

Agitación y producción de cefalosporina C en CSTR mediante simulación computacional

Agitation and Cephalosporin C Production in CSTR via Computational Simulation

Esteban Ignacio Sánchez Cazarez¹ ✉ , Roberto Domingo Mares Navarro¹ 

¹ Maestría en Ingeniería de Procesos, Centro de Estudios Superiores Isla del Carmen, Ciudad del Carmen, Campeche, México

RESUMEN

El estudio tuvo como objetivo evaluar, mediante simulación computacional, el efecto de la velocidad de agitación sobre la producción de cefalosporina C (CPC) en un biorreactor continuo de tanque agitado. Se desarrolló un modelo en COPASI basado en las ecuaciones de Monod y Luedeking-Piret y se evaluaron cuatro escenarios de operación: 300, 400, 500 y 600 rpm, asociados con valores de kLa de 50, 80, 120 y 160 h^{-1} , respectivamente. Los resultados de simulación mostraron un incremento de la producción máxima de CPC de 31.45 a 36.00 g/L al aumentar la agitación de 300 a 600 rpm. La regresión polinomial de tercer orden presentó un ajuste alto dentro del intervalo estudiado ($R^2 = 0.9975$). No se aplicaron pruebas inferenciales sobre los 101 puntos temporales por corrida debido a que estos corresponden a una misma serie temporal determinística y no constituyen réplicas independientes. La principal limitación del estudio es la ausencia de validación experimental y la necesidad de calibrar experimentalmente los parámetros del modelo antes de su aplicación en procesos reales. La simulación se propone como herramienta exploratoria para orientar futuras pruebas experimentales.

PALABRAS CLAVE: cefalosporina C; COPASI; CSTR; fermentación; transferencia de oxígeno.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate, through computational simulation, the effect of agitation speed on cephalosporin C (CPC) production in a continuous stirred-tank bioreactor. A COPASI model based on Monod and Luedeking-Piret equations was developed and four operating scenarios were evaluated: 300, 400, 500, and 600 rpm, associated with kLa values of 50, 80, 120, and 160 h^{-1} , respectively. The simulated maximum CPC production increased from 31.45 to 36.00 g/L as agitation increased from 300 to 600 rpm. A third-order polynomial regression showed a high fit within the studied interval ($R^2 = 0.9975$). Inferential tests were not applied to the 101 time points per run because these points belong to the same deterministic time series and do not constitute independent replicates. The main limitations are the lack of experimental validation and the need to experimentally calibrate the model parameters before applying them to real processes. The simulation is presented as an exploratory tool to guide future experimental studies.

KEYWORDS: cephalosporin C; COPASI; CSTR; fermentation; oxygen transfer.

Correspondencia:

DESTINATARIO: Esteban Ignacio Sánchez Cazarez
INSTITUCIÓN: Centro de Estudios Superiores Isla del Carmen /
Maestría en Ingeniería de Procesos
DIRECCIÓN: Calle 40 núm. 252 entre 31c y 33, col. Cuauhtémoc,
C. P. 24170, Ciudad del Carmen, Campeche, México
CORREO ELECTRÓNICO: 24mip007@cesic.edu.mx

Fecha de recepción: 26 de junio de 2026. **Fecha de aceptación:**
10 de agosto de 2026. **Fecha de publicación:** 31 de agosto de
2026.



I. INTRODUCCIÓN

La cefalosporina C (CPC) es un metabolito secundario producido por *Acremonium chrysogenum* y constituye un precursor clave para la obtención semisintética del ácido 7-aminocefalosporánico, base de distintas generaciones de cefalosporinas [1], [2]. Su producción industrial depende de procesos fermentativos aerobios, en los cuales la disponibilidad de oxígeno, la morfología fúngica, el consumo de sustrato y el control de variables de operación influyen directamente en la productividad del sistema [3], [4]. La optimización de la producción de antibióticos β -lactámicos mantiene además relevancia en el contexto actual de resistencia antimicrobiana [5].

