

## Mathematical modeling of the biotechnological production of xylitol from hydrolysates of agro-industrial waste

Oscar Vázquez-Ricaño, Yolanda Cocotle-Ronzón, Miguel A. Morales-Cabrera and Eliseo Hernandez-Martinez\*

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver., 91000 México  
e-mail: \*elisehernandez@uv.mx

**Abstract:** Xylitol is widely used in the pharmaceutical and food industries since it has cariogenic properties and low caloric value compared to sucrose. In recent decades, its demand has increased, which has motivated the generation of alternatives for its production. The biotechnological route is an attractive alternative since in addition to reducing production costs, it uses lignocellulosic hydrolysates from agro-industrial residues as raw material. However, due to the inherent variability in the composition of the waste, the implementation of the process is not a simple task, i. e., the determination of the operating conditions that maximize production yield requires a broad experimental design. In this sense, mathematical modeling can help reduce experimental work, and allows for predicting and evaluating the dynamic behavior of key variables, making it a useful tool for the implementation of process optimization and control schemes. Therefore, the objective of this work is to propose a generalized mathematical model that can be adapted to different study cases (i.e., different substrates and microorganism strains), operating conditions, and fermenter configuration. The results show high determination coefficients  $R^2 > 0.90$  for each case study, indicating that the proposed model is easily adaptable to different substrates and operating conditions. In addition, the model allows the incorporation of different effects such as pH, temperature, and agitation.

*Keywords:* bioprocesses, fermentation, mathematical modelling, xylose, xylitol

### 1. INTRODUCCIÓN

Actualmente, la producción de xilitol se realiza mediante la hidrogenación catalítica de xilosa pura a condiciones de temperatura (80-140 °C) y presión (50 atm), lo que eleva los costos del edulcorante (Parajó et al., 1996). Por otro lado, el proceso biotecnológico considera xilosa obtenida de residuos lignocelulósicos, y la fermentación se realiza a condiciones cercanas al estándar de temperatura y presión, lo cual disminuye significativamente el costo de producción. En la última década, los trabajos de investigación sobre la producción biotecnológica del xilitol se centran en la mejora del proceso mediante la determinación de las condiciones de operación, condiciones de cultivo y la selección de la configuración los sistemas de fermentación. Para ello se han abordado ambos enfoques, teórico y experimental. El modelamiento matemático busca establecer una relación entre las entradas y las salidas del sistema, tales como condiciones de alimentación, parámetros de diseño, variables de proceso, para posteriormente realizar tres posibles acciones: escalamiento, predicción de la dinámica y optimización de las condiciones de operación del proceso (Coimbra et al., 2016). Entonces, el modelado matemático del proceso de producción biotecnológica del xilitol es una herramienta complementaria a los estudios experimentales, ya puede reducir significativamente los tiempos y costos del trabajo

experimental, así mismo puede mejorar el entendimiento del efecto y relación entre las variables clave. El modelo cinético más usado es el de Monod, que es un modelo empírico ampliamente reportado en la literatura para ajustar procesos biológicos (Trejos et al., 2008). El estudio del proceso biotecnológico para la producción xilitol se ha estudiado desde inicios de los años 80s, con el propósito de aprovechar el contenido lignocelulósico presente en muchos residuos de la industria agrícola y alimentaria. La bioconversión de xilosa a xilitol la pueden llevar a cabo varios tipos de microorganismos como bacterias, hongos y levaduras (Rao et al., 2007; Prakash, 2010; Bautista, 2019; Silva, 2020; Lugani et al., 2020). Sin embargo, las levaduras han mostrado los mayores rendimientos, destacando el género *Candida* por tener especies que son consumidoras naturales de pentosas como la D-xilosa, por lo tanto, la mayoría de los estudios se han inclinado hacia el uso de estas levaduras (Verde et al., 2006; Liaw et al., 2008; Prakasham et al., 2009; Mohamad et al., 2016, Xu et al., 2019). Se han desarrollado diferentes trabajos que proponen modelos matemáticos en la producción de xilitol, sin embargo, los modelos reportados en la literatura se ven condicionados a las simplificaciones que cada autor hace. Por ejemplo, Tochampa et al. (2005) propuso un modelo matemático basado en un medio sintético de xilosa y glucosa, sin embargo, en la propuesta del modelo no se considera un balance para el etanol, el cual es un subproducto conocido en

