



Edición

N° 4

Dic.

2016

Propuestas innovadoras para la sociedad



Foto: Carlos Betancur



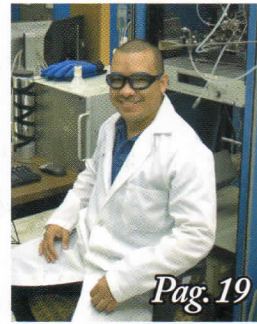
Pag. 7



Pag. 11



Pag. 15



Pag. 19

El ácido clavulánico y los antibióticos

Química fina a partir de aceite de pino

Producción limpia de carbonatos

Reducción de emisiones en motores diésel

Suplemento de la
Dirección de Investigación y Posgrados

Rector
Mauricio Alviar Ramírez

Decana (E)
Natalia Gaviria Gómez

Vicedecana
Sara Cristina Vieira Agudelo

Director de Investigación y Posgrados
Juan Felipe Botero Vega

Fotografía
Carlos Arturo Betancur Villegas
Archivos personales de los autores

Apoyo editorial
Leidy Johana Quintero Martínez
Carlos Arturo Betancur Villegas

Apoyo Administrativo
Elizabeth Arias Quiros

Dirección Periodística
Mauricio Galeano Quiroz

Diseño y Diagramación
Is Neurona
[isneurona@hotmail.com]

Impresión
Is Neurona

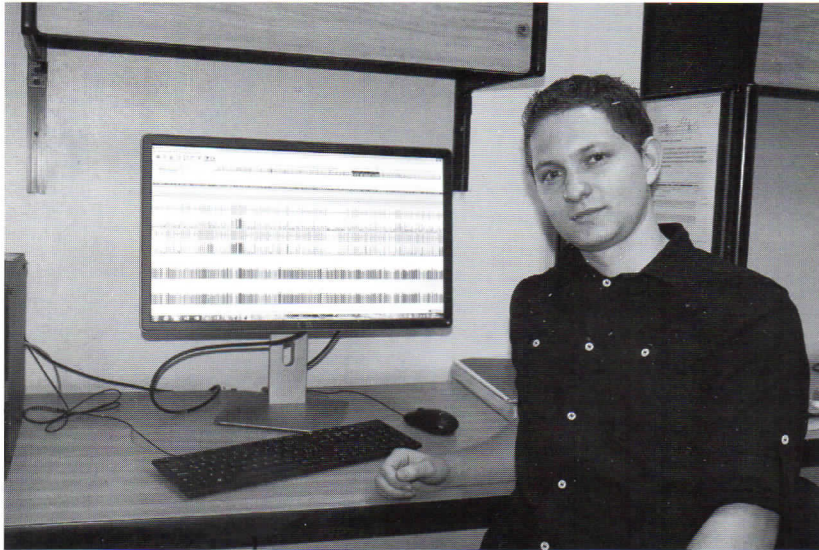
Circulación
1.000 ejemplares

Facultad de Ingeniería - Ciudad Universitaria
Bloque 21 oficina 113. Teléfono: 219 55 84
<http://ingenieria.udea.edu.co>

Las opiniones expresadas por los autores
no comprometen a la Universidad de Antioquia ni
a la Facultad de Ingeniería.



Mejoramiento de la producción de ácido clavulánico mediante herramientas bioinformáticas



Por: Carlos Andrés Caicedo
Maestría en Ingeniería
Química

En muchas ocasiones cuando nos sentimos enfermos por un resfriado o una infección tenemos la costumbre, bastante perjudicial, de tomar antibióticos sin prescripción médica; en otras ocasiones el médico nos manda a tomar antibióticos por una semana, pero suspendemos el tratamiento a los dos o tres días cuando los síntomas de la enfermedad desaparecen. Ambos casos son bastante dañinos para nuestra salud y la de otras personas, debido a que un tratamiento incompleto o un uso inadecuado e incontrolado de los antibióticos hace que las bacterias generen resistencia.