Los antecedentes recientes muestran que la optimización de la fermentación de CPC requiere controlar de forma conjunta la agitación, la aireación, el pH y las características fisiológicas del cultivo. Liu *et al.* [3] revisaron los avances en biosíntesis y optimización de la fermentación de CPC en *Acremonium chrysogenum*, mientras que trabajos experimentales más recientes han mostrado que el suministro de oxígeno, el pH y la agitación pueden modificar de manera importante la producción del antibiótico. En un fermentador de 14 L, Ibrahim *et al.* [6] reportaron una concentración máxima de 399.52 $\mu\text{g/mL}$ a 400 rpm, 1 vvm y pH controlado en 4. Asimismo, estudios de 2025 han profundizado en la relación entre el estado fisiológico del hongo, el oxígeno y la biosíntesis de CPC [7]. Estos antecedentes muestran que la variable de agitación no debe interpretarse de manera aislada y que los resultados de simulación requieren contraste con sistemas experimentales reales [3], [8], [6], [9], [10].

En biorreactores continuos de tanque agitado (CSTR), la velocidad de agitación regula la homogeneización del medio, la transferencia de oxígeno y las fuerzas de cizalla sobre el microorganismo. Una agitación insuficiente limita la transferencia de oxígeno y reduce la biosíntesis de metabolitos secundarios, mientras que una agitación excesiva puede incrementar el consumo energético y provocar estrés mecánico celular [11], [12]. Por ello, el ajuste de este parámetro representa un problema técnico relevante en bioprocesos farmacéuticos, ya que afecta simultáneamente la productividad, la eficiencia operativa y la viabilidad del cultivo.

A partir de este panorama, el interés del presente trabajo no se plantea como la introducción de un modelo ci-

nético nuevo, sino como la integración reproducible de un esquema cinético sencillo con simulación temporal en COPASI para explorar, bajo un conjunto definido de supuestos, cómo cambia la respuesta de CPC al variar la agitación y el kLa. Esta delimitación es importante porque los modelos de Monod y Luedeking-Piret son ampliamente conocidos y la simulación, por sí sola, no constituye una validación experimental. El valor del estudio reside en generar una referencia cuantitativa preliminar que pueda compararse con datos experimentales y utilizarse para diseñar posteriores ensayos de laboratorio.

La pregunta de investigación es la siguiente: ¿qué relación existe entre la velocidad de agitación y la concentración de cefalosporina C producida en un biorreactor tipo CSTR durante la fermentación aerobia de *Acremonium chrysogenum*?

En este contexto, el objetivo del presente artículo fue evaluar mediante simulación computacional la relación entre velocidad de agitación, transferencia de oxígeno y producción de cefalosporina C en un CSTR, identificando tendencias operativas dentro del intervalo de 300 a 600 rpm. La relevancia del estudio se limita a su carácter predictivo y exploratorio; los resultados no se consideran una demostración experimental de un intervalo óptimo, sino una hipótesis cuantitativa que debe validarse mediante fermentaciones independientes.

II. METODOLOGÍA

A. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio cuantitativo, aplicado y de alcance correlacional-explicativo, basado en simulación computacional. El sistema modelado correspondió a la fermentación aerobia de *Acremonium chrysogenum* para la producción de cefalosporina C en un CSTR. El análisis se delimitó al comportamiento teórico del proceso, sin ejecución de experimentos físicos; por tanto, los resultados se interpretaron como una aproximación predictiva útil para orientar pruebas de laboratorio y no como una validación experimental definitiva.

B. SIMULADOR EMPLEADO Y CONFIGURACIÓN GENERAL

Se utilizó COPASI como plataforma de simulación porque está orientado específicamente al modelado y análisis de sistemas bioquímicos y permite representar

especies, compartimentos, reacciones cinéticas y ecuaciones diferenciales, además de ejecutar simulaciones temporales y tareas de análisis. Esta orientación resulta pertinente para un modelo que integra crecimiento microbiano y formación de producto. A diferencia de plataformas generales de ingeniería de procesos, como Aspen Plus, o de entornos de modelado multipropósito, COPASI está diseñado para la simulación de redes bioquímicas y ofrece una interfaz accesible y reproducible para este tipo de modelos. Su elección se justifica metodológicamente por la naturaleza bioquímica del sistema y no únicamente por su disponibilidad gratuita [13], [14].

