

# Enseñanza de la operación en biorreactores y el escalamiento de bioprocesos: capacitación multidisciplinaria en un curso teórico-práctico

Norma A. Valdez-Cruz <sup>a</sup>, Fernando Orozco-Sánchez <sup>b</sup>, Mario Rodríguez-Monroy <sup>c</sup>, Víctor D. Busto <sup>d</sup> & Mauricio A. Trujillo-Roldán <sup>e\*</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

<sup>b</sup> Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>c</sup> Centro de Desarrollo de Productos Bióticos, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México

<sup>d</sup> Instituto de Nanobiotecnología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina

<sup>e</sup> Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, México

[adri@biomedicas.unam.mx](mailto:adri@biomedicas.unam.mx), [feorozco@unal.edu.co](mailto:feorozco@unal.edu.co), [mrmonroy@ipn.mx](mailto:mrmonroy@ipn.mx), [vbusto@ffyb.uba.ar](mailto:vbusto@ffyb.uba.ar),  
[maurotru@biomedicas.unam.mx](mailto:maurotru@biomedicas.unam.mx)

**Resumen**— La biotecnología es un área emergente y prioritaria para países en vías de desarrollo. Los biorreactores son un equipo fundamental y se convierten en un elemento clave para el desarrollo e innovación en bioprocesos. El conocimiento de estos equipos es fundamental para lograr el crecimiento y desarrollo de microorganismos, células animales y vegetales, e inclusive la micropropagación de plantas. En una iniciativa conjunta por parte de los autores de este artículo y con el apoyo de las respectivas instituciones académicas, desde 2012 el Curso Internacional “Escalado de bioprocesos y entrenamiento en operación de biorreactores” se ha realizado por siete ocasiones. El objetivo del curso es ofrecer a la comunidad científica de Iberoamérica un entrenamiento teórico - práctico en bioprocesos. Producto de este curso, se ha capacitado a más de 1400 personas a través de conferencias y a 216 personas con las habilidades prácticas en el laboratorio. El curso ha permitido fomentar una red de contactos que operan en la consultoría y en la movilidad de personas. Además, uno de los productos destacados es la integración de un libro, que contribuye como una obra de consulta en el tema.

**Palabras Clave**— Bioprocesos, biorreactores, curso internacional, experiencia educativa, entrenamiento práctico.

Recibido: 5 de enero de 2021. Revisado: 17 de febrero de 2021. Aceptado: 17 de febrero de 2021.

Teaching bioreactors operation and scale-up of bioprocesses: multidisciplinary training in a theoretical-practical course of one week

**Abstract**— Biotechnology is an emerging and priority area for developing countries. Bioreactors are essential equipment and a key element for development and innovation in bioprocesses. The knowledge of this equipment is essential to achieve the growth of microorganisms, animal and plant cells, and even the micropropagation of plants. In a joint initiative by the authors of this article, and with the support of the respective academic institutions, the International Course “Bioprocess Scaling and Training in Bioreactor Operation” has been held seven times since 2012. The objective of this course is to offer to the Latin American scientific community a theoretical and practical training in bioprocesses. As a result of this course, more than 1400 people have been trained through lectures and 216 people with practical skills in the laboratory. The course has promoted a network of contacts that operate in consulting and people mobility. In addition to the fact that one of the outstanding products is the integration of a book.

**Keywords**— Bioprocess, international course, pedagogical experience, hands-on training.

## 1 Introducción

Los bioprocesos representan una gran oportunidad para el desarrollo tecnológico para los países latinoamericanos. Especialmente por su coincidencia de riqueza en recursos biológicos, además de las necesidades de estos países para el desarrollo en las áreas de la agricultura y alimentación, enfermedades tropicales, manejo ambiental y salud pública [1]. Además, de la creciente industria de productos biofarmacéuticos biosimilares [2], [3]. En este contexto, la ingeniería de bioprocesos es un campo interdisciplinario que requiere contar con recurso humano capacitado y demanda continuamente la formación de profesionistas con conocimientos y habilidades a través de cursos donde los participantes puedan acercarse activamente a la interconexión entre las ciencias biológicas, físicas y de la ingeniería [3]. Sin embargo, el entrenamiento práctico para las diferentes áreas del conocimiento a veces es escaso en las universidades de América Latina.

Este curso “Escalado de bioprocesos y entrenamiento en operación de biorreactores” está enfocado específicamente en el manejo adecuado de biorreactores, la comprensión de los fenómenos de masa, *momentum* y calor en los bioprocesos y el cambio de escala en los mismos. En la parte práctica del curso, los delegados participantes son seleccionados de las solicitudes que se reciben de diferentes países, tanto de la academia, como del sector industrial. Así se integra un grupo de participantes entusiastas para que comprendan los aspectos básicos del armado y desarmado de biorreactores, los cuidados a tener con los electrodos de oxígeno disuelto, viabilidad y pH, entre otros e igualmente como funcionan los sistemas de control y adquisición de datos (SCADA) de diferentes marcas comerciales y aquellos diseñados en los mismos centros de investigación.