las fermentaciones para obtención de xilitol. Por otro lado, Dorantes et al. (2020) propusieron el modelamiento matemático para la producción de xilitol en un fermentador por lotes, en medio libre y en medio inmovilizado, para bagazo de caña como fuente primaria de carbono y *C. guilliermondii* como microorganismo. Las cinéticas consideradas fueron de tipo Monod en donde fueron considerados efectos como inhibición por sustratos y productos por el etanol. En general, la implementación del proceso de producción de xilitol mediante la fermentación de residuos lignocelulósicos ricos en xilosa exige un estudio particular para cada tipo de microorganismo y sustrato(s), así como la determinación de las condiciones de operación que optimicen el rendimiento del proceso. A pesar de los beneficios del modelado matemático del proceso, los modelos actuales son específicos para cada caso de estudio. En ese sentido, en este trabajo se propone un modelo generalizado capaz de adaptarse fácilmente a diferentes tipos de microorganismos, sustratos, configuración del fermentador y/o condiciones de operación. Para demostrar la aplicabilidad de este modelo se evalúan un hidrolizado de la planta del plátano y *Pichia stipitis* considerando los efectos de temperatura y agitación.

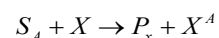
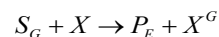
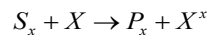
## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 2.1 Modelado matemático

El modelo se establece mediante los balances de materia de los componentes participantes en la fermentación, bajo las siguientes suposiciones:

- Se consideran únicamente a la xilosa, glucosa y arabinosa como sustratos en el proceso de fermentación, ya que estos tres azúcares son los que se encuentran en mayor cantidad, en los hidrolizados producidos a partir de residuos lignocelulósicos (González-Sánchez et al., 2014).
- El crecimiento de la biomasa se representa por el modelo de Monod, considerando el consumo de cada uno de los sustratos.
- El balance de oxígeno se considera en el proceso y se incluye su efecto en el modelo de crecimiento microbiano y producción de xilitol. (Mohamad et al., 2015)
- Se considera mezclado perfecto del fermentador, lo cual permite que la concentración y temperatura es homogénea en todo el reactor.
- El microorganismo tiene contacto con el sustrato en cualquier momento, es decir, no tiene resistencia por la transferencia por una membrana o biopelícula.
- El proceso se realiza por lotes, por lo que los términos de entradas y salidas serán descartados de cada balance, considerando una carga inicial de sustratos y microorganismos que estará determinada por la naturaleza del hidrolizado utilizado.

Para hacer el planteamiento del modelo se consideran reacciones independientes, considerando que el consumo de xilosa y arabinosa generan xilitol, mientras que el consumo de la glucosa genera etanol. Dichas reacciones se describen como sigue:



Estableciendo los balances de materia de cada compuesto, podemos obtener el siguiente modelo:

*Balance de la biomasa*

$$\frac{dX}{dt} = \mu X \quad (1)$$

donde  $X$  es la biomasa,  $\mu$  representa la velocidad de crecimiento celular, la cual considera la contribución de cada azúcar como:

$$\mu = [\mu_1 + \mu_2 + \mu_3] \quad (2)$$

El crecimiento microbiano depende del consumo de los tres sustratos del proceso y se considera inhibición por el etanol e inhibición por sustrato de la xilosa. Cada contribución descrita en la Ec. (2) se puede describir mediante la cinética de Monod

$$\mu = \left[ \frac{\mu_{\max 1}}{\left( \left( 1 + \frac{K_{Sx}}{S_x} \right) \left( 1 + \left( \frac{P_E}{k_1} \right) \right) \right)} + \mu_{\max 2} \frac{S_G}{K_{Sg} + S_G} + \mu_{\max 3} \frac{S_A}{K_{Sa} + S_A} \right] \quad (3)$$