La configuración del modelo incluyó las especies principales del sistema: sustrato (S), biomasa (X), producto (P, cefalosporina C) y oxígeno disuelto (O). Para cada corrida se asignaron los parámetros cinéticos correspondientes, el valor de kLa asociado a la velocidad de agitación y las condiciones iniciales del proceso. Las simulaciones se ejecutaron bajo el mismo esquema numérico para asegurar comparabilidad entre escenarios, y posteriormente los resultados se exportaron para su depuración y análisis estadístico.

La implementación práctica se realizó mediante la tarea de simulación temporal (Time Course) en entorno determinista, con el método de integración LSODA (tolerancia absoluta de 10^{-6} y relativa de 10^{-3}). El sistema se representó en un compartimento único de 1 L con mezcla ideal y cuatro especies: sustrato (S), biomasa (X), producto (P) y oxígeno disuelto (O), expresadas en g/L. Las ecuaciones de Monod y Luedeking-Piret se codificaron en el motor de reacciones como funciones cinéticas definidas por el usuario, junto con el balance de oxígeno disuelto, que incluye el término de transferencia $kLa \cdot (C^* - O)$ y el consumo asociado a la biomasa. Cada corrida se simuló durante 120 h con un intervalo de muestreo de 1.2 h, lo que generó 101 puntos temporales por escenario, exportados en formato CSV para su análisis.

C. MODELO CINÉTICO Y CONDICIONES DE SIMULACIÓN

Para garantizar la reproducibilidad, en la [Tabla 1](#) se reportan los parámetros cinéticos y las condiciones iniciales empleados en las simulaciones.

El crecimiento microbiano se representó mediante el modelo de Monod y la formación de producto mediante el modelo de Luedeking-Piret. El modelo integró con-

sumo de sustrato, crecimiento de biomasa y producción de CPC, considerando temperatura de 26 °C, pH 6.5 y aireación de 1.0 vvm como condiciones constantes.

TABLA 1
ESCENARIOS OPERATIVOS EVALUADOS

PARÁMETRO	SÍMBOLO	VALOR	UNIDAD	Origen
Velocidad específica máxima	Mmax	0.25	h ⁻¹	Modelo COPASI
Constante de saturación	Ks	1	g/L	Modelo COPASI
Coefficiente asociado al crecimiento	A	0.3	g CPC/g biomasa	Modelo COPASI
Coefficiente no asociado al crecimiento	B	0.02	g CPC/(g biomasa·h)	Modelo COPASI
Sustrato inicial	S ₀	30	g/L	Modelo COPASI
Biomasa inicial	X ₀	0.5	g/L	Modelo COPASI
Producto inicial	P ₀	0	g/L	Modelo COPASI

Nota: los valores reportados corresponden a los parámetros y condiciones iniciales definidos en el modelo de COPASI empleado para las simulaciones. Dado que el estudio tiene carácter exploratorio, estos parámetros deberán ser calibrados experimentalmente antes de emplearse en escalamiento.

El efecto de la agitación se incorporó mediante el coeficiente volumétrico de transferencia de oxígeno (kLa), de modo que cada escenario reflejara una condición distinta de disponibilidad de oxígeno. Las ecuaciones generales empleadas fueron:

$$\mu = \frac{\mu_{\max} S}{(K_s + S)} \quad (1)$$

$$dP/dt = \alpha(dX/dt) + \beta X \quad (2)$$

donde μ representa la tasa específica de crecimiento, S la concentración de sustrato, X la biomasa, P la concentración de Cefalosporina C (CPC), y α y β los parámetros asociados y no asociados al crecimiento, respectivamente.

Respecto al oxígeno disuelto, el balance se resolvió explícitamente en COPASI como una variable de estado adicional, con un término de transferencia dependiente de kLa y un término de consumo asociado a la biomasa. Bajo las condiciones simuladas, el oxígeno alcanza rápidamente un estado cuasi estacionario cercano al valor de saturación, por lo que su perfil permanece prácticamente constante ([Figura 1](#)).

Las diferencias cuasi estacionarias entre escenarios modulan el crecimiento y, en consecuencia, la formación de CPC.