Por otra parte, uno de los fenómenos de transferencia más retadores en bioprocesos es la transferencia de masa, en especial de oxígeno [4], [5]. Así, se planeó específicamente una práctica para comprender en detalle cómo la velocidad de transferencia

de oxígeno (VTO), el coeficiente volumétrico de transferencia de oxígeno ( $k_L a$ ) y la relación con la velocidad de consumo de oxígeno (VCO) por parte de las células o los microorganismos, pueden ser usados para caracterizar un cultivo microbiano y como parámetro exitoso en el escalamiento a nivel industrial.

De igual manera, se revisan los efectos de la transferencia de *momentum* en células sensibles al estrés hidrodinámico, como lo son las células vegetales y animales. Se explican las respuestas sub-letales de los sistemas biológicos y cómo pueden ser usadas de manera productiva en bioprocesos, y a su vez los efectos letales sobre los sistemas biológicos asociados a la agitación y a la ruptura de burbujas en la superficie de los biorreactores.

Finalmente, los delegados participantes tienen la oportunidad de participar en un bioproceso de producción de una proteína recombinante terapéutica humana en bacterias. Se presentan los conceptos básicos del bioproceso, se discute la necesidad de la obtención de bancos maestros y de trabajo celulares, el tren de inóculo, la producción en biorreactor, su cuantificación, recuperación y purificación.

El curso está planeado para ser llevado en cinco días continuos. En las cuatro sesiones prácticas, una sesión por día, se cuenta con los equipos y material suficientes para que los delegados participantes en el curso puedan tener interacción directa. En cada sesión práctica los participantes siempre cuentan con al menos un profesor líder y monitores académicos que proveen todo lo necesario para que se pueda interactuar activamente con los materiales y equipos. El primer día se lleva a cabo un ciclo de conferencias introductorio a los participantes del curso teórico práctico. Este día se presentan conferencias asociadas a la temática del curso por los investigadores que llevan a cabo las prácticas (los autores de este artículo), y se invitan a investigadores de reconocido renombre en el área de bioprocesos. Además, por la calidad de las conferencias, se abre este ciclo de conferencias a la comunidad Universitaria e Industrial del país sede.

Los delegados participantes para la parte práctica idealmente deben tener familiaridad con aspectos básicos en matemáticas, química, biología y química e ingeniería. Es por esto, que el curso se promociona a personas de pregrado, posgrado y empresas relacionadas con el ramo biotecnológico. Hasta el momento se han llevado a cabo siete versiones del curso “Escalado de Bioprocesos y Entrenamiento en Operación de Biorreactores”, cuatro en las instalaciones de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín (UNAL-Med) y tres en la Unidad de Bioprocesos del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México (UBP-IIB-UNAM).

Los medios de difusión usados para invitar al curso son páginas web institucionales de la UNAL-Med, del IIB-UNAM y del Instituto Politécnico Nacional de México. De igual manera videos promocionales se han colocado en el canal de *Youtube* de la Facultad de Ciencias de la UNAL-Med (<https://www.youtube.com/user/fcunalmed>). Además, se cuenta con el apoyo en páginas web de Sociedades Científicas como la Sociedad Mexicana de Biotecnología y Bioingeniería (SMBB), de redes sociales y recomendaciones de asistentes a ediciones pasadas.

En este artículo se describe la experiencia del curso teórico-práctico en operación de biorreactores y las bases del escalamiento de bioprocesos para la comunidad iberoamericana, que busca beneficiar a los participantes al cerrar la brecha entre la experiencia de laboratorio académico tradicional y un entorno de trabajo real en la industria. A su vez, corregir y desmitificar algunas prácticas industriales que no se llevan a cabo correctamente. Este curso brinda capacitación práctica y educación en principios y prácticas de bioprocesos a estudiantes y profesionales de ingenierías química, bioquímica y biológica, y disciplinas cercanas.

## 2 Metodología

Durante el primer día de trabajo se llevan a cabo al menos 10 conferencias sobre aspectos básicos y aplicados de bioprocesos, operación de biorreactores y escalamiento ascendente y descendente. Al finalizar el primer día, se reúne a los 32 participantes para explicarles la dinámica práctica de los días 2 al 5. A partir del segundo día y hasta el quinto día se llevan a cabo cuatro sesiones teórico-prácticas para los 32 participantes del curso. En este sentido, cada grupo está conformado por 8 participantes que llevan a cabo cada sesión (Fig. 1, Fig. 2), como se presenta en la Tabla 1. Previamente, se hace una organización de cada grupo de trabajo, para que contengan participantes de diferentes áreas del conocimiento, procurando una interacción de delegados de diferentes universidades e industrias y cuando es posible de diferentes nacionalidades.

Tabla 1. Distribución de los grupos (1, 2, 3 y 4) durante las sesiones (A, B, C y D) teórico-prácticas del Curso Internacional en Escalado y Operación de Biorreactores.

Grupo /sesión	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
1	A	B	C	D
2	B	C	D	A
3	C	D	A	B
4	D	A	B	C

Fuente: Los autores.

La metodología de cada sesión práctica se presenta a continuación, tratando de presentar el objetivo de esta para que encaje en la idea del curso en su totalidad.

### 1.1 Sesión A. Sistema de fermentación con biorreactor de tanque agitado: componentes, operación y criterios de escalado.

