

MixIT em Bioprocessos Farmacêuticos

Simulação de Mistura para Fermentação e Cultivos Celulares/Microrganismos



1. Introdução

Processos biotecnológicos - como fermentação e cultivos celulares/microbianos - apresentam alta sensibilidade a variações na dinâmica de mistura. Desafios, como distribuição de oxigênio, remoção de CO₂, zonas mortas, cisalhamento excessivo e mudanças reológicas, podem comprometer o rendimento, a viabilidade celular e a consistência entre lotes.

Durante o scale-up e a transferência tecnológica, alterações geométricas nos reatores e nos parâmetros operacionais aumentam o risco de falhas, retrabalho e atraso no desenvolvimento industrial.

O **MixIT**, software de simulação desenvolvido pela Tridiagonal Software e distribuído no Brasil pela Rising Star, permite prever o comportamento hidrodinâmico **antes** de lotes piloto e produção, reduzindo custos, riscos e tempo de desenvolvimento, contribuindo para processos mais robustos e escaláveis.

2. Desafios Específicos em Bioprocessos

Bioprocessos farmacêuticos dependem de adequada transferência de massa para garantir suprimento de oxigênio, disponibilidade de nutrientes e remoção de metabólitos inibitórios. Ao contrário de sistemas químicos, a presença de células ou microrganismos impõe limites rígidos ao cisalhamento e à turbulência local.

Conforme o cultivo evolui, a viscosidade do meio pode aumentar significativamente devido ao crescimento celular, alterando os padrões de mistura e favorecendo a formação de regiões hidrodinamicamente isoladas. Esses fenômenos não lineares tornam o scale-up arriscado quando baseado apenas em experimentação empírica.

Principais desafios:

- Heterogeneidade de oxigênio e nutrientes
- acúmulo de CO_2 e bolhas retidas
- Sensibilidade mecânica de células de mamíferos
- Formação de zonas mortas
- Reologia variável no tempo
- Falhas de transferência tecnológica entre escalas



3. Capacidades Técnicas do MixIT aplicadas a Bioprocessos

O MixIT foi projetado para modelar o comportamento real do fluido sob agitação mecânica e aeração, considerando a geometria completa do equipamento e a evolução de propriedades do meio. O software combina modelagem física rigorosa com facilidade de uso para engenheiros de processo.

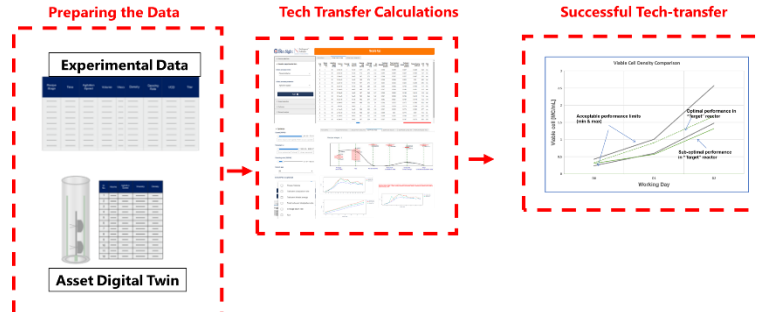
A ferramenta permite simular diferentes estratégias operacionais e configurar cenários alternativos contemplando impelidores, chicanas, aspersores e variações de carga de trabalho, antecipando limitações antes da execução em planta.

Capacidades principais:

- Modelagem de fluidos Newtonianos e não-Newtonianos
- Simulação multifásica (gás + líquido + partículas)
- Predição de:
 - Tempo de mistura
 - Distribuição de O_2 e nutrientes
 - Coeficiente de transferência de massa (kLa)
 - Zonas de cisalhamento crítico
 - Recirculação, short-circuiting e zonas mortas
- Módulo de comparação entre reatores no scale-up
- Visualização técnica para MS&T, Engenharia e Operações

4. Benefícios para Desenvolvimento e Tech Transfer

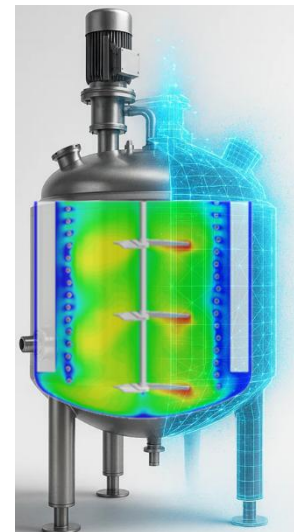
O MixIT fornece previsibilidade antecipada dos fenômenos que controlam o desempenho do bioprocesso. Essa capacidade reduz dependência de experimentação iterativa e fortalece a robustez da transferência de tecnologia.