donde  $\mu_{\max 1}$  ( $h^{-1}$ ) representa la tasa de crecimiento máxima de la xilosa,  $S_x$  es la concentración de xilosa y  $K_{Sx}$  (g/L) es la constante de saturación para la xilosa. La inhibición por etanol se representa con  $1 + \frac{P_E}{k_1}$ , donde si incrementa la producción de etanol ( $P_E$ ), disminuye la tasa de crecimiento de microorganismo por consumo de xilosa;  $k_1$  (g/L) es la constante de inhibición por etanol, la inhibición por etanol es de tipo no competitiva por productos secundarios (Shuler et al., 2002). Para la tasa de crecimiento por consumo de glucosa,  $\mu_{\max 2}$  ( $h^{-1}$ ) representa la tasa de crecimiento máxima,  $S_G$  es la concentración de la glucosa y  $K_{Sg}$  (g/L) representa la constante de saturación. Finalmente,  $\mu_{\max 3}$  ( $h^{-1}$ ) es la tasa de crecimiento máxima para la arabinosa,  $S_A$  representa la concentración de arabinosa y  $K_{Sa}$  (g/L) la correspondiente constante de saturación para la arabinosa.

*Balance de sustratos*

El balance de materia que representa el consumo de xilosa es como sigue:

$$\frac{dS_x}{dt} = - \frac{1}{Y_{X/S_x}} \mu_1 X \quad (4)$$

donde  $S_x$  (g/L) representa la concentración de xilosa y  $Y_{X/S_x}$  el coeficiente de rendimiento de la biomasa por consumo de xilosa. El consumo de glucosa se ve relacionado con la

producción de etanol en el sistema, su balance se presenta en la Ec. (5)

$$\frac{dS_G}{dt} = -\frac{1}{Y_{X/S_G}} \mu_2 X \quad (5)$$

$S_G$  (g/L) es la concentración de glucosa y  $Y_{X/S_G}$  el coeficiente de rendimiento de la biomasa por consumo de glucosa. La arabinosa es un azúcar presente en los hidrolizados de residuos lignocelulósicos, se ha reportado que su concentración no llega a superar los 10 g/L en los hidrolizados (Silva et al., 2001) y tiene un efecto que favorece la producción de xilitol. El consumo de arabinosa se describe por la Ec. (6)

$$\frac{dS_A}{dt} = -\frac{1}{Y_{X/S_A}} \mu_3 X \quad (6)$$

donde  $S_A$  (g/L) es la concentración de arabinosa y  $Y_{X/S_A}$  el coeficiente de rendimiento de la biomasa por consumo de arabinosa.

### Balance de productos

La producción de xilitol se ve influenciada por el consumo de xilosa y arabinosa, mientras que la producción de etanol se verá afectada por el consumo de la glucosa durante el proceso. El xilitol se produce por el consumo de la xilosa y la arabinosa, y su balance se representa como:

$$\frac{dP_X}{dt} = \frac{Y_{P_X/S_x}}{Y_{X/S_x}} \mu_1 X + \frac{Y_{P_X/S_A}}{Y_{X/S_A}} \mu_3 X \quad (7)$$

donde  $Y_{P_X/S_x}$  representa el coeficiente de producción del xilitol con respecto a la xilosa,  $Y_{P_X/S_A}$  es el coeficiente de producción de xilitol a partir de la arabinosa. El etanol es un producto común en las fermentaciones, el consumo de glucosa en el proceso es la principal causa de la generación de este componente

$$\frac{dP_E}{dt} = \frac{Y_{P_E/S_G}}{Y_{X/S_G}} \mu_2 X \quad (8)$$

donde,  $Y_{P_E/S_G}$  es el coeficiente de rendimiento de etanol por consumo de glucosa.

### 2.2 Limitaciones del proceso

El oxígeno influye sobre la producción de xilitol, en medios con exceso de oxígeno han visto beneficiada la producción de biomasa y reducido la producción de xilitol (Aranda-Barradas et al., 2000; Mohamad et al., 2016). Dicho efecto se incluye en el coeficiente de rendimiento del xilitol y por simplicidad se incluye como una función de línea recta. El balance de oxígeno en la fase gaseosa y líquida se describen como sigue

$$\frac{dO_{2,gas}}{dt} = (O_{2,in} - O_{2,gas}) - k_L a (C_{eq,O_2} - O_2) \quad (9)$$

$$\frac{dO_{2,liquid}}{dt} = k_L a (C_{eq,O_2} - O_2) - \frac{1}{Y_{X/O_2}} \mu X \quad (10)$$