Para superar la resistencia a los antibióticos y evitar que esto se convierta en un problema de salud pública, los investigadores trabajan constantemente en buscar la forma de destruir las bacterias eficientemente y superar los mecanismos de resistencia de estos microorganismos.

Un camino eficaz para vencer la resistencia bacteriana es suministrar antibióticos junto con algún compuesto que ayude a superarla. Con esa idea en mente, es común encontrar en el mercado prescripciones de antibióticos junto con ácido clavulánico, un inhibidor de enzimas beta-lactamasas, las proteínas responsables de la resistencia a los antibióticos, haciendo que estos últimos puedan cumplir su función y que el tratamiento sea efectivo.

Ahora, la producción de ácido clavulánico se debe hacer por medios biológicos, es decir, se cultiva un microorganismo. En este caso la bacteria *Streptomyces clavuligerus*, en un biorreactor (recipiente donde se lleva a cabo el proceso de manera controlada y aséptica) produce el ácido clavulánico que después se debe recuperar del medio de cultivo. La producción de esta molécula es bastante costosa debido al bajo rendimiento que se consigue en el biorreactor y a que los procesos de separación –hasta obtener un producto que se pueda formular– son bastante caros. Por esta razón en Colombia una prescripción de ácido clavulánico, más el antibiótico amoxicilina, puede costar hasta 15 veces el valor de lo que cuesta la amoxicilina sola.

Por lo anterior, el grupo de investigación Bioprocesos de la Universidad de Antioquia ha estudiado desde hace algunos años la producción de este compuesto, con el fin de obtener mayor cantidad en el cultivo y hacer más fácil el proceso de separación para conseguir una rebaja sustancial en el precio final del producto. Para esto se trabaja desde diferentes enfoques como las técnicas de separación del producto después de terminarse el cultivo, la estabilización de la molécula para evitar que se degrade durante los diferentes tratamientos, el estudio de las variables que se pueden controlar en

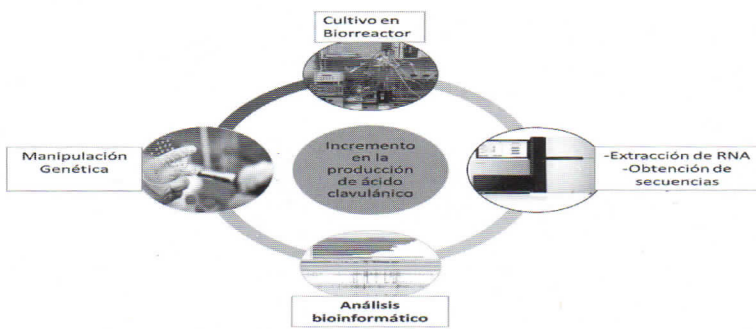


Figura 1.

el biorreactor como la temperatura, la agitación y la aireación, entre otros.

Un enfoque es tratar de entender el funcionamiento de la bacteria que produce el ácido clavulánico desde su propio metabolismo para manipular los genes asociados a la producción de dicho ácido con herramientas de ingeniería genética, con el propósito de aumentar la obtención de nuestro producto de interés.

