

Artículo Científico

Modelación de la fermentación para la producción de fenilalanina

Fermentation modeling for phenylalanine production

Marco Antonio Paredes-Lizárraga^{1*}

¹Instituto Tecnológico Nacional de México. Campus Instituto Tecnológico de Los Mochis.

*Correspondencia: Correo electrónico: marco.pl@mochis.tecnm.mx (Marco Antonio Paredes-Lizárraga)

DOI: <https://doi.org/10.54167/tecnociencia.v14i2.511>

Recibido: 16, abril, 2020; Aceptado: 28, julio, 2020

Publicado por la Universidad Autónoma de Chihuahua, Dirección de Investigación y Posgrado.

Resumen

Se detalla la aplicación de la función de producción Cobb-Douglas (CD) a un proceso de fermentación, aplicando en Excel® Solver® regresión restringida, regresión paso a paso y optimización restringida con el objetivo de determinar la combinación óptima de insumos que maximiza la producción y productividad. El modelo CD correlaciona con $R^2 = 0.941$. La producción óptima se logra con $X_1 = 1 \text{ gL}^{-1}$ de glicerol crudo, $X_2 = 1 \text{ gL}^{-1}$ de sulfato de amonio, $X_3 = 12.46 \text{ gL}^{-1}$ de otras sales, $X_4 = 2.318 \text{ gL}^{-1}$ de vitaminas y elementos traza y $X_5 = 36 \text{ h}$ de tiempo de incubación con producción de 1.227 gL^{-1} de fenilalanina, costo total de \$0.5866 por ensayo y productividad de $2.093 \text{ g L}^{-1} \text{ \$}^{-1}$ por ensayo. La productividad óptima se logra con $X_1 = 1$, $X_2 = 1$, $X_3 = 12.46$, $X_4 = 0.331$ y $X_5 = 36$ respectivamente con producción de 0.886 gL^{-1} de fenilalanina y costo total de \$0.0898 por ensayo y productividad de $9.8674 \text{ g L}^{-1} \text{ \$}^{-1}$ por ensayo. La eficiencia de escala induce a considerar la reducción proporcional de insumos para que progresivamente el proceso se aproxime a suma de exponentes unitaria, para aumentar la productividad. La regresión paso a paso puede acotar la superficie de respuesta, abriendo puertas a otros modelos de regresión que puedan recuperar la correlación de la superficie de respuesta de diversos diseños experimentales.

Palabras clave: función de producción, regresión restringida paso a paso, Excel® Solver®, superficie de respuesta, productividad

Abstract

The application of the Cobb-Douglas (CD) production function to a fermentation process is detailed, applying restricted regression, step-by-step regression and restricted optimization in Excel® Solver® in order to determine the optimal combination of inputs that maximizes the production and productivity. The CD model correlates with $R^2 = 0.941$. Optimal production is achieved with $X_1 = 1 \text{ gL}^{-1}$ of crude glycerol, $X_2 = 1 \text{ gL}^{-1}$ of ammonium sulfate, $X_3 = 12.46 \text{ gL}^{-1}$ of other salts, $X_4 = 2.318 \text{ gL}^{-1}$ of vitamins and trace elements and $X_5 = 36 \text{ h}$ incubation time with production of 1.227 gL^{-1} of phenylalanine, total cost of \$ 0.5866 per assay and productivity of $2.093 \text{ g L}^{-1} \text{ \$}^{-1}$ per assay. Optimal productivity is achieved with $X_1 = 1$, $X_2 = 1$, $X_3 = 12.46$, $X_4 = 0.331$ and $X_5 = 36$

respectively with production of 0.886gL^{-1} of phenylalanine and total cost of \$ 0.0898 per test and productivity of $9.8674\text{ g L}^{-1}\text{\$}^{-1}$ per trial. The scale efficiency induces to consider the proportional reduction of inputs so that the process progressively approaches the sum of unit exponents, to increase productivity. Stepwise regression can narrow the response surface, opening doors to other regression models that can recover the response surface correlation from various experimental designs.

Keywords: production function, stepwise restricted regression, Excel® Solver®, response surface, productivity.

1. Introducción

Los modelos de programación matemática permiten obtener una solución mejor, de las muchas soluciones posibles, suficientemente meritoria para explorar la factibilidad de aplicarla al proceso. Según Igartua y Humanes (2004), un modelo es una representación teórica y simplificada del mundo real; todo modelo ha de fundamentarse en una teoría y por esta razón no se entienden los modelos si no se encuadran en un marco conceptual mayor. Los modelos sirven para formular teorías. García-Sabater y Maheut (2016) indican que los modelos no son la realidad, son el atajo que nos permite aprehenderla. El principal beneficio en la generación de un modelo es la del comportamiento de la realidad. Con frecuencia ocurre que una vez finalizado el modelo los objetivos perseguidos inicialmente se hayan alcanzado sin hacer ningún tipo de experimento.

Los modelos de función de producción (FDP), desde el punto de vista predictivo, son útiles para establecer entre qué valores estará la producción en base a la medición o extrapolación de los factores de producción (López, 1999). En ingeniería las variables de procesos son de diversa índole, significados e implicaciones distintos a los de la economía. Por ejemplo, en deshidratación de alimentos aumentar la temperatura disminuye la cantidad de agua retenida (producto obtenido Y) o al aumentar el pH de un cultivo disminuye la actividad biológica del microorganismo que produce la fermentación o síntesis (y el producto obtenido).

Se ha reportado que las funciones de producción se han aplicado para comparar agricultura y eficiencia del sector (Farrel, 1957), productividades agrícolas entre países (Yamada y Ruttan, 1989), producción de azúcar (Singh *et al.*, 2007), nuez de cola (Ojo *et al.*, 2010), caña de azúcar (Baiyegunhi y Arnold, 2011), aceite de palma (Oguzor, 2013), cultivo de mandioca (Taiwo y Bolariwa, 2014), pesca (Suhaeni *et al.*, 2014), producción de huevo (Zarini *et al.*, 2015). Se han aplicado a la extracción de compuestos bioactivos e impregnación de componentes en la industria alimentaria, tales como procesos de extracción de fructanos (Narváez-Flores *et al.*, 2015) y absorción de sorbitol (Paredes-Lizárraga y Quintero-Ramos, 2017), cuyos ajustes fueron satisfactorios.

La FDP, en economía, se aplica para analizar la contribución cuantitativa que los insumos (las variables de la producción) hacen al producto total obtenido; mediante la FDP se analiza la eficiencia en la asignación de recursos. La FDP más conocida es la función de producción de Cobb-Douglas (CD) (Rensman, 1996; Debertin, 2012; Sturgeon, 2012)

Una propiedad importante de la FDP es el rendimiento de escala. Ho *et al.*, (2017) comentan que los rendimientos constantes implican un costo marginal constante, mientras que los rendimientos decrecientes implican un costo marginal que aumenta con cada unidad producida. Como resultado, si los rendimientos a escala disminuyen de constante a decreciente, el costo marginal de la última unidad excedería el costo promedio de todas las unidades producidas, reduciendo el margen de beneficio y la productividad; aumentos en el costo marginal de producción obligan al establecimiento a cobrar un precio más alto. Las desviaciones de los rendimientos constantes a

escala implican que el tamaño del establecimiento afecta su productividad. Por otra parte, Gilpin y Rusik (2001) sugieren que, en una industria caracterizada por rendimientos crecientes, una empresa con una ventaja inicial puede aumentar su producción y disminuir sus costos promedio mucho más rápidamente que los competidores que recién comienzan la producción. Por este motivo es importante determinar la combinación de insumos que maximiza el beneficio de la empresa, lo cual implica atender y entender las relaciones económicas de los rendimientos de escala en los procesos de producción. De todo esto, se deduce que no hay conflicto entre economía e ingeniería.