$$Y_{P_X/S_x} = -mO_2 + b \quad (11)$$

donde  $O_{2,gas}$  representa el oxígeno en la fase gaseosa,  $O_{2,in}$  es la concentración de oxígeno a la entrada del reactor,  $k_L a$  es el coeficiente de transferencia de masa,  $C_{eq,O_2}$  es la concentración de oxígeno en el equilibrio y  $O_2$  es la concentración de oxígeno en el medio. Mientras que,  $O_{2,liquid}$  es la concentración de oxígeno en la fase líquida,  $Y_{X/O_2}$  representa el coeficiente de rendimiento del oxígeno por consumo de la biomasa. El modelo propuesto consta de ocho ecuaciones diferenciales Ecs. (1)-(10) y una ecuación de tipo algebraica (11) las cuales describen el proceso de producción de xilitol a partir de un hidrolizado rico en xilosa, glucosa y arabinosa y la producción de xilitol y etanol, además, del crecimiento microbiano y el efecto del oxígeno en el proceso. El modelo cuenta con 13 parámetros a estimar. El modelo fue resuelto por medio del software Matlab utilizando un método de Runge-Kutta haciendo uso de la función ode23tb.

### 2.3 Método de estimación

Se aplico el método de Levenberg-Marquardt (LM) o también como mínimos cuadrados amortiguados, cuya expresión matemática se define como

$$P_{k,i+1} = P_{k,i} + (J^T J + \lambda I)^{-1} J^T (y_i - y_{m,i}^k) \quad (12)$$

donde:  $P_{k,i}$  y  $P_{k,i+1}$  son los parámetros a estimar en cada iteración,  $J$  es la matriz Jacobiana,  $\lambda$  es el término de amortiguamiento,  $I$  es la matriz de identidad,  $y_i$  es el vector de datos experimentales y  $y_{m,i}^k$  es el vector de datos calculados por el modelo. El método LM consiste en resolver problemas de mínimos cuadrados no lineales y se encarga de ajustar las curvas de datos obtenidos con parámetros iniciales propuestos, a las curvas reales de datos obtenidos de manera experimental. (Galvin,2016)

### 2.4 Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad se realizó a los parámetros estimados para determinar cuál de estos tiene una mayor relevancia en el modelo propuesto. Para esto, se analizan los cambios que presentan los datos con respecto a cada uno de los parámetros en el tiempo (Giovannini et al.,2018). La sensibilidad paramétrica se calcula como sigue

$$\frac{\partial Z(x)}{\partial x} = \frac{\partial f}{\partial z} Z_P(x) + \frac{\partial f(x)}{\partial P} \quad (13)$$

donde  $Z$  es la función de sensibilidad  $f(x)$  son las variables de estado ( $X, S_x, S_A, S_G, P_X, P_E$ ), y  $P$  es el vector de los parámetros estimados. La Ec. (13) se debe de resolver de manera simultanea al modelo matemático para cada uno de los parámetros del modelo.

### 2.5 Generalización del modelo

Con los datos obtenidos en el análisis de sensibilidad se identificaron los parámetros más significativos en el proceso y aquellos que no. Por parámetros significativos se refiere a aquellos que con variaciones más pequeñas tendrán un mayor cambio en la dinámica del proceso, por otro lado, los valores que a pesar de trabajar en diferentes condiciones de operación

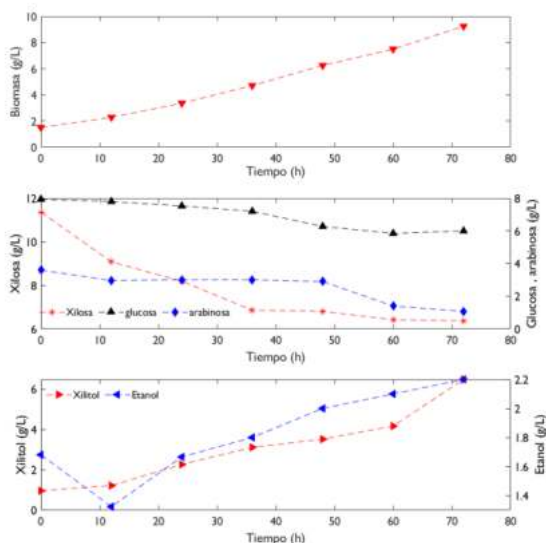
no tengan mucha variación y pudieran mantenerse como un valor constante en el rango operacional. A partir de esta información se pueden generar funciones en las que se pueden incluir efectos como lo son temperatura, pH, agitación, etc. Este tipo de funciones suelen ser polinomios de forma general:

$$f(X, Y) = a + bX + cY + dX^2 + eY^2 + fXY \quad (13)$$

donde  $f(X, Y)$  representa el parámetro del modelo,  $X$  y  $Y$  como las variables en el proceso y los valores  $a, b, c, d, e$  y  $f$  son los parámetros constantes que deberán ser estimados en el proceso.