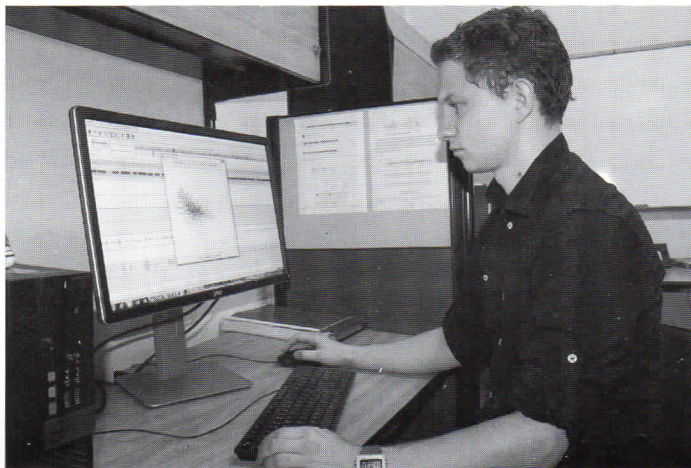
La elección de dichos genes no es un proceso al azar sino que requiere un estudio racional del metabolismo con el objetivo de entender claramente los procesos celulares asociados y dirigir todos los esfuerzos hacia un punto claro, y que se tenga certeza de que la manipulación genética en el laboratorio –un proceso bastante laborioso– tenga el final deseado.

Así en el grupo nos hemos dedicado a estudiar, mediante técnicas de secuenciación de nueva generación, tecnologías modernas que permiten obtener la secuencia de ácidos nucleicos como el ADN y el ARN, la producción de ácido clavulánico,

pero desde un enfoque más “molecular”; esto significa tratar de entender los procesos que las células utilizan para producir esta importante molécula basados en el conocimiento de la expresión de los genes involucrados.

El uso de tecnologías de secuenciación se caracteriza por la gran cantidad de datos que se generan en los experimentos, razón por la cual es necesario contar con suficientes habilidades en bioinformática; es decir, el uso de herramientas computacionales para tratar con datos provenientes de muestras biológicas. Así que, antes de pasar al laboratorio a manipular la bacteria productora, hacemos un análisis detallado del metabolismo y la genética subyacente con miras a conseguir un objetivo, en este caso un gen o genes que se puedan manipular y conseguir un proceso factible basado en nuestro conocimiento obtenido en el computador.

La Figura 1 muestra el flujo de trabajo que utilizamos en nuestros experimentos. Nótese que el análisis bioinformático está subrayado porque es una parte fundamental de nuestro trabajo y es el que guía la realización de subsecuentes experimentos. ☺



Herramientas matemáticas para maximizar la producción de bioplásticos a partir de bacterias



Por: Cesar Augusto García Echeverry
Maestría en Ingeniería Química

Los polímeros se han obtenido por décadas a partir del petróleo, y dado que los yacimientos de estos hidrocarburos comienzan a agotarse, se ha generado una motivación global por encontrar sustitutos de origen natural. Una alternativa a los polímeros convencionales son los llamados biopolímeros, los cuáles son obtenidos a partir de recursos renovables y se proyectan como una alternativa amigable con el medio ambiente.

Diversas investigaciones alrededor del mundo han logrado obtener biopolímeros desde hace más de un siglo; sin embargo, su producción a escala industrial comenzó apenas hace 20 años. Actualmente, aunque es más costoso obtener biopolímeros que obtener polímeros a partir del petróleo, varias empresas han empezado a producirlos industrialmente debido principalmente a sus ventajas ambientales. Recientes investigaciones alrededor del mundo apuntan a emplear estrategias innovadoras que favorezcan y optimicen la producción de biopolímeros para reducir los costos y hacerlos más competitivos.

En la actualidad, los polihidroxialcanoatos (o PHAs, por sus siglas en inglés) son uno de los biopolímeros más prometedores por sus excelentes propiedades, por la variedad de usos que puede tener (desde usos como material de empaque, hasta en aplicaciones en la industria médica y farmacéutica), y debido a que son fácilmente biodegradables (principal ventaja frente a los

polímeros convencionales, pues reducen el impacto ambiental).

Los PHAs son biopolímeros producidos por bacterias, que los acumulan en su interior para posteriormente utilizarlos como su propio alimento. Estas bacterias crecen empleando fuentes de carbono orgánicas derivadas de productos agrícolas. Para obtener una alta concentración del biopolímero es importante permitir que la bacteria crezca y lo acumule bajo condiciones controladas de temperatura y pH. El mayor desafío está en controlar adecuadamente el proceso para obtener una alta concentración del biopolímero a escala piloto, reduciendo los costos de producción.