Por lo anterior, el objetivo consiste en determinar la combinación de insumos que hace máxima la producción de fenilalanina por fermentación y la combinación de insumos que hace máxima la productividad de fenilalanina por fermentación, dos aspectos relacionados pero diferentes.

Hipotéticamente, la aplicación del modelo de FDP de Cobb-Douglas permite estimar las combinaciones óptimas de insumos que maximizan la producción o productividad, por acotamiento del diseño experimental y superficie de respuesta del proceso de fermentación.

2. Materiales y métodos

Esta investigación es de enfoque cuantitativa y de tipo aplicada, consistió en el remodelado de un diseño experimental para determinar la superficie de respuesta utilizando el método estadístico matemático; según su metodología es correlacional porque compara el resultado obtenido con el modelo de FDP con el modelo de segundo orden; es explicativa porque se pronosticaron los resultados ante cambios en las cantidades de insumos, fundamentados en las tasas de cambio del modelo CD. Los materiales utilizados fueron los datos de un DOE como fuente de información, computadora con MS Office® y métodos estadísticos desarrollados en Excel®. No se utilizaron sustancias, reactivos ni se hicieron diseños experimentales.

2.1 Materiales

Los datos de este estudio fueron tomados de Anusith *et al.*, (2011), a los cuales se les aplicó regresión estadística restringida en el software Excel® Solver® (2016) para obtener el modelo de predicción de la función de producción con la forma funcional

$$Y(X) = AX_1^{a_1}X_2^{a_2}X_3^{a_3}X_4^{a_4}X_5^{a_5} + \mu \quad (\text{Ec. 1})$$

Donde Y es la cantidad de producción obtenida (gL^{-1} de fenilalanina) con los insumos X_1 (gL^{-1} de glicerol crudo), X_2 (gL^{-1} de sal de amonio), X_3 (gL^{-1} de otras sales), X_4 (gL^{-1} de vitaminas y elementos traza) y X_5 (horas de tiempo de incubación) utilizados en el diseño experimental (DE); donde A es un factor de productividad total, a_i son las elasticidades de producción de cada variable con $0 \leq a_i \leq 1$ y μ es el error aleatorio de la estimación. Una propiedad de las funciones de producción es que la derivada siempre es positiva, $\partial Y / \partial X_i > 0$ excepto cuando uno de los insumos es cero.

Los resultados obtenidos con el modelo CD se compararon con los resultados obtenidos por Anusith *et al.*, (2011) y se obtuvieron conclusiones.

2.2 Métodos

Regresión restringida.

Para el ajuste de la función de producción de Cobb-Douglas, el modelo de regresión incluyó la restricción de derivada positiva, como lo describen Sidiropoulos (1999) y Wang *et al.*, (2004) que presentaron un modelo de programación matemática de regresión por mínimos cuadrados, donde la función a obtener por regresión fue restringida por el conjunto de la región factible donde está la solución, tal que se cumplan simultáneamente las condiciones exigidas al modelo. El modelo de regresión para modelar la función CD fue el siguiente:

$$\text{Min} \sum \mu^2 = \sum [AX_1^{a_1} X_2^{a_2} X_3^{a_3} X_4^{a_4} X_5^{a_5} - Y]^2 \quad (\text{Ec. 2})$$

Sujeto a $\hat{\partial} Y / \hat{\partial} X_i > 0$ para todo $X_i > 0$,

Donde μ^2 son los errores cuadráticos de la estimación, aleatorios, independientes y normalmente distribuidos. Los modelos de optimización, al estar sujetos a restricciones, se programan en Excel® Solver® y macros Solver® para así encontrar la combinación de parámetros a_i de óptima solución.

Regresión paso a paso (stepwise).

Para estimar los parámetros del modelo FDP por regresión estadística se utilizó el Software Excel® Solver® (2016); con todos los datos del diseño experimental utilizado por Anusith *et al.*, (2011), eliminando un dato a la vez, el que condujo al valor más alto de correlación global (R^2) y el menor valor del cuadrado medio del error (MSE), como indican Montgomery *et al.*, (2003):

Optimización restringida.

Una vez obtenido el modelo CD por regresión paso a paso se aplicó Excel Solver® para localizar la combinación de insumos que dio la máxima producción, mediante el siguiente modelo de optimización

$$\text{Max} Y = AX_1^{a_1} X_2^{a_2} X_3^{a_3} X_4^{a_4} X_5^{a_5} \quad (\text{Ec. 3})$$

Sujeto a $X_i \min \leq X_i \leq X_i \max$ para todo $X_i \geq 0$

donde $X_i \min$ y $X_i \max$ son los valores frontera del DE.

También, una vez obtenidos los parámetros del modelo CD se diseña el modelo para estimar la productividad, matemáticamente expresado en la Ec. (4).

$$PT = Y / C \quad \text{donde } C \text{ es el costo de los insumos} \quad (\text{Ec. 4})$$

Y que al sustituir términos en la Ec. (4) se obtuvo el modelo de optimización de la productividad

$$\text{Max} PT = \frac{\text{producción}}{\text{costo}} = \frac{AX_1^{a_1} X_2^{a_2} X_3^{a_3} X_4^{a_4} X_5^{a_5}}{P_1 X_1 + P_2 X_2 + P_3 X_3 + P_4 X_4 + P_5 X_5} \quad (\text{Ec. 5})$$

Sujeto a $X_i \min \leq X_i \leq X_i \max$ para todo $X_i \geq 0$

donde $X_i \min$ y $X_i \max$ son los valores frontera del DE, P_i es el precio del insumo i con $i=1,2, \dots, 5$

Proceso metodológico

Excel® Solver® es un método robusto, más económico y amigable que los programas de cómputo especializados (Ngo *et al.*, 2013) y el análisis cuantitativo requiere menos entrenamiento formal en regresión no lineal (Reed *et al.*, 2012), es simple, robusto, rápido y confiable (Ibrahim y Ghani, 2015). El proceso de regresión en Excel® Solver® se describe a continuación:

1. Obtener por regresión restringida paso a paso los parámetros a_i de la FDP.
 - a) Para los n datos del DE del artículo analizado, estimar la R^2 y MSE correspondientes. Si R^2 es aceptable para pronosticar: FIN DEL PROCESO DE REGRESIÓN, de otro modo continuar.
 - b) Acotar superficie de respuesta. Eliminar uno, y solo uno, dato del DE tal que maximiza el valor de R^2 . Si R^2 es aceptable para pronosticar: FIN DEL PROCESO DE REGRESIÓN, de otro modo repetir este paso hasta terminar. El modelo así obtenido es el mejor, porque tiene el menor MSE y mayor R^2 (Montgomery y Runger, 2003)
2. Obtener por optimización restringida los valores de X_i que hacen máxima la producción, manteniendo cada variable X_i min y X_i max dentro de los valores frontera del DE. Aplicar análisis de eficiencia por derivadas.
3. Obtener por optimización restringida los valores de X_i que hacen máxima la productividad, manteniendo cada variable X_i min y X_i max dentro de los valores frontera del DE. Aplicar análisis de eficiencia por derivadas.

3. Resultados y discusión

En este apartado se aplica el modelo de función de producción de Cobb-Douglas a los datos de la publicación científica de Anusith *et al.*, (2011) denominada "Optimized Production of L-phenylalanine by Fermentation Using Crude Glycerol" en la cual utiliza glicerol crudo como fuente de carbono para producir fenilalanina por fermentación con *Escherichia coli* BL21 (DE3). Aplica un diseño central compuesto Plackett-Burman de tres niveles y cinco factores con superficie de respuesta por polinomio de segundo orden con el cual deduce una producción óptima de 1.03 gL⁻¹ de fenilalanina en 30.29 h.