Como una actividad inicial a la práctica, los delegados participantes contestan una encuesta para conocer e identificar sus conocimientos previos sobre los biorreactores, componentes y sistemas de control de proceso. Así mismo, se revisan las necesidades de control de variables que requieren implementar en sus casos particulares. La información proporcionada sirve como base para definir la profundidad con la cual se aborda la práctica.

Para el segundo momento, los delegados trabajan con al menos dos sistemas de fermentación de mesa de laboratorio con una capacidad entre tres y siete litros. Se selecciona la configuración de tipo tanque agitado, por ser la configuración más utilizada en la actualidad para sistemas de fermentación.

Los sistemas que se utilizan son de diferentes marcas comerciales, con la finalidad que los participantes reconozcan los componentes comunes y las particularidades que ofrecen diferentes equipos en el mercado. A medida que el profesor y su monitor van desarmando cada uno de los elementos del equipo, se va explicando la función que tienen en el sistema, sus cuidados y posible configuración alternativa. Siendo la agitación y la aireación una parte fundamental en estos equipos: se revisan los diferentes impulsores que pueden utilizarse (axiales, radiales y de proximidad), con patrones de flujo que se generan, con sus implicaciones en las condiciones de daño por estrés, para sistemas biológicos que son sensibles a los esfuerzos de corte. También, se muestran la gama de difusores de aire que pueden usarse y las ventajas que trae consigo. Por ejemplo, los difusores porosos recomendados para disminuir el tamaño de burbuja y para mejorar la oferta de oxígeno a los microorganismos que tienen una alta tasa de consumo de este elemento. Durante el desarmado de los equipos se va presentando a los asistentes las posibilidades de monitoreo y control de variables de proceso como son: el pH, la temperatura, el oxígeno, la viabilidad, la espuma, el dióxido de carbono, entre otros. Ya desarmado el equipo, los participantes tienen la encomienda de armar nuevamente el equipo y hacer los preparativos de calibración de sensores para poder realizar la esterilización de los equipos en una autoclave. De hecho, uno de los equipos que es armado, es utilizado en la práctica de la Sesión D.

Durante el desarrollo de esta sesión los asistentes tienen oportunidad de conocer equipos nuevos proporcionados por las compañías patrocinadoras del curso, además de prototipos de equipos de fermentación desarrollados por fabricantes locales. Por mencionar algunos ejemplos: se ha tenido la posibilidad de contar con un sistema de fermentación de bolsas agitadas, los biorreactores desechables y de sistemas de control y automatización muy nuevos.

Uno de los ejercicios que los asistentes realizan es el análisis de similitud geométrica entre los tanques que ellos desarmaron, con un biorreactor de 1000 litros. Este ejercicio les permite establecer criterios para un escalamiento futuro de sus procesos o para elegir biorreactores de mesa en donde pueden emprender acciones de mejora o resolución de problemas que serían costosos en equipos de producción. Finalmente, se concluye la práctica realizando cálculos de condiciones de operación para el escalamiento del proceso [4], utilizando como criterios, la velocidad en la punta del impulsor o la potencia volumétrica [4], [5], [6].

### **1.2 Sesión B. Oferta y demanda de oxígeno en el escalado de bioprocesos en biorreactores de tanque agitado.**

En esta sesión se ilustra el fenómeno de la transferencia de oxígeno desde un matraz Erlenmeyer hasta biorreactores de tanque agitado de diferentes volúmenes. Además, se abordan los procedimientos para calcular la oferta de oxígeno en un biorreactor y el consumo de oxígeno por parte del cultivo celular [4], [7]. Con lo anterior, se brindan las herramientas y el conocimiento necesario para escalar un bioproceso en el cual se garantice un adecuado suministro de oxígeno a las células [4].

Inicialmente, se realiza una explicación del fenómeno de la transferencia de masa, los conceptos relacionados con la oferta y demanda de oxígeno, sus posibles relaciones y parámetros de escalado. Para tal fin se determina que la velocidad de transferencia de oxígeno (VTO) es definida como el coeficiente volumétrico de transferencia de oxígeno ( $K_L a$ ) multiplicado por el gradiente de oxígeno disuelto entre la superficie de una burbuja (concentración de saturación,  $C^*$ ) y la concentración en el seno del líquido ( $C$ ), según ec. (1).

$$VTO = K_L a \times (C^* - C_L) \quad (1)$$

A continuación, se determina experimentalmente el coeficiente de transferencia de oxígeno ( $k_L a$ ) y la VTO en ausencia de células, utilizando el método del desgaseo con nitrógeno o método dinámico, tanto en matraces Erlenmeyer [8] como en biorreactores de tanque agitado [9]. Estas determinaciones se realizan en diferentes condiciones de operación de los biorreactores, para analizar el efecto del tapón o la velocidad de agitación en matraces Erlenmeyer, o del impulsor o la velocidad de agitación en biorreactores de tanque agitado. Con biorreactores caracterizados previamente, se hace un primer ejercicio de escalado, proponiendo las condiciones de operación de biorreactores de mayor tamaño, buscando el valor de  $k_L a$  evaluado en la escala del biorreactor de menor tamaño. Este valor también se evalúa experimentalmente.