En Colombia no existen reportes de producción de PHAs a escala industrial, a pesar de contar con una importante disponibilidad de las materias primas (productos agroindustriales) necesarias para producirlo, y el conocimiento sobre cómo desarrollar este tipo de procesos. Adicionalmente, una de las razones de esta situación son los bajos rendimientos obtenidos a escala de laboratorio.

Por lo tanto, mejorar los rendimientos del proceso y el uso de residuos agroindustriales como es el caso de la vinaza, fueron algunos de los objetivos de la tesis de maestría "*Advanced Control of a fed-batch reaction system to increase the yield in the polyhydroxyalkanoates production process*". Para ello, se aplicaron estrategias

computacionales para el control y optimización del proceso, con el ánimo de aumentar la productividad. En esa dirección, este trabajo se orientó al desarrollo de una estrategia llamada "control optimizante", la cual permite incrementar la productividad del proceso, asegurando las características deseadas del producto y manteniendo la calidad requerida en el biopolímero producido. La estrategia de control optimizante fue desarrollada en simulación por computador, y será validada a nivel experimental en la planta piloto del grupo de Biotransformación, adscrito a la Escuela de Microbiología de la Universidad de Antioquia.

Este trabajo de maestría fue asesorado por los profesores Silvia Ochoa y Alejandro Acosta Cárdenas de la Universidad de Antioquia, como producto de un convenio de cooperación académica entre el Grupo Simulación, Diseño, Control y Optimización de Procesos (SIDCOP) y el Grupo de Biotransformación, adscritos a la Facultad de Ingeniería y a la Escuela de Microbiología, respectivamente.

La estrategia de control optimizante se ejecutó teniendo en cuenta los siguientes pasos:

- Desarrollo de un modelo del proceso.
- Obtención de un modelo de red neuronal capaz de predecir propiedades del biopolímero, con el ánimo de garantizar su calidad a lo largo del proceso.
- Definición de una función objetivo para el problema de optimización.
- Implementación (en simulación) de la estrategia de control optimizante que resulte en mínimos costos, pero manteniendo la calidad del producto.

El grupo de Biotransformación ha trabajado en la producción de biopolímeros tipo PHAs desde hace más de cinco (5) años. Dentro de las investigaciones realizadas en el tema se destacan dos investigaciones realizadas con apoyo financiero de Colciencias. El primero de dichos estudios evaluó la factibilidad técnica para producir a escala de laboratorio (pequeños volúmenes, de reactor de 5 litros) los PHAs, usando la bacteria *Ralstonia eutropha*, alimentándola con jarabes glucosados (obtenidos de harina de yuca).

Una vez comprobada dicha factibilidad se inició el segundo proyecto, el cual tiene por objetivo el escalado del proceso (producción a mayor volumen, en este caso a 500 litros), y el mejoramiento de la productividad del proceso. Los resultados de la tesis de maestría explicada anteriormente, en específico, la

estrategia de control optimizante, será implementada en el corto plazo a escala piloto de 500L.

Finalmente, es importante resaltar que el proyecto de maestría y los proyectos de investigación realizados en el grupo de Biotransformación, en la línea de biopolímeros y con el apoyo de SIDCOP, están dirigidos a potencializar la industria de procesos biotecnológicos en el país, buscando desarrollar procesos y productos rentables pero amigables con el medio ambiente, que hagan buen uso de los recursos de nuestra biodiversidad y una oportunidad para impulsar el desarrollo de nuestro país. ◊

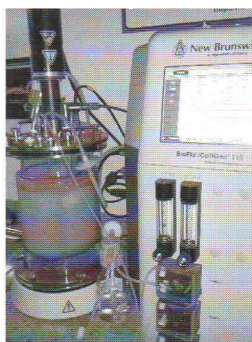


Figura 1. Proceso de fermentación (con control de temperatura, pH y oxígeno) para la obtención de PHAs por *Ralstonia eutropha*.



