-410D
- Cerrar la válvula VB-410E.
- Abrir la válvula VG-410.

La apertura de la válvula de globo VG-410 debe ser de manera lenta para que le dé tiempo al elemento de medición FE-410 registrar los cambios en la cantidad de CO₂ que atraviesa la línea, sí en un momento dado empieza a pasar más CO₂ que el determinado en el punto de ajuste, se debe proceder a cerrar lentamente la VG-410 hasta que el sistema se reestablezca y alcance el punto de ajuste.

De la misma forma debe procederse con las otras dos líneas de medición de CO₂.

Si la válvula que se ha perdido es la FV-420:

- Cerrar la válvula VB-420D
- Cerrar la válvula VB-420E.
- Abrir lentamente la válvula VG-420.

Y si la válvula que se ha perdido es la FV-430:

- Cerrar la válvula VB-430D
- Cerrar la válvula VB-430E.
- Abrir lentamente la válvula VG-430.

Dado que el lazo de control es de tipo abierto con el tiempo es probable que se verifiquen cambios y la cantidad de CO₂ que atraviesa la línea de medición ya no sea la misma, por lo cual se debe monitorear de forma constante este valor ya sea desde el sistema de control o por el Transmisor Indicador de Flujo de la línea en cuestión y se deberá abrir o cerrar la válvula de globo correspondiente hasta ajustar el flujo de alimentación de CO₂.

4.16.4.3. Pérdida del medidor de flujo y la válvula de control de flujo

El tercer caso se presenta cuando se tiene la pérdida del medidor de flujo y la válvula de control. Esta pérdida de los elementos sensores y de control debería ser motivo suficiente para sacar de operación el reactor involucrado o al menos, dejar de alimentarle CO₂, pero si ello no es posible, todavía se puede llevar a cabo la alimentación de CO₂ a los reactores pero ahora sin ningún control ni monitoreo de variables.

El tipo de operación en este caso será muy similar a la presentada en el primer caso, mencionado anteriormente. El lazo de control en este caso no existirá y la operación será totalmente manual, para ello se tienen que poner en operación las dos líneas de baipás de la línea de medición y aislar los elementos de medición y válvula de control de la línea.

La secuencia a seguir para el aislamiento de la línea de medición involucrada es el mostrado a continuación.

Fallo en la primera línea de medición:

- Abrir la válvula VB-410C.
- Cerrar la válvula VB-410A.
- Cerrar la válvula VB-410B.
- Cerrar la válvula VB-410D.
- Cerrar la válvula VB-410E.

- Abrir la válvula VG-410.

Con esto, tanto el elemento de medición FE-410 como la válvula FV-410 han sido aislados del sistema y pueden ser desmontados para ser sustituidos o reparados. Para la apertura de la válvula de globo VG-410 se deben consultar los valores del Coeficiente de la Válvula (Cv) para establecer el porcentaje de apertura de la válvula, dependiendo del Cv requerido para la operación de la línea de medición será el porcentaje de apertura de la válvula (cantidad de vueltas del vástago). El Cv requerido en este caso será el determinado por la cantidad de oxígeno demandada para la operación del reactor MABI-510.

Para las otras líneas de medición se seguirán procedimientos iguales.

Fallo en la segunda línea de medición:

- Abrir la válvula VB-420C.
- Cerrar la válvula VB-420A.
- Cerrar la válvula VB-420B.
- Cerrar la válvula VB-420D.
- Cerrar la válvula VB-420E.
- Abrir la válvula VG-420.

Fallo en la tercera línea de medición:

- Abrir la válvula VB-430C.
- Cerrar la válvula VB-430A.
- Cerrar la válvula VB-430B.
- Cerrar la válvula VB-430D.
- Cerrar la válvula VB-430E.
- Abrir la válvula VG-430.

Es posible que también se de una combinación de estos tipos de fallas en las líneas y unas tengan que operar con lazo abierto o de forma manual, si bien la probabilidad de que se presenten este tipos de casos es muy remota, el Sistema de medición de CO₂ está diseñado para tener flexibilidad operativa y no parar el proceso cuando las condiciones no lo permitan, al final, será el usuario quién decidirá si se puede operar por medio de estas opciones.

4.17. SISTEMA DE PRESURIZACIÓN POR CO₂ (VER DTI-410)

Los elementos que conforman este sistema son:

- Válvula de control de presión PV-410.
- Válvula de control de presión PV-420.
- Válvula de control de presión PV-430.
- Transmisor Indicador de Presión PIT-410.
- Transmisor Indicador de Presión PIT-420.
- Transmisor Indicador de Presión PIT-430.
- Válvula de bloqueo XV-411.
- Válvula de bloqueo XV-421.
- Válvula de bloqueo XV-431.
- Válvula de bola VB-404 (Ver DIT-402)

Antes de cualquier operación que se pueda llevar a cabo en este sistema, es necesario que se abra de forma manual la válvula de bola VB-404 (Ver DIT-402) para que el CO₂ a alta presión pueda canalizarse hacía el sistema de presurización. Este sistema tiene una función especial, la cual es presurizar los reactores cuando el experimento o la operación requieran trabajar de forma semi-continua o por lotes con un sistema completamente presurizado. De acuerdo a los criterios de diseño, las células necesitan recibir ciertos estímulos físicos uno de los cuales es someterlas a procesos de presión-despresurización.

Como no es recomendable modificar constantemente la presión de descarga de las bombas del Sistema de bombeo de fluido biológico y las válvulas de control de presión de los Sistemas de regulación de oxígeno y de CO₂ para que las células reciban este tipo de estímulo, se ha implementado este sistema de presurización que garantiza que los reactores sean sometidos a procesos de presurización-despresurización ya sea de forma continua o intermitente.

4.18. CICLO DE PRESURIZACIÓN EN EL BIORREACTOR MABI-510

Para seguir la explicación del ciclo de presurización del primer reactor, se recomienda la consulta de los siguientes DTI's: 200, 305, 405, 410 y 510.

4.18.1. Primera Etapa (Biorreactor MABI-510)

Durante la primera etapa, el biorreactor MABI-510 se encuentra en operación continua, todas las líneas de alimentación se encuentran en operación, es decir, se encuentran abiertas las siguientes válvulas:

- Válvula de bloqueo XV-201 Alimentación líquida (DTI-200).
- Válvula de bloqueo XV-310 Alimentación general de oxígeno (DTI-305).
- Válvula de bloqueo XV-410 Alimentación de CO₂ (DTI-405).

Así mismo la línea de descarga del reactor también se encuentra en operación, es decir, la válvula XV-510 (DIT-510) se encuentra abierta.

Tanto la línea de inyección de CO₂ para presurización, como la línea de venteo del reactor se encuentran fuera de operación, hablamos de que las siguientes válvulas se encuentran cerradas:

- Válvula de bloqueo XV-411 inyección de CO₂ (DTI-410).
- Válvula de control de presión PV-410 inyección de CO₂ (DIT-410).
- Válvula de bloqueo XV-511 venteo del reactor (DTI-510).

El sistema de control mantiene un monitoreo continuo de las variables de operación del biorreactor MABI-510 una vez que este ha sido puesto en marcha. Aparte del monitoreo de las variables, el SCD se encarga de que los rangos de estas, no se salgan de los puntos de ajuste establecidos para el experimento que se lleva a cabo en el primer biorreactor. El ciclo de presurización corresponde a un tipo de operación de reactores del tipo intermitente, es decir, se intercalan operaciones de alimentación continua, con operaciones de presurización estática.

Para iniciar el ciclo de presurización una vez que se ha tomado la decisión de someter a las células a periodos continuos de estímulos del tipo presurización-despresurización, primero se deben abrir de forma manual las siguientes válvulas de bola, las cuales se encuentran ubicadas sobre la primera línea de inyección de CO₂ del Sistema de Presurización por CO₂ (DIT-410):

- Abrir válvula VB-411A.
- Abrir válvula VB-411B.

Después, desde el sistema de control, se debe seleccionar el botón de apertura-cierre PB-411 y elegir la opción Abrir, inmediatamente el SCD enviará una señal a la válvula de bloqueo XV-411 para que esta se abra (DIT-410).

El siguiente paso es activar el botón PB-510B (configurado en el sistema de control) seleccionando la opción Presurizar, esta acción activará el Controlador Indicador de Presión PIC-510, el cual iniciará el ciclo de presurización (DTI-510).

4.18.2. Segunda Etapa (Biorreactor MABI-510)

Después de haber puesto en operación el PIC-510, este iniciará una secuencia de cierre de todas las líneas de alimentación al reactor MABI-510. El primer paso será cerrar la línea de alimentación de fluido biológico, para ello el PIC-510 enviará una señal a la válvula XV-201 (DTI-200) para que proceda a cerrarse, de esta forma el fluido biológico ya no puede fluir hacia el primer reactor. El cerrar la XV-201 en lugar de la FV-201, es porque se garantiza que esta última conserve su última posición

para que cuando se reactive la línea, no se necesiten realizar muchos ajustes para alcanzar el flujo de alimentación de requerido. Después se procede al cierre de las válvulas XV-310 (DTI-305) y XV-410 (DTI-405) las cuales corresponden a la alimentación general de oxígeno y alimentación de CO₂ respectivamente.

En este punto todas las corrientes de alimentación han sido bloqueadas, por lo cual, la presión de operación disminuye hasta el valor atmosférico, una vez alcanzado este valor, se procede al cierre de la línea de descarga del reactor, es decir, al cierre de la válvula XV-510 (DTI-510).

4.18.3. Tercera y Cuarta Etapa (Biorreactor MABI-510)

Una vez que todas las corrientes tanto de entrada como salida del reactor se encuentran cerradas, es cuando el PIC-510 envía una señal a la válvula de control de presión PV-410 (DTI-410) para que abra y empiece a inyectar CO₂ a alta presión al biorreactor. La presión al interior del reactor comenzará a incrementarse, el instrumento encargado de llevar a cabo la medición de presión es el PIT-510 (DTI-510) el cual enviará de forma continua el valor de la presión al PIC-510.

Conforme la presión se incrementa, el gas comienza a ejercer una fuerza sobre la fase líquida del reactor, este empuje obliga al fluido a regresar sobre todas las líneas de alimentación, es por ello que se dispone de válvulas check en cada una de estas conexiones para evitar el retorno de alimentación por efecto del empuje del fluido debido al incremento de presión. Las válvulas check son (DTI-510):

- VC-511 línea de alimentación de fluido biológico.
- VC-512 línea de alimentación de oxígeno al primer plato.
- VC-513 línea de alimentación de oxígeno al segundo plato.
- VC-514 línea de alimentación de oxígeno al tercer plato.
- VC-515 línea de alimentación de oxígeno al cuarto plato.
- VC-516 línea de alimentación de oxígeno al quinto plato.
- VC-517 línea de alimentación de CO₂.

Cuando el reactor alcance la presión de ajuste establecida, es cuando se concluye la tercera etapa del Ciclo de Presurización.

Es en este punto que se inicia la cuarta etapa, el PIT-510 detecta que el reactor ha alcanzado la presión máxima requerida para la estimulación de las células, y envía la señal del valor de la presión al PIC-510. Este controlador iniciará la cuarta etapa al mandar una señal a la válvula PV-410 (DTI-410) ordenándole que cierre, con esta acción, se deja de alimentar CO₂ por la línea de inyección.

La determinación del tiempo que el reactor permanecerá presurizado es elección del operador, el cual deberá configurar este tiempo en el PIC-510 (DTI-510) antes de empezar el Ciclo de Presurización.

4.18.4. Quinta Etapa (Biorreactor MABI-510)

Una vez que ha concluido el tiempo establecido para que el reactor permanezca presurizado, comienza la etapa de despresurización. Para ello, el PIC-510 hará entrar en operación la línea de venteo del reactor, enviando una señal de apertura a la válvula XV-511 (DTI-510). Cuando se abre esta válvula, todo el CO₂ almacenado en el reactor comienza a fluir por la línea de venteo y se canaliza hacia el cabezal de venteo de reactores (DTI-610).

Conforme el CO₂ es desalojado del reactor, el PIT-510 (DTI-510) empieza a registrar una disminución de la presión del reactor, hasta alcanzar el valor de la presión atmosférica una vez que el reactor ha sido completamente despresurizado.

Es entonces que con esta etapa se concluye el Ciclo de Presurización, el PIC-510 (DTI-510) enviará primero una señal a la XV-511 (DTI-510) para que cierre y después se enviarán señales a las válvulas XV-510 (DTI-510), XV-201 (DTI-200), XV-310 (DTI-305) y XV-410 (DTI-405) para que abran en la secuencia en que fueron listadas. Al finalizar este proceso el reactor retorna a la operación de alimentación

continúa y pasará otro intervalo de tiempo configurado por el operador antes de que el PIC-510 comience el ciclo de presurización de nuevo.

4.18.5. Dispositivos de protección

El ciclo de presurización, al igual que los Sistemas de regulación de oxígeno y CO₂, es una operación delicada en el aspecto del manejo de un gas a alta presión, es por ello que si se presenta una falla en la válvula de control de presión PV-410 (DTI-410), el sistema cuenta con una secuencia de paro para llevar el reactor MABI-510 a una condición segura.

4.18.5.1. Fallo de la Válvula de Control de Presión PV-410

Si durante la etapa de inyección de CO₂, el gas empieza a pasar de manera descontrolada hacia el reactor MABI-510, el PIT-510 (DTI-510) enviará la señal de la alta presión en el reactor al PIC-510 (DTI-510). La función del PIC-510 es mandar una señal a la PV-410 (DTI-410) para que proceda a cerrarse y evitar que más CO₂ siga inyectándose al reactor. Si la PV-410 no responde a la señal de cierre del PIC-510 ya sea porque se encuentre atascado el vástago, el actuador haya sufrido un desperfecto o algún otro motivo, entonces el PIC-510 emitirá una alarma visible por alta presión (PAH-510) en la interfaz humano-máquina de la estación de operación. La emisión de la alarma PAH-510 (DTI-510) es para que el operador tome acciones preventivas y evitar que más CO₂ ingrese al reactor, si no hay un operador en el momento en que se presenta el evento de sobrepresión, el reactor alcanzará un punto de ajuste por muy alta presión previamente configurado, cuando se llega a este valor de presión registrado por el PIT-510, el PIC-510 activará un interruptor por muy alta presión el cual inmediatamente le ordenará a la válvula de bloqueo XV-511 (DTI-510) que abra para empezar a desalojar el CO₂ del reactor por la línea de venteo.

Paralelamente a la acción de apertura de la XV-511 (DTI-510), sobre la línea de inyección de CO₂ se encuentra el transmisor de presión PIT-410 (DTI-410) el cual de forma simultánea al PIT-510, registra un valor de muy alta presión sobre la línea

de inyección, la señal del PIT-410 se envía al Controlador Indicador de Presión PIC-410 configurado en el sistema de control. Cuando se alcanza un determinado valor de alta presión fuera del rango establecido de operación, el PIC-410 emite una alarma por alta presión (PAH-410) visible en la estación de operación. Si no hay un operador que tome acciones, el PIT-410 registrará un valor muy alto de presión sobre la línea, entonces, la presión alcanzará el punto de ajuste que active la señal de interrupción por muy alta presión del PIC-410, cuando esto sucede, el PIC-410 envía una señal de cierre a la válvula de bloqueo XV-411 la cual, al cerrarse, saca fuera de operación a la línea de inyección de CO₂ y evita que más gas ingrese al reactor (DTI-410).

4.18.5.2. Fallo simultáneo de la PV-410 y el PIT-510

Si aparte del fallo de la válvula de control PV-410, se presenta también un fallo simultáneo en el PIT-510, este no registra el valor de la alta presión en el reactor, por ende, no le es posible al PIC-510 activar la secuencia de apertura de la línea de venteo. En este caso el PIT-410 llevará el proceso a una condición segura al cerrar la línea de inyección, pero el operador deberá abrir la válvula XV-511 desde el sistema de control de forma manual, esto se hace por medio del botón de apertura-cierre PB-511 (DTI-510) y seleccionando la opción Abrir, inmediatamente el sistema de control enviará una señal a la XV-511 ordenándole que abra, al hacer esto, todo el CO₂ empacado en el reactor es desalojado por la línea de venteo hacia el cabezal de venteo de los reactores (DTI-610).