### 3. RESULTADOS

El proceso de fermentación se describe en Bautista (2019), donde como sustrato usa el tallo de plantaciones de plátano y como microorganismo *P. stipitis*. Las fermentaciones se realizaron en lotes de 72 horas, considerando tres condiciones de temperatura (30,35 y 40 °C) y tres de agitación de (100,150 y 200 rpm). El pH fue ajustado a 5.5 y se mantuvo el volumen constante a lo largo del proceso. Se realizaron mediciones cada 12 horas hasta un tiempo máximo de 72 horas. La representación de los datos experimentales se muestra en la Figura 1.



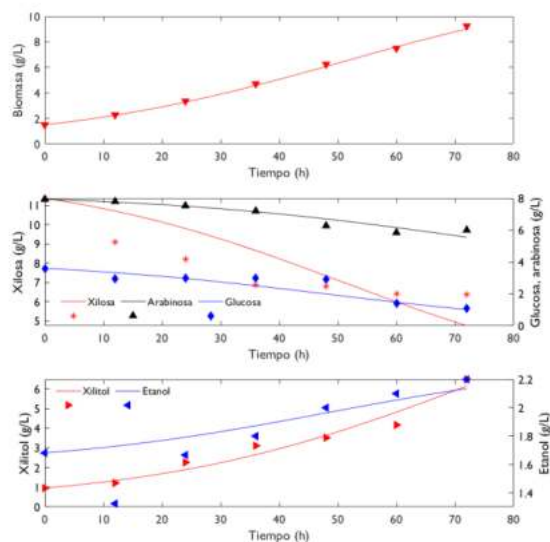
**Figura 1.** Mediciones experimentales para la fermentación de un hidrolizado de la planta del plátano considerando el crecimiento de la biomasa y los sustratos y productos generados.

**Tabla 1.** Parámetros estimados a 35 °C y 150 RPM

Parámetro	Unidades	Valor obtenido	Referencia
$K_{Sx}$	g/L	102.0522	110.42
$Y_{x/Sx}$	g <sub>x</sub> /g <sub>Sx</sub>	1.1563	0.111
$K_{Sg}$	g/L	25.4347	5.0456
$Y_{x/Sg}$	g <sub>x</sub> /g <sub>SG</sub>	2.5082	0.12

$K_{Sa}$	g/L	11.0237	9.994
$Y_{x/Sa}$	g <sub>x</sub> /g <sub>SA</sub>	0.0455	0.01510
$Y_{Px/Sa}$	g <sub>Px</sub> /g <sub>SA</sub>	2.1941	0.1222
$Y_{Px/Sx}$	g <sub>Px</sub> /g <sub>Sx</sub>	0.7	0.771
$Y_{PE/Sg}$	g <sub>PE</sub> /g <sub>Sx</sub>	0.1577	0.1026
$\mu_{max1}$	1/h	0.185	0.1611
$\mu_{max2}$	1/h	0.3017	0.2935
$\mu_{max3}$	1/h	0.0008048	0.00092
$Y_{x/O_2}$	g <sub>x</sub> /g <sub>O2</sub>	0.3884	0.52

La Figura 2 muestra los perfiles de concentración obtenidos con el modelo propuesto comparado con los datos experimentales, donde se observa que el coeficiente de determinación  $R^2$  es superior a 0.90 en todos los perfiles, lo cual es un indicativo que el modelo matemático es representativo de la fermentación del hidrolizado de planta del plátano con *P. stipitis*.