Posteriormente, se evalúa la velocidad de consumo de oxígeno (VCO), el consumo específico de oxígeno de las células ( $QO_2$ ) la VTO y el  $k_L a$  en presencia de células. Generalmente se usan microorganismos (bacterias o levaduras) y cultivos de células vegetales en suspensión. Los valores de  $k_L a$  en presencia de células, se calculan mediante dos métodos reportados en la literatura, y se analizan las ventajas y desventajas de estos métodos [10].

Para realizar estos cálculos se brinda y se explica a los asistentes, el uso de una hoja de cálculo en Excel. Ellos, además de realizar personalmente los diferentes experimentos y tomar los datos, deben realizar los cálculos, los cuales finalmente se analizan de manera grupal. Este proceso se realiza con la asistencia de profesor y dos monitores académicos, lo cual permite que los asistentes adquieran los conceptos, las habilidades para las mediciones e interpretación de los resultados.

Finalmente, se realiza un segundo ejercicio de escalado, en el cual los asistentes analizan cómo cambian diferentes criterios de escalado (e.g. velocidad en la punta del impulsor, Reynolds, potencia por unidad de volumen) cuando se realiza el escalado con  $k_L a$  constante, entre dos biorreactores de diferente volumen, utilizados en la práctica.

### **1.3 Sesión C. Establecimiento, mantenimiento y cultivo de células vegetales en biorreactores de tanque agitado.**

Dado que las plantas son una fuente valiosa de metabolitos secundarios que son utilizados principalmente en la industria alimentaria y farmacéutica, el empleo de cultivos *in vitro* de células vegetales surge como una alternativa interesante para la obtención y producción de estos compuestos. Este posee numerosas ventajas, tales como homogeneidad en la calidad del

producto, y la aplicación de estrategias que favorecen la acumulación del producto y/o su purificación [10], [11].



Figura 1. Visual del trabajo de dos grupos llevando a cabo las sesiones A. Sistema de fermentación con biorreactor de tanque agitado: componentes, operación y criterios de escalado y B. Oferta y demanda de oxígeno en el escalado de bioprocesos en biorreactores de tanque agitado. Al fondo, a través de la ventana puede observarse la sesión C. Establecimiento, mantenimiento y cultivo de células vegetales en biorreactores.  
Fuente: Los autores.

En este sentido, en esta sesión teórica-práctica se pretende que los participantes se familiaricen en primer lugar con las técnicas relacionadas con el cultivo y mantenimiento de células vegetales *in vitro*. Para ello, se introducen los conceptos del cultivo *in vitro* de células vegetales, el establecimiento de cultivos no diferenciados (callos y suspensiones celulares), su mantenimiento y aspectos relacionados con el cultivo de células vegetales en biorreactores. De manera práctica los participantes tienen la posibilidad, previa demostración por parte del profesor, de manipular cultivos vegetales *in vitro* en una cámara de flujo laminar, donde llevan a cabo el inicio de suspensiones celulares, así como el subcultivo de callos y suspensiones celulares de algunas especies vegetales provistas por la Universidad sede del curso.

En una segunda parte de esta sesión se evalúan los efectos del estrés hidrodinámico aplicado a corto plazo sobre suspensiones celulares cultivadas en biorreactores de tanque agitado.

Un importante impedimento en la práctica del cultivo de células vegetales a gran escala es el daño celular causado por el estrés hidrodinámico [13], [14], por lo que el estudio de los efectos causados por la agitación y la aireación en un biorreactor de tanque agitado son esenciales para establecer la viabilidad de un proceso para su escalado a nivel industrial [14]. Así, suspensiones celulares vegetales son sometidas a una condición de estrés proporcionada por elevadas velocidades de agitación y aireación durante seis horas en un biorreactor de tanque agitado de 1 L o de menor volumen (minibiorreactor de 250 mL). Se pretende que los participantes utilicen sistemas biorreactores de pequeño volumen, los cuales son útiles para este tipo de estudios y para la optimización de bioprocesos. El biorreactor cuenta con placas deflectoras (baffles), turbina Rushton y difusor poroso, además de sensores de pH y oxígeno disuelto los cuales son calibrados por los participantes, previo a

la inoculación con células vegetales. Como condición control (ausencia de estrés) y durante el mismo periodo de tiempo, se utilizan cultivos de suspensiones celulares en matraces agitados a 100 rpm en un agitador orbital.

Una vez transcurridas las seis horas de exposición a la condición de estrés, ésta se suspende y se evalúan algunos parámetros fisiológicos y bioquímicos en respuesta al estrés. Es aquí donde, con ayuda de los monitores académicos, los participantes evalúan la viabilidad celular (test de exclusión con azul de Evans) y el tamaño de los agregados celulares por observación directa al microscopio y análisis de imágenes utilizando el software ImageJ (<https://imagej.nih.gov/ij/>) [15]. Asimismo, determinan la actividad guayacol peroxidasa y el contenido de peróxido de hidrógeno intracelular mediante espectrofotometría, las cuales son respuestas que las células vegetales exhiben como resultado de un mecanismo de defensa frente a una condición de estrés.

Por otra parte, un parámetro útil para caracterizar el estrés hidrodinámico dentro de un tanque agitado es la longitud característica de los remolinos de microescala de acuerdo con el modelo propuesto por Kolmogorov [16]. Esta longitud de los remolinos puede relacionarse con el daño celular generado dentro de un biorreactor de tanque agitado, cotejándola con el tamaño de los agregados celulares. Para el cálculo de este parámetro los participantes deben calcular previamente la energía de disipación entregada al cultivo y conocer la densidad y viscosidad de este [17].