Figura 2. Tinción de Sudan de *Ralstonia eutropha*. ATCC 17699.

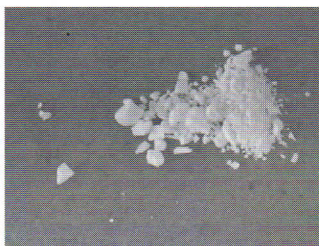
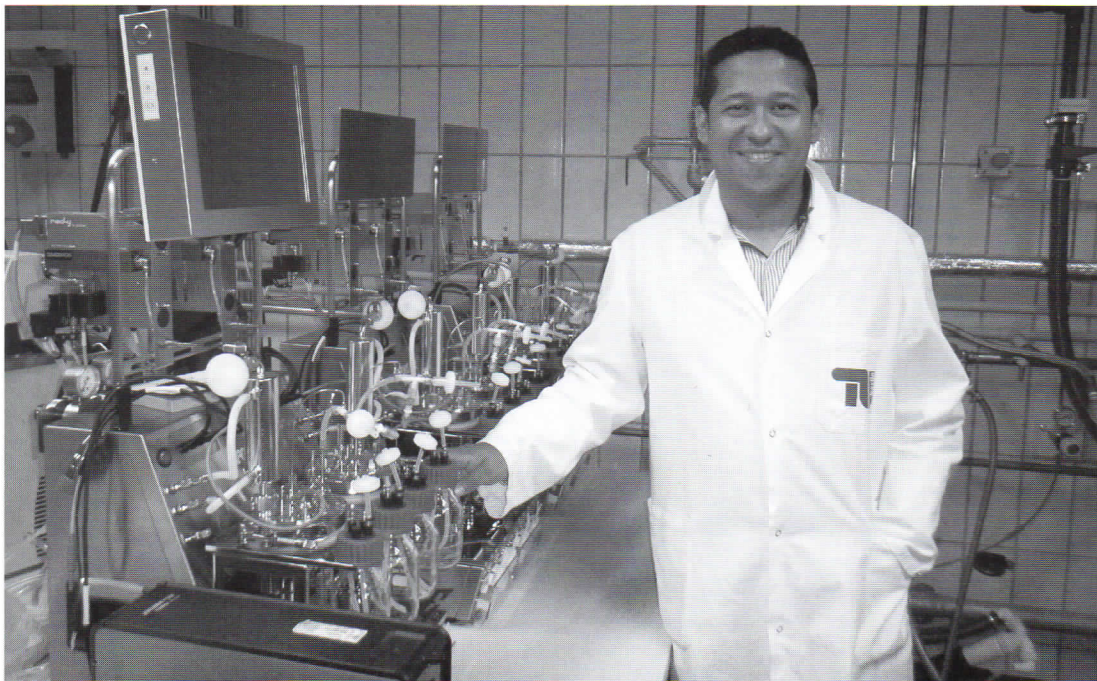


Figura 3. Biopolímero extraído de la bacteria *Ralstonia eutropha*. ATCC 17699

Ácido clavulánico: una solución a la resistencia de antibióticos betalactámicos



Por: **Howard Diego Ramírez Malule**
Doctorado en Ingeniería Química

En Colombia, especialmente las personas que viven en áreas rurales, están constantemente expuestas a infecciones típicas del trópico causadas por microorganismos patógenos, en ocasiones resistentes a los antibióticos. Condiciones de pobreza, el alto costo de medicamentos no POS (Plan Obligatorio de Salud) y la limitación para acceder a un adecuado tratamiento de dichas enfermedades, que solo es posible en ciudades intermedias o principales, conlleva a complicaciones de salud, y en el peor de los casos a la muerte.