4.18.5.3. Fallo simultáneo de la PV-410 y el PIT-410

Si por el contrario, el fallo simultáneo se presenta en la PV-410 y el PIT-410, entonces, el PIC-410 nunca recibirá la señal de alta presión en la línea de inyección y no podrá emitir la alarma ni enviar la señal de cierre a la válvula XV-411. Como el PIT-510 si se encuentra disponible, el PIC-510 emitirá la alarma por alta presión PAH-510 e iniciará la secuencia de apertura de la válvula XV-511 poniendo en operación la línea de venteo, entonces, el CO₂ ingresa al reactor y al mismo tiempo es evacuado por la línea de venteo. El operador será responsable de cerrar la

válvula XV-411 desde el sistema de control por medio del botón de apertura-cierre PB-411 y deberá seleccionar la opción Cerrar (DTI-410) para evitar que más CO₂ ingrese al reactor.

4.19. CICLO DE PRESURIZACIÓN EN EL BIORREACTOR MABI-520

El Ciclo de Presurización en el Segundo Biorreactor es exactamente el mismo que el presentado en el primer biorreactor. Para seguir la explicación del ciclo de presurización del segundo reactor, se recomienda la consulta de los siguientes DTI's 200, 305, 405, 410 y 520.

4.19.1. Primera Etapa (Biorreactor MABI-520)

Durante la primera etapa, el biorreactor MABI-520 se encuentra en operación continua, es decir, se encuentran abiertas las siguientes válvulas:

- Válvula de bloqueo XV-202 Alimentación líquida (DTI-200).
- Válvula de bloqueo XV-320 Alimentación general de oxígeno (DTI-305).
- Válvula de bloqueo XV-420 Alimentación de CO₂ (DTI-405).

Así mismo la línea de descarga del reactor también se encuentra en operación, es decir, la válvula XV-520 (DIT-520) se encuentra abierta.

Tanto la línea de inyección de CO₂ para presurización, como la línea de venteo del reactor se encuentran fuera de operación, hablamos de que las siguientes válvulas se encuentran cerradas:

- Válvula de bloqueo XV-421 inyección de CO₂ (DTI-410).
- Válvula de control de presión PV-420 inyección de CO₂ (DIT-410).
- Válvula de bloqueo XV-521 venteo del reactor (DTI-520).

Para iniciar el ciclo de presurización una vez que se ha tomado la decisión de someter a las células del segundo biorreactor a periodos continuos de estímulos del tipo presurización-despresurización, primero se deben abrir de forma manual las

siguientes válvulas de bola, las cuales se encuentran ubicadas sobre la segunda línea de inyección de CO₂ del Sistema de presurización por CO₂ (DIT-410):

- Abrir válvula VB-421A.
- Abrir válvula VB-421B.

Después, desde el sistema de control, se debe seleccionar el botón de apertura-cierre PB-421 y elegir la opción Abrir, inmediatamente el SCD enviará una señal a la válvula de bloqueo XV-421 para que esta se abra (DIT-410).

El siguiente paso es activar el botón PB-520B (configurado en el sistema de control) seleccionando la opción Presurizar, esta acción activará el Controlador Indicador de Presión PIC-520, el cual iniciará el ciclo de presurización (DTI-520).

4.19.2. Segunda Etapa (Biorreactor MABI-520)

Después de haber puesto en operación el PIC-520, este iniciará una secuencia de cierre de todas las líneas de alimentación al reactor MABI-520. El primer paso será cerrar la línea de alimentación de fluido biológico, para ello el PIC-520 enviará una señal de cierre a la válvula XV-202 (DTI-200), de esta forma el fluido biológico ya no puede ingresar al segundo reactor. El cerrar la XV-202 en lugar de la FV-202, es porque se garantiza que esta última conserve su última posición para que cuando se reactive la línea, no se necesiten realizar muchos ajustes para alcanzar el flujo de alimentación de requerido. Después se procede al cierre de las válvulas XV-320 (DTI-305) y XV-420 (DTI-405) las cuales corresponden a la alimentación general de oxígeno y alimentación de CO₂ respectivamente.

En este punto todas las corrientes de alimentación han sido bloqueadas, por lo cual, la presión de operación disminuye hasta el valor atmosférico, una vez alcanzado este valor, se procede al cierre de la línea de descarga del reactor, es decir, al cierre de la válvula XV-520 (DTI-520).

4.19.3. Tercera y Cuarta Etapa (Biorreactor MABI-520)

Una vez que todas las corrientes tanto de entrada como salida del reactor MABI-520 se encuentran cerradas, es cuando el PIC-520 envía una señal a la válvula de control de presión PV-420 (DTI-410) para que abra y empiece a inyectar CO₂ a alta presión al biorreactor. La presión al interior del reactor comenzará a incrementarse, el instrumento encargado de llevar a cabo la medición de presión es el PIT-520 (DTI-520) el cual enviará de forma continua el valor de la presión al PIC-520.

Conforme la presión se incrementa, el gas comienza a ejercer una fuerza sobre la fase líquida del reactor, este empuje obliga al fluido a regresar sobre todas las líneas de alimentación, es por ello que se dispone de válvulas check en cada una de estas conexiones para evitar el retorno de alimentación por efecto del empuje del fluido debido al incremento de presión. Las válvulas check son (DTI-520):

- VC-521 línea de alimentación de fluido biológico.
- VC-522 línea de alimentación de oxígeno al primer plato.
- VC-523 línea de alimentación de oxígeno al segundo plato.
- VC-524 línea de alimentación de oxígeno al tercer plato.
- VC-525 línea de alimentación de oxígeno al cuarto plato.
- VC-526 línea de alimentación de oxígeno al quinto plato.
- VC-527 línea de alimentación de CO₂.

Cuando el reactor alcance la presión de ajuste establecida, es cuando se concluye la tercera etapa del Ciclo de Presurización.

Es en este punto que se inicia la cuarta etapa, el PIT-520 (DTI-520) detecta que el reactor ha alcanzado la presión máxima requerida para la estimulación de las células, y envía la señal del valor de la presión al PIC-520. Este controlador iniciará la cuarta etapa al mandar una señal a la válvula PV-420 (DTI-410) ordenándole que cierre, con esta acción, se deja de alimentar CO₂ por la línea de inyección.

La determinación del tiempo que el segundo reactor permanecerá presurizado es elección del operador, el cual deberá configurar este tiempo en el PIC-520 (DTI-520) antes de empezar el Ciclo de Presurización.

4.19.4. Quinta Etapa (Biorreactor MABI-520)

Una vez que ha concluido el tiempo establecido para que el reactor permanezca presurizado, comienza la etapa de despresurización. Para ello, el PIC-520 hará entrar en operación la línea de venteo del reactor MABI-520, enviando una señal de apertura a la válvula XV-521 (DTI-520). Cuando se abre esta válvula, todo el CO₂ almacenado en el reactor comienza a fluir por la línea de venteo y se canaliza hacia el cabezal de venteo de reactores (DTI-610).

Conforme el CO₂ es desalojado del reactor, el PIT-520 empieza a registrar una disminución de la presión del reactor, hasta alcanzar el valor de la presión atmosférica una vez que el reactor ha sido completamente despresurizado.

Es entonces que con esta etapa se concluye el Ciclo de Presurización, el PIC-520 enviará primero una señal a la XV-521 para que cierre y después se enviarán señales a las válvulas XV-520 (DTI-520), XV-202 (DTI-200), XV-320 (DTI-305) y XV-420 (DTI-405) para que abran en la secuencia en que fueron listadas. Al finalizar este proceso el reactor retorna a la operación de alimentación continua y pasará otro intervalo de tiempo configurado por el operador antes de que el PIC-520 (DTI-520) comience el ciclo de presurización de nuevo en el segundo biorreactor.

4.19.5. Dispositivos de protección

El ciclo de presurización, al igual que los Sistemas de regulación de oxígeno y CO₂, es una operación delicada en el aspecto del manejo de un gas a alta presión, es por ello que si se presenta una falla en la válvula de control de presión PV-420 (DTI-410), el sistema cuenta con una secuencia de paro para llevar el reactor MABI-520 a una condición segura.

4.19.5.1. Fallo de la Válvula de Control de Presión PV-420

Si durante la etapa de inyección de CO₂, el gas empieza a pasar de manera descontrolada hacia el reactor MABI-520, el PIT-520 enviará la señal de la alta presión en el reactor al PIC-520 (DTI-520). La función del PIC-520 es mandar una señal a la PV-420 (DTI-410) para que proceda a cerrarse y evitar que más CO₂ siga inyectándose al reactor. Si la PV-420 no responde a la señal de cierre del PIC-520 ya sea porque se encuentre atascado el vástago, el actuador haya sufrido un desperfecto o algún otro motivo, entonces el PIC-520 emitirá una alarma visible por alta presión (PAH-520) en la interfaz humano-máquina de la estación de operación. La emisión de la alarma PAH-520 es para que el operador tome acciones preventivas y evitar que más CO₂ ingrese al reactor, si no hay un operador en el momento en que se presenta el evento de sobrepresión, el reactor alcanzará un punto de ajuste por muy alta presión previamente configurado, cuando se llega a este valor de presión registrado por el PIT-520, el PIC-520 activará un interruptor por muy alta presión el cual inmediatamente le ordenará a la válvula de bloqueo XV-521 (DTI-520) que abra para empezar a desalojar el CO₂ del reactor por la línea de venteo.

Paralelamente a la acción de apertura de la XV-521, sobre la línea de inyección de CO₂ se encuentra el transmisor de presión PIT-420 (DTI-410) el cual de forma simultánea al PIT-520, registra un valor de muy alta presión sobre la línea de inyección, la señal del PIT-420 se envía al Controlador Indicador de Presión PIC-420 configurado en el sistema de control. Cuando se alcanza un determinado valor de alta presión fuera del rango establecido de operación, el PIC-420 emite una alarma por alta presión (PAH-420) visible en la estación de operación. Si no hay un operador que tome acciones, el PIT-420 registrará un valor muy alto de presión sobre la línea, entonces, la presión alcanzará el punto de ajuste que active la señal de interrupción por muy alta presión del PIC-420, cuando esto sucede, el PIC-420 envía una señal de cierre a la válvula de bloqueo XV-421 la cual, al cerrarse, saca fuera de operación a la línea de inyección de CO₂ y evita que más gas ingrese al reactor (DTI-410).

4.19.5.2. Fallo simultáneo de la PV-420 y el PIT-520

Si aparte del fallo de la válvula de control PV-421, se presenta también un fallo simultáneo en el PIT-520, este no registra el valor de la alta presión en el reactor, por ende, no le es posible al PIC-520 activar la secuencia de apertura de la línea de venteo. En este caso el PIT-420 llevará el proceso a una condición segura al cerrar la línea de inyección, pero el operador deberá abrir la válvula XV-521 desde el sistema de control de forma manual, esto se hace por medio del botón de apertura-cierre PB-521 (DTI-520) y seleccionando la opción Abrir, inmediatamente el sistema de control enviará una señal a la XV-521 ordenándole que abra, al hacer esto, todo el CO₂ empacado en el reactor es desalojado por la línea de venteo hacia el cabezal de venteo de los reactores (DTI-610).

4.19.5.3. Fallo simultáneo de la PV-420 y el PIT-420

Si por el contrario, el fallo simultáneo se presenta en la PV-420 y el PIT-420, entonces, el PIC-420 nunca recibirá la señal de alta presión en la línea de inyección y no podrá emitir la alarma ni enviar la señal de cierre a la válvula XV-421 (DTI-410). Como el PIT-520 si se encuentra disponible, el PIC-520 emitirá la alarma por alta presión PAH-520 e iniciará la secuencia de apertura de la válvula XV-521 poniendo en operación la línea de venteo (DTI-520), entonces, el CO₂ ingresa al reactor y al mismo tiempo es evacuado por la línea de venteo. El operador será responsable de cerrar la válvula XV-421 desde el sistema de control por medio del botón de apertura-cierre PB-421 y deberá seleccionar la opción Cerrar (DTI-410) para evitar que más CO₂ ingrese al reactor.

4.20. CICLO DE PRESURIZACIÓN EN EL BIORREACTOR MABI-530

El Ciclo de Presurización en el tercer biorreactor es exactamente el mismo que el presentado en el primer y segundo biorreactores. Para seguir la explicación del ciclo de presurización del tercer reactor, se recomienda la consulta de los siguientes DTI's 200, 305, 405, 410 y 530.

4.20.1. Primera Etapa (Biorreactor MABI-530)

Durante la primera etapa, el biorreactor MABI-530 se encuentra en operación continua, es decir, se encuentran abiertas las siguientes válvulas:

- Válvula de bloqueo XV-203 Alimentación líquida (DTI-200).
- Válvula de bloqueo XV-330 Alimentación general de oxígeno (DTI-305).
- Válvula de bloqueo XV-430 Alimentación de CO₂ (DTI-405).

Así mismo, la línea de descarga del reactor también se encuentra en operación, es decir, la válvula XV-530 (DIT-530) se encuentra abierta.

Tanto la línea de inyección de CO₂ para presurización, como la línea de venteo del reactor se encuentran fuera de operación, hablamos de que las siguientes válvulas se encuentran cerradas:

- Válvula de bloqueo XV-431 inyección de CO₂ (DTI-410).
- Válvula de control de presión PV-430 inyección de CO₂ (DIT-410).
- Válvula de bloqueo XV-531 venteo del reactor (DTI-530).

Para iniciar el ciclo de presurización una vez que se ha tomado la decisión de someter a las células del tercer biorreactor a periodos continuos de estímulos del tipo presurización-despresurización, primero se deben abrir de forma manual las siguientes válvulas de bola, las cuales se encuentran ubicadas sobre la tercera línea de inyección de CO₂ del Sistema de presurización por CO₂ (DIT-410):

- Abrir válvula VB-431A.
- Abrir válvula VB-431B.

Después, desde el sistema de control, se debe seleccionar el botón de apertura-cierre PB-431 y elegir la opción Abrir, inmediatamente el SCD enviará una señal a la válvula de bloqueo XV-431 para que esta se abra (DIT-410).

El siguiente paso es activar el botón PB-530B (configurado en el sistema de control) seleccionando la opción Presurizar, esta acción activará el Controlador Indicador de Presión PIC-530, el cual iniciará el ciclo de presurización (DTI-530).

4.20.2. Segunda Etapa (Biorreactor MABI-530)

Después de haber puesto en operación el PIC-530, este iniciará una secuencia de cierre de todas las líneas de alimentación al reactor MABI-530. El primer paso será cerrar la línea de alimentación de fluido biológico, para ello el PIC-530 enviará una señal de cierre a la válvula XV-203 (DTI-200), de esta forma el fluido biológico ya no puede ingresar al tercer reactor. Al cerrar la XV-203 en lugar de la FV-203, es porque se garantiza que esta última conserve su última posición para que cuando se reactive la línea, no se necesiten realizar muchos ajustes para alcanzar el flujo de alimentación de requerido. Después se procede al cierre de las válvulas XV-330 (DTI-305) y XV-430 (DTI-405) las cuales corresponden a la alimentación general de oxígeno y alimentación de CO₂ respectivamente.

En este punto todas las corrientes de alimentación han sido bloqueadas, por lo cual, la presión de operación disminuye hasta el valor atmosférico, una vez alcanzado este valor, se procede al cierre de la línea de descarga del reactor, es decir, al cierre de la válvula XV-530 (DTI-530).

4.20.3. Tercera y Cuarta Etapa (Biorreactor MABI-530)

Una vez que todas las corrientes tanto de entrada como salida del reactor MABI-530 se encuentran cerradas, es cuando el PIC-530 envía una señal a la válvula de control de presión PV-430 (DTI-410) para que abra y empiece a inyectar CO₂ a alta presión al biorreactor. La presión al interior del reactor comenzará a incrementarse, el instrumento encargado de llevar a cabo la medición de presión es el PIT-530 (DTI-530) el cual enviará de forma continua el valor de la presión al PIC-530.