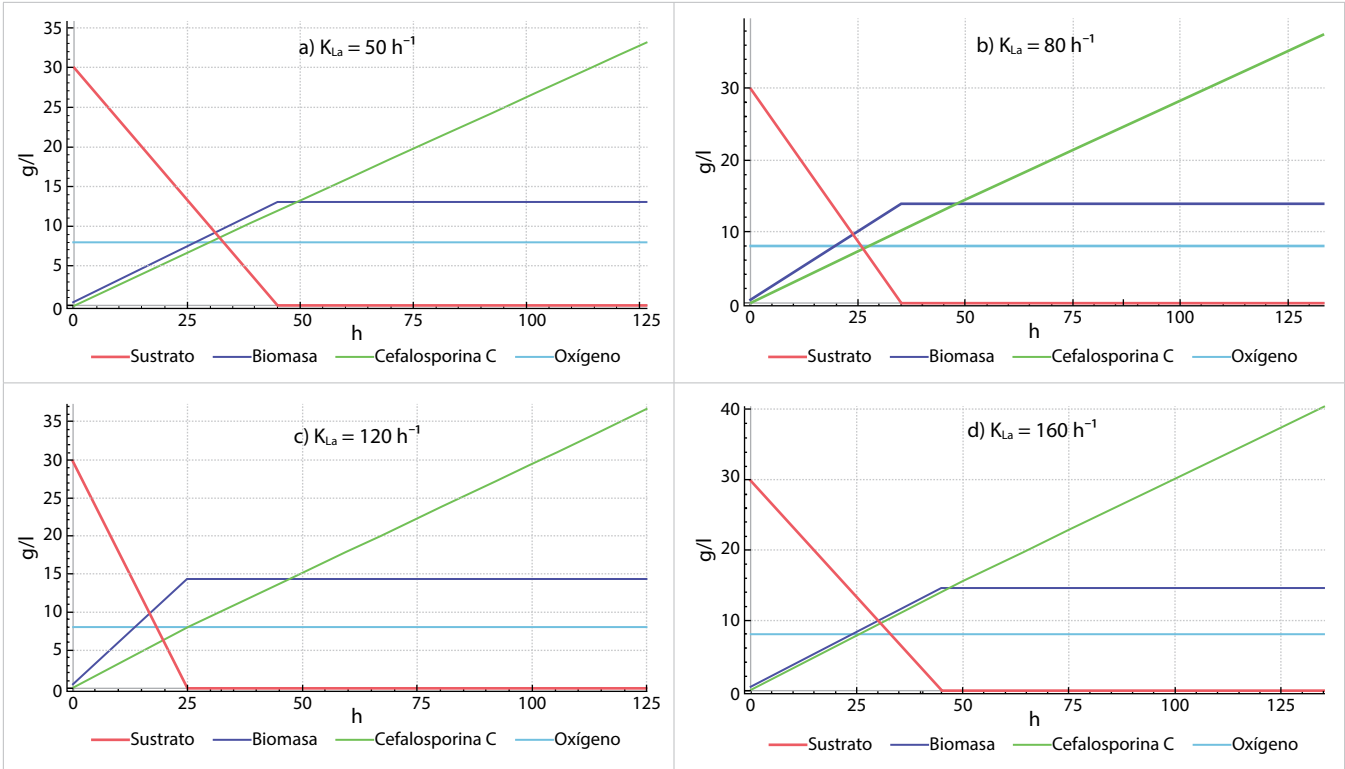


Figura 1. Comportamiento dinámico simulado de sustrato, biomasa, oxígeno disuelto y cefalosporina C para los escenarios de $k_L a = 50$ (a), 80 (b), 120 (c) y 160 h^{-1} (d).

D. ESCENARIOS DE OPERACIÓN Y PROCEDIMIENTO DE SIMULACIÓN

Los valores de $k_L a$ se trataron como condiciones de escenario: 50, 80, 120 y 160 h^{-1} para 300, 400, 500 y 600 rpm, respectivamente. Estos valores se consideran entradas del escenario de simulación y no provienen de una correlación universal entre rpm y $k_L a$, dado que dicha relación depende de la geometría del reactor y de las propiedades del medio [15]; por tanto, su relación con la velocidad de agitación deberá validarse experimentalmente antes de utilizarse como correlación de escalamiento.