Específicamente, existen bacterias capaces de producir sistemas enzimáticos (β -lactamasas) que logran inactivar antibióticos betalactámicos. El ácido clavulánico es un potente inhibidor de β -lactamasas y es producido por la bacteria Gram positiva *Streptomyces clavuligerus* y co-formulado con otros antibióticos (amoxicilina) para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias resistentes; sin embargo, los rendimientos de este compuesto a nivel de laboratorio son muy bajos, lo cual indudablemente es un factor crítico para los costos

de producción teniendo en cuenta la alta demanda de este metabolito en la industria farmacéutica.

En la tesis doctoral “Descripción cuantitativa de las capacidades metabólicas de *Streptomyces clavuligerus* para la producción de ácido clavulánico: un enfoque combinado de modelado basado en restricciones y pruebas experimentales”, se hizo una contribución al entendimiento de las capacidades metabólicas de *Streptomyces clavuligerus* para producir ácido clavulánico y se propusieron puntos de mejoramiento genético con miras a obtener una cepa con altos rendimientos, y finalmente contribuir a una disminución del precio de este antibiótico con el fin de que sea asequible para las personas más vulnerables del país.

Esta investigación fue realizada por el Doctor en Ingeniería Química Howard Diego Ramírez Malule, asociado al grupo de Bioprocesos, adscrito a la Facultad de Ingeniería de la Universidad de Antioquia, entre los años 2011 y 2015, y con la asesoría del Doctor Rigoberto Ríos Estepa. La parte

experimental de esta investigación fue realizada en su totalidad en el Instituto de Biotecnología de la Universidad Técnica de Berlín, en Alemania, bajo la supervisión del profesor Doctor Peter Neubauer y el Doctor Ingeniero Stefan Junne, y con el apoyo económico del Servicio Alemán de Intercambio Académico (DAAD, por sus siglas en alemán).

En la parte experimental del proyecto se encontró una producción simultánea de ácido clavulánico, succinato, acetato y oxaloacetato, bajo limitación de fosfato. Este escenario metabólico mostró una clara asociación entre intermediarios del ciclo de krebs y la producción del antibiótico; por lo tanto, medios de cultivo suplementados con aminoácidos derivados de algunos de los compuestos mencionados anteriormente podrían eventualmente aumentar la producción de ácido clavulánico en procesos a gran escala. Adicionalmente se encontró la acumulación de malato bajo limitaciones de carbono y fosfato, pero en este caso, sin la producción de ácido clavulánico. Por lo que sabemos, este es el primer trabajo que muestra dichas acumulaciones para la especie *Streptomyces clavuligerus*.

Como estrategia de estudio, se desarrolló y validó un modelo metabólico a escala genómica con el objetivo de tener una representación completa del complejo metabolismo de *Streptomyces clavuligerus* y explicar los fenotipos metabólicos encontrados experimentalmente mediante un análisis de balance de flujo (FBA, por sus siglas en inglés). Los datos experimentales fueron alimentados al modelo y éste, después de unas simulaciones realizadas en el software Cobra Toolbox 2.0 y maximizando de manera simultánea el crecimiento celular (biomasa) y ácido clavulánico, nos entregó una distribución de fluxes metabólicos de toda la red de reacciones.

FBA nos muestra cómo las unidades de carbono se han distribuido por las diferentes reacciones que constituyen la red metabólica, y es así como podemos reconocer las rutas metabólicas activas y apagadas que finalmente explican la producción, o no producción, del ácido clavulánico. En resumen, se detectaron algunos pasos limitantes en la síntesis

de ácido clavulánico que eventualmente podrían ser blancos metabólicos susceptibles a modificaciones genéticas. Las principales reacciones encontradas fueron las mediadas por enzimas relacionadas con el metabolismo de nitrógeno, y enzimas mediadoras del nivel de flux de carbono al ciclo de la urea, responsable de la síntesis de arginina como uno de los precursores de ácido clavulánico.