Conforme la presión se incrementa, el gas comienza a ejercer una fuerza sobre la fase líquida del reactor, este empuje obliga al fluido a regresar sobre todas las líneas de alimentación, es por ello que se dispone de válvulas check en cada una de estas conexiones para evitar el retorno de alimentación por efecto del empuje del fluido debido al incremento de presión. Las válvulas check son (DTI-530):

- VC-531 línea de alimentación de fluido biológico.
- VC-532 línea de alimentación de oxígeno al primer plato.
- VC-533 línea de alimentación de oxígeno al segundo plato.
- VC-534 línea de alimentación de oxígeno al tercer plato.
- VC-535 línea de alimentación de oxígeno al cuarto plato.
- VC-536 línea de alimentación de oxígeno al quinto plato.
- VC-537 línea de alimentación de CO₂.

Cuando el reactor alcance la presión de ajuste establecida, es cuando se concluye la tercera etapa del ciclo de presurización.

Es en este punto que se inicia la cuarta etapa, el PIT-530 (DTI-530) detecta que el reactor ha alcanzado la presión máxima requerida para la estimulación de las células, y envía la señal del valor de la presión al PIC-530 (DTI-530). Este controlador iniciará la cuarta etapa al mandar una señal a la válvula PV-430 (DTI-410) ordenándole que cierre, con esta acción, se deja de alimentar CO₂ por la línea de inyección.

La determinación del tiempo que el tercer reactor permanecerá presurizado es elección del operador, el cual deberá configurar este tiempo en el PIC-530 antes de empezar el ciclo de presurización.

4.20.4. Quinta Etapa (Biorreactor MABI-530)

Una vez que ha concluido el tiempo establecido para que el reactor permanezca presurizado, comienza la etapa de despresurización. Para ello, el PIC-530 hará entrar en operación la línea de venteo del reactor MABI-530, enviando una señal de

apertura a la válvula XV-531 (DTI-530). Cuando se abre esta válvula, todo el CO₂ almacenado en el reactor comienza a fluir por la línea de venteo y se canaliza hacia el cabezal de venteo de reactores (DTI-610).

Conforme el CO₂ es desalojado del reactor, el PIT-530 (DTI-530) empieza a registrar una disminución de la presión del reactor, hasta alcanzar el valor de la presión atmosférica una vez que el reactor ha sido completamente despresurizado.

Es entonces que con esta etapa se concluye el ciclo de presurización, el PIC-530 enviará primero una señal a la XV-531 (DTI-530) para que cierre y después se enviarán señales a las válvulas XV-530 (DTI-530), XV-203 (DTI-200), XV-330 (DTI-305) y XV-430 (DTI-405) para que abran en la secuencia en que fueron listadas. Al finalizar este proceso el reactor retorna a la operación de alimentación continua y pasará otro intervalo de tiempo configurado por el operador antes de que el PIC-530 (DTI-530) comience el ciclo de presurización de nuevo en el tercer biorreactor.

4.20.5. Dispositivos de protección

El ciclo de presurización, al igual que los Sistemas de regulación de oxígeno y CO₂, es una operación delicada en el aspecto del manejo de un gas a alta presión, es por ello que si se presenta una falla en la válvula de control de presión PV-430 (DTI-410), el sistema cuenta con una secuencia de paro para llevar el reactor MABI-530 a una condición segura.

4.20.5.1. Fallo de la Válvula de Control de Presión PV-430

Si durante la etapa de inyección de CO₂, el gas empieza a pasar de manera descontrolada hacia el reactor MABI-530, el PIT-530 enviará la señal de la alta presión en el reactor al PIC-530 (DTI-530). La función del PIC-530 es mandar una señal a la PV-430 (DTI-410) para que proceda a cerrarse y evitar que más CO₂ siga inyectándose al reactor. Si la PV-430 no responde a la señal de cierre del PIC-530 ya sea porque se encuentre atascado el vástago, el actuador haya sufrido un

desperfecto o algún otro motivo, entonces el PIC-530 emitirá una alarma visible por alta presión (PAH-530) en la interfaz humano-máquina de la estación de operación. La emisión de la alarma PAH-530 es para que el operador tome acciones preventivas y evitar que más CO₂ ingrese al reactor, si no hay un operador en el momento en que se presenta el evento de sobrepresión, el reactor alcanzará un punto de ajuste por muy alta presión previamente configurado, cuando se llega a este valor de presión registrado por el PIT-530 (DTI-530), el PIC-530 activará un interruptor por muy alta presión el cual inmediatamente le ordenará a la válvula de bloqueo XV-531 (DTI-530) que abra para empezar a desalojar el CO₂ del reactor por la línea de venteo.

Paralelamente a la acción de apertura de la XV-531, sobre la línea de inyección de CO₂ se encuentra el transmisor de presión PIT-430 (DTI-410) el cual de forma simultánea al PIT-530 (DTI-530), registra un valor de muy alta presión sobre la línea de inyección, la señal del PIT-430 se envía al Controlador Indicador de Presión PIC-430 (DTI-410) configurado en el sistema de control. Cuando se alcanza un determinado valor de alta presión fuera del rango establecido de operación, el PIC-430 emite una alarma por alta presión (PAH-430) visible en la estación de operación. Si no hay un operador que tome acciones, el PIT-430 registrará un valor muy alto de presión sobre la línea, entonces, la presión alcanzará el punto de ajuste que active la señal de interrupción por muy alta presión del PIC-430, cuando esto sucede, el PIC-430 envía una señal de cierre a la válvula de bloqueo XV-431 (DTI-410) la cual, al cerrarse, saca fuera de operación a la línea de inyección de CO₂ y evita que más gas ingrese al reactor (DTI-410).

4.20.5.2. Fallo simultáneo de la PV-430 y el PIT-530

Si aparte del fallo de la válvula de control PV-431, se presenta también un fallo simultáneo en el PIT-530, este no registra el valor de la alta presión en el reactor, por ende, no le es posible al PIC-530 (DTI-530) activar la secuencia de apertura de la línea de venteo. En este caso el PIT-430 llevará el proceso a una condición segura al cerrar la línea de inyección, pero el operador deberá abrir la válvula XV-531 (DTI-

530) desde el sistema de control de forma manual, esto se hace por medio del botón de apertura-cierre PB-531 (DTI-530) y seleccionando la opción Abrir, inmediatamente el sistema de control enviará una señal a la XV-531 ordenándole que abra, al hacer esto, todo el CO₂ empacado en el reactor es desalojado por la línea de venteo hacia el cabezal de venteo de los reactores (DTI-610).

4.20.5.3. Fallo simultáneo de la PV-430 y el PIT-430

Si por el contrario, el fallo simultáneo se presenta en la PV-430 y el PIT-430 (DTI-410), entonces, el PIC-430 nunca recibirá la señal de alta presión en la línea de inyección y no podrá emitir la alarma ni enviar la señal de cierre a la válvula XV-431 (DTI-410). Como el PIT-530 si se encuentra disponible, el PIC-530 emitirá la alarma por alta presión PAH-530 e iniciará la secuencia de apertura de la válvula XV-531(DTI-530) poniendo en operación a línea de venteo, entonces, el CO₂ ingresa al reactor y al mismo tiempo es evacuado por la línea de venteo. El operador será responsable de cerrar la válvula XV-431 desde el sistema de control por medio del botón de apertura-cierre PB-431 y deberá seleccionar la opción Cerrar (DTI-410) para evitar que más CO₂ ingrese al reactor.

4.21. SISTEMA DE REACTORES EN PARALELO (VER DTI's-510/520/530)

El Sistema de reactores en paralelo está conformado por los reactores:

- Biorreactor MABI-510.
- Biorreactor MABI-520.
- Biorreactor MABI-530.

Estos reactores como se ha podido observar hasta el momento, consisten en recipientes con líneas de alimentación independientes entre ellos, las cuales son derivadas de las siguientes líneas principales:

- Cabezal general de alimentación de fluido biológico (DTI-200).
- Cabezal general de alimentación de Oxígeno (DTI-305).
- Cabezal general de alimentación de CO₂ (DTI-405).

- Cabezal general de inyección de CO₂ (DTI-410).

Así mismo, las líneas de salida de cada reactor se integran a las siguientes líneas de descarga principales:

- Cabezal general de descarga de reactores (DTI-600).
- Cabezal general de venteo de reactores (DTI-610).

Cada reactor consiste en un recipiente que contiene una estructura de soporte que aloja cinco andamios. Los andamios consisten en camas de material poroso donde son depositadas las células para que se adhieran a su superficie, además de que el material del que estén fabricados debe ser resistente a la esterilización por vapor. Cada andamio conforma un plato de alimentación de oxígeno al interior del reactor. La forma de los andamios es circular, del diámetro interno del reactor y con dos muescas para permitir el paso del fluido. Así mismo, el equipo posee cinco conexiones donde se lleva a cabo la inyección de muestra a los platos (Para más detalles ver el Capítulo 2 – Diseño del Reactor).

El único dispositivo que poseen los reactores para verificar el monitoreo del crecimiento de las células en los soportes, son los Transmisores Indicadores de Presión Diferencial (PDIT) instalados en cada reactor, con tomas en la parte inferior del primer plato y en la parte superior del quinto plato. Conforme las células se vayan reproduciendo, la biomasa de éstas irán ocupando los poros de los andamios, bloqueando el paso de los flujos de alimentación por estos espacios, este taponamiento fuerza a los fluidos a incrementar su velocidad a través de los espacios libres que se encuentren disponibles teniendo como consecuencia una disminución de la presión de operación en la corriente de descarga del reactor, esta diferencia de presión entre la corriente de entrada al reactor y la corriente de salida es monitoreada por el PDIT de cada reactor. Cuando la caída de presión alcanza un nivel de ajuste previamente determinado, el PDIT emite una alarma visible en la estación de operación, la cual es señal de que los andamios se encuentran totalmente obstruidos y es necesario sacar de operación al reactor en cuestión.

También, los reactores poseen elementos de agitación que sirven para lograr una mezcla homogénea de la alimentación de fluido biológico, CO₂ y la primera línea de alimentación de oxígeno. Aparte de generar la mezcla de las corrientes, la agitación sirve para generar turbulencia en la fase líquida del reactor, la cual puede influir de forma positiva en el crecimiento de las células y/o tejidos.

La función de los reactores es proporcionar un ambiente controlado que estimule el crecimiento y diferenciación de las células o tejidos soportados en los andamios. Es por ello que todos los sistemas precedentes se han encargado de controlar determinadas variables que, combinadas con las que se controlan en el interior de los reactores, sirve para que el operador posea información completa de las condiciones a las cuales se están llevando a cabo los experimentos.

La información que se obtiene de la operación de los reactores es la siguiente:

- Presión.
- Presión diferencial.
- Temperatura.
- Flujos de alimentaciones.
- Gradiente de alimentación.
- Esfuerzos.
- Turbulencia.
- Tiempo de reacción.

A continuación se describirá el procedimiento para poner en operación cada uno de los reactores, el procedimiento en sí, es el mismo para los tres reactores.

4.22. BIORREACTOR MABI-510 (VER DTI-510)

Los elementos que conforman este sistema son:

- Biorreactor MABI-510.

- Agitador EA-510.
- Vidrio de nivel LG-510.
- Transmisor Indicador de Presión PIT-510.
- Transmisor Indicador de Presión Diferencial PDIT-510.
- Válvula de bloqueo XV-510.
- Válvula de bloqueo XV-511.

Antes de poner en operación el reactor, se debe realizar la inyección de las muestras celulares que serán sometidas al experimento sobre los andamios. La inyección de las muestras celulares se debe realizar abriendo la válvula de la conexión correspondiente al plato en cuestión e ingresando con una jeringa la muestra celular. Al inyectar las células, éstas escurren sobre toda la superficie de los andamios y se adhieren a estos después de un determinado periodo de tiempo. La inyección de las muestras se realiza por medio de las siguientes conexiones de válvulas:

- VB-510A inyección de muestra al Plato 1.
- VB-510B inyección de muestra al Plato 2.
- VB-510C inyección de muestra al Plato 3.
- VB-510D inyección de muestra al plato 4.
- VB-510E inyección de muestra al Plato 5.

Al finalizar la inyección de las muestras, se deben cerrar estas válvulas para poder seguir con el procedimiento de arranque del reactor MABI-510.

Para poner en operación el biorreactor MABI-510 además de cerrar las válvulas de inyección de muestras celulares, se debe verificar la posición de las siguientes válvulas:

- VB-510 cerrada.
- VB-511 abierta.
- VB-512 abierta.

- VB-513 abierta.
- VB-514 abierta.
- VB-515 abierta.
- VB-516 abierta.
- VB-517 abierta.
- VB-518 abierta.

Así mismo se debe realizar el cierre de la válvula de bloqueo XV-511 ubicada sobre la línea de venteo del reactor en el caso de que se encuentre abierta, para realizar esta operación, desde el sistema de control se debe seleccionar el botón de apertura-cierre PB-511 y elegir la opción Cerrar, el SCD enviará una señal a dicha válvula para que proceda a cerrarse.

Una vez que se ha realizado esta acción, el fluido biológico de alimentación proveniente del Sistema de medición de fluido biológico (DTI-200) comienza a inundar el reactor a través de la conexión por la válvula VB-511. El aumento en el nivel de inundación del reactor se puede observar a través del vidrio de nivel LG-510, en su trayectoria ascendente, el fluido entra en contacto con los platos y por medio de los poros de los andamios alimenta a las células en ellos soportados.

De forma simultánea, el CO₂ proveniente del Sistema de medición de CO₂ (DTI-405) ingresa al reactor por medio de la conexión de la válvula VB-517, donde entra en contacto con el fluido biológico y el oxígeno proveniente del Sistema de medición de oxígeno al reactor MABI-510 (DTI-310) ingresa por la conexión de la válvula VB-512. Para garantizar una mezcla uniforme de estos tres tipos de alimentación se debe poner en operación al agitador EA-510, para ello se debe seleccionar el botón de arranque-paro PB-512 en el sistema de control y seleccionar la opción Arrancar, de forma inmediata el SCD enviará una señal al motor del EA-510 para que se encienda y comience a girar el elemento de agitación, al efectuar esta acción, las alimentaciones de fluido biológico, oxígeno y CO₂ se mezclan de manera uniforme y no se generan distribuciones aleatorias de alimentación a los platos.

Conforme las alimentaciones ascienden por la estructura del reactor, estas se encuentran con el primer plato donde las células ahí soportadas consumen los nutrientes que requieren para llevar a cabo su reproducción. Si el modo de operación del reactor es sin gradiente de oxígeno, los demás platos irán recibiendo esta misma alimentación hasta llegar a la línea de descarga. Si por el contrario, el modo de operación del reactor es con un gradiente de alimentación de oxígeno, después de pasar por el primer plato, la mezcla de alimentaciones se encuentra con la conexión de la válvula VB-513 donde un nuevo flujo de oxígeno ingresa al reactor, se junta con la mezcla de alimentación y atraviesa el segundo plato del reactor, este proceso se repite con todos los platos restantes hasta que el quinto plato reciba más alimentación de oxígeno que los otros:

- VB-512 ingreso de oxígeno al Plato 1.
- VB-513 ingreso de oxígeno al Plato 2.
- VB-514 ingreso de oxígeno al Plato 3.
- VB-515 ingreso de oxígeno al Plato 4.
- VB-516 ingreso de oxígeno al Plato 5.

Después, se debe realizar la apertura de la válvula XV-510 ubicada sobre la línea de descarga del reactor, para ello se selecciona el botón de apertura-cierre PB-510 configurado en el sistema de control y elegimos la opción Abrir, el SCD enviará una señal a dicha válvula para que proceda a abrirse y así, la alimentación gastada pueda ser desalojada del reactor. Para evitar que el reactor sea contaminado con la descarga de los otros reactores, se dispone de una válvula check sobre la línea que evita que esto suceda (VC-510A). Esta corriente se integra al cabezal de descarga de los reactores ubicado aguas abajo (DTI-600).