Anusith *et al.*, (2011) reportan que los niveles óptimos para los cinco factores fueron estimados utilizando el software Statistica: 25.27 gL⁻¹ de glicerol crudo, 11.53 gL⁻¹ de sulfato de amonio, 2.225 gL⁻¹ mezcla de sales, 1.511 gL⁻¹ de vitaminas y 30.29 h de tiempo de incubación. El modelo de segundo orden correlaciona con $R^2=0.943$

3.1 Regresión restringida y regresión paso a paso

En la tabla 1 se presenta el diseño con los 30 valores de las variables independientes y la producción de fenilalanina, utilizado en la publicación original. Para obtener la forma funcional de la Ec (1) se programa el proceso de regresión estadística en Solver® con el modelo de la Ec. (2) aplicado a los datos de la tabla 1; las restricciones del modelo indican que los valores permitidos para los exponentes son $0 < a_i < 1$. En la tabla 2 se reportan los resultados del proceso de regresión paso a paso que mejora gradualmente R^2 a medida que se eliminan del proceso de regresión los datos individuales, uno a uno, que teóricamente se apartan del modelo de CD y tienen un alto valor relativo de error cuadrático medio (MSE). La columna dos reporta los resultados de la primera ronda de regresión, con los 30 datos originales de la Tabla 1 con los siguientes resultados notorios

para el modelo de la Ec. (1): $a_1=-0.001$, $a_2=-0.001$, $a_3=-0.001$ negativos (prohibido en el modelo CD) y $R^2=0.09$.

Tabla 1. Diseño central compuesto para cinco variables independientes utilizado en el artículo original*
Table 1. Central composite design for five independent variables used in the original article

	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	
No.Exp	Glicerol (gL ⁻¹)	(NH ₄) ₂ SO ₄ (gL ⁻¹)	Sales (gL ⁻¹)	Vitaminas y elementos traza (gL ⁻¹)	Tiempo de incubación (h)	Fenilalanina (gL ⁻¹)
1	1	1	1.778	0.331	36	0.8
2	1	1	1.778	2.318	12	0.8
3	1	1	12.47	0.331	12	0.61
4	1	1	12.47	2.318	36	0.58
5	1	50	1.778	0.331	12	0.71
6	1	50	1.778	2.318	36	0.86
7	1	50	12.47	0.331	36	0.63
8	1	50	12.47	2.318	12	0.68
9	50	1	1.778	0.331	12	0.78
10	50	1	1.778	2.318	36	0.94
11	50	1	12.47	0.331	36	0.76
12	50	1	12.47	2.318	12	0.64
13	50	50	1.778	0.331	36	0.52
14	50	50	1.778	2.318	12	0.45
15	50	50	12.47	0.331	12	0.4
16	50	50	12.47	2.318	36	0.49
17	25.5	25.5	7.125	1.325	24	0.94
18	25.5	25.5	7.125	1.325	24	0.99
19	1	25.5	7.125	1.325	24	0.8
20	50	25.5	7.125	1.325	24	0.8
21	25.5	1	7.125	1.325	24	0.61
22	25.5	50	7.125	1.325	24	0.58
23	25.5	25.5	1.778	1.325	24	0.71
24	25.5	25.5	12.47	1.325	24	0.86
25	25.5	25.5	7.125	0.331	24	0.63
26	25.5	25.5	7.125	2.318	24	0.68
27	25.5	25.5	7.125	1.325	12	0.78
28	25.5	25.5	7.125	1.325	36	0.94
29	25.5	25.5	7.125	1.325	24	0.76
30	25.5	25.5	7.125	1.325	24	0.64

Fuente: *Anusith, et al; (2011). Optimized Production of L-phenylalanine by Fermentation Using Crude Glycerol.

En procesos de ingeniería, cuando a_i adquiere valores negativos indica que si el insumo X_i aumenta el producto Y disminuye; para eliminar este inconveniente (en toda FDP siempre que X_i aumenta

debe aumentar Y) se transforma la variable X_i en otra variable Z tal que $Z_i = b_i - X_i$ genera un exponente $a_i > 0$, como lo requiere la teoría económica de funciones de producción. El segundo proceso de regresión se resume en la columna tres de la tabla 2, con el cual se obtienen los valores de los parámetros b_i que logran que los exponentes a_i sean positivos para los 30 datos con mejora de R^2 del valor previo 0.09 al valor 0.42.

Tabla 2. Proceso de mejora de R^2 y MSE por regresión estadística paso a paso (stepwise)

Table 2. Process of improvement of R^2 and MSE by stepwise statistical regression (stepwise)

Parámetro	R 1	R 2	R 6	R 10	R 12	R 13	R 15	R 17	R 18	R 19
n	30	30	26	22	20	19	17	15	14	13
SST	0.66	0.66	0.62	0.49	0.43	0.42	0.4	0.39	0.39	0.32
SSE	0.6	0.38	0.21	0.07	0.03	0.02	0.01	0.01	0	0
gl	24	21	17	14	12	11	9	7	6	5
MSE	0.02	0.02	0.01	0	0	0	0	0	0	0
R^2	0.09	0.42	0.66	0.87	0.923	0.941	0.962	0.98	0.99	0.99
DT			21, 4, 5, 26	30, 9, 16, 18	17, 27	20	22, 19	12,29	23	14
A	0.51	0.4	0.25	0.14	0.05	0.044	0.044	0.05	0.05	0.06
a_1	-0.01	0.02	0.07	0.11	0.15	0.168	0.18	0.16	0.16	0.14
a_2	-0.01	0.06	0.09	0.1	0.25	0.256	0.24	0.26	0.26	0.24
a_3	-0.01	0.06	0.02	0.04	0.05	0.044	0.05	0.07	0.06	0.05
a_4	0.05	0.03	0.1	0.16	0.17	0.167	0.17	0.19	0.19	0.18
a_5	0.11	0.1	0.19	0.31	0.35	0.349	0.36	0.34	0.34	0.31
b_1	0	51	58	63.4	73	72.95	73	73	73	73
b_2	0	51	51	52.6	71.9	71.94	72	72	72	72
b_3	0	13.5	13.5	0	0	0	0	0	0	0
b_4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
b_5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rend		0.27	0.46	0.72	0.97	0.99	1	1.01	1	0.93

Nota. R= regresión; DT=data eliminado; Rend= rendimientos; Si hay un valor a_i (exponente) negativo se debe hacer transformación de variable ($Z_i = b_i - X_i$) para que $a_i > 0$. Fuente: cálculos del Autor.
 Note. R = regression; DT = data removed; Rend = yields; If there is a negative a_i (exponent) value, we must do a variable transformation ($Z_i = b_i - X_i$) so that $a_i > 0$. Source: Author's calculations.

En la columna cuatro de la Tabla 2 se reporta la regresión sexta del proceso de eliminación selectiva de un dato, aplicando el criterio de que “el estadístico R^2 deberá utilizarse con precaución, ya que siempre es posible hacer que R^2 sea unitario, simplemente agregando suficientes términos al modelo, también R^2 siempre aumentará si se agrega una variable al modelo, pero esto no necesariamente significa que el nuevo modelo sea superior al anterior. A menos que la suma de cuadrados del error (SSE) del nuevo modelo sea reducida por una cantidad igual al cuadrado medio del error (MSE) original, el nuevo modelo tendrá un cuadrado medio de error mayor que el anterior, debido a la pérdida de un grado de libertad. Entonces, en realidad el nuevo modelo será peor que el anterior.” (Montgomery y Runger, 2003: 398). Con esta sexta regresión para 26 datos, después de eliminar secuencialmente los datos 21, 4, 5 y 26 respectivamente con lo cual se logra mejorar R^2 a 0.66. En la columna cinco de la tabla 2 se indican los parámetros de regresión para 22

datos, después de eliminar secuencialmente los datos 30, 9, 16 y 18 respectivamente, logrando mejorar R² a 0.87. En la columna 6, con la doceava regresión, se reporta R²=0.923 después de eliminar los datos 17 y 27.