Esta investigación muestra un enfoque exitoso donde se combina modelado metabólico y pruebas experimentales como herramienta promisoría para entender las capacidades metabólicas de *Streptomyces clavuligerus*. Además, las propuestas de mejoramiento genético realizadas en este trabajo son la base para futuras investigaciones que buscarían aumentar la producción de ácido clavulánico, creando así los cimientos para un proceso de escalado y finalmente incentivar la industria de producción de antibióticos a nivel nacional y ofrecer precios al alcance de las personas de menos recursos económicos. ☺





La relación entre las cáscaras de naranja y el olor a menta

Por: Diana Lucía Grajales Lopera
Maestría en Ingeniería Química

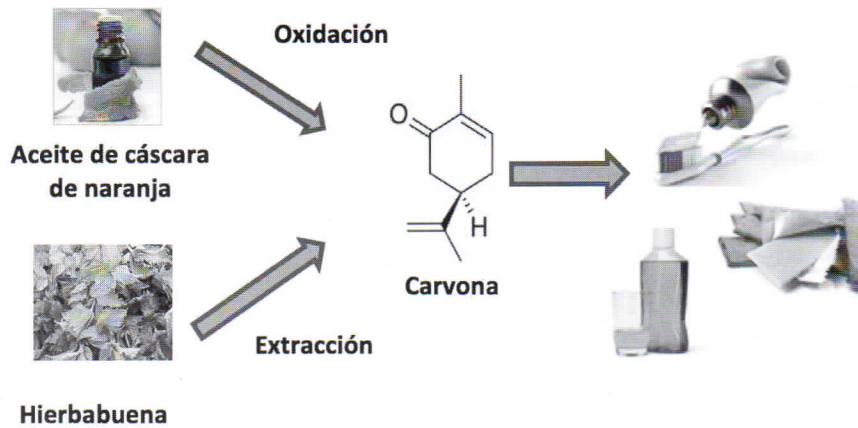
La carvona es un compuesto químico de alto costo (119 dólares por kilo), ampliamente usado en la formulación de aceites esenciales y en la preparación de saborizantes de menta, por lo tanto hay una alta demanda en la industria farmacéutica y cosmética. La carvona es usada principalmente en la fabricación de pastas dentales, enjuagues bucales y gomas de mascar.

Por otro lado, del aceite de la cáscara de naranja se deriva el limoneno, el cual ha llamado la atención últimamente como punto de partida para producir carvona, por ser una materia prima muy económica (44 dólares por kilo) y porque proviene de residuos orgánicos.

La producción de carvona a escala industrial se ha relacionado con la extracción y purificación de los

aceites esenciales de semillas de hierbabuena, o con procesos ecológicamente inadecuados, debido al uso de reactivos altamente contaminantes. Por lo tanto, el estudio de rutas alternativas de producción de carvona, tales como la oxidación del limoneno, es un interesante tema de investigación debido a que dicha oxidación usa materia prima proveniente de residuos agrícolas, se puede dar en condiciones suaves (temperaturas y presiones no muy altas) y con oxidantes no muy agresivos con el medio ambiente, como por ejemplo el peróxido de tert-butilo (TBHP).

El trabajo de investigación “Viabilidad técnica de la producción de carvona a partir de limoneno o carveol usando el sistema catalítico FePcCl16-SBA-15/TBHP”, que he desarrollado en el



grupo Catálisis Ambiental de la Universidad de Antioquia, tuvo como objetivo evaluar el uso del catalizador ftalocianina de hierro (FePcCl16) en la producción de carvona a partir de limoneno. El propósito del catalizador es acelerar una reacción sin sufrir cambios; específicamente la ftalocianina es un catalizador que simula la actuación de algunas enzimas, acelerando el proceso de oxidación con oxidantes suaves. En el marco de este proyecto se utilizó el catalizador anclado al soporte SBA-15, el cual tiene una influencia en la reacción y permite un reuso del catalizador. Al evaluar el uso de este catalizador en la transformación de limoneno a carvona, se pudieron analizar algunos aspectos mecanísticos de la reacción, abriendo la discusión sobre el rol del catalizador en la reacción de oxidación del limoneno.