Así mismo, para evitar que el reactor MABI-510 se contamine con la descarga de venteos de los otros reactores cuando se encuentra abierta la XV-511, se dispone de una válvula check (VC-511A) sobre la línea de venteo que previene este escenario. Cuando está en operación esta línea, los gases son canalizados hacia el cabezal de venteo de reactores ubicado aguas abajo (DTI-610).

Para determinar la caída de presión que se genera en el reactor, se dispone de un Transmisor Indicador de Presión Diferencial PDIT-510 el cual medirá de forma continua este valor y será desplegado en la estación de operación del SCD como PDI-510. Cuando la caída de presión alcance al punto de ajuste, se emitirá una alarma visible por alta presión diferencial PDAH-510 con lo cual, el operador deberá proceder a sacar de operación al reactor MABI-510.

La función del Transmisor Indicador de Presión PIT-510 es sensar la presión de operación del reactor. Cuando está activo el Ciclo de Presurización, el PIT-510 es el encargado de informar al PIC-510 de la presión del recipiente para iniciar y terminar las etapas del ciclo de presurización.

4.23. BIORREACTOR MABI-520 (VER DTI-520)

Los elementos que conforman este sistema son:

- Biorreactor MABI-520.
- Agitador EA-520.
- Vidrio de nivel LG-520.
- Transmisor Indicador de Presión PIT-520.
- Transmisor Indicador de Presión Diferencial PDIT-520.
- Válvula de bloqueo XV-520.
- Válvula de bloqueo XV-521.

Antes de poner en operación el reactor MABI-520, se debe realizar la inyección de las muestras celulares que serán sometidas al experimento sobre los andamios. La inyección de las muestras celulares se debe realizar abriendo la válvula de la conexión correspondiente al plato en cuestión e ingresando con una jeringa la muestra celular. Al inyectar las células, éstas escurren sobre toda la superficie de los andamios y se adhieren a estos después de un determinado periodo de tiempo. La inyección de las muestras se realiza por medio de las siguientes conexiones de válvulas:

- VB-520A inyección de muestra al Plato 1.
- VB-520B inyección de muestra al Plato 2.
- VB-520C inyección de muestra al Plato 3.
- VB-520D inyección de muestra al plato 4.
- VB-520E inyección de muestra al Plato 5.

Al finalizar la inyección de las muestras, se deben cerrar estas válvulas para poder seguir con el procedimiento de arranque del reactor MABI-520.

Para poner en operación el biorreactor MABI-520 además de cerrar las válvulas de inyección de muestras celulares, se debe verificar la posición de las siguientes válvulas:

- VB-520 cerrada.
- VB-521 abierta.
- VB-522 abierta.
- VB-523 abierta.
- VB-524 abierta.
- VB-525 abierta.
- VB-526 abierta.
- VB-527 abierta.
- VB-528 abierta.

Así mismo se debe realizar el cierre de la válvula de bloqueo XV-521 ubicada sobre la línea de venteo del reactor en el caso de que se encuentre abierta, para realizar esta operación, desde el sistema de control se debe seleccionar el botón de apertura-cierre PB-521 y elegir la opción Cerrar, el SCD enviará una señal a dicha válvula para que proceda a cerrarse.

Una vez que se ha realizado esta acción, el fluido biológico de alimentación proveniente del Sistema de medición de fluido biológico (DTI-200) comienza a

inundar el reactor a través de la conexión por la válvula VB-521. El aumento en el nivel de inundación del reactor se puede observar a través del vidrio de nivel LG-520, en su trayectoria ascendente, el fluido entra en contacto con los platos y por medio de los poros de los andamios alimenta a las células en ellos soportados.

De forma simultánea, el CO₂ proveniente del Sistema de medición de CO₂ (DTI-405) ingresa al reactor por medio de la conexión de la válvula VB-527, donde entra en contacto con el fluido biológico y el oxígeno proveniente del Sistema de medición de oxígeno al reactor MABI-520 (DTI-320) ingresa por la conexión de la válvula VB-522. Para garantizar una mezcla uniforme de estos tres tipos de alimentación se debe poner en operación al agitador EA-520, para ello se debe seleccionar el botón de arranque-paro PB-522 en el sistema de control y seleccionar la opción Arrancar, de forma inmediata el SCD enviará una señal al motor del EA-520 para que se encienda y comience a rotar el elemento de agitación, al efectuar esta acción, las alimentaciones de fluido biológico, oxígeno y CO₂ se mezclan de manera uniforme y no se generan distribuciones aleatorias de alimentación a los platos.

Conforme las alimentaciones ascienden por la estructura del reactor, estas se encuentran con el primer plato donde las células ahí soportadas consumen los nutrientes que requieren para llevar a cabo su reproducción. Si el modo de operación del reactor es sin gradiente de oxígeno, los demás platos irán recibiendo esta misma alimentación hasta llegar a la línea de descarga. Si por el contrario, el modo de operación del reactor es con un gradiente de alimentación de oxígeno, después de pasar por el primer plato, la mezcla de alimentaciones se encuentra con la conexión de la válvula VB-523 donde un nuevo flujo de oxígeno ingresa al reactor, se junta con la mezcla de alimentación y atraviesa el segundo plato del reactor, este proceso se repite con todos los platos restantes hasta que el quinto plato reciba más alimentación de oxígeno que los otros:

- VB-522 ingreso de oxígeno al Plato 1.
- VB-523 ingreso de oxígeno al Plato 2.

- VB-524 ingreso de oxígeno al Plato 3.
- VB-525 ingreso de oxígeno al Plato 4.
- VB-526 ingreso de oxígeno al Plato 5.

Después, se debe realizar la apertura de la válvula XV-520 ubicada sobre la línea de descarga del reactor, para ello se selecciona el botón de apertura-cierre PB-520 configurado en el sistema de control y elegimos la opción Abrir, el SCD enviará una señal a dicha válvula para que proceda a abrirse y así, la alimentación gastada pueda ser desalojada del reactor. Para evitar que el reactor sea contaminado con la descarga de los otros reactores, se dispone de una válvula check sobre la línea que evita que esto suceda (VC-520A). Esta corriente se integra al cabezal de descarga de los reactores ubicado aguas abajo (DTI-600).

Así mismo, para evitar que el reactor MABI-520 se contamine con la descarga de venteos de los otros reactores cuando se encuentra abierta la XV-521, se dispone de una válvula check (VC-521A) sobre la línea de venteo que previene este escenario. Cuando está en operación esta línea, los gases son canalizados hacia el cabezal de venteo de reactores ubicado aguas abajo (DTI-610).

Para determinar la caída de presión que se genera en el reactor, se dispone de un Transmisor Indicador de Presión Diferencial PDIT-520 el cual medirá de forma continua este valor y será desplegado en la estación de operación del SCD como PDI-520. Cuando la caída de presión alcance al punto de ajuste, se emitirá una alarma visible por alta presión diferencial PDAH-520 con lo cual, el operador deberá proceder a sacar de operación al reactor MABI-520.

La función del Transmisor Indicador de Presión PIT-520 es sensar la presión de operación del reactor. Cuando está activo el Ciclo de Presurización, el PIT-520 es el encargado de informar al PIC-520 de la presión del recipiente para iniciar y terminar las etapas del ciclo de presurización.

4.24. BIORREACTOR MABI-530 (VER DTI-530)

Los elementos que conforman este sistema son:

- Biorreactor MABI-530.
- Agitador EA-530.
- Vidrio de nivel LG-530.
- Transmisor Indicador de Presión PIT-530.
- Transmisor Indicador de Presión Diferencial PDIT-530.
- Válvula de bloqueo XV-530.
- Válvula de bloqueo XV-531.

Antes de poner en operación el reactor MABI-530, se debe realizar la inyección de las muestras celulares que serán sometidas al experimento sobre los andamios. La inyección de las muestras celulares se debe realizar abriendo la válvula de la conexión correspondiente al plato en cuestión e ingresando con una jeringa la muestra celular. Al inyectar las células, éstas escurren sobre toda la superficie de los andamios y se adhieren a estos después de un determinado periodo de tiempo. La inyección de las muestras se realiza por medio de las siguientes conexiones de válvulas:

- VB-530A inyección de muestra al Plato 1.
- VB-530B inyección de muestra al Plato 2.
- VB-530C inyección de muestra al Plato 3.
- VB-530D inyección de muestra al plato 4.
- VB-530E inyección de muestra al Plato 5.

Al finalizar la inyección de las muestras, se deben cerrar estas válvulas para poder seguir con el procedimiento de arranque del reactor MABI-530.

Para poner en operación el biorreactor MABI-530 además de cerrar las válvulas de inyección de muestras celulares, se debe verificar la posición de las siguientes válvulas:

- VB-530 cerrada.
- VB-531 abierta.
- VB-532 abierta.
- VB-533 abierta.
- VB-534 abierta.
- VB-535 abierta.
- VB-536 abierta.
- VB-537 abierta.
- VB-538 abierta.

Así mismo se debe realizar el cierre de la válvula de bloqueo XV-531 ubicada sobre la línea de venteo del reactor en el caso de que se encuentre abierta, para realizar esta operación, desde el sistema de control se debe seleccionar el botón de apertura-cierre PB-531 y elegir la opción Cerrar, el SCD enviará una señal a dicha válvula para que proceda a cerrarse.

Una vez que se ha realizado esta acción, el fluido biológico de alimentación proveniente del Sistema de medición de fluido biológico (DTI-200) comienza a inundar el reactor a través de la conexión por la válvula VB-531. El aumento en el nivel de inundación del reactor se puede observar a través del vidrio de nivel LG-530, en su trayectoria ascendente, el fluido entra en contacto con los platos y por medio de los poros de los andamios alimenta a las células en ellos soportados.

De forma simultánea, el CO₂ proveniente del Sistema de medición de CO₂ (DTI-405) ingresa al reactor por medio de la conexión de la válvula VB-537, donde entra en contacto con el fluido biológico y el oxígeno proveniente del Sistema de medición de oxígeno al reactor MABI-530 (DTI-330) ingresa por la conexión de la válvula VB-532. Para garantizar una mezcla uniforme de estos tres tipos de alimentación se debe poner en operación al agitador EA-530, para ello se debe seleccionar el botón de arranque-paro PB-532 en el sistema de control y seleccionar la opción Arrancar,

de forma inmediata el SCD enviará una señal al motor del EA-530 para que se encienda y comience a rotar el elemento de agitación, al efectuar esta acción, las alimentaciones de fluido biológico, oxígeno y CO₂ se mezclan de manera uniforme y no se generan distribuciones aleatorias de alimentación a los platos.

Conforme las alimentaciones ascienden por la estructura del reactor, estas se encuentran con el primer plato donde las células ahí soportadas consumen los nutrientes que requieren para llevar a cabo su reproducción. Si el modo de operación del reactor es sin gradiente de oxígeno, los demás platos irán recibiendo esta misma alimentación hasta llegar a la línea de descarga. Si por el contrario, el modo de operación del reactor es con un gradiente de alimentación de oxígeno, después de pasar por el primer plato, la mezcla de alimentaciones se encuentra con la conexión de la válvula VB-533 donde un nuevo flujo de oxígeno ingresa al reactor, se junta con la mezcla de alimentación y atraviesa el segundo plato del reactor, este proceso se repite con todos los platos restantes hasta que el quinto plato reciba más alimentación de oxígeno que los otros:

- VB-532 ingreso de oxígeno al Plato 1.
- VB-533 ingreso de oxígeno al Plato 2.
- VB-534 ingreso de oxígeno al Plato 3.
- VB-535 ingreso de oxígeno al Plato 4.
- VB-536 ingreso de oxígeno al Plato 5.

Después, se debe realizar la apertura de la válvula XV-530 ubicada sobre la línea de descarga del reactor, para ello se selecciona el botón de apertura-cierre PB-530 configurado en el sistema de control y elegimos la opción Abrir, el SCD enviará una señal a dicha válvula para que proceda a abrirse y así, la alimentación gastada pueda ser desalojada del reactor. Para evitar que el reactor sea contaminado con la descarga de los otros reactores, se dispone de una válvula check sobre la línea que evita que esto suceda (VC-530A). Esta corriente se integra al cabezal de descarga de los reactores ubicado aguas abajo (DTI-600).

Así mismo, para evitar que el reactor MABI-530 se contamine con la descarga de venteos de los otros reactores cuando se encuentra abierta la XV-531, se dispone de una válvula check (VC-531A) sobre la línea de venteo que previene este escenario. Cuando está en operación esta línea, los gases son canalizados hacia el cabezal de venteo de reactores ubicado aguas abajo (DTI-610).

Para determinar la caída de presión que se genera en el reactor, se dispone de un Transmisor Indicador de Presión Diferencial PDIT-530 el cual medirá de forma continua este valor y será desplegado en la estación de operación del SCD como PDI-530. Cuando la caída de presión alcance al punto de ajuste, se emitirá una alarma visible por alta presión diferencial PDAH-530 con lo cual, el operador deberá proceder a sacar de operación al reactor MABI-530.

La función del Transmisor Indicador de Presión PIT-530 es sensar la presión de operación del reactor. Cuando está activo el Ciclo de Presurización, el PIT-530 es el encargado de informar al PIC-530 de la presión del recipiente para iniciar y terminar las etapas del ciclo de presurización.

4.25. SISTEMA DE MANEJO DE PRODUCTOS DE REACCIÓN (VER DTI-600)

Los elementos que conforman este sistema son:

- Cabezal de descarga de reactores.
- Tanque de almacenamiento de alimentación gastada TV-600.
- Vidrio de nivel LG-600.

La función de este sistema es recolectar los flujos de las corrientes de descarga de los tres reactores por medio del cabezal de descarga de reactores y canalizarlas hacia un recipiente contenedor TV-600, en el cual serán almacenados para que posteriormente reciban el tratamiento adecuado para ser desechados sin perjudicar el medio ambiente o bien, se puedan reintegrar al Sistema de almacenamiento de fluido biológico (DTI-100) cuando la cantidad de fluido biológico sea insuficiente para

extender los experimentos más allá del tiempo establecido, por medio del Sistema de retorno de alimentación (DTI-600).

Las corrientes que se integran al cabezal de descarga de reactores son:

- Corriente de descarga del reactor MABI-510 (corriente D-510).
- Corriente de descarga del reactor MABI-520 (corriente D-520).
- Corriente de descarga del reactor MABI-530 (corriente D-530).

Así mismo, el contenido de las corrientes de descarga de los reactores es el siguiente:

- Fluido biológico sin consumir.
- Oxígeno sin consumir.
- CO₂ sin consumir.
- Desechos producto del proceso de crecimiento.
- Materia orgánica desprendida.
- Trazas de la erosión de los andamios.

La materia orgánica desprendida puede generarse debido al arrastre que ocasiona la corriente de alimentación al interior del reactor, si el tiempo de residencia es muy corto, la corriente genera una turbulencia tal, que puede provocar que pequeñas cantidades de materia orgánica se desprendan de los andamios y sean arrastradas hacia la corriente de descarga del reactor.

Los ciclos de presurización-despresurización y las corrientes de alimentación en algún momento pueden generar desgaste en los andamios que ocasione que pequeñas partículas se desprendan de los mismos y más aún si los andamios son reutilizados varias veces, las propiedades mecánicas disminuyen debido a que son sometidos a mayores operaciones de manipulación.

El cabezal de descarga de reactores se conecta al tanque de almacenamiento TV-600 por medio de la válvula VB-600A la cual debe encontrarse en posición abierta cuando se ponga en operación el tanque. El Tanque TV-600 dispone de un vidrio de nivel LG-600 donde podrá observarse el paulatino incremento de nivel.

El tanque TV-600 marca el final de la ruta de las corrientes que transportan líquidos en la planta. Las descargas acumuladas en el tanque pueden ser retornadas al Sistema de almacenamiento de fluido biológico (DTI-100) por medio del Sistema de retorno de alimentación (DTI-600) o bien, desechar el líquido una vez que concluya la fase experimental y no sea apropiado para llevar a cabo experimentos.