**Figura 2.** Dinámicas del modelo matemático para biomasa, sustratos y productos del sistema.

En la Tabla 1 se muestran los parámetros estimados y su comparación con lo reportado en la literatura, los cuales se encuentran en el rango de los reportados por autores como Carvalho et al., (2005), Mohamad et al., (2016), Dorantes et al., (2020) y Bautista (2019). Existen diferencias en algunos parámetros como  $\mu_{max1}$  debido a que las condiciones de operación, así como el género del microorganismo, así mismo  $Y_{x/Sx}$  es un parámetro que se ve afectado y se puede atribuir a que *P. stipitis* no consume la glucosa como los microorganismos del género *Candida*, los coeficientes de rendimiento nos indican la relación que hay en los productos generados (biomasa, xilitol y etanol) por el consumo de materia (biomasa, xilosa, glucosa y arabinosa), estos valores se espera que tengan variaciones debido a que la cantidad de microorganismo varía entre experimentos. Respecto al

oxígeno se considera saturación en el sistema al inicio del proceso con una concentración de 0.009 g/L. El efecto del oxígeno influye directamente en el coeficiente de rendimiento de xilitol, tal que a mayor saturación el rendimiento de xilitol disminuye (Ec. 11). La Figura 3 muestra el comportamiento dinámico del oxígeno en ambas fases, en la fase gaseosa se observa un pequeño aumento en la concentración en las primeras horas para posteriormente comenzar a disminuir por efecto del crecimiento microbiano. Por otro lado, el oxígeno disuelto pasa de la saturación a un consumo total alrededor de las 3 horas de fermentación.

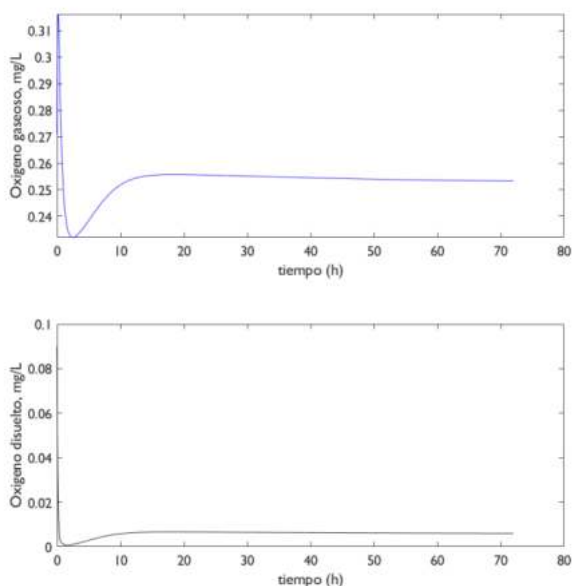


Figura 3. Perfiles de oxígeno gaseoso y disuelto para la fermentación a 35 °C y 150 rpm

Considerando el efecto del oxígeno en el sistema, el coeficiente de rendimiento de xilitol estimado fue de 0.7 mientras que cuando no se considera la influencia del oxígeno los valores del coeficiente de rendimiento alcanzan valores cercanos a 1. Esto se puede describir ya que en condiciones de no saturación del sistema la ruta oxidativa se ve limitada causando una acumulación de NADH evitando que la enzima xilosa reductasa produzca el xilitol en el sistema. Este comportamiento hace sentido ya que el oxígeno es utilizado principalmente para el crecimiento de la biomasa, reducir estos consumos de oxígeno llevarían a un incremento en la producción de xilitol. (Mohamad et al., 2016)

El análisis de sensibilidad paramétrica muestra que la velocidad máxima de crecimiento ( $\mu_{max1}$ ,  $\mu_{max2}$  y  $\mu_{max3}$ ) son los parámetros que más influyen sobre el modelo.  $\mu_{max1}$  sobre el consumo de la xilosa, mientras que, para la producción de xilitol las velocidades de crecimiento  $\mu_{max1}$  y  $\mu_{max3}$  son los parámetros más sensibles. Para el xilitol, el coeficiente de rendimiento  $Y_{Px/Sx}$  es un parámetro clave ya que es el que da la relación del xilitol producido a partir del consume de xilosa

(Figura 4). El coeficiente de rendimiento  $Y_{Px/Sa}$  también demostró alta sensibilidad en el proceso de fermentación. El modelo generalizado ajusta de manera adecuada en el rango en el cual se trabajó ( $T=30-40$  °C) y ( $RPM=100-200$ ), las simulaciones a  $T=35$  °C y  $RPM=150$  fue donde se tuvo un mejor ajuste.