Finalmente, y con la guía del profesor encargado, los participantes realizan el análisis de los resultados de los distintos parámetros evaluados (fisiológicos, bioquímicos e hidrodinámicos) bajo condiciones de estrés y los comparan con los obtenidos en matraces agitados, los cuales se utilizan como condición control.

#### 1.4 Sesión D. Desde el gen hasta el biorreactor industrial en la producción de proteínas recombinantes.

En esta sesión se tiene como objetivo caracterizar cinéticamente una cepa recombinante de *Escherichia coli* que expresa una proteína recombinante en cultivos en lote en matraces agitados y en biorreactor instrumentado de 1 L. En ese sentido se lleva a cabo la cinética de crecimiento de la cepa recombinante en matraces y en biorreactor y se determina la expresión de la proteína recombinante usando una estrategia de inducción por temperatura desde 30°C hasta 42°C en biorreactor [18], [19]. El día previo a la práctica los cultivos se inoculan con un vial del banco de trabajo de la cepa recombinante de *E. coli* en matraces agitados en medio rico de nutrientes [20]. Se deja crecer la cepa recombinante en agitación orbital a 30°C al menos 12 h hasta alcanzar la fase exponencial de crecimiento.

El biorreactor se prepara igualmente el día previo con electrodos de oxígeno disuelto y pH, se esteriliza y se calibran mediante un sistema de control y adquisición de datos (SCADA). En el inicio de la práctica se inocula el biorreactor con el contenido de los matraces agitados para comenzar con una densidad óptica entre 0.1 y 0.3 U.A. Se establecen parámetros de control del oxígeno disuelto, temperatura y pH [20], [21].

Se sigue la cinética de crecimiento del cultivo recombinante muestreando el biorreactor cada hora por dos personas del grupo participante y se mide la densidad óptica del cultivo (Restrepo-Pineda et al. 2019). Se establece una correlación entre la densidad óptica y la concentración celular. Se sigue igualmente el consumo de la fuente de carbono (glucosa) mediante analizadores bioquímicos.

Durante las tomas de muestra en el biorreactor, se presentan a los asistentes los conceptos básicos de cultivo celular, cálculo de velocidad específica de crecimiento, rendimientos y productividades [22]. De igual forma se presentan los modelos de consumo de la fuente de carbono y de producción de proteína recombinante y la manera como se evalúa su producción mediante electroforesis en gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) y *western blots* [20].

En la mitad de la fase de crecimiento exponencial, se induce la producción de la proteína recombinante bajo un sistema termoinducido [18], [19]. Se sigue la inducción por medio del crecimiento de la bacteria recombinante y se evalúa la producción de la proteína recombinante por SDS-PAGE. Finalmente, se inactiva el cultivo en el biorreactor, se lava y se prepara para el grupo del día siguiente. Las actividades siempre son realizadas por los 8 participantes del día con el apoyo de los profesores encargados y dos técnicos asistentes (normalmente son estudiantes de posgrado de la Universidad sede del Curso).



Figura 2. Visual del trabajo del grupo llevando a cabo la sesión D. Desde el gen hasta el biorreactor industrial en la producción de proteínas recombinantes. Fuente: Los autores.

## 2 Resultados y Discusión

### 2.1 Alcance internacional en formación de recursos humanos

Como se mencionó previamente, el objetivo del curso es ofrecer a la comunidad científica de Iberoamérica un entrenamiento teórico-práctico en bioprocesos. Los siete cursos han permitido la capacitación y actualización en el tópico de 1400 interesados a través de la asistencia a los ciclos de conferencias y de 216 personas a través de las sesiones prácticas. El curso se ha llevado de manera continua en las instalaciones de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia (ediciones 1, 2, 4 y 6) y en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México (ediciones 3, 5 y 7).

El balance de participantes en el curso muestra que el 31% provienen de la industria y el 69% de la academia. Los delegados participantes provienen principalmente de los países sede: México y Colombia. Pero también existe la participación de delegados de otros países como: Ecuador, Perú, Chile, Paraguay, Costa Rica, Argentina, Cuba, Brasil y España (Fig. 3).

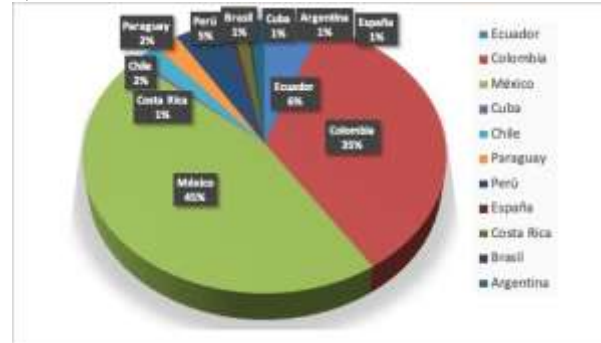


Figura 3. Procedencia por país de los participantes en el Curso Internacional en Operación de Biorreactores y Escalamiento de Bioprocesos. Fuente: Los autores.