El TV-600 debe estar diseñado para contener toda la cantidad de flujos de descarga de los reactores por el tiempo que se estime duren los experimentos, si por algún motivo los experimentos se extienden más allá del tiempo establecido y el TV-600 no tiene capacidad para contener todos estos flujos se pueden seguir dos procesos para desalojar el exceso de líquido:

- La primera opción es abrir la válvula de drene del tanque VB-600C la cual verterá el excedente de líquido hacia el drenaje de la instalación.
- La segunda opción es poner en operación el Sistema de retorno de alimentación abriendo la válvula VB-600B para dirigir el excedente de líquido hacia el tanque TV-100.

Una vez elegida alguna de las opciones anteriores, el nivel de líquido en el TV-600 comenzará a disminuir y se evitará el riesgo de provocar un derrame en la instalación.

4.26. SISTEMA DE RETORNO DE ALIMENTACIÓN (VER DTI-600)

Los elementos que conforman este sistema son:

- Bomba de retorno BP-600.
- Válvula de bloqueo XV-600.

Este sistema tiene la función de retornar las descargas de los reactores hacia el Sistema de almacenamiento de fluido biológico (DTI-100) cuando el operador considere que el líquido todavía puede emplearse como alimentación a las células o bien, no se tenga la suficiente cantidad de fluido biológico para alimentar a los reactores.

Es de tomar en cuenta que el líquido de descarga se encuentra contaminado con los productos generados por el ciclo biológico de las células, así como materia orgánica desprendida y partículas producto de la erosión de los andamios, será responsabilidad del operador determinar si el líquido tiene la calidad mínima requerida para ser alimentado a los reactores.

Como observación, el Sistema de filtración de líquido (DTI-110) podrá retener las partículas en suspensión y la materia orgánica desprendida cuando esta se mezcle con la alimentación limpia, pero ello acortará el tiempo de operación de los filtros los cuales se taponarán en un tiempo menor que si no se retornara el líquido de descarga.

Para poner en operación el Sistema de retorno de alimentación primero se debe de abrir la válvula VB-600B ubicada en la parte inferior del tanque TV-600. Después, desde el sistema de control se procede a seleccionar el botón de arranque-paro PB-600 y escogemos la opción Arrancar, el SCD enviará una señal a la válvula XV-600 para que proceda a abrirse, la corriente de descarga fluirá por esta línea hasta llegar a la succión de la bomba BP-600, donde el SCD enviará una señal al motor de la bomba BP-600 para que arranque y comience funcionar este equipo. La corriente de descarga llegará hasta el tanque TV-100 (DTI-100) donde por medio de la conexión de la válvula VB-100E ingresará al tanque y se integrará al Sistema de almacenamiento de fluido biológico. La válvula VB-100E debe encontrarse abierta antes de poner en operación la BP-600.

4.27. SISTEMA DE VENTEOS (VER DTI-610)

Los elementos que conforman este sistema son:

- Cabezal de venteo de reactores.
- Cabezal de venteo de regulación.

La función de este sistema es recolectar los flujos de gases de las diferentes etapas que conforman al proceso, y canalizarlas a la atmósfera por medio de dos cabezales hacia un lugar donde no causen daños o problemas al personal y la instalación.

Al cabezal de venteo de reactores se integran las siguientes corrientes:

- Corriente de venteo del reactor MABI-510 (corriente D-511).
- Corriente de venteo del reactor MABI-520 (corriente D-521).
- Corriente de venteo del reactor MABI-530 (corriente D-531).

Por estas corrientes fluye el CO₂ que ha sido empleado para incrementar la presión en los reactores cuando se pone en operación el Ciclo de Presurización (etapa de despresurización). El cabezal debe tener la capacidad de manejar el flujo de CO₂ de los tres reactores cuando operen al mismo tiempo.

Al cabezal de venteo de regulación se integran las siguientes corrientes:

- Corriente de descarga de la PSV-301 (DTI-302).
- Corriente de descarga de la PV-302 (DTI-302).
- Corriente de descarga de la PSV-401 (DTI-402).
- Corriente de descarga de la PV-402 (DTI-402).

Estas corrientes transportan el oxígeno y CO₂ que se ventea durante el proceso de abatimiento de la presión de ambos gases en los sistemas de regulación correspondientes. Las dimensiones del cabezal deberán ser las adecuadas para manejar el flujo máximo de operación de las válvulas PV-302, PV-402, PSV-301 y

PSV-302 cuando los sistemas de regulación se encuentren operando a la máxima capacidad.

Para evitar que estos gases o el aire se reintegren a las líneas de proceso, se disponen las siguientes válvulas check:

- VC-601 sobre la línea B-303.
- VC-602 sobre la línea B-303.
- VC-603 sobre la línea C-402.
- VC-604 sobre la línea C-403.

Finalmente estos cabezales descargan los gases de forma directa a la atmósfera puesto que no representan peligro alguno al medio ambiente. La ubicación de las descargas atmosféricas deberá ser en un lugar que posea una apropiada ventilación y no interfiera con las actividades del personal de operación.

5. CONCLUSIONES

Debido a la naturaleza tan extensa del trabajo se pueden listar varias conclusiones y objetivos alcanzados, así como ingeniería y detalles que al final quedaron pendientes de desarrollar. En la Sección 6 – Recomendaciones Finales se listan algunos de estos temas que quedaron pendientes de desarrollar.

5.1. BIORREACTORES MABI

El primer objetivo a cumplir era el diseño de un biorreactor que se empleara en el estudio de la diferenciación de células madre hematopoyéticas. La base de este fueron los reactores nombrados en los numerales 2.2.1, 2.2.2 y 2.2.3 del Capítulo 2, de ellos se partió y se obtuvo finalmente un reactor cuyas características se listan en la tabla 5.1

Tabla. 5.1. Características del reactor

TIPO DE REACTOR	SOPORTADO (LECHO FIJO)
ALIMENTACIONES	FLUIDO BIOLÓGICO, OXÍGENO Y CO ₂
CONEXIONES PARA ALIMENTACIÓN BIOLÓGICA	UNA
CONEXIONES PARA ALIMENTACIÓN DE OXÍGENO	CINCO
CONEXIONES PARA SUMINISTRO DE CO₂	DOS
CONEXIONES PARA DESCARGA	DOS
CONEXIONES PARA INSTRUMENTOS	TRES
CONEXIÓN PARA AGITADOR	UNA
CONEXIÓN PARA DRENE	UNA
ESTILO DE LAS CONEXIONES	ROSCADAS TIPO NPTM

OPERACIÓN	CONTINUA E INTERMITENTE PARA CADA ALIMENTACIÓN
CAPACIDAD DE SOPORTE DE CULTIVOS	HASTA CINCO CULTIVOS POR REACTOR
ACCESORIOS	REJILLA Y ANILLO DE SOPORTE
INDICACIÓN VISUAL	MIRILLA DE NIVEL
LONGITUD	433.9 mm
DIÁMETRO	42.164 mm
VOLUMEN INTERNO	APROX. 550 ml
MATERIAL	ACERO INOXIDABLE 304
ESPECIFICACIÓN DE MATERIALES	CLASE 150
IDENTIFICACIÓN	Mesenchymal Stem Cells Bioreactor (MABI)

Las dimensiones complementarias del reactor se pueden consultar en el numeral 2.4.13 del Capítulo 2.

El reactor cumple con la mayoría de los requisitos generales de un equipo de este tipo y que fueron listados en el numeral 2.1 del Capítulo 2. Respecto a los requerimientos solicitados por el grupo de investigación y que se pueden consultar en el numeral 2.3 del Capítulo 2, el diseño del reactor contempla la totalidad de estos puntos. Respecto a las operaciones que se pueden llevar a cabo refiérase al numeral 5.2 de esta sección.

El nombre escogido para el reactor se fundamenta en el primer tipo de cultivo para el cual se pensó el empleo del reactor, la selección de las siglas MABI obedece a cuestiones prácticas para su referenciación.

5.2. SISTEMA DE CONTROL

Respecto al segundo objetivo del trabajo el cual consistía en el diseño la ingeniería para el sistema de control que diera servicio al biorreactor se listan los siguientes objetivos cumplidos:

Un proceso conformado por la integración de 17 sistemas que representan las operaciones necesarias para dar servicio a los reactores MABI.

Un proceso que tiene la capacidad de generar gradientes de alimentación de oxígeno para el suministro a los cultivos de los biorreactores.

Un proceso cuya operación es completamente automatizada y cuyos elementos más importantes son el procesador del sistema de control y los actuadores eléctricos para la operación de las válvulas.

La integración de los sistemas que conforman el proceso permite llevar a cabo el escalamiento de las instalaciones en el caso de que se desee incrementar la capacidad de trabajo de los reactores MABI.

Así mismo se logró el diseño de una filosofía de presurización que proporcione estímulos físicos a los cultivos, este punto también es parte de la innovación tecnológica dado que las propuestas del grupo de investigación consistían en la instalación de ejes y motores para estirar los andamios, el ciclo de presurización proporciona los estímulos de forma más sencilla.

Especificación de los elementos requeridos para generar ciclos de presurización-despresurización de acuerdo con la filosofía antes mencionada.

La combinación de las variables del proceso permite disponer de hasta 270 formas de operar los reactores que se traducen en una cantidad igual de estudios diferentes para un solo cultivo.

La forma en que están integrados todos los sistemas permite efectuar la esterilización en línea de la instalación por medio de vapor sin necesidad de desmontar piezas, equipos y accesorios para esterilizarlos por separado.

El proceso dispone de capas de protección que aseguran la confiabilidad y disponibilidad de los sistemas que integran al proceso.

5.3. OBJETIVOS PENDIENTES

Uno de los objetivos complementarios que quedaron pendientes es el referente a la elaboración de un estudio técnico-económico para determinar los costos que supone la construcción de una instalación del tipo propuesta en este trabajo. Aun así se puede efectuar una primera cotización del costo del proyecto con base en la información contenida en los numerales 3.4.2, 3.4.3 y 3.4.4 del Capítulo 3.

Derivado del punto anterior se podrá decidir entre construir la instalación completa o efectuar la construcción por etapas, lo cual requeriría realizar una ingeniería que permita determinar que sistemas podrán irse integrando con el tiempo y que no alteren de forma drástica la filosofía de operación.

La determinación de la superficie que ocuparía la instalación en el caso de construirse también es una meta que otros trabajos se encargarán de determinar, este punto permitirá saber si las instalaciones actuales del Instituto de Investigaciones en Materiales son suficientes o si es necesario efectuar ampliaciones y/o la búsqueda de instalaciones complementarias.

6. RECOMENDACIONES FINALES

El objetivo de esta sección es presentar algunas recomendaciones respecto al diseño del proceso. Si bien este trabajo presentó un reto ambicioso en el aspecto de partir de cero, la versión presentada no es la última y es susceptible a la mejora continua. Así, posteriores adecuaciones, ampliaciones y adiciones que lleven el proyecto a un nivel constructivo.

Como se mencionó en el Capítulo 3, a la fecha, el grupo de investigación no cuenta con información suficiente la cual es necesaria para elaborar memorias de cálculo que se reflejaran en el dimensionamiento de tuberías, válvulas, recipientes así como la selección de instrumentos y equipos, por lo tanto, será deber de los siguientes trabajos el hacer acopio de toda esa información.

Existen ciertos puntos que no se contemplaron en la ingeniería original pero se tiene la noción de como implantarlos, por ello se proponen las siguientes recomendaciones de apoyo para los trabajos futuros que se realicen con base en el proyecto aquí desarrollado. Estas son:

- Instalación de analizadores de pH en tanques y reactores.
- Instalación de analizadores de conductividad en tanques y reactores.
- Instalación de analizadores de turbidez en tanques y reactores.
- Instalación de analizadores de densidad en tanques y reactores.
- Instalación de tomas de muestra.
- Instalación de rotámetros para la medición del fluido biológico cuando se encuentre fuera de operación el lazo de control correspondiente.
- Instalación de válvulas de alivio de presión en reactores.
- Instalación de discos de ruptura en reactores y sistemas de regulación.
- Instalación de una resistencia de calentamiento en la corriente de Oxígeno.

- Instalación de una resistencia de calentamiento en la corriente de CO₂.
- Instalación de un elemento de agitación en el tanque TV-600.
- Instalación de una línea para efectuar la despresurización de los reactores.
- Establecer un lazo de control para llevar a cabo la despresurización controlada de los reactores.
- Instalación de un segundo transmisor de presión en cada reactor.
- Establecer una arquitectura de votación 1oo2D para la protección del reactor por efecto de la sobrepresión.
- Instalación de sensores y transmisores de temperatura en reactores.
- Instalación de sensores y transmisores de nivel en los tanques.
- Instalación de sensores y transmisores de nivel en los reactores.
- Instalación de señales capilares en todas las tomas de presión para disminuir la cantidad de fluido biológico empacado en las líneas.
- Establecer un control de nivel en los tanques TV-100 y TV-600.
- Establecer un control de nivel en los reactores.
- Establecer un control de temperatura en los reactores.
- Establecer una alarma por baja presión en el tanque de oxígeno como indicación de agotamiento del tanque.
- Establecer una alarma por baja presión en el tanque de CO₂ como indicación de agotamiento del tanque.
- Estudiar la posibilidad de emplear un gas diferente al CO₂ para llevar a cabo el ciclo de presurización.
- Especificación y diseño del Sistema de Esterilización por Vapor.
- Especificación y diseño del Sistema de Lavado.
- Estudiar el empleo de actuadores neumáticos en lugar de actuadores eléctricos para llevar a cabo la modulación de las variables.
- Establecer la filosofía de paro de la instalación.

7. BIBLIOGRAFÍA

En esta sección se listan todos los documentos que se emplearon para la elaboración de este trabajo y que sirvieron de referencia y apoyo para el diseño del biorreactor y el proceso. La bibliografía se divide en tres tipos de documentos; Artículos, Normas y Catálogos.

Los artículos fueron proporcionados por el grupo de investigación y sirvieron de base para determinar las características que debería cumplir el biorreactor.

Las normas fueron los documentos empleados para llevar a cabo el diseño del proceso además de los empleados para consulta, se listan todas las referentes a diseño de instalaciones industriales y tienen una amplia aprobación en el ámbito de la ingeniería de procesos.

Los catálogos corresponden a la instrumentación, equipos y accesorios especificados para el proyecto, corresponden a los elementos disponibles en el mercado y sirvieron para afinar los detalles del proceso.

7.1. ARTÍCULOS

1. Tesis Doctoral, Estudio de nuevos compuestos acrílicos para uso dental, Filiberto Rivera Torres, Posgrado de Ciencia e Ingeniería de Materiales, UNAM, 2011.
2. A. Abe, K. Dusek, S. Kobayashi; Biopolymers, lignin, proteins, bioactive nanocomposites. Springer, New York, 2010.
3. T. Subbiah, G.C. Bhat, R. W. Tock, P. Waran, S.S. Ramukumar. Electrospinning of nanofibers. Journal of Applied Polymer Science Vol. 96, 557-569. (2005).

4. C. Feng, K.C. Kholbe, T. Matsura. Recent progress in the preparation, Characterization and Applications of nanofibers and nanofibers membranes via Electrospinning interfacial polymerization. *Journal of applied polymer Science*. Vol. 115, 756-776 (2010).
5. Principles of tissue engineering. Chapter 13, Tissue engineering Bioreactors. Lisa E. Freed and Gordana Vunjaknovakovic. 2a. edition, Academic Press New York 2000.
6. David L. Buler, Steven a Goldstein, Farshid Guilak. Functional Tissue engineering: The role of Biomechanical. *Journal of Biomechanical Engineering* Vol. 122, December 2000, 570-575.)
7. L. Meinel, V. Karageorgiou, R. Fajardo, B. Snyder, V. Shinde-Patil, L. Zchner, D. Kaplan, R. Langer and G. Vunjak-Novakovic. Bone Tissue engineering using Human Mesenchymal stem cell: Effects of Scaffolds Material and Medium Flow. *Annals of Biomedical Engineering* Vol. 32, No. 1, 112-122 (2004).
8. C.A.V. Rodriguez, Tiago Fernandes, M.M. Diogo, C.L. da Silva, J.M.S. Cabral. Stem Cell Cultivation in bioreactors. *Biotechnology Advances*, 29, 815-829 (2011).
9. Lyons E. and Pandit A. Design of Bioreactors for Cardiovascular Applications. *Topics in Tissue Engineering*, Volume 2. 2005.
10. Cabrita, G., Ferreira, B. S., Lobato da Silva, C., Gonçalves, R., Almeida-Porada, G. and Cabral, J. Hematopoietic stem cells: from the bone to the bioreactor. *TRENDS in Biotechnology*. Vol. 21 No. 5. May 2003.
11. Martin, I., Wendt, D. and Heberer, M. The role of bioreactors in tissue engineering. *TRENDS in Biotechnology*. Vol 22 No. 2. February 2004.
12. Pörtner, R., Nagel-Heyer, S., Goepfert, P. A. and Meenen, N. Bioreactor design for tissue engineering. *Journal of bioscience and bioengineering*. Vol. 100 No. 3. 2005.
13. Keld Nielsen, Lars. Bioreactors for hematopoietic cell culture. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 1999.