Adicionalmente, esta investigación proporcionó la oportunidad de aprender sobre el diseño básico de procesos para un sector poco investigado, pero con gran potencial en Colombia, como lo es la Química Fina. Este sector abarca productos de pureza alta y bien definida que se fabrican en cantidades relativamente pequeñas (menos de 1000 toneladas al año), se vende a un precio relativamente alto (mayor de 10 dólares por kilo) y son comúnmente usadas en el área farmacéutica, agroquímica, especialmente en la fabricación de olorantes, pigmentos, fragancias, sabores y productos intermedios.

En resumen, los resultados de este trabajo han mostrado que con el catalizador FePcCl16-SBA-15/TBHP se pueden lograr buenas

conversiones del limoneno pero los rendimientos a carvona no son superiores al 10%, lo que muestra la necesidad de implementar mejoras al catalizador y a las condiciones de reacción que además permitan mejorar la viabilidad técnico-económica del proceso y así poder aprovechar de forma eficiente los residuos agrícolas de la producción de naranjas. ☺





Química fina a partir de aceite de pino

Por: Luis Fernando Correa Montes
Doctorado en Ingeniería Química

En Colombia se cuenta con diversidad de recursos naturales que pueden ser transformados en productos de mayor valor agregado. El aceite de trementina o esencia de pino es un líquido volátil e incoloro que se obtiene de la resina de diversas especies de pinos y es usado como disolvente de pinturas, materia prima para la fabricación de compuestos aromáticos sintéticos y algunos desinfectantes.

En la actualidad el aceite de trementina se obtiene en grandes cantidades como subproducto de la producción de celulosa (materia prima de la fabricación de papel) en industrias que usan pinos como materia prima. La trementina tiene como principales componentes compuestos orgánicos denominados pinenos, que se pueden transformar mediante reacciones en varios productos de mayor valor agregado y que se utilizan en industrias como la de alimentos, de fragancias y farmacéutica. Entre los productos que se pueden obtener de la trementina están los ésteres.

La producción de ésteres es de importancia en la elaboración de saborizantes y fragancias, solventes, plastificantes, pesticidas, herbicidas y agentes medicinales. Algunos ejemplos de ésteres y sus olores característicos son: acetato de octilo (naranja), butirato de etilo (piña), acetato de amilo (banano), butirato de pentilo (durazno). El acetato

de nopilo es un compuesto de fragancia artificial con un olor frutal a madera fresca que no está presente en la naturaleza y se emplea en la preparación de jabones, detergentes, cremas, lociones y perfumes. El Comité Científico de Productos Cosméticos y no Alimenticios (SCCNFP) lo incluye en su inventario de ingredientes empleados en productos cosméticos (perfumería). El acetato de nopilo se obtiene de la reacción de uno de los componentes de la trementina con anhídrido acético, que también produce agua.

Existen escasos reportes acerca de la síntesis de acetato de nopilo, generalmente se utilizan o se generan en la reacción sustancias tóxicas. Lo anterior ha motivado la utilización de compuestos menos contaminantes como el ácido acético y sólidos que se puedan separar fácilmente de los productos.

La reacción de esterificación es una reacción extremadamente lenta y requiere de la adición de un catalizador (sustancia que acelera o retarda una reacción química sin participar en ésta) para obtener rendimientos significativos del éster. A pesar de que los catalizadores homogéneos (aquellos que se encuentran en la misma fase que los reactivos) presentan un notable desempeño, el uso de catalizadores heterogéneos (aquellos que se encuentran en diferente fase que los reactivos) posee