En la Tabla 2 y columna siete se resume la regresión treceava, utilizando 19 datos para regresión, el modelo CD tiene correlación global R²=0.941 y MSE=0.0022 equivalente al polinomio de segundo orden aplicado por Anusith *et al.*, (2011) con R²=0.943 y MSE=0.0041 utilizando los 30 datos del diseño experimental. Para hacer inferencias se utilizan los parámetros de la columna 7 como base de comparación entre los modelos de segundo orden y el modelo de función de producción.

La Tabla 3 muestra el conjunto de los 19 datos seleccionados para la regresión, correspondientes a la columna 7 de la tabla 2, que cumplen con una función de producción pura, como la de la Ec. (1) con R² =0.941 y MSE=0.0022 y en la tabla 4 se reportan los parámetros del modelo de regresión que satisface la forma funcional con cambio de variables

$$Y = A(b_1 - X_1)^{a_1} (b_2 - X_2)^{a_2} X_3^{a_3} X_4^{a_4} X_5^{a_5} \tag{Ec. 6}$$

Tabla 3. Datos útiles para la regresión estadística

Table 3. Useful data for statistical regression

	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	Y	
No. Exp	Glicerol crudo (g/L)	(NH ₄) ₂ SO ₄ (g/L)	Sales (g/L)	Vitaminas y elementos traza (g/L)	Tiempo de incubación (h)	fenilalanina (g/L)	Valor Estimado (Y*)
1	1	1	1.778	0.331	36	0.8	0.813
2	1	1	1.778	2.318	12	0.8	0.766
3	1	1	12.467	0.331	12	0.61	0.603
4	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
5	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
6	1	50	1.778	2.318	36	0.86	0.833
7	1	50	12.467	0.331	36	0.63	0.656
8	1	50	12.467	2.318	12	0.68	0.619
9	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
10	50	1	1.778	2.318	36	0.94	0.929
11	50	1	12.467	0.331	36	0.76	0.731
12	50	1	12.467	2.318	12	0.64	0.689
13	50	50	1.778	0.331	36	0.52	0.497
14	50	50	1.778	2.318	12	0.45	0.468
15	50	50	12.467	0.331	12	0.4	0.369
16	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
17	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
18	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
19	1	25.5	7.125	1.325	24	0.8	0.849
20	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
21	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
22	25.5	50	7.125	1.325	24	0.58	0.653
23	25.5	25.5	1.778	1.325	24	0.71	0.744
24	25.5	25.5	12.467	1.325	24	0.86	0.811
25	25.5	25.5	7.125	0.331	24	0.63	0.627
26	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
27	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
28	25.5	25.5	7.125	1.325	36	0.94	0.912
29	25.5	25.5	7.125	1.325	24	0.76	0.791
30	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc

Fuente: Cálculos del Autor; nc = no considerado

Source: Author's calculations; nc= not considered

El proceso de fermentación requiere de condiciones de operación específicas tal que excedentes de insumos, como la temperatura, estresan al microorganismo bioactivo y se obtiene menos producción. Expresados en una variable de control, el modelo gráfico del proceso de fermentación se asemeja a la gráfica de la Figura 1a), que representa al diseño experimental completo de la tabla 1) y correlaciona con el modelo de segundo orden utilizado por Anusith *et al.*, (2011) representado por la Figura 1b). Por otra parte, la FDP correspondiente a la Ec. (1) cuyo modelo gráfico en una variable de control se asemeja a la gráfica de la Figura 2a) no correlaciona con las gráficas de la Figura 1.

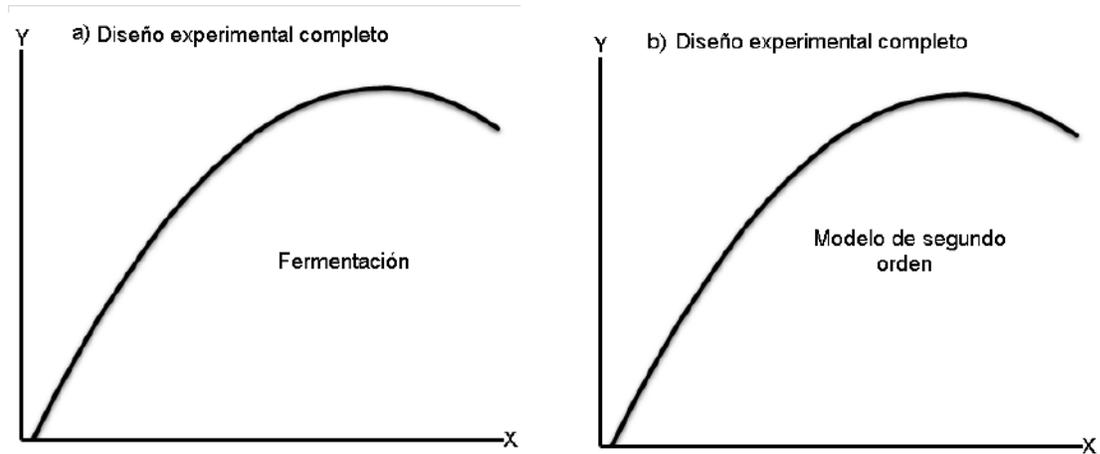


Figura 1. Modelo de fermentación y modelo de segundo orden.

Figure 1. Fermentation model and second order model.

Para hacer compatible el modelo de FDP de la Figura 2a) con el modelo de fermentación representado por la Figura 1a) se requiere acotar el diseño experimental, como se indica en la gráfica de la Figura 2b), que representa al diseño experimental acotado de la Tabla 3.

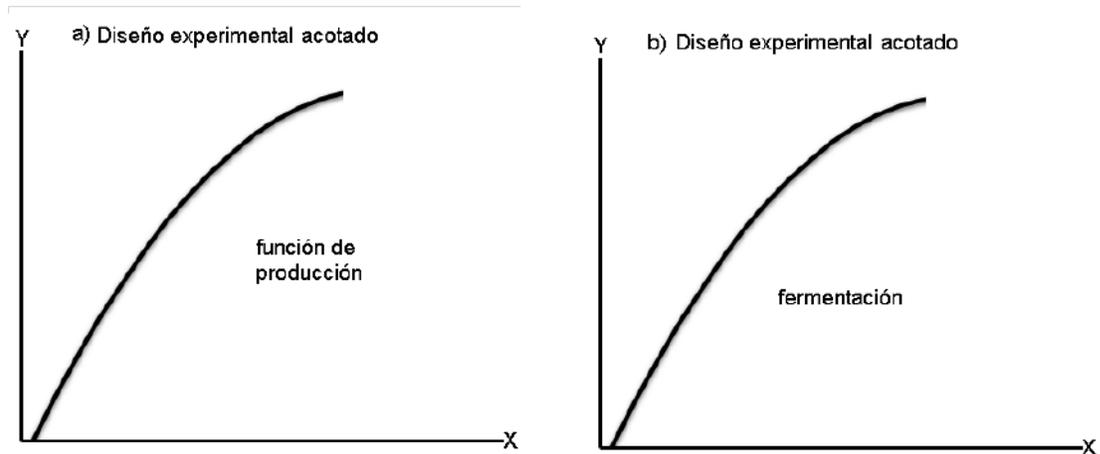


Figura 2. Modelo de función de producción y modelo de fermentación acotado

Figure 2. Production function model and bounded fermentation model

El acotamiento de modelos de regresión se ha aplicado para obtener modelos predictivos relacionados con pronósticos hidrológicos (Ssegane *et al.*, 2012), contrastes salariales entre Estados Unidos, Europa y Asia (Sperlich *et al.*, 1999); multimétodos para determinación de la procedencia del mármol (Attanasio *et al.*, 2007) y cálculo de curvas de aclaramiento plasmático (Nimmon *et al.*, 1975).