Para cada escenario se creó una copia del modelo, se asignaron los valores correspondientes de rpm y $k_L a$, se ejecutó la simulación temporal y se exportaron los perfiles de concentración de CPC, biomasa y sustrato. Los datos fueron depurados para conservar unidades homogéneas y una misma estructura de observaciones por corrida antes de su procesamiento estadístico.

Los resultados exportados desde COPASI se organizaron en una hoja de cálculo para obtener estadística descriptiva por escenario, incluyendo media, varianza, desviación estándar y concentración máxima.

No se aplicaron pruebas inferenciales (ANOVA de un factor o prueba de Tukey) debido a que los 101 puntos por corrida corresponden a observaciones consecutivas de una misma simulación determinística y no a réplicas independientes. Además, se consideró que tratar dichos puntos como réplicas inflaría artificialmente los grados de libertad y produciría valores p que no representan evidencia independiente.

En consecuencia, el análisis entre escenarios se limita a estadística descriptiva y regresión polinomial dentro del intervalo estudiado, y la inferencia estadística requerirá réplicas independientes de simulación o experimentos independientes.

TABLA 2
ESCENARIOS OPERATIVOS EVALUADOS

CORRIDA	VELOCIDAD (rpm)	$k_L a$ (h^{-1})	TEMPERATURA	pH	AIREACIÓN (vvm)
1	300	50	26 °C	6.5	1.0
2	400	80	26 °C	6.5	1.0
3	500	120	26 °C	6.5	1.0
4	600	160	26 °C	6.5	1.0

Fuente: elaboración propia con datos de simulación.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A. EFECTO DE LA AGITACIÓN SOBRE LA PRODUCCIÓN DE CPC

La [Tabla 3](#) muestra la producción máxima de cefalosporina C en función de la velocidad de agitación.

TABLA 3
PRODUCCIÓN MÁXIMA DE CEFALOSPORINA C SEGÚN LA
VELOCIDAD DE AGITACIÓN

CORRIDA	rpm	kLa (h ⁻¹)	CPC máxima (g/L)
1	300	50	31.45
2	400	80	33.79
3	500	120	35.24
4	600	160	36.00

Fuente: elaboración propia con datos de simulación en COPASI.

La respuesta observada se explica por la relación directa entre la agitación y la transferencia de oxígeno. A bajas velocidades de agitación, el sistema presenta menor disponibilidad de oxígeno disuelto, lo que puede limitar la actividad metabólica del microorganismo y reducir la formación de cefalosporina C. En cambio, a velocidades intermedias y altas, el aumento de kLa mejora la transferencia de oxígeno y favorece la producción del antibiótico. Sin embargo, el incremento de productividad entre 500 y 600 rpm fue menor que el observado entre 300 y 400 rpm, lo cual sugiere una tendencia de rendimientos decrecientes a velocidades elevadas de agitación.

La [Figura 1](#) presenta los perfiles temporales simulados de sustrato, biomasa, oxígeno disuelto y CPC para los cuatro escenarios. En todos los casos se observa el consumo completo del sustrato durante las primeras ~20 h, un crecimiento sigmoideo de la biomasa que alcanza un *plateau* dependiente del kLa (≈ 13 -14.7 g/L), y una formación de CPC en dos fases: una asociada al crecimiento y una fase lineal posterior gobernada por el término no asociado al crecimiento (βX). Los escenarios con mayor kLa alcanzan mayores concentraciones finales de CPC, lo cual es consistente con los valores máximos reportados en la [Tabla 3](#).

B. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS ESCENARIOS EVALUADOS

Para caracterizar el comportamiento dinámico de cada escenario, se calcularon estadísticos descriptivos sobre los 101 puntos temporales exportados de cada simulación. Las medias de concentración de CPC aumentaron de 30.15 g/L a 34.54 g/L conforme la velocidad de agita-

ción se incrementó de 300 a 600 rpm. La [Tabla 4](#) resume los estadísticos principales de cada corrida.