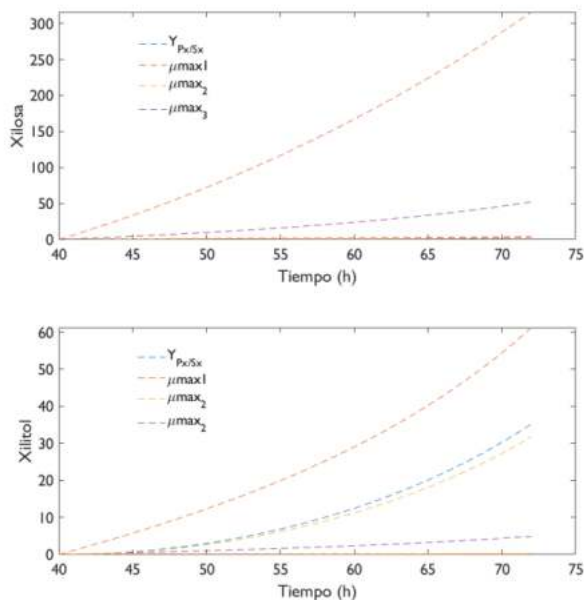


Figura 4. Análisis de sensibilidad para el xilitol y la xilosa

En la Figura 5 se muestra el modelo completo, considerando la función que incluye la dependencia del pH y temperatura (Ec. 13). Se observa que las condiciones en donde se favorece la producción de xilitol y el consumo de xilosa son  $T=40$  °C y  $rpm=175$ , de acuerdo con lo reportado por Bautista., (2019) está en los valores cercanos para levaduras del género *pichia* y *candida*.

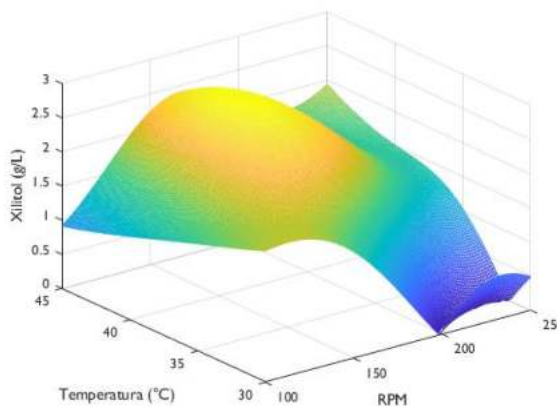


Figura 5. Simulación del proceso de producción de xilitol en un intervalo de  $30 \leq T \leq 45$  y  $100 \leq RPM \leq 250$  en 72 h

Por otro lado, autores como Zhu et al. (2014) y Ping et al. (2013) reportan que las zonas óptimas de trabajo están alrededor de los 35 °C y rpm de 200 siendo valores cercanos a los obtenidos por el modelo generalizado.

#### 4. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se propuso y evaluó un modelo matemático simple y generalizado para la adaptación a experimentos los cuales puedan considerar distintos residuos agroindustriales, específicamente se evaluó un caso con la planta del plátano. El modelo consideró a los principales sustratos presentes en los hidrolizados de carácter lignocelulósicos, así como los productos más característicos de esta fermentación permitiendo incluir el uso de una amplia gama de sustratos con diferentes características. A partir de las simulaciones numéricas y la estimación de los parámetros por el método de Levenberg-Marquardt se observó una predicción adecuada de los datos experimentales para todos los casos evaluados obteniendo coeficientes de correspondencia de  $R^2$  mayores a 0.90.