14. Huang-Chi Chen and Yu-Chen Hu. Bioreactors for tissue engineering. *Biotechnol Lett.* 2006.
15. Yu, X., Botchwey, E., Levine, E., Pollack, S., Laurencin, C. Bioreactor-based bone tissue engineering: The influence of dynamic flow on osteoblast phenotypic expression and matrix mineralization. *PNAS.* Vol. 101 No. 31. August 3, 2004.
16. Korossis, S. A., Bolland, F., Kearney, J. N., Fisher, J. and Ingham E. Bioreactors in tissue engineering. *Topics in tissue engineering.* Vol 2. 2005.
17. Wendt, D., Jakob, M., Martin, I. Bioreactor-based engineering of osteochondral grafts: from model systems to tissue manufacturing. *Journal of bioscience and bioengineering.* Vol. 100 No. 5. 2005.
18. Martin, Yves and Vermette, Patrick. Bioreactors for tissue mass culture: design, characterization and recent advances. *Biomaterials.* 26. 2005.
19. King, James and Miller, William. Bioreactor development for stem cell expansion and controlled differentiation. *Current opinion in chemical biology.* 2007.
20. Meissner, P., Schröder B., Herfurth C. and Biselli M. Development of a fixed bed bioreactor for the expansion of human hematopoietic progenitor cells. *Cytotechnology.* 30. 1999.
21. Salehi-Nik, Nasim et al. Engineering parameters in bioreactor's design: A critical aspect in tissue engineering. *BioMed Research International.* 2013.

7.2. NORMAS Y DOCUMENTOS TÉCNICOS

22. ANSI B1.20.1:2013 – Pipe Threads, General Purpose (inch).
23. API RP 551 (R2007) – Process Measurement Instrumentation.
24. API 554 Part 1 - Process Control Systems - Process Control Systems Functions and Functional Specification Development.
25. API MPMS Chapter 5 – Section 3 - Measurement of liquid hydrocarbons by turbine meters.
26. IEC 60034-1:2004 – Rotating electrical machines – Rating and performance.

27. IEC 61511-1:2003 - Functional safety – Safety instrumented systems for the process industry sector – Framework, definitions, system, hardware and software requirements.
28. ISO 4126 Part 1:2004 – Safety devices for protection against excessive pressure – Safety valves.
29. ISO 10418:2003 - Petroleum and natural gas industries – Offshore production installations – Basic surface process safety systems.
30. ISO 5211:2001 – Industrial valves – Part-turn actuator attachments.
31. ISA 5.1:2009 – Instrumentation symbols and identification.
32. ISA 75.01.01:2007 – Flow equations for sizing control valves.
33. NRF-032-PEMEX-2012 – Sistemas de tubería en plantas industriales. Diseño y especificación.
34. NRF-046-PEMEX-2012 – Protocolos de comunicación en sistemas digitales de monitoreo y control.
35. NRF-105-PEMEX-2012 – Sistemas digitales de monitoreo y control.
36. NRF-152-PEMEX-2013 – Actuadores para válvulas.
37. NRF-241-PEMEX-2010 - Instrumentos transmisores de presión y de presión diferencial.
38. NRF-242-PEMEX-2010 - Instrumentos transmisores de temperatura.
39. NRF-319-PEMEX-2014 – Medidores de flujo másico tipo dispersión térmica.
40. P.1.0000.06 – Estructuración de planos y documentos técnicos de ingeniería.
41. CPI-B-P-001 – Marco de dibujo en formato ANSI B - Ing. María Concepción Castillo Hernández.
42. Actuated Ball Valve Selection Guide – SWAGELOK.
43. Guidelines for selecting the proper valve characteristics - FISHER Controls. EMERSON Process Management.

7.3. CATÁLOGOS

44. Válvulas de bola para servicio general. Swagelok. Documento MS-02-345. Disponible en: <https://www.swagelok.com.mx/downloads/WebCatalogs/ES/MS-02-345.pdf>
45. Racores y adaptadores para tubo. Swagelok. Documento MS-01-140S, R16. Disponible en: <http://www.swagelok.com.mx/products/fittings/tube-fittings-tube-adapters.aspx>
46. Válvulas antirretorno. Swagelok. Documento MS-01-176. Disponible en: <http://www.swagelok.com.mx/downloads/WebCatalogs/ES/MS-01-176.pdf>
47. Reguladores de presión. Swagelok. Documento MS-02-230. Disponible en: <https://www.swagelok.com.mx/downloads/WebCatalogs/ES/MS-02-230.pdf>
48. Válvulas de alivio de presión proporcional. Swagelok. Documento MS-01-141. Disponible en: <https://www.swagelok.com.mx/downloads/WebCatalogs/ES/MS-01-141.pdf>
49. Válvulas de diafragma. Swagelok. Documento MS-01-172. Disponible en: <https://www.swagelok.com.mx/downloads/WebCatalogs/ES/MS-01-172.pdf>
50. Sponsler Precision Turbine Flowmeters. Disponible en <http://www.lcmeter.com/en/Literature/Documents/Specifications/IS100-10%20%28Precision%20Turbines%29.pdf>
51. Liquid Control Sponsler. IT400 Rate Indicator and Totalizer. Disponible en: <http://www.lcmeter.com/en/Literature/Documents/Specifications/IES100-10%20%28IT400%29.pdf>
52. Acero Inoxidable. La Paloma. Disponible en: http://www.lapaloma.com.mx/lapaloma_metales/aceroinoxidable.html
53. Acero Inoxidables Planos. Distribuidora Metálica S.A de C.V. Disponible en: <http://www.metalica.com.mx/index.php?pageid=7&contentid=20&modulesid=3&agrupid=3>
54. Conexiones de acero inoxidable. Distribuidora e Importadora de Inoxidables S.A. de C.V. Disponible en: <http://www.diisa.net/index.html>

55. Product Offering. Donaldson Filtration Solution. Disponible en:
<http://www.donaldsonultrafilterlatam.com/filtracion-procesos-liquido/elementosfiltrantes-filtracionliquidos>
56. Thermal Mass Flowmeter, ATMF8000. Smart Measurement. Disponible en:
<http://www.smartmeasurement.com/test/en/showcase/catalog/ATMF8000.pdf>
57. Transmisores de Presión y Presión Diferencial SITRANS. SIEMENS. Disponible en:
<http://www.automation.siemens.com/mcms/sensor-systems/en/process-instrumentation/pressure-measurement/Pages/pressure-measurement.aspx>
58. Resistencias Eléctricas Calentadoras, Catálogo Resumen de Productos. TEMPCO. Disponible en:
<http://www.tempc.com/bodypages/products.pdf>
59. Peristaltic pumps, Series 500. Watson-Marlow Pump Group. Disponible en:
[http://www.watson-marlow.com/Documents/knowledge-hub/Datasheets/us%20-%20USA/wd-520srurdr2-us-03%20\(1\).pdf](http://www.watson-marlow.com/Documents/knowledge-hub/Datasheets/us%20-%20USA/wd-520srurdr2-us-03%20(1).pdf)
60. Rosemount 3144P Temperature Transmitter. Disponible en:
<http://www2.emersonprocess.com/siteadmincenter/pm%20rosemount%20documents/00813-0100-4021.pdf>
61. HQ-006 Series Electric Actuator. HK Contromatic. Disponible en:
http://www.cyvsa.com.mx/index.php?option=com_k2&view=item&id=944:hq006-series-electric-actuator&Itemid=238

8. ANEXOS

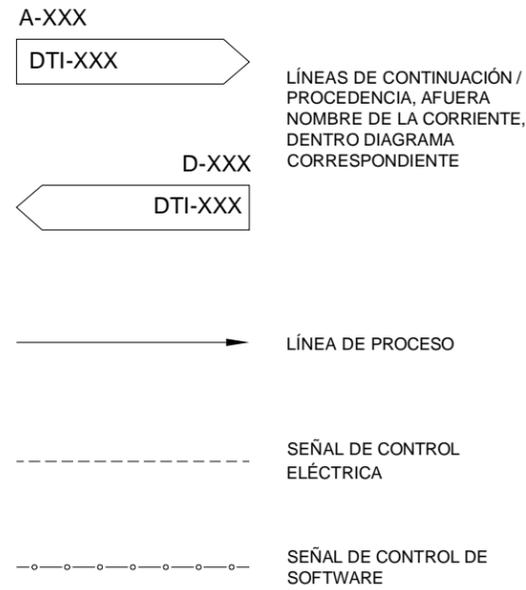
Los anexos corresponden al compendio de todos los Diagramas de Tubería e Instrumentación mencionados en el numeral 3.3.5 del Capítulo 3 y que sirven para seguir la narración del Capítulo 4.

Para la elaboración de los DTI's se empleó la ISA 5.1:2009 en lo que respecta a la simbología, aun así el DTI-010 es un resumen de los símbolos empleados para la representación de la instrumentación. El tamaño de hoja corresponde al formato ANSI B establecido en la especificación P.1.0000.06 de PEMEX y el marco de dibujo se corresponde con la forma CPI-B-P-001 elaborada por la Ing. María Concepción Castillo Hernández y que se utiliza en la empresa CPI Ingeniería y Administración de Proyectos SA de CV.

DTI-010	Simbología.
DTI-100	Sistema de almacenamiento de fluido biológico y Sistema de bombeo de fluido biológico.
DTI-110	Sistema de filtración de líquido.
DTI-200	Sistema de medición de fluido biológico.
DTI-300	Sistema de almacenamiento de oxígeno y Sistema de filtración de oxígeno.
DTI-302	Sistema de regulación de oxígeno.
DTI-305	Sistema de medición de oxígeno.
DTI-310	Sistema de medición de oxígeno al reactor MABI 510.
DTI-320	Sistema de medición de oxígeno al reactor MABI 520.
DTI-330	Sistema de medición de oxígeno al reactor MABI 530.
DTI-400	Sistema de almacenamiento de CO ₂ y Sistema de filtración de CO ₂ .
DTI-402	Sistema de regulación de CO ₂ .
DTI-405	Sistema de medición de CO ₂ .

- DTI-410** Sistema de presurización por CO₂.
- DTI-510** Reactor MABI 510.
- DTI-520** Reactor MABI 520.
- DTI-530** Reactor MABI 530.
- DTI-600** Sistema de manejo de productos de reacción y Sistema de retorno de alimentación.
- DTI-610** Sistema de venteos.

LÍNEAS



IDENTIFICACIÓN

XX — TIPO DE INSTRUMENTO
XXX — NÚMERO DE INSTRUMENTO

XXX — TIPO DE CONTROL
XXX — NÚMERO DE CONTROL

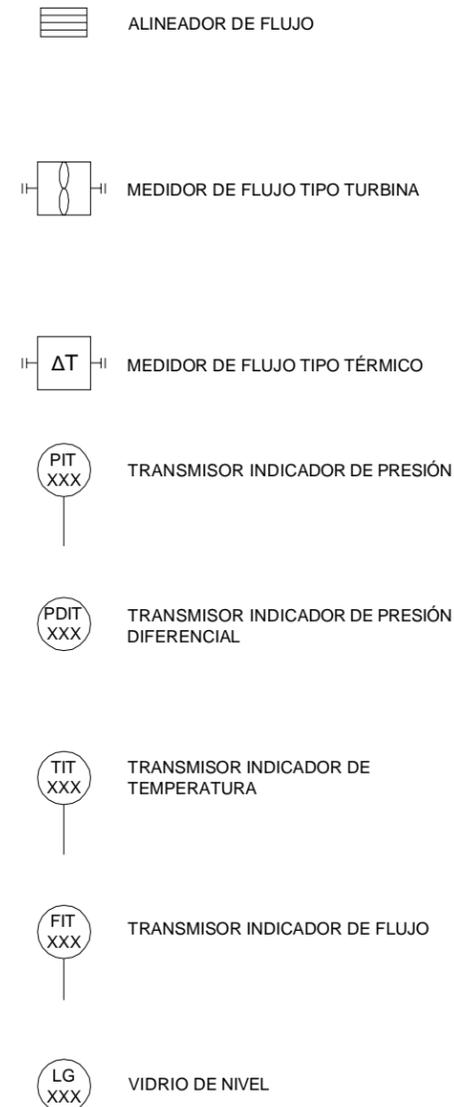
XX-XXX — NÚMERO DE VÁLVULA
TIPO DE VÁLVULA

X-XXX — NÚMERO DE CORRIENTE
TIPO DE CORRIENTE

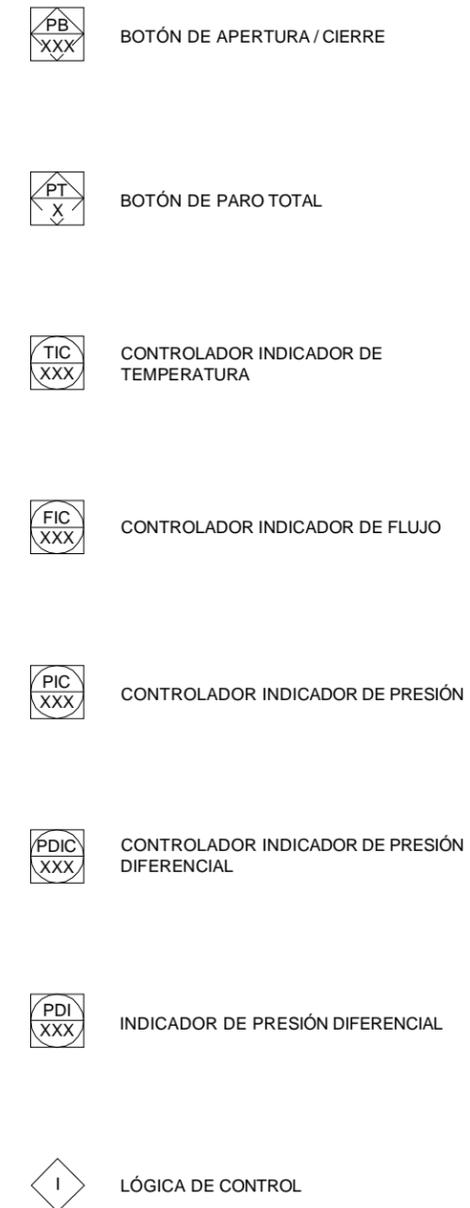
VÁLVULAS Y ACCESORIOS



INSTRUMENTOS



INSTRUMENTOS DE CONTROL



LETRAS

NC VÁLVULA NORMALMENTE CERRADA

FE ELEMENTO DE FLUJO

MÍN NIVEL MÍNIMO DE LLENADO

MÁX NIVEL MÁXIMO DE LLENADO

VB VÁLVULA DE BOLA

VG VÁLVULA DE GLOBO

VC VÁLVULA CHECK

PV VÁLVULA DE CONTROL DE PRESIÓN

FV VÁLVULA DE CONTROL DE FLUJO

XV VÁLVULA DE BLOQUEO

PCV VÁLVULA AUTORREGULADORA DE PRESIÓN

PSV VÁLVULA DE ALIVIO DE PRESIÓN

FX ALINEADOR DE FLUJO

A-XXX CORRIENTE DE FLUIDO DE ALIMENTACIÓN

B-XXX CORRIENTE DE OXÍGENO

C-XXX CORRIENTE DE CO2

D-XXX CORRIENTE DE RESIDUOS

PSH INTERRUPTOR POR ALTA PRESIÓN

PAH ALARMA POR ALTA PRESIÓN

PDSH INTERRUPTOR POR ALTA PRESIÓN DIFERENCIAL

PDAH ALARMA POR ALTA PRESIÓN DIFERENCIAL

PDSH INTERRUPTOR POR BAJA PRESIÓN DIFERENCIAL

PDAH ALARMA POR BAJA PRESIÓN DIFERENCIAL

EDICIÓN		REVISIONES				NUM.	DIBUJOS DE REFERENCIA	APROBADO POR FQ		DIBUJO	ELABORÓ	REVISÓ	VERIFICÓ	VALIDÓ	No. PROY.:	TITULACIÓN	LUGAR: FACULTAD DE QUÍMICA UNAM	REV.
REV	DESCRIPCIÓN	FECHA	POR	Va.Bo.	DR. FILIBERTO RIVERA TORRES			ASESOR	DR. RICARDO VERA GRAZIANO									
NO APLICA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	DR. SERGIO ROMÁN ANCHEYTA	DR. SERGIO ROMÁN ANCHEYTA	DR. SERGIO ROMÁN ANCHEYTA	-	-	-	-	-	-
DD/MM/AA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ESCALA: SE	ADOT. EN: NA	-	-	-	-	-	-	-