### 2.2 Evaluación del curso por los delegados participantes

Cada vez que termina el curso se hace una evaluación a los participantes sobre la comunicación pre-registro, el registro y el aprendizaje sobre lo esperado en el curso. En la Tabla 2 se presenta un resumen de las preguntas que se realizan como el promedio y la desviación estándar de las respuestas (para la estadística se utilizaron las respuestas de las ediciones 3 y 5 del curso), la calificación solicitada entre 1 (lo más bajo) y 5 lo más alto). Además de los resultados numéricos, se les solicita a los participantes algunos comentarios sobre sus experiencias en el curso. Esto con el objeto de revisar posibilidades de mejora tanto en la logística como en los contenidos.

Tabla 2. Percepción en la experiencia de comunicación, registro y aprendizaje de los participantes del Curso Internacional en Operación de Biorreactores y Escalamiento de Bioprocesos.

Previo al curso	Calificación
Facilidad de comunicación con los organizadores	3.8±0.6
Tiempo de respuesta a la solicitud de información	4.0±0.3
Orientación con respecto al contenido y alcances del curso	4.2±0.3
Orientación con respecto al proceso de inscripción	3.7±0.2
Durante el curso	Calificación
Cumplimiento de horarios de conferencias	4.1±0.6
Cumplimiento de horarios de sesiones prácticas	4.4±0.3
Entrega de material didáctico	4.8±0.2
Funcionamiento de las instalaciones, internet y equipos	4.3±0.4
Capacidad y disposición de los docentes en las prácticas	4.7±0.3
Relación de los temas dictados y lo propuesto en el curso	4.2±0.6
Claridad en las respuestas de los docentes	4.7±0.3
Relación del trabajo práctico y la teoría	4.4±0.4
Aprendizaje de nuevos conceptos por los participantes	4.5±0.5
Actualización de los temas revisados en curso	4.6±0.3
Enriquecimiento del conocimiento de los participantes	4.5±0.5

Fuente: Los autores.

En las ediciones que lleva el curso, el proceso de pre-registro y registro son considerados por los participantes como un trámite complicado. En este sentido, tanto en la Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín, como en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM apoyan a simplificar

los trámites administrativos, pero sin duda alguna es uno de los procedimientos a mejorar. El hecho de llevar una práctica por día, conteniendo a su vez una explicación teórica hace que el tiempo se vea ajustado y en algunas oportunidades esto es comentado por los asistentes. Finalmente, otro de los comentarios de los participantes hace referencia a la incorporación de aspectos de recuperación y purificación de productos biotecnológicos (*downstream*). Para solventar esto último se ha contado con charlas técnicas de algunas empresas en el campo del *downstream*.

De igual manera, el curso ha permitido que empresas del ramo presenten sus equipos a los participantes del curso en stands. durante los 5 días del curso, permitiendo conocer los nuevos adelantos en el estado del arte. Inclusive, varias compañías prestan sus equipos para que sean usados en las cuatro sesiones prácticas. A su vez, algunas compañías presentan conferencias técnicas cortas con temas asociados al escalamiento de bioprocesos y manejo de biorreactores.

### 2.3 El curso en Redes Sociales

Considerando la trascendencia y actualidad de la comunicación a través de las redes sociales, el curso cuenta con un grupo en la red social Facebook, que sirve para publicitar información y de comunicación informal entre los participantes. Esto fortalece la comunicación entre los participantes de las diferentes ediciones del curso.

### 2.4 El libro del Curso

Se han generado dos ediciones del libro “Caracterización, operación y escalado de biorreactores” cuyos editores son los Dres. Mario Rodríguez Monroy y Fernando Orozco Sánchez. Este libro es editado por la Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias, y cuenta con un registro ISBN: 978-958-775-322-6. Al igual que todo el material de trabajo (bata de laboratorio y cuaderno para notas), se proporciona a cada uno de los participantes un ejemplar del libro al inicio del curso. Los capítulos del libro son los siguientes:

- 1) Estado actual de los procesos fermentativos.
- 2) Consideraciones generales asociadas al mecanismo de acción, producción y aplicación de inulinasas y pectinasas.
- 3) Desde el gen hasta el biorreactor usando células animales
- 4) Herramientas de ingeniería metabólica para el mejoramiento de procesos fermentativos.
- 5) Escalado de bioprocesos en fermentadores de tanque agitado.
- 6) Escalado de bioprocesos para la producción de proteínas recombinantes y metabolitos de interés.
- 7) Escalado para la multiplicación de plántulas en biorreactores.
- 8) Producción de sustancias biológicas utilizando células vegetales.
- 9) Efectos del estrés hidrodinámico sobre cultivos de células vegetales en biorreactores.
- 10) Sistema de fermentación con biorreactor de tanque agitado: componentes, cuidados y criterios de escalamiento.

- 11) Oferta y demanda de oxígeno en el escalado de bioprocesos en biorreactores de tanque agitado.
- 12) Escalado para la multiplicación de plántulas en biorreactores.
- 13) Establecimiento, mantenimiento y cultivo de células vegetales en biorreactores de tanque agitado.
- 14) Producción de proteínas recombinantes en bacterias mediante cultivo sumergido.