#### REFERENCIAS

- Aranda-Barradas, J., Delia, M. & Riba, J. Kinetic study and modelling of the xylitol production using *Candida parapsilosis* oxygen-limited culture conditions. *Bioprocess Engineering* 22, 219–225 (2000).
- Bautista, R.Y. (2019). Determinación de las condiciones de fermentación para la producción de xilitol a partir de un hidrolizado de los residuos de la planta del plátano. Tesis. Facultad de Ingeniería Química. Universidad Veracruzana, Veracruz, México.
- Carvalho, W., Santos, J. C., Canilha, L., Silva, S. S., Perego, P., & Converti, A. (2005). Xylitol production from sugarcane bagasse hydrolysate: Metabolic behaviour of *Candida guilliermondii* cells entrapped in Ca-alginate. *Biochemical Engineering Journal*, 25(1), 25-31
- Coimbra, Maria do Carmo & Rodrigues, Alírio & Rodrigues, Jaime & Robalo, Rui & Almeida, Rui. (2016). Moving Finite Element Method: Fundamentals and Applications in Chemical Engineering.
- Dorantes-Landa, D.N., Cocotle-Ronzón, Y., Morales-Cabrera, M.A. and Hernández-Martínez, E. (2020), Modeling of the xylitol production from sugarcane bagasse by immobilized cells. *J Chem Technol Biotechnol*, 95: 1936-1945.
- González-Sánchez, M. E., Pérez-Fabiel, S., Wong-Villarreal, A., Bello-Mendoza, R., & Yañez-Ocampo, G. (2015). Residuos agroindustriales con potencial para la producción de metano mediante la digestión anaerobia. *Revista Argentina de Microbiología*, 47(3), 229–235.
- Liaw Wen-Chang, Chee-Shan Chen, Wen-Shion Chang, Kuan-Pin Chen, Xylitol Production from Rice Straw Hemicellulose Hydrolyzate by Polyacrylic Hydrogel Thin Films with Immobilized *Candida subtropicalis* WF79, *Journal of Bioscience and Bioengineering*, Volume 105, Issue 2, 2008, Pages 97-105, ISSN 1389-1723,
- Lugani, Y., & Sook, B. S. (2020). Fermentative production of xylitol from a newly isolated xylose reductase producing *Pseudomonas putida* BSX-46. *LWT*, 109988.
- Mohamad, N. L., Mustapa Kamal, S. M., Mokhtar, M. N., Husain, S. A., & Abdullah, N. (2016). Dynamic mathematical modelling of reaction kinetics for xylitol fermentation using *Candida tropicalis*. *Biochemical Engineering Journal*, 111, 10–17.
- Ping, Y., Ling, H.-Z., Song, G., & Ge, J.-P. (2013). Xylitol production from non-detoxified corncob hemicellulose acid hydrolysate by *Candida tropicalis*. *Biochemical Engineering Journal*, 75, 86–91.
- Prakash, G., Varma, A. J., Prabhune, A., Shouche, Y., & Rao, M. (2011). Microbial production of xylitol from d-xylose and sugarcane bagasse hemicellulose using newly isolated thermotolerant yeast *Debaryomyces hansenii*. *Bioresource Technology*, 102(3), 3304–3308.
- Rao, R. S., Bhadra, B., & Shivaji, S. (2007). Isolation and Characterization of Xylitol-Producing Yeasts from the Gut of Coleopteran Insects. *Current Microbiology*, 55(5), 441–446.
- Silva, C. J. S., & Roberto, I. C. (2001). Optimization of xylitol production by *Candida guilliermondii* FTI 20037 using response surface methodology. *Process Biochemistry*, 36(11), 1119–1124.
- Silva, D. D. V., Dussán, K. J., Idarraga, A., Grangeiro, L., Silva, S. S., Cardona, C. A., Felipe, M. G. A. (2020). Production and purification of xylitol by *Scheffersomyces amazonenses* via sugarcane hemicellulosic hydrolysate. *Biofuels, Bioproducts and Biorefining*.
- Tochampa, W., Sirisansaneeyakul, S., Vanichsriratana, W., Srinophakun, P., Bakker, H. H. C., & Chisti, Y. (2005). A model of xylitol production by the yeast *Candida mogii*. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 28(3), 175–183.
- Verde, M. V., de Mancilha, I. M., de Almeida e Silva, J. B., & Solenar, A. I. N. (2008). Métodos de purificación de hidrolizados de bagazo de caña de azúcar para la obtención de xilitol. Purification methods of sugarcane bagasse hydrolysates for xylitol. *Ciencia y Tecnología Alimentaria*, 5(2), 129–134.
- Xu, Y., Chi, P., Bilal, M., & Cheng, H. (2019). Biosynthetic strategies to produce xylitol: an economical venture. *Applied Microbiology and Biotechnology*.
- Zhu, J., H. Z. Ling, D. Zhao, J. P. Ge, W. X. Ping, W. L. Shen, and G. Song. 2014. Xylitol production from corncob hemicellulose hydrolysate by *Candida tropicalis* HDY-02. *Brewing Technology*: 16–19.