La eliminación de los datos discrepantes para el modelo CD que permiten mejorar R^2 al reducir la superficie de respuesta del experimento ha permitido así llevar la aplicación de un modelo de economía a un proceso de ingeniería, con resultados comparables.

El acotamiento de la superficie de respuesta plantea la posibilidad de recuperar un diseño experimental de baja correlación polinomial, analizándolo desde la perspectiva del modelo de FDP, eliminando los datos discrepantes por alto valor de MSE. Adicionalmente, esta investigación abre puertas para la búsqueda de otros modelos de regresión que puedan replicar la superficie de respuesta de diversos diseños experimentales.

Tabla 4. Coeficientes del modelo de regresión* para los datos de la tabla 3.

Table 4. Coefficients of the regression model * for the data in table 3.

Coeficientes	Coeficientes ajustados $\times (10^{-3})$	Coeficientes	Coeficientes ajustados
A	44.450		
a_1	168.488	b_1	73.016
a_2	256.171	b_2	71.978
a_3	44.392	b_3	0
a_4	167.138	b_4	0
a_5	349.813	b_5	0

*Coeficientes estimados del modelo ajustado con el modelo de la función de productividad (cálculos del Autor)

* Estimated coefficients of the model adjusted with the model of the productivity function (Author's calculations)

3.2 Optimización restringida

Conocidos los parámetros de la FDP, se procede a optimizar los resultados del proceso de producción de fenilalanina. El proceso de optimización busca el máximo valor posible de producción o productividad respetando el rango de variación permitido a cada variable independiente X_i , como se indican en la tabla 3, los cuales son: $(1 \leq X_1 \leq 50)$, $(1 \leq X_2 \leq 50)$, $(1.778 \leq X_3 \leq 12.467)$, $(0.331 \leq X_4 \leq 2.318)$ y $(12 \leq X_5 \leq 36)$ a fin de no extrapolar resultados y mantener el proceso dentro de las fronteras del experimento. Solver realiza búsquedas metódicas de valores ideales para cada X_i tal que se obtiene el mayor valor de la variable dependiente.

En la tabla 5 se reportan los resultados del proceso de optimización restringida de la producción y la productividad del proceso. En el renglón 1 de la tabla 5 se indican los precios en dólares para cada insumo, por consultas en páginas públicas de internet, como $0.7\text{\$USkg}^{-1}$ para glicerol crudo (consultado en quiminet.com); $0.33\text{\$USkg}^{-1}$ para $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (consultado en mercosur.com); $0.2\text{\$USkg}^{-1}$ para Sales (minerales para hidroponia, consultado en mercadlibre.com); $250\text{\$USkg}^{-1}$ para Vitaminas y trazas de elementos (mercadolibre.com); y un valor simbólico (a falta de estimador) de $0.0001\text{\$USh}^{-1}$ para tiempo de incubación. Con estos precios se deduce el costo de operación del proceso experimental, indicado en la penúltima columna de la Tabla 5, y se calcula la productividad reportada en la última columna de la Tabla 5. En los renglones 2 y 3 de la tabla 5 se

indican los valores mínimos y máximos permitidos a cada variable independiente, extraídos del diseño experimental.

Tabla 5. Comparación de resultados de optimización, valorada en estimaciones de producción (Y), costos (C) y productividad (PT) manteniendo las variables de control dentro del rango del diseño experimental.

Table 5. Comparison of optimization results, valued in estimated values, (Y), costs (C) and productivity (PT), keeping the control variables within the range of the experimental design.

	X1	X2	X3	X4	X5			
Indicadores de optimización	Glicerol crudo (gL ⁻¹)	(NH ₄) ₂ SO ₄ (gL ⁻¹)	Sales (gL ⁻¹) ¹	Vitaminas y elementos traza (gL ⁻¹)	Tiempo de incubación (h)	Y	COSTO C	PT=Y/C
US/unit	0.0007	0.0003	.0002	0.25	0.0001			
<i>Xi min</i>	1	1	1.778	0.331	12			
<i>Xi max</i>	50	50	12.46	2.318	36			
Óptimo	25.27	11.53	2.225	1.511	30.29	0.892	0.4027	2.2164
<i>Max Y</i>	1	1	12.46	2.318	36	1.227	0.58662	2.0929
<i>Max PT</i>	1	1	12.46	0.331	36	0.886	0.08987	9.8674

^aY, COSTO C y $PT=Y/C$, valores estimados por en modelo ajustado (cálculos del Autor)

^aY, COSTO C y $PT=Y/C$, values estimated by the adjusted model (Author's calculations)

3.3 Optimización de la producción

Se aplica el modelo de la Ec. (3) permitiendo variar las X_i dentro del rango especificado, tal que obtenemos el mayor valor de producción. En el renglón 4 de la Tabla 5 se indican los valores óptimos reportados por Anusith *et al.*, (2011) (renglón "Óptimo") y que valorado con la Ec. (1) da una producción $Y=0.892$ gL⁻¹ de fenilalanina, a un costo de $\$0.4027$ g⁻¹ y productividad de 2.2164 g^{\\$}⁻¹. En el renglón 5 de la tabla 5 se indican los valores óptimos para la máxima producción (max Y) con el modelo de FDP de la EC. (1) con una producción $Y=1.227$ gL⁻¹ de fenilalanina, a un costo de $\$0.5866$ g⁻¹ y productividad de 2.0929 g^{\\$}⁻¹.

Expresando en un arreglo vectorial las cantidades de cada insumo aplicados al diseño experimental, tenemos que el vector óptimo que maximiza la producción es Max Y de coordenadas (1, 1, 12.46, 2.318, 36) respectivamente con $Y=1.227$ gL⁻¹ de fenilalanina y costo $\$0.5866$ g⁻¹.

Una empresa con enfoque de producción operaría con el vector del renglón 5 (max Y, óptimo físico) de la Tabla 5 a pesar de incurrir en mayor costo unitario de producción. Estos resultados concuerdan con las observaciones reportadas por Ginésy *et al.*, (2018) de que aumentar el sulfato de amonio inicial de 10 a 20 g L⁻¹ resultó en una disminución de casi seis veces en la producción de fenilalanina y productividad; y Mathee *et al.*, (2009) que indican que la alta concentración de glicerol redujo la producción de fenilalanina y que un aumento de sales con la concentración de las vitaminas hasta el punto óptimo aumentó la producción de fenilalanina.

3.4 Optimización de la productividad

Las cantidades físicas utilizadas en el experimento se convierten en cantidades económicas, determinando el costo de cada corrida y así poder calcular y comparar la productividad de

diferentes combinaciones alternativas de insumos, obteniendo así la eficiencia distributiva indicada por OECD (2001).

Para estimar la productividad se aplica el modelo de la Ec. (5) permitiendo variar las X_i dentro del rango especificado, tal que obtenemos el mayor valor de productividad.