En este libro, los asistentes pueden encontrar una recopilación de tópicos sobre conceptos básicos, además de los capítulos que contienen las indicaciones para la realización de las prácticas. Dado el interés de los asistentes a los ciclos de conferencias, el libro está a la venta durante los ciclos de conferencias abiertas a los asistentes interesados y a través de solicitudes dirigidas a los autores del libro.

## 3 Conclusiones

En este artículo se presentó una estrategia educativa que promueve el entrenamiento práctico en bioprocesos desde la academia, lo cual resulta sumamente atractivo tanto para estudiantes, acercándolos a la práctica profesional, como para profesionales del área biotecnológica. Una de las ventajas de este curso es la participación de personas de la industria, que presentan a los participantes y a los profesores problemas reales en el escalamiento de bioprocesos y en la operación de biorreactores. Esto ayuda a llenar el vacío que existe entre las necesidades de la industria y las contribuciones de la academia. Se sabe que es escaso el acuerdo de los estudiantes, los profesores y los profesionales en la industria en relación de cuales son los objetivos claros que necesita la ingeniería de bioprocesos en América Latina. Este tipo de ejercicios permite que todos los actores puedan tener un diálogo que lleve a tener profesionales en biotecnología mejor preparados para los desafíos actuales, como a su vez homogeneizar el conocimiento en los países del área.

Se lograron a su vez, identificar algunos puntos de mejora y que son desafiantes en cuanto a la forma de aplicarlos en futuras ediciones del curso, debido al manejo del tiempo (ya corto) de una semana. Finalmente, el contar con un libro de texto del curso, que mantenemos en continua mejora, es una propuesta que cursos de similares características podrían adoptar.

## 4 Agradecimientos

Se agradece el apoyo de todos los estudiantes de la Unidad de Bioprocesos del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, de los posgrados en Ciencias Bioquímicas, Ciencias Biológicas y Ciencias Biomédicas de la UNAM. Además, se agradece el apoyo de los estudiantes del Posgrado en Biotecnología, del programa de Ingeniería Biológica y especialmente de la Línea de Investigación Síntesis de Bioprocesos (Grupo de Biotecnología Industrial) de la Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín, que han participado como monitores académicos en las diferentes ediciones del curso. Se agradece Abel Blancas-Cabrera, la Biol. Lorena López- Griego, Angélica B. Vargas- Castillo, Carolina

Zuleta-Castro y a Juan David López-Taborda por su apoyo técnico previo y durante el desarrollo del curso. Este curso se ha desarrollado bajo el apoyo logístico del Programa Institucional del Instituto de Investigaciones Biomédicas - UNAM: “La producción de biomoléculas de interés biomédico en bacterias y hongos”.

De igual manera se ha contado con el apoyo de la Sociedad Mexicana de Biotecnología y Bioingeniería y el personal administrativo de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín.

## 5 Financiamiento

Las diferentes ediciones de este curso siempre han contado con el financiamiento del pago de los participantes del curso. Además, se contó en dos ocasiones con el apoyo de la Secretaría de Relaciones Exteriores en México y la Agencia Presidencial de Cooperación Internacional de Colombia, en su programa de movilidad académica México-Colombia. De igual manera se ha contado con el financiamiento de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad Nacional de Colombia, la Comisión de Operación de Fomento a las Actividades Académicas del Instituto Politécnico Nacional de México y en la versión de 2018, del Programa de Biotecnología en América Latina y el Caribe de la Universidad de las Naciones Unidas. Además, se ha contado con el apoyo de compañías del sector en las siete ediciones, tales como: Applikon Biotechnology (part of Getinge AB), Sartorius Stedim Biotech, Accesolab, GE Healthcare Life Sciences, Uniparts, CTR Scientific, Química Valaner, Beckman Coulter Life Sciences, Evoelution S.A. de C.V., LabTech, Thermo Fisher Scientific, Pure Process, Merck, InforsHT, RG-Laboratorios, Kaika, Centricol Ltda, Artilab, Biofoco, y RTL-Eppendorf.

De igual manera en dos ediciones se contó con el apoyo de la Red LIDA: La red “Lacasas Inmovilizadas para la Degradación de Compuestos Aromáticos en Aguas Residuales”, que pertenece a las Redes Temáticas CYTED del Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (Área 3- Promoción del desarrollo industrial).