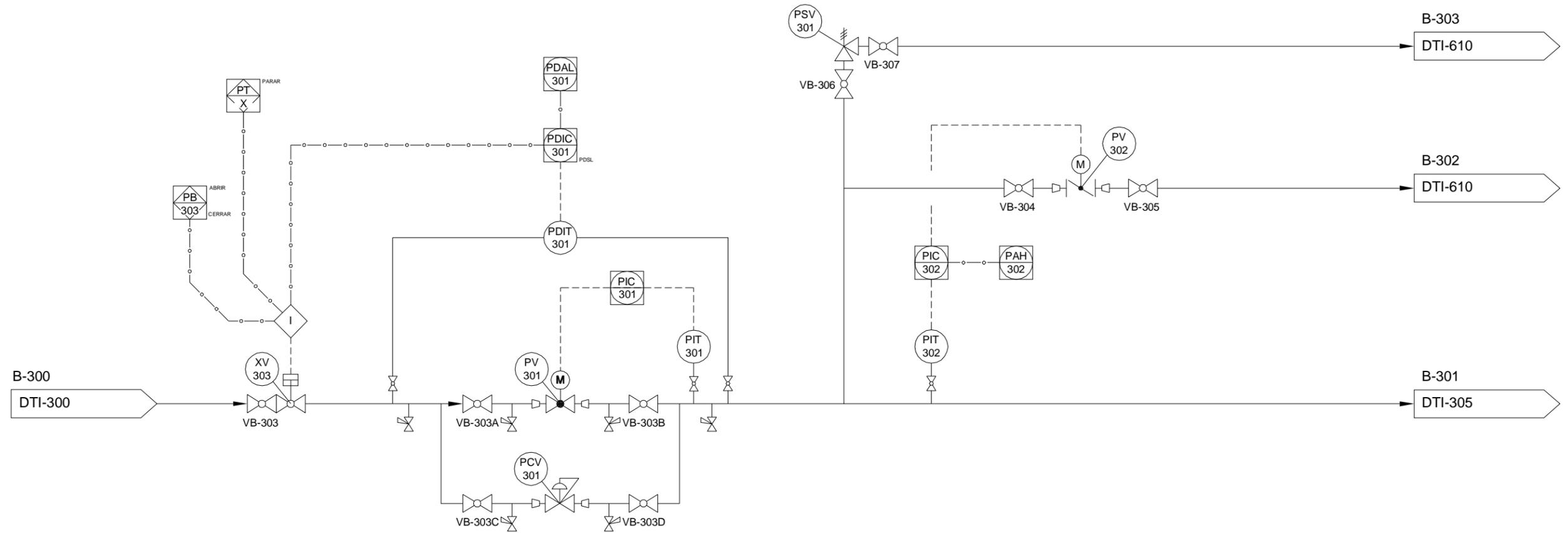


FACULTAD DE QUÍMICA

"PROPUESTA DE INGENIERÍA PARA EL DISEÑO DE UN SISTEMA DE BIORREACTORES Y SISTEMA DE CONTROL PARA EL ANÁLISIS DE LA DIFERENCIACIÓN DE CÉLULAS MADRE"

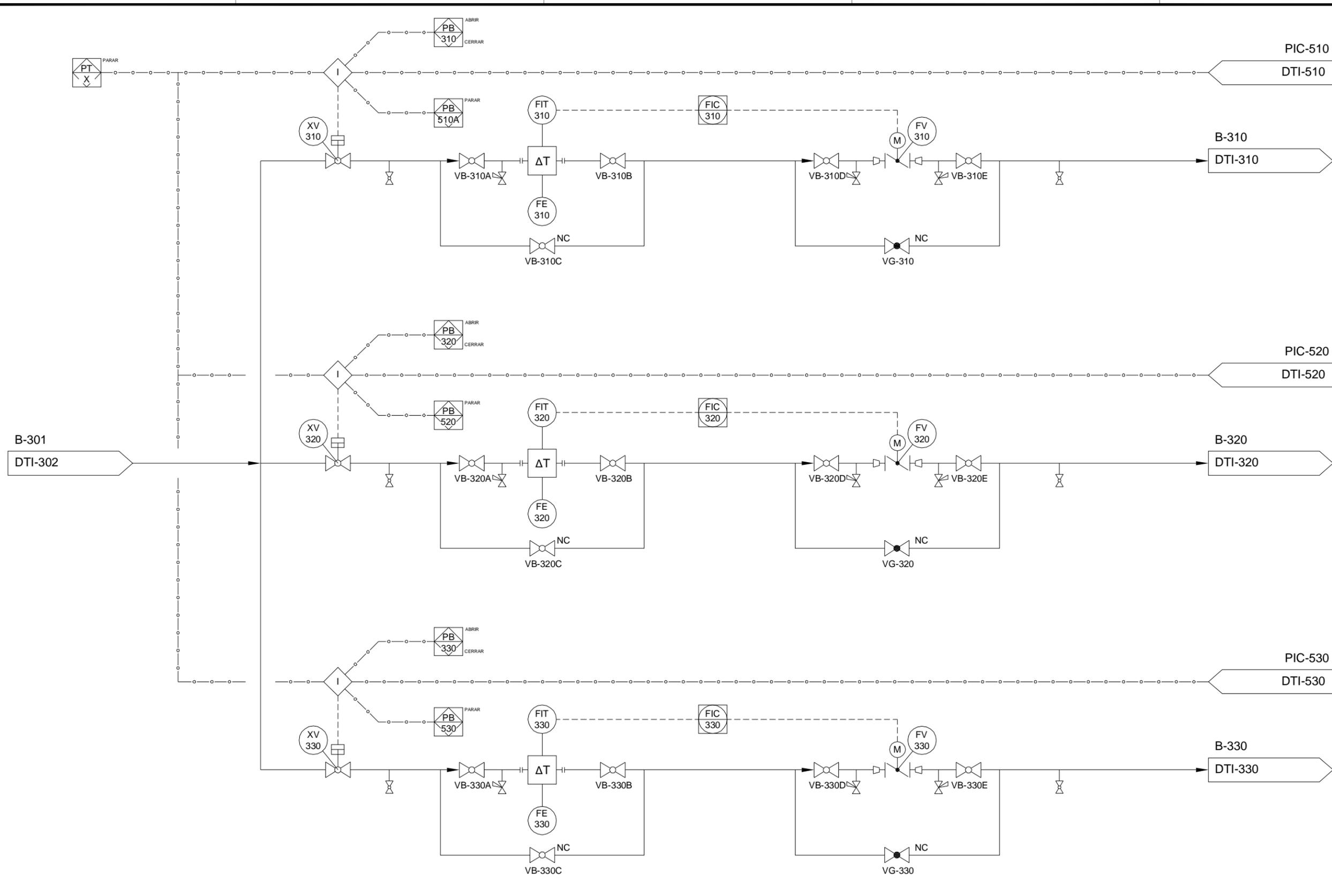
DIAGRAMA DE TUBERÍA E INSTRUMENTACIÓN SIMBOLOGÍA

DTI-010



EDICION	REVISIONES					NUM.	DIBUJOS DE REFERENCIA	APROBADO POR FQ			DIBUJO	"PROPUESTA DE INGENIERÍA PARA EL DISEÑO DE UN SISTEMA DE BIORREACTORES Y SISTEMA DE CONTROL PARA EL ANÁLISIS DE LA DIFERENCIACIÓN DE CÉLULAS MADRE"
	REV	DESCRIPCIÓN	FECHA	POR	Va.Ba.							
NO APLICA	-	-	-	-	-	-	-	DR. FILIBERTO RIVERA TORRES ASESOR				
	-	-	-	-	-	-	-	DR. RICARDO VERA GRAZIANO SUPERVISOR				
DD/MM/AA	-	-	-	-	-	-	-					

No. PROY.: TITULACIÓN
 LUGAR: FACULTAD DE QUÍMICA UNAM
 DTI-302
 REV. 0



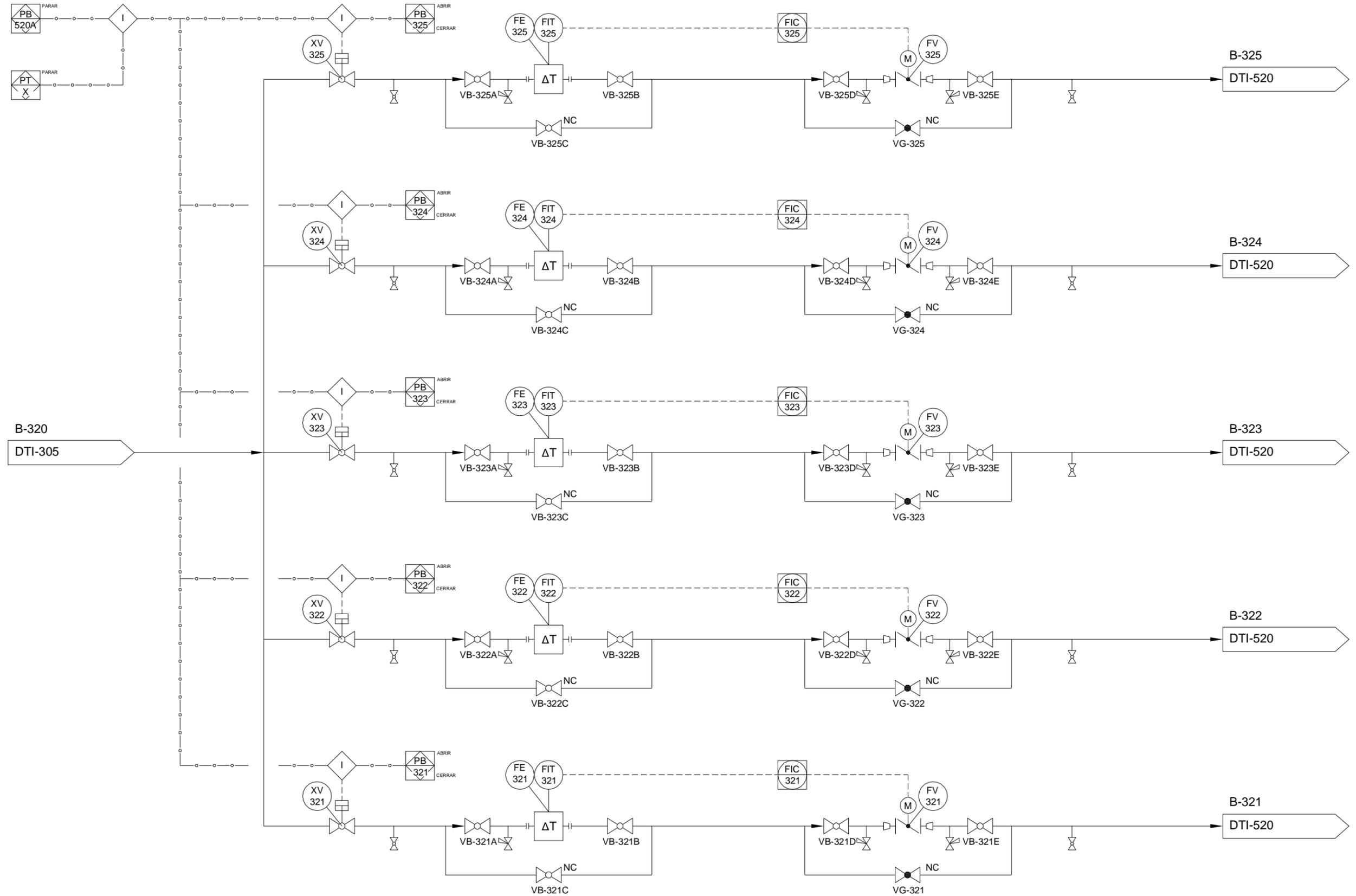
EDICION	REV	REVISIONES DESCRIPCIÓN	FECHA	POR	Va.Ba.	NUM.	DIBUJOS DE REFERENCIA	APROBADO POR FQ	DIBUJO	ELABORÓ	REVISÓ	VERIFICÓ	VALIDO	No. PROY.:	TITULACIÓN	REV.
NO APLICA	-	-	-	-	-	-	-	DR. FILIBERTO RIVERA TORRES ASESOR		SERGIO ROMÁN ANCHEYTA	SERGIO ROMÁN ANCHEYTA	SERGIO ROMÁN ANCHEYTA	-	-	-	-
DD/MM/AA	-	-	-	-	-	-	-	DR. RICARDO VERA GRAZIANO SUPERVISOR	FACULTAD DE QUÍMICA	-	-	-	-	-	-	-

"PROPUESTA DE INGENIERÍA PARA EL DISEÑO DE UN SISTEMA DE BIORREACTORES Y SISTEMA DE CONTROL PARA EL ANÁLISIS DE LA DIFERENCIACIÓN DE CÉLULAS MADRE"