En el renglón 6 de la tabla 5 se indican los valores óptimos para la máxima productividad (max PT) con el modelo de la EC. (5) con una producción $Y=0.8868 \text{ gL}^{-1}$ de fenilalanina, a un costo de $\$0.0899\text{g}^{-1}$ y productividad de $9.8674\text{g}\$^{-1}$.

Una empresa con enfoque de productividad operaría con el vector del renglón 8 (max PT , óptimo económico) de la Tabla 5 logrando menor costo unitario de producción. El vector óptimo que maximiza la productividad es Max PT de coordenadas (1, 1, 12.46, 0.331, 36) respectivamente con $Y=0.886$ y costo $\$0.0899$

Con la estimación de estas combinaciones óptimas para la producción y productividad se comprueba la hipótesis planteada y el modelo de FDP de Cobb-Douglas se pudo aplicar al proceso de fermentación, una vez acotado el DE y la superficie de respuesta.

3.5 Comparación de modelos

El modelo de segundo orden reportado por Anusith *et al.*, (2011) requiere de 21 parámetros, correlaciona con $R^2=0.943$ y tiene un $MSE=0.004$ (porque $SST=0.655$) y tiene 9 grados de libertad; mientras que el modelo CD aplicado en esta investigación requiere de 8 parámetros; si se aplican los 19 datos seleccionados del diseño experimental el modelo de función de producción pura correlaciona con $R^2=0.941$ y $MSE=0.0022$ y tiene 11 grados de libertad. En este punto, el modelo CD es estadísticamente mejor que el modelo de segundo orden porque tiene mejor MSE según los criterios especificados por Montgomery *et al.*, (2003).

3.6 Eficiencia técnica del proceso

Para optimizar la producción se deriva la Ec. (1) respecto de cada variable y se igualan todas las derivadas, según se indica para X_i con $i=1, 2, \dots, n$

$$\frac{\partial Y}{\partial X_i} = a_i (AX_1^{a_1} X_2^{a_2} X_3^{a_3} X_4^{a_4} X_5^{a_5}) / X_i = a_i Y / X_i \tag{Ec. 7}$$

donde Y / X_i es la productividad parcial de X_i

La Ec. (1) derivada para cada una de las cuatro variables independientes, como lo indica la Ec. (7), nos da un sistema de cuatro ecuaciones, que se listan a continuación

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial Y}{\partial X_1} &= a_1 Y / X_1 \\ \frac{\partial Y}{\partial X_2} &= a_2 Y / X_2 \\ \frac{\partial Y}{\partial X_3} &= a_3 Y / X_3 \\ \frac{\partial Y}{\partial X_4} &= a_4 Y / X_4 \end{aligned} \right\} \tag{Ec. 8}$$

Resolvemos el sistema de Ecs. (8), dos a la vez, igualando todas las derivadas (se ejemplifica para las primeras dos) y se obtiene

$$a_1 \frac{Y}{X_1} = a_2 \frac{Y}{X_2} \quad \text{que se transforma en} \quad \frac{a_1}{a_2} = \frac{X_1}{X_2} \quad (\text{Ec. 9})$$

La Ec. (9) indica que los exponentes de la FDP están en proporción a las cantidades de recursos utilizados y que a mayor cantidad de insumo X_i mayor valor relativo del exponente a_i asociado y mayor la contribución al producto obtenido. En el óptimo todas las derivadas parciales son iguales (Mcneill, 1977; Kurose y Simha, 1989; Debertin, 2012). Lograr y mantener la proporción de cada X_i con su exponente a_i (y por tanto todas las derivadas iguales entre sí) asegurará el logro de la eficiencia técnica del proceso. En la Tabla 6 se presentan los valores de las derivadas para los vectores “Óptimo”, “Max Y” y “Max ef Y” en la que se observa que la derivada de la variable X_4 es notoriamente elevada en comparación con las otras derivadas, lo cual indica que aumentando X_4 a valores más allá de la frontera del diseño experimental hay una mejora de producción, como se sugiere en la última columna con mejor valor Y si aplicamos $X_4=4.92$, generando producción $Y=1.392 \text{ gL}^{-1}$. La búsqueda de eficiencia técnica induce a considerar que un nuevo diseño experimental debería contemplar esta nueva frontera en su planeación.

Tabla 6. Valores estimados de las derivadas parciales y su relación con la producción.

Table 6. Estimated values of the partial derivatives and their relationship with production.

Y=0.9291		Max Y=1.2277		Max ef Y=1.3926	
X_i	$\partial Y/\partial X_i$	X_i	$\partial Y/\partial X_i$	X_i	$\partial Y/\partial X_i$
50	0.00674	1	0.00287	1	0.00326
1	0.00334	1	0.00443	1	0.00502
1.778	0.0226	12.467	0.00429	12.467	0.00487
2.318	0.06582	← 2.318	0.08698	← 4.9272	0.04685
36	0.00899	36	0.01188	36	0.01347

Fuente: cálculos del Autor

Source: Author's calculations

3.7 Eficiencia de escala (Rendimientos de escala)

La función CD tiene la propiedad de rendimientos de escala siguiente: si aumentamos el vector de insumos en cierta proporción λ , tal que $\lambda > 1$, entonces

$$Y(\lambda X_1, \lambda X_2, \dots, \lambda X_n) = A(\lambda X_1)^{a_1} (\lambda X_2)^{a_2} (\lambda X_3)^{a_3} (\lambda X_4)^{a_4} (\lambda X_5)^{a_5} \quad (\text{Ec. 10})$$

$$Y(\lambda X_1, \lambda X_2, \dots, \lambda X_n) = \lambda^{a_1+a_2+a_3+a_4+a_5} [AX_1^{a_1} X_2^{a_2} X_3^{a_3} X_4^{a_4} X_5^{a_5}] \quad (\text{Ec. 11})$$

Si $a_1 + a_2 + a_3 + a_4 + a_5 < 1$ los rendimientos de escala son decrecientes, un aumento en el vector de insumos (los valores de las variables) disminuye la eficiencia y productividad del proceso de producción analizado. Por el contrario, si $a_1 + a_2 + a_3 + a_4 + a_5 > 1$ los rendimientos son crecientes y un aumento en el vector de insumos aumenta la eficiencia y productividad. Si $a_1 + a_2 + a_3 + a_4 + a_5 = 1$ los rendimientos son constantes y aumentos proporcionales en insumos producen aumentos proporcionales en productos.

Dollery *et al.*, (2007) documentan que, en general, la teoría económica sostiene que a medida que la escala física de producción aumenta, el proceso de producción exhibirá primero rendimientos

crecientes a escala, seguida de rendimientos constantes a escala, y finalmente rendimientos decrecientes a escala.

De conformidad con las Ecs. (10) y (11), la teoría económica establece que cuando la escala o tamaño de la empresa (en este caso infraestructura física del experimento) es óptimo(a) los rendimientos son uno (suma de exponentes =1). Si no es el caso, se deben hacer ajustes para lograr que el modelo CD llegue a suma de exponentes igual a uno. Esta condición asegura el logro de la eficiencia de escala, como lo describe Dollery *et al.*, (2007).

Los exponentes de las variables suman 0.986, el experimento está en rendimientos decrecientes, por lo que la teoría indica que disminuyendo proporcionalmente el vector de insumos (las variables) aumenta la eficiencia del proceso de producción de fenilalanina por fermentación.

En algunos de los casos, las inferencias de aumentar o disminuir el valor de la(s) variable(s) X_i induce a salir del rango de diseño del experimento; en estos casos es necesario valorar si el proceso puede llevarse a esos valores sugeridos considerando, en este caso particular, si el microorganismo bioactivo soportará los nuevos parámetros de control. Existe un proceso de aproximación sucesiva hacia las nuevas y desconocidas condiciones (llamado operación evolutiva) que incorporan la optimalidad de escala y optimalidad técnica en nuevos DE a partir del anterior DE.