TABLA 4
ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE CPC POR CORRIDA

CORRIDA	rpm	kLa (h ⁻¹)	PUNTOS TEMPORALES	MEDIA CPC (g/L)	VARIANZA	DESV. EST.
1	300	50	101	30.1542	0.5803	0.7618
2	400	80	101	32.4094	0.6571	0.8106
3	500	120	101	33.8033	0.7068	0.8407
4	600	160	101	34.5429	0.7338	0.8566

Dado que los 101 puntos temporales por corrida corresponden a una misma serie determinística y no a réplicas experimentales independientes, el análisis entre escenarios se limita a una comparación descriptiva. La inferencia estadística formal requerirá la generación de réplicas independientes de simulación o la validación con datos experimentales de laboratorio.

La comparación con literatura experimental permite dimensionar los resultados. Duan *et al.* ^[8] reportaron 31.9 g/L de CPC en un fermentador de 7 L mediante una estrategia de alimentación basada en DO-Stat, mientras que otro estudio de Duan *et al.* ^[16] obtuvo 35.77 g/L utilizando una combinación de impulsores y CFD para mejorar la transferencia de oxígeno. Estos valores son cercanos al intervalo simulado de 31.45-36.00 g/L, pero la coincidencia numérica no constituye validación, ya que se utilizaron configuraciones de reactor, estrategias de alimentación y condiciones de cultivo diferentes.

En contraste, Ibrahim *et al.* ^[6] reportaron 399.52 µg/mL (0.39952 g/L) en un fermentador de 14 L con *A. chrysogenum* W42-I, 400 rpm, 1 vvm y pH 4 controlado. La diferencia de uno a dos órdenes de magnitud frente a la simulación resalta la necesidad de revisar unidades, parámetros cinéticos, condiciones iniciales y definición de producto antes de interpretar los valores simulados como concentraciones físicamente realistas ^{[6], [16], [17]}.

La comparación entre escenarios se interpreta de manera descriptiva. La diferencia entre 500 y 600 rpm en la CPC máxima es menor que la diferencia entre 300 y 400 rpm, lo que sugiere una reducción de la ganancia marginal dentro del intervalo simulado. Esta interpretación es coherente con estudios experimentales que muestran que la agitación y la transferencia de oxígeno pueden favorecer la producción de CPC, aunque el valor óptimo depende del sistema, la cepa y las demás condiciones de

cultivo [6], [16]. Estos hallazgos coinciden con estudios previos de modelado de la producción continua de CPC que destacan el papel de las condiciones de operación [18].

C. MODELO POLINOMIAL rpm-CPC

La relación entre velocidad de agitación y producción de CPC se ajustó mediante una regresión polinomial de tercer orden, expresada en la Ecuación (3). El modelo presentó un coeficiente de determinación $R^2 = 0.9975$, indicando alta concordancia con los valores simulados dentro del intervalo evaluado.

$$\text{CPC} = 0.00000004N^3 - 0.00009N^2 + 0.0715N + 16.925 \quad (3)$$

Se seleccionó un polinomio de tercer orden por ser el modelo empírico más simple capaz de representar la curvatura observada y la tendencia de saturación (rendimientos decrecientes) dentro del intervalo evaluado. Dado que solo se dispone de cuatro puntos operativos (300, 400, 500 y 600 rpm), el ajuste debe considerarse estrictamente descriptivo y no constituye un modelo mecanicista ni predictivo para extrapolación fuera del rango estudiado. Este enfoque empírico es coherente con estrategias de modelado y optimización reportadas para procesos de fermentación [19].

La Figura 2 muestra que la producción de CPC aumentó con la velocidad de agitación, aunque la pendiente de la curva disminuyó hacia el extremo superior del intervalo. Esto confirma que la mejora por transferencia de oxígeno no es indefinida y que incrementos adicionales de rpm podrían no justificar el aumento de consumo energético ni el riesgo de daño por cizalla. Por tanto, el modelo polinomial debe utilizarse como herramienta descriptiva dentro del intervalo 300-600 rpm y no como base de extrapolación fuera de dichas condiciones.