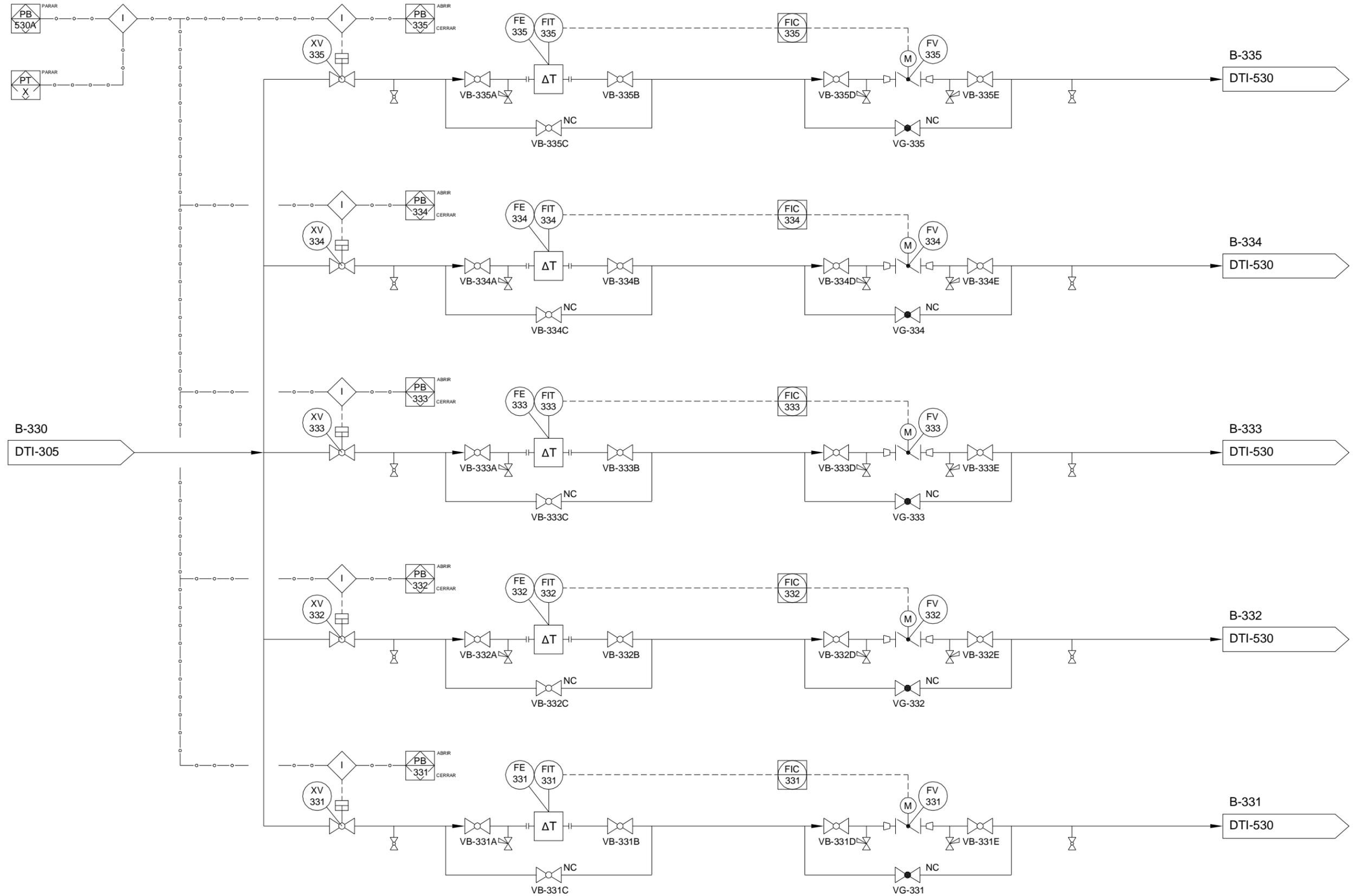
DIAGRAMA DE TUBERÍA E INSTRUMENTACIÓN
SISTEMA DE MEDICIÓN DE OXÍGENO

No. PROY.: TITULACIÓN
LUGAR: FACULTAD DE QUÍMICA UNAM

DTI-305
0



EDICION	REV	REVISIONES DESCRIPCIÓN	FECHA	POR	Va.Ba.	NUM.	DIBUJOS DE REFERENCIA	APROBADO POR FQ	 FACULTAD DE QUÍMICA	DIBUJO ELABORADO EN: CIUDAD DE MÉXICO DOM/MAA	DIBUJO: SERGIO ROMÁN ANCHEYTA ELABORÓ: SERGIO ROMÁN ANCHEYTA REVISÓ: SERGIO ROMÁN ANCHEYTA VERIFICÓ: - VALIDÓ: -	"PROPUESTA DE INGENIERÍA PARA EL DISEÑO DE UN SISTEMA DE BIORREACTORES Y SISTEMA DE CONTROL PARA EL ANÁLISIS DE LA DIFERENCIACIÓN DE CÉLULAS MADRE" DIAGRAMA DE TUBERÍA E INSTRUMENTACIÓN SISTEMA DE MEDICIÓN DE OXÍGENO AL REACTOR MABI 520	No. PROY.: TITULACIÓN LUGAR: FACULTAD DE QUÍMICA UNAM	REV. 0
NO APLICA	-	-	-	-	-	-	-	DR. FILIBERTO RIVERA TORRES ASESOR						
DD/MM/AA	-	-	-	-	-	-	-	DR. RICARDO VERA GRAZIANO SUPERVISOR						



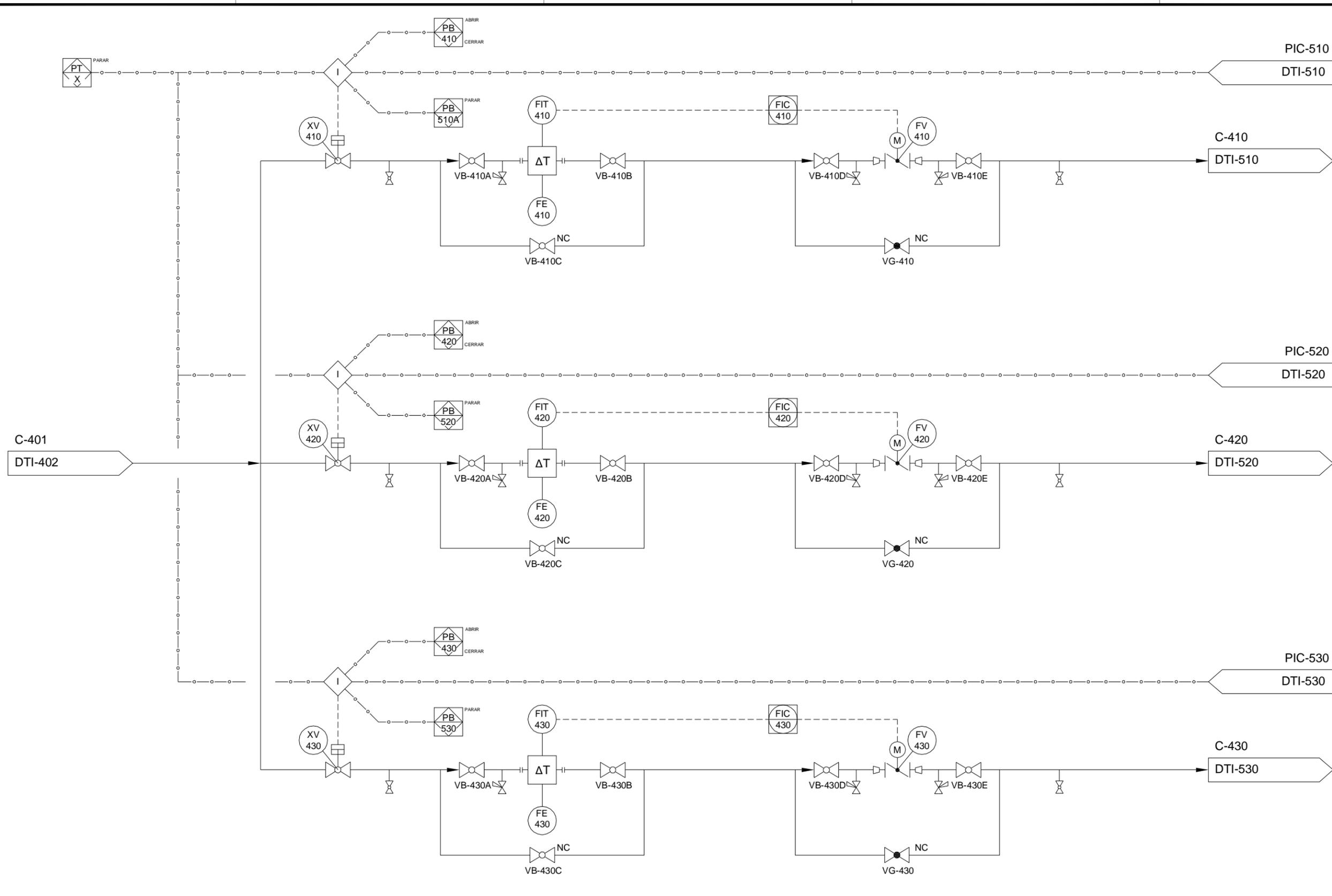
EDICION	REV	REVISIONES DESCRIPCIÓN	FECHA	POR	Va.Ba.	NUM.	DIBUJOS DE REFERENCIA	APROBADO POR FQ	DIBUJO	ELABORÓ	REVISÓ	VERIFICÓ	VALIDO	No. PROY.:	TITULACIÓN	LUGAR:	REV.
NO APLICA	-	-	-	-	-	-	-	DR. FILIBERTO RIVERA TORRES ASESOR		SERGIO ROMÁN ANCHEYTA	SERGIO ROMÁN ANCHEYTA	SERGIO ROMÁN ANCHEYTA	-	-	-	-	-
DD/MM/AA	-	-	-	-	-	-	-	DR. RICARDO VERA GRAZIANO SUPERVISOR		SERGIO ROMÁN ANCHEYTA	SERGIO ROMÁN ANCHEYTA	-	-	-	-	-	-

"PROPUESTA DE INGENIERÍA PARA EL DISEÑO DE UN SISTEMA DE BIORREACTORES Y SISTEMA DE CONTROL PARA EL ANÁLISIS DE LA DIFERENCIACIÓN DE CÉLULAS MADRE"

DIAGRAMA DE TUBERÍA E INSTRUMENTACIÓN
SISTEMA DE MEDICIÓN DE OXÍGENO AL REACTOR
MABI 530

No. PROY.: TITULACIÓN
LUGAR: FACULTAD DE QUÍMICA UNAM

DTI-330
0



EDICIÓN	REV	REVISIONES				NUM.	DIBUJOS DE REFERENCIA	APROBADO POR FQ		DIBUJO	ELABORÓ	REVISÓ	VERIFICÓ	VALIDO	No. PROY.:		LUGAR:	DTI-405	REV.
		DESCRIPCIÓN	FECHA	POR	Va.Bo.			DR. FILIBERTO RIVERA TORRES	ASESOR						TITULACIÓN	0			
NO APLICA	-	-	-	-	-	-	-	DR. RICARDO VERA GRAZIANO	SUPERVISOR	FACULTAD DE QUÍMICA	SERGIO ROMÁN ANCHEYTA	SERGIO ROMÁN ANCHEYTA	SERGIO ROMÁN ANCHEYTA	-	-	-	FACULTAD DE QUÍMICA UNAM	DTI-405	0



FACULTAD DE QUÍMICA

"PROPUESTA DE INGENIERÍA PARA EL DISEÑO DE UN SISTEMA DE BIORREACTORES Y SISTEMA DE CONTROL PARA EL ANÁLISIS DE LA DIFERENCIACIÓN DE CÉLULAS MADRE"

DIAGRAMA DE TUBERÍA E INSTRUMENTACIÓN
SISTEMA DE MEDICIÓN DE CO₂

ESCALA: SE ADOPT. EN: N/A

D-510

DTI-510

D-520

DTI-520

D-530

DTI-530

CABEZAL DE DESCARGA DE REACTORES

TANQUE DE ALMACENAMIENTO DE ALIMENTACIÓN GASTADA

D-610
DTI-100

PT
X
PARAR

PB
600
ARRANCAR
PARAR

BOMBA

MOTOR
BP-600

XV
600

VB-600A

CONEXIÓN A DESCARGA
VB-600B

MÁX

MÍN

LG
600

DRENE
VB-600C

TV-600

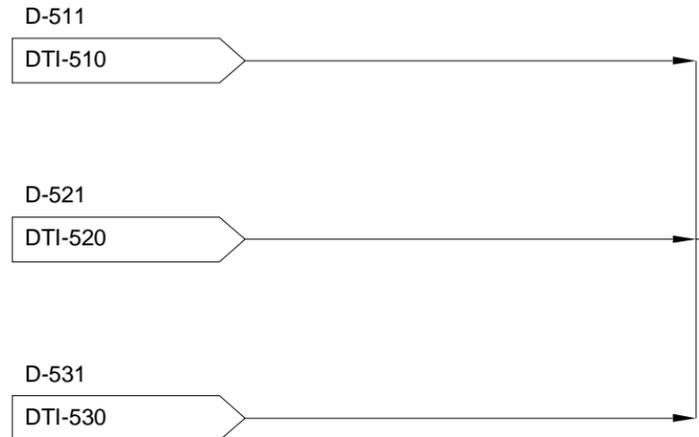
EDICIÓN		REVISIONES					NUM.	DIBUJOS DE REFERENCIA	APROBADO POR FQ		DIBUJO	ELABORÓ	REVISÓ	VERIFICÓ	VALIDO	ESCALA: SE	AOT. EN: N/A	No. PROY.:	TITULACIÓN	LUGAR: FACULTAD DE QUÍMICA UNAM	REV.
REV	DESCRIPCIÓN	FECHA	POR	Va.Bo.	ASESOR	SUPERVISOR															
NO APLICA	-	-	-	-	-	-	-	DR. FILIBERTO RIVERA TORRES		 <p>FACULTAD DE QUÍMICA</p>	SERGIO ROMÁN ANCHEYTA	SERGIO ROMÁN ANCHEYTA	SERGIO ROMÁN ANCHEYTA	-	-	-	-	-	-	-	
DD/MM/AA	-	-	-	-	-	-	-	DR. RICARDO VERA GRAZIANO			DIBUJO ELABORADO EN: CIUDAD DE MÉXICO	DOMM/AA	-	-	-	-	-	-	-	-	

PROPUESTA DE INGENIERÍA PARA EL DISEÑO DE UN SISTEMA DE BIORREACTORES Y SISTEMA DE CONTROL PARA EL ANÁLISIS DE LA DIFERENCIACIÓN DE CÉLULAS MADRE

DIAGRAMA DE TUBERÍA E INSTRUMENTACIÓN
SISTEMA DE MANEJO DE PRODUCTOS DE REACCIÓN
Y SISTEMA DE RETORNO DE ALIMENTACIÓN

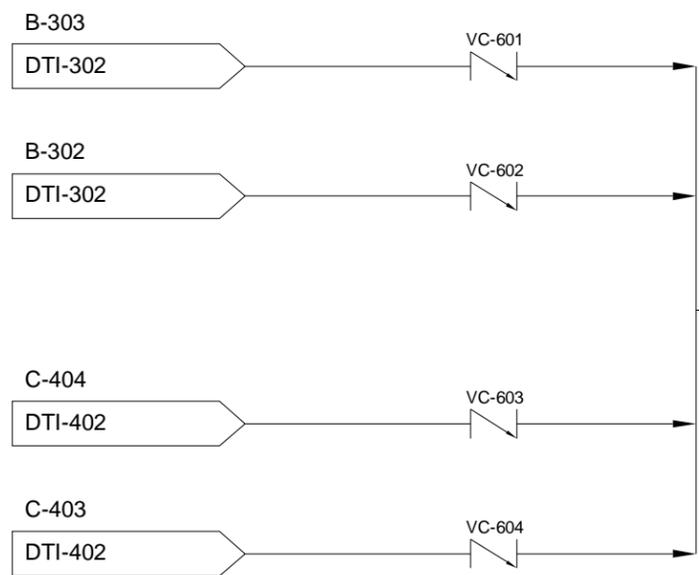
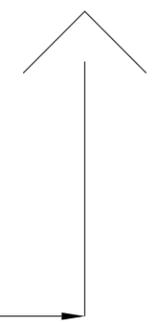
DTI-600

0



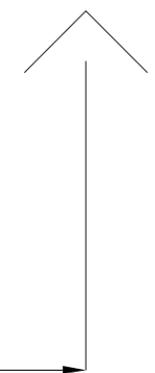
CABEZAL DE VENTEO DE REACTORES

VENTEO A LUGAR SEGURO



CABEZAL DE VENTEO DE REGULACIÓN

VENTEO A LUGAR SEGURO



EDICION	REV.	REVISIONES DESCRIPCIÓN	FECHA	POR	Va.Bo.	NUM.	DIBUJOS DE REFERENCIA	APROBADO POR FQ				DIBUJO: SERGIO ROMÁN ANCHEYTA ELABORÓ: SERGIO ROMÁN ANCHEYTA REVISÓ: SERGIO ROMÁN ANCHEYTA VERIFICÓ: - VALIDÓ: -	"PROPUESTA DE INGENIERÍA PARA EL DISEÑO DE UN SISTEMA DE BIORREACTORES Y SISTEMA DE CONTROL PARA EL ANÁLISIS DE LA DIFERENCIACIÓN DE CÉLULAS MADRE"			
NO APLICA	-	-	-	-	-	-	-	DR. FILIBERTO RIVERA TORRES ASESOR	DR. RICARDO VERA GRAZIANO SUPERVISOR				DIAGRAMA DE TUBERÍA E INSTRUMENTACIÓN SISTEMA DE VENTEOS No. PROY.: TITULACIÓN LUGAR: FACULTAD DE QUÍMICA UNAM		REV.	
DD/MM/AA	-	-	-	-	-	-	-			DIBUJO ELABORADO EN: CIUDAD DE MÉXICO	DOMM/AA	ESCALA: SE	ADOT. EN: N/A	LUGAR: FACULTAD DE QUÍMICA UNAM	DTI-610	0