La búsqueda de eficiencia de escala induce a considerar que en un nuevo diseño experimental debería contemplar este criterio de escala para definir la nueva frontera del siguiente experimento que progresivamente se aproxime a suma de exponentes igual a uno, a fin de optimizar la productividad.

3.8 Eficiencia Económica

La Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE, 2001) describe que la eficiencia económica tiene dos componentes distintos, la eficiencia "distributiva" y la eficiencia "técnica". La eficiencia técnica es la capacidad de una empresa para obtener la máxima salida de un determinado conjunto de insumos ("eficiencia técnica de salida") o el uso de insumos mínimos para un determinado conjunto de productos ("eficiencia de los insumos técnicos"). La eficiencia distributiva se refiere a la capacidad de una empresa para utilizar insumos en proporciones óptimas, dado un conjunto de precios de los insumos, o para producir salidas en proporciones óptimas, dado un conjunto de precios de los productos. Rendimientos constantes a escala se producen cuando aumentos proporcionales en todas las entradas resultan en el mismo aumento proporcional en las salidas. Conocidos los precios de los insumos se puede comparar la productividad total (PT) de cada modelo y de cada combinación de insumos. En la realidad, los precios y cada cambio de precios cambian la combinación óptima en la que debe operar la empresa. Como indica Prokopenko (1989), la productividad de la empresa no puede aumentar indefinidamente, cada escala de producción (tamaño de la empresa) tiene asociada una capacidad óptima de producción a la cual se maximiza la productividad, de acuerdo con la ley de los rendimientos decrecientes.

En la Tabla 7 se presentan los valores de las derivadas, respecto de $X_i P_i$, para los vectores "Max PT " y "Max ef PT " en la que se observa que la derivada de la variable X_5 es notoriamente elevada en comparación con las otras derivadas, lo cual indica que aumentando X_5 hay una mejora de productividad a valores más allá de la frontera del diseño experimental, como se sugiere en la parte derecha de la tabla. El aumento de X_5 de 36 a 43.2 horas de fermentación mejoran la productividad de 9.86 a 10.43.

La búsqueda de eficiencia económica induce a considerar que en un nuevo diseño experimental debería contemplarse esta nueva frontera en su planeación. En condiciones de igualdad, una

empresa con información analítica del óptimo físico y óptimo económico preferirá operar en el óptimo económico para maximizar sus beneficios, al disminuir su costo de producción, como lo refieren Ho *et al.*, (2017) y Gilpin y Rusik (2001).

Tabla 7. Valores estimados de las derivadas parciales y su relación con la productividad.
Table 7. Estimated values of the partial derivatives and their relationship with productivity.

Max Y=0.8868 PT=9.8674			Max ef Y=0.9452 PT=10.4336		
X_i	costo X_iP_i	$\partial Y/\partial X_iP_i$	X_i	costo X_iP_i	$\partial Y/\partial X_iP_i$
1	0.0007	2.96226	1	0.0007	3.15735
1	0.00033	9.69399	1	0.00033	10.3324
12.467	0.0025	15.494	12.467	0.00249	16.5143
0.331	0.08275	1.6002	0.331	0.08275	1.70558
36	0.0036	85.7865 ←	43.2	0.00432	76.2535

Fuente: cálculos del Autor
 Source: Author's calculations

4. Conclusiones

El acotamiento de la superficie de respuesta del diseño experimental permite llevar la aplicación de un modelo de economía a un proceso de ingeniería, con resultados comparables.

El acotamiento de la superficie de respuesta plantea la posibilidad de recuperar un diseño experimental de baja correlación polinomial, analizándolo desde la perspectiva del modelo de FDP, eliminando los datos discrepantes por alto valor de MSE. Adicionalmente, esta investigación abre puertas para la búsqueda de otros modelos de regresión que puedan replicar la superficie de respuesta de diversos diseños experimentales.

La mejor producción está en el vector óptimo físico de coordenadas (1, 1, 12.46, 2.318, 36) con producción de 1.227 gL⁻¹ de fenilalanina y costo total de \$0.5866 y productividad de 2.093g\$⁻¹.

La mejor productividad está en el vector óptimo económico de coordenadas (1, 1, 12.46, 0.331, 36) con producción de 0.886 gL⁻¹ de fenilalanina y costo total de \$0.0898 y productividad de 9.8674g\$⁻¹.

Con el proceso de optimización descrito, una empresa con enfoque de producción operaría en el vector óptimo físico descrito, a pesar de incurrir en mayor costo unitario de producción mientras que una empresa con enfoque de productividad operaría en el vector óptimo económico descrito, logrando menor costo unitario de producción.

Para mejorar el rendimiento físico y económico, el análisis de eficiencias por derivadas induce a explorar, en el próximo diseño experimental, la frontera de las variables X_4 (vitaminas y trazas) hacia 4.92 y la variable X_5 (tiempo de incubación (h)) hacia 43.2. La búsqueda de eficiencias (técnica o económica) induce a considerar que en un nuevo diseño experimental debería contemplar esta nueva frontera en la planeación del nuevo diseño experimental.

La búsqueda de eficiencia de escala induce a considerar que en un nuevo diseño experimental debería contemplarse la reducción proporcional del vector de insumos para que progresivamente el proceso se aproxime a suma de exponentes igual a uno, a fin de optimizar la productividad.

5. Referencias

- Anusith, T., Kla, T., Methée, K., Kanoktip, P. y Penjit S. (2011). Optimized Production of L-phenylalanine by Fermentation Using Crude Glycerol. *Kasetsart J. (Nat. Sci.)* 45: 686 - 699. <https://li01.tci-thaijo.org/index.php/anres/article/view/245347>
- Attanasio, D., Armiento G., Brilli, M., Emanuele, M. C., Platania, R. y Turi, B. (2007). Multi-method marble provenance determinations: the carrara marbles as a case study for the combined use of isotopic, electron spin resonance and petrographic data. *Archaeometry* 42: 257-272. <https://doi.org/10.1111/j.1475-4754.2000.tb00881.x>
- Baiyegunhi, L. y Arnold, C. (2011). Economics of sugarcane production on large scale farms in the Eshowe/Entumeni areas of KwaZulu-Natal, South Africa. *African Journal of Agricultural Research* 6(21). <https://bit.ly/3wMRviH>
- Debertin, D. L. (2012). *Agricultural Production Economics*. Mcmillan Publishing Company, New York. <http://www.uky.edu/~deberti/prod/agprod5.pdf>
- Dollery, B., Byrnes, J. y Crase, L. (2007). *Economies of Scale and Population Size in Australian Local Government Structural Reform Programs. Working Papers Series*. https://www.une.edu.au/_data/assets/pdf_file/0010/19189/15-2007.pdf
- Farrel, M. (1957). *The measurement of productive efficiency*. <https://doi.org/10.2307/2343100>
- García-Sabater, J. P. y Maheut, J. (2016). *Modelado y Resolución de Problemas de Organización Industrial mediante Programación Matemática Lineal*. <https://www.lawebdelprogramador.com/pdf/info.php?id=12716>
- Gilpin, R. y Rusik, D. (2001). *Global Political Economy Understanding the International Economic Order*. Princeton University Press, Princeton, USA. <https://bit.ly/3tM6Azo>
- Ginésy, M., Rusanova-Naydenova, D., y Rova, U. (2018). *Tuning of The Carbon-to-Nitrogen Ratio for the Production of L-Arginine by Escherichia Coli. En Kennes, C. (2018) Bioconversion Process*. University of La Coruna, Spain. <https://doi.org/10.3390/fermentation3040060>
- Ho, S. J. y Dimitrije R. (2017). *Returns to Scale, Productivity Measurement, and Trends in U.S. Manufacturing Misallocation*. <https://bit.ly/3iRBxvv>
- Ibrahim, M. y Ghani, I. (2015). An Application of Non-Linear Regression Analysis for Food Science Data with Microsoft Excel Solver. *International Journal of Science, Environment and Technology*. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:54600112>
- Igartua, J. J. y Humanes M. L. (2004). *El método científico aplicado a la investigación en comunicación social*. Aula Abierta. Lecciones básicas. https://repositorioinstitucional.ceu.es/bitstream/10637/2491/6/Cap_III.pdf
- Kurose, J.F. y Simha, R. (1989). A Microeconomic Approach to Optimal Resource Allocation in Distributed Computer Systems. *IEEE Trans. Comput.* 38: 705-717. <https://doi.org/10.1109/12.24272>
- López, S. C. (1999). *Análisis de la Función de Producción Agraria para Distintos Niveles de Agregación*. *Estudios de Economía Aplicada*. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=176028>
- Methée K., Jarun C., Kanoktip P. y Penjit S. (2009). Optimization of Medium Composition for L-phenylalanine Production from Glycerol using Response Surface Methodology. *Kasetsart J. (Nat. Sci.)* 43: 727 - 737. <https://bit.ly/3ITnY9w>
- Montgomery, D. C. y Runger, G. (2003). *Applied Statistical and Probability for Engineers* (3th Ed.). John Wiley & Sons, USA. <https://bit.ly/3xarSHf>
- McNeill, R.C. (1977). *Production functions for apple orchard systems in the Okanagan valley of British Columbia*. MSc thesis. Faculty of Graduate Studies. Department of Agricultural Economics. University of British Columbia. Vancouver, CA. <https://dx.doi.org/10.14288/1.0094264>