## Referencias

- [1] W. Edwardson, J. M. Aguilera, and R. San Martín, Bioengineering and bioprocesses: needs and opportunities in Latin America. 1994. Proceedings of a Workshop on "Bioengineering and Bioprocesses in the Agriculture, Food and Nutrition, Sector of Latin America: Needs and Opportunities, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, September 24-25, 1992.
- [2] R. González-Ramírez, and G. Castañeda-Hernández, The challenges of developing and commercializing biosimilars in Latin America. *Pharmaceutical Patent Analyst*. vol. 8, no. 6, pp. 221-224, 2019.
- [3] M. Henkel, M. Zwick, J. Beuker, J. Willenbacher, S. Baumann, F. Oswald, ... and R. Hausmann, Teaching bioprocess engineering to undergraduates: Multidisciplinary hands-on training in a one-week practical course. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, vol. 43, no. 3, pp. 189-202, 2015.
- [4] F. Garcia-Ochoa, and E. Gomez, Bioreactor scale-up and oxygen transfer rate in microbial processes: an overview. *Biotechnology advances*, vol. 27, no. 2, pp. 153-176, 2009.
- [5] R. Garcia-Ochoa, E. Gomez, V. E. Santos, Fluid dynamic conditions and oxygen availability effects on microbial cultures in STBR: an overview. *Biochemical Engineering Journal*, pp. 107803, 2020.
- [6] L. K. Ju, and G. G. Chase, Improved scale-up strategies of bioreactors. *Bioprocess Engineering*, vol. 8, no. 1-2, pp. 49-53, 1992.
- [7] S. Suresh, V. C. Srivastava, and I. M. Mishra, Techniques for oxygen transfer measurement in bioreactors: a review. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology: International Research in Process, Environmental & Clean Technology*, vol. 84, no. 8, pp. 1091-1103, 2009.
- [8] F. Orozco-Sánchez, G. Sepúlveda-Jiménez, G. Trejo-Tapia, A. Zamilpa and M. Rodríguez-Monroy, Oxygen limitations to grow *Azadirachta indica* cell culture in shake flasks. *Revista Mexicana de Ingeniería Química*. vol. 10 no. 3, pp. 343-352, 2011.
- [9] P. Doran, *Bioprocess Engineering Principles* (p. 439). Academic Press., 1995.
- [10] M. I. Rodríguez-Torres, J. P. Arias-Echeverry, F. Orozco-Sánchez, Capítulo 11. Oferta y demanda de oxígeno en el escalado de bioprocesos en biorreactores de tanque agitado. p.p. 125 – 154. *En: Caracterización, Operación y Escalado de Biorreactores*, Editado por Fernando Orozco-Sánchez y Mario Rodríguez-Monroy. Universidad Nacional de Colombia, Medellín Colombia. ISBN 978-958-775-322-6, 2015.
- [11] J. E. Schiattmann, H. J. G. Ten Hoopen, and J.J. Heijnen, J. J. 2 Large-Scale Production of Secondary Metabolites by Plant Cell Cultures. *Plant Cell Culture Secondary Metabolism Toward Industrial Application*. 2020.
- [12] S. Hellwig, J. Drossard, R. M. Twyman, and R. Fischer, Plant cell cultures for the production of recombinant proteins. *Nature Biotechnology*, vol. 22 no. 11, pp. 1415-1422. 2004.
- [13] J. Pérez- Hernández, M. D. P. Nicasio- Torres, L. G. Sarmiento- López, and M. Rodríguez- Monroy, Production of anti-inflammatory compounds in *Sphaeralcea angustifolia* cell suspension cultivated in stirred tank bioreactor. *Engineering in Life Sciences*, vol. 19, no. 3, pp. 196-205, 2019.
- [14] A. Valdiani, O. K. Hansen, U. B. Nielsen, V. K. Johannsen, M. Shariat, M. I. Georgiev, V. Omidvar, M. Ebrahimi, E. T. Dinanai and R. Abiri, Bioreactor-based advances in plant tissue and cell culture: challenges and prospects. *Critical Reviews in Biotechnology*, vol. 39, no. 1, pp. 20-34, 2019.
- [15] C. A. Schneider, W. S. Rasband, and K. W. Eliceiri, NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nature Methods*, vol. 9, no. 7 pp. 671-675, 2012.
- [16] A. N. Kolmogorov (1941). Energy dissipation in locally isotropic turbulence. *In Dokl. Akad. Nauk. SSSR* Vol. 32, pp. 19-21. 1941.
- [17] M. A. Trujillo-Roldán, N. A., Valdez-Cruz, El estrés hidrodinámico: Muerte y daño celular en cultivos agitados. *Rev Latinoam Microbiol* 48(3), 269-280. 2006.
- [18] N. A. Valdez-Cruz, L. Caspeta, N. O. Pérez, O. T. Ramírez, and M. A. Trujillo-Roldán, Production of recombinant proteins in *E. coli* by the heat inducible expression system based on the phage lambda pL and/or pR promoters. *Microbial Cell Factories*, vol. 9 no. 1, pp. 18, 2010.
- [19] N. A. Valdez-Cruz, O. T. Ramírez, and M. A. Trujillo-Roldán, Molecular responses of *E. coli* caused by heat stress and recombinant protein production during temperature induction. *Bioengineered Bugs*, vol. 2 no. 2, pp. 105-110, 2011.
- [20] S. Restrepo-Pineda, C. G. Bando-Campos, N. A. Valdez-Cruz, and M. A. Trujillo-Roldán, Recombinant production of ESAT-6 antigen in thermoinducible *Escherichia coli*: the role of culture scale and temperature on metabolic response, expression of chaperones, and architecture of inclusion bodies. *Cell Stress and Chaperones*, vol. 24, no. 4, pp. 777-792, 2019.
- [21] M. A. Trujillo- Roldán, C. Peña, O. T. Ramírez, and E. Galindo, Effect of oscillating dissolved oxygen tension on the production of alginate by *Azotobacter vinelandii*. *Biotechnology Progress*, vol. 17 no. 6, pp. 1042-1048. 2001.
- [22] G. Najafpour, *Biochemical Engineering and Biotechnology*. Elsevier. 2<sup>nd</sup>. Edition. ISBN: 9780444633576. 668 p. 2015.