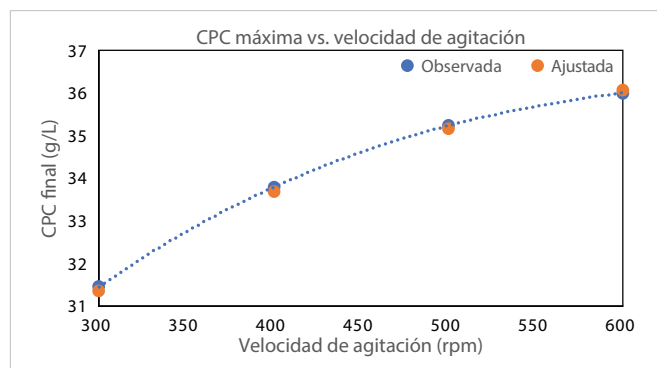


Figura 2. Regresión polinomial entre velocidad de agitación y producción final de cefalosporina C.

En la Tabla 5 se muestran los resultados de la regresión polinomial.

TABLA 5
RESULTADOS DE LA REGRESIÓN POLINOMIAL

rpm	CPC (g/L)		RESIDUO	RESIDUO CUADRADO
	OBSERVADA	AJUSTADA		
300	31.4542	31.3550	0.0992	0.0098
400	33.7928	33.6850	0.1078	0.0116
500	35.2379	35.1750	0.0629	0.0040
600	36.0047	36.0650	-0.0603	0.0036

IV. CONCLUSIONES

La simulación computacional en COPASI mostró una tendencia ascendente de la producción máxima de CPC al aumentar la velocidad de agitación de 300 a 600 rpm bajo los supuestos definidos en el modelo. La CPC máxima pasó de 31.45 a 36.00 g/L y el ajuste polinomial presentó $R^2 = 0.9975$ dentro del intervalo evaluado. Estos resultados deben interpretarse como predicciones del modelo y no como evidencia experimental de un intervalo óptimo.

La delimitación del análisis a una descripción de tendencias dentro del intervalo simulado se debe a que los datos corresponden a una serie determinística sin réplicas independientes. La comparación con literatura experimental muestra que valores del orden de 31–36 g/L han sido reportados bajo condiciones específicas de fermentación, pero también existen procesos con concentraciones considerablemente menores; por ello, la transferencia directa de los resultados simulados a un proceso real requiere validación experimental.

Como trabajo futuro se recomienda generar réplicas independientes de simulación o experimentos de laboratorio, realizar análisis de sensibilidad de parámetros y validar experimentalmente los escenarios de 300-600 rpm, con atención a oxígeno disuelto, consumo energético, biomasa, sustrato residual y morfología fúngica.

REFERENCIAS

- [1] A. L. Demain y R. P. Elander, "The β -lactam antibiotics: Past, present, and future", *Antonie van Leeuwenhoek*, vol. 75, n.º 1-2, pp. 519, 1999, doi: [10.1023/a:1001738823146](https://doi.org/10.1023/a:1001738823146).