- Nimmon, C. C., Mcalister, J. M., Hickson, B. y Cattell, W. R. (1975). Study of the post-equilibrium slope approximation in the calculation of glomerular filtration rate using the C r-EDTA single injection technique. En *Dynamic Studies with Radioisotopes in Medicine 1974*. Proceedings of Symposium, Knoxville, 15-19 July 1974. <https://bit.ly/3uGKKfE>
- Ngo, H., Guo, W. y Hossain, M. (2013). Introductory of Microsoft Excel SOLVER Function - Spreadsheet Method for Isotherm and Kinetics Modelling of Metals Biosorption in Water and Wastewater. *Journal of Water Sustainability*. <http://hdl.handle.net/10453/28380>
- OCDE (2001). *Measuring Productivity. OECD Manual. Measurement of Aggregate and Industry-Level Productivity Growth*. OECD, Paris. <https://www.oecd.org/sdd/productivity-stats/2352458.pdf>
- Oguzor, N. S. (2013). Technical and Economic Efficiency of Palm Oil Marketing in the Niger Delta Region of Southern Nigeria. *Current Research Journal of Economic Theory*. <http://dx.doi.org/10.19026/crjet.5.5523>
- Narváez-Flores, M., Sánchez-Madrigal, M. Á., Quintero-Ramos, A., Paredes-Lizárraga, M. A., González-Laredo, R. F., Ruiz-Gutiérrez, M. G., Piñón-Castillo, H. A. y Meléndez-Pizarro, C. O. (2015). Ultrasound assisted extraction modeling of fructans from agave (Agave tequilana Weber var. Azul) at different temperatures and ultrasound powers. *Food and Bioproducts Processing* 96: 232-239. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fbp.2015.08.007>.
- Ojo, O. y Ehinmowo, O. (2010). Economic Analysis of Kola-nut Production in Nigeria. *J Soc Sci* 22(1). <https://doi.org/10.1080/09718923.2010.11892777>
- Paredes-Lizarraga, M. A. y Quintero-Ramos, A. (2017). La Función de Producción y Productividad en el Proceso de Absorción de Sorbitol. *ITMochis Investigación, Tecnología y Liderazgo Mexicano* 8 (agosto-diciembre).
- Prokopenko, J. (1989). *La gestión de la productividad: manual práctico*. Limusa, México.
- Reed, D., Kaplan, B. y Brewer, A. (2012). A Tutorial on the Use of Excel 2010 and Excel for Mac 2011 for Conducting Delay-Discounting Analyses. *Journal of Applied Behavior Analysis*. <https://doi.org/10.1901/jaba.2012.45-375>
- Rensman, M. (1996). *Economic Growth and Technological Change in the Long Run: a survey of theoretical and empirical literature*. SOM Research Report 96C10, Groningen University, Groningen. <https://ideas.repec.org/p/gro/rugsom/96c10.html>
- Sidiropoulos, N. (1999). Mathematical Programming Algorithms for Regression-Based Non-linear Filtering in Rn. *IEEE Transactions on Signal Processing* 47. <https://doi.org/10.1109/78.747782>
- Singh, N. P., Singh, P. y Pal, S. (2007). Estimation of Economic Efficiency of Sugar Industry in Uttar Pradesh: A Frontier Production Function Approach. *Ind. Jn. of Agri. Econ.* <https://www.proquest.com/docview/201555495>
- Sperlich, S., Schwalbach, J., Grasshoff, U. (1999). *Executive pay and corporate financial performance. An explorative data analysis*. Working Papers. Statistics and Econometrics. WS 6382, Universidad Carlos III de Madrid. Departamento de Estadística. <https://bit.ly/3qL9hzd>
- Ssegane, H., Tollner E. W., Mohamoud Y. M., T. C. Rasmussen T. C. y Dowd J. F. (2012). Advances in variable selection methods I: Causal selection methods versus stepwise regression and principal component analysis on data of known and unknown functional relationships. *Journal of Hydrology* 438–439: 16–25. <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jhydrol.2012.01.008>
- Sturgeon, D. E. (2012). *Economic performance of architectural firms: An application of production theory*. Tesis Doctoral. University of Illinois. Urbana, Illinois. <https://bit.ly/36IEImO>
- Suhaeni, S., Soemarno, N., Harahap, N. y Berhimpon, S. (2014). The Empowerment Model of Skipjack Tuna Fish (Cakalang Fufu) Processing Small Industry in Bitung City. *Journal of Research in Environmental and Earth Science*. <https://www.questjournals.org/jrees/papers/vol1-issue4/B140915.pdf>

- Taiwo, O., Dayo, O. y Bolariwa, K. (2014). Technical Efficiency Analysis of Cassava Production in Nigeria; Implication for Increased Productivity and Competitiveness. *Research Journal of Agriculture and Environmental Management* 3(11). <https://bit.ly/3tNorFV>
- Wang, D., Chukova, S. y Lai, C. (2004). On the Relationship Between Regression Analysis and Mathematical Programming. *Journal of Applied Mathematics and Decision Sciences* 8(2):131-140. <https://www.emis.de/journals/HOA/JAMDS/8/2131.pdf>
- Yamada, S. y Ruttan, V. (1989). "Comparaciones internacionales de la Productividad Agraria". En San Juan (comp.). *La modernización de la economía española*. MAPA, Madrid. https://www.mapa.gob.es/ministerio/pags/Biblioteca/fondo/pdf/13382_4.pdf
- Zarini R. L., Loghmanpour M. H., Ramezani M. A., Afrouzi H.N. y Tabatabaekolor R. (2015). Relationship between of Energy Consumption and Eg Production in Poultry in Iran. *Biological Forum – An International Journal*.

2020 TECNOCENCIA CHIHUAHUA.

Esta obra está bajo la Licencia Creative Commons Atribución No Comercial 4.0 Internacional.



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>