Ao gerar dados hidrodinâmicos quantitativos, o software ajuda a justificar escolhas de engenharia no processo de qualificação e nas tomadas de decisão para scale-up.

Benefícios:

Categoria	Impacto direto
Custos	Redução de lotes piloto e insumos
Qualidade	Menor variabilidade entre lotes e escalas
Confiabilidade	Menor risco de desvios durante validação
Produtividade	Melhor eficiência energética e operacional
Diagnóstico	Identificação de gargalos hidrodinâmicos



5. Aplicações Típicas

A capacidade de capturar o comportamento real da mistura torna o MixIT aplicável a todos os estágios do desenvolvimento industrial, desde o scale-down até o scale-up.

O uso é especialmente relevante em bioprocessos onde alterações sutis de aeração, agitação ou geometria afetam a viabilidade celular.

Exemplos:

- Fermentação aeróbica com suprimento crítico de O₂
- Cultivo de CHO e outras linhas celulares sensíveis
- Avaliação de agitadores alternativos

- Estratégias para minimizar zonas mortas
- Compensação de aumento de viscosidade durante cultivo

6. Tabela — Desafio → Solução → Ganho

O sucesso de um bioprocesso depende de decisões precisas relacionadas à dinâmica de mistura, especialmente em contextos de scale-up e transferência tecnológica. Entretanto, muitos dos problemas hidrodinâmicos que comprometem produtividade, qualidade e viabilidade celular **não são diretamente observáveis** durante o desenvolvimento experimental.

A abordagem do MixIT consiste em **traduzir fenômenos físicos complexos em informações práticas**, permitindo que equipes de Engenharia, MS&T e Produção visualizem riscos antes da execução em planta. A tabela a seguir organiza a proposição de valor do MixIT de forma objetiva, conectando:

1. **Desafios operacionais reais**
2. **Capacidades de simulação do MixIT**
3. **Benefícios industriais mensuráveis**

Essa estrutura facilita a comunicação com stakeholders técnicos e gerenciais, apoiando a priorização de investimentos e a tomada de decisão fundamentada em previsões confiáveis.

Desafio	Solução MixIT	Ganho esperado
Distribuição inadequada de O ₂	Predição de circulação e kLa	Maior rendimento e viabilidade
Dano por cisalhamento	Mapeamento de regiões críticas	Menor ruptura celular
Falha de transferência tecnológica	Comparação de geometrias e regimes	Scale-up confiável
Retrabalho experimental	Cenários simulados antes da execução	Menos lotes de risco
Incerteza operacional	Modelos preditivos validados empiricamente	Maior robustez

7. Conclusão



O MixIT viabiliza decisões de engenharia fundamentadas em previsões técnicas, permitindo acelerar o desenvolvimento biofarmacêutico, reduzir custos operacionais e aumentar a confiabilidade do scale-up.

8. Referências

Chisti, Y. *Fermentation Technology* — Principles & Applications. Elsevier, 2021.

Garcia-Ochoa, F. & Gomez, E. “Bioreactor oxygen transfer: A review.” *Biotech Advances*, 2009.

Martens, D. E., van den End, E. J., & Streefland, M. (2014). Configuration of bioreactors. In *Animal Cell Biotechnology* (Methods in Molecular Biology, vol. 1104). DOI:10.1007/978-1-62703-733-4_19.

Zhu, H., Nienow, A. W., Bujalski, W., & Simmons, M. J. H. (2009). Mixing studies in a model aerated bioreactor equipped with an up- or down-pumping ‘Elephant Ear’ agitator: Power, hold-up and aerated flow field measurements. *Chemical Engineering Research & Design*.

Paul, E. L., Atiemo-Obeng, V. A., & Kresta, S. M. (Eds.). *Handbook of Industrial Mixing*. Wiley-Interscience

Tridiagonal Software – Materiais técnicos MixIT.

ANVISA. Guia de Validação de Processos Farmacêuticos, 2022.