- [2] R. P. Elander, "Industrial production of beta-lactam antibiotics", *Appl Microbiol Biotechnol*, vol. 61, n.º 5-6, pp. 385-392, 2003, doi: [10.1007/s00253-003-1274-9](https://doi.org/10.1007/s00253-003-1274-9).
- [3] L. Liu, Z. Chen, W. Liu, X. Ke, X. Tian y J. Chu, "Cephalosporin C biosynthesis and fermentation in *Acremonium chrysogenum*", *Appl Microbiol Biotechnol*, vol. 106, n.º 19-20, pp. 6413-6426, 2022, doi: [10.1007/s00253-022-12181-w](https://doi.org/10.1007/s00253-022-12181-w).
- [4] Y. Yang *et al.*, "A novel impeller configuration to improve fungal physiology performance and energy conservation for cephalosporin C production", *J Biotechnol*, vol. 161, n.º 3, pp. 250-256, 2012, doi: [10.1016/j.jbiotec.2012.07.007](https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2012.07.007).
- [5] World Health Organization, *Tackling Antimicrobial Resistance (AMR) Together: Working Paper 5.0*. Ginebra, Suiza: WHO, 2018.
- [6] A. A. Ibrahim, G. S. El-Housseiny, K. M. Aboshanab, A. Stratmann, M. A. Yassien y N. A. Hassouna, "Scaling up production of cephalosporin C by *Acremonium chrysogenum* W42-I in a fermenter using submerged fermentation", *AMB Express*, vol. 14, art. 121, 2024, doi: [10.1186/s13568-024-01778-1](https://doi.org/10.1186/s13568-024-01778-1).
- [7] L. Liu, Z. Chen, X. Tian y J. Chu, "Effect of catalase on CPC production during fermentation of *Acremonium chrysogenum*", *Bioresour. Bioprocess.*, vol. 12, art. 1, 2025, doi: [10.1186/s40643-024-00831-y](https://doi.org/10.1186/s40643-024-00831-y).
- [8] S. Duan, W. Ni, G. Yuan, Y. Zhao y F. Liu, "Enhanced cephalosporin C production with a novel DO-Stat based carbon resources co-feeding strategy", *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, vol. 89, n.º 5, pp. 743-749, 2014, doi: [10.1002/jctb.4181](https://doi.org/10.1002/jctb.4181).
- [9] Y. Li, Z. Chen, W. Hong, T. Feng, X. Tian y J. Chu, "Application of Transcriptome Analysis for the Exploration of the Mechanism of Methionine Promoting the Synthesis of Cephalosporin C in *Acremonium chrysogenum* by Employing a Chemically Defined Medium", *Fermentation*, vol. 11, n.º 6, art. 325, 2025, doi: [10.3390/fermentation11060325](https://doi.org/10.3390/fermentation11060325).
- [10] Z. Chen *et al.*, "Enhancing Cephalosporin C Biosynthesis through a 2A Peptide-Based Multigene Coexpression System", *ACS Synth. Biol.*, vol. 14, n.º 11, pp. 4547-4562, 2025, doi: [10.1021/acssynbio.5c00543](https://doi.org/10.1021/acssynbio.5c00543).
- [11] M. Papagianni, "Fungal morphology and metabolite production in submerged mycelial fermentations", *Biotechnol Adv*, vol. 22, n.º 3, pp. 189-259, 2004, doi: [10.1016/j.biotechadv.2003.09.005](https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2003.09.005).
- [12] P. M. Doran, *Bioprocess Engineering Principles*, 2.^a ed. Amsterdam, Países Bajos: Academic Press, 2013.
- [13] S. Hoops *et al.*, "COPASI—a COMplex Pathway Simulator", *Bioinformatics*, vol. 22, n.º 24, pp. 3067-3074, 2006, doi: [10.1093/bioinformatics/btl485](https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl485).
- [14] F. T. Bergmann, S. Hoops, B. Klahn, U. Kummer, P. Mendes, J. Pahle y S. Sahle, "COPASI and its applications in biotechnology", *J Biotechnol*, vol. 261, pp. 215-220, 2017, doi: [10.1016/j.jbiotec.2017.06.1200](https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2017.06.1200).
- [15] F. García-Ochoa y E. Gómez, "Bioreactor scale-up and oxygen transfer rate in microbial processes: An overview", *Biotechnol Adv*, vol. 27, n.º 2, pp. 153-176, 2009, doi: [10.1016/j.biotechadv.2008.10.006](https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2008.10.006).
- [16] S. Duan *et al.*, "Simulation of computational fluid dynamics and comparison of cephalosporin C fermentation performance with different impeller combinations", *Korean J. Chem. Eng.*, vol. 30, n.º 5, pp. 1097-1104, 2013, doi: [10.1007/s11814-013-0010-2](https://doi.org/10.1007/s11814-013-0010-2).
- [17] Z. Hou *et al.*, "Engineering Industrial Strain of *Acremonium chrysogenum* for Deacetoxycephalosporin C Overproduction Using CRISPR/Cas9", *Antibiotics*, vol. 15, n.º 2, art. 202, 2026, doi: [10.3390/antibiotics15020202](https://doi.org/10.3390/antibiotics15020202).
- [18] C. S. Chin y J. Nandong, "Modeling, optimization and control of continuous two-stage cephalosporin C production", *IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng.*, vol. 1195, n.º 1, art. 012037, 2021, doi: [10.1088/1757-899X/1195/1/012037](https://doi.org/10.1088/1757-899X/1195/1/012037).
- [19] F. Abunde, N. Asiedu y A. Addo, "Modeling, simulation and optimal control strategy for batch fermentation processes", *Int J Ind Chem*, vol. 10, n.º 1, pp. 1-15, 2019, doi: [10.1007/s40090-019-0172-9](https://doi.org/10.1007/s40090-019-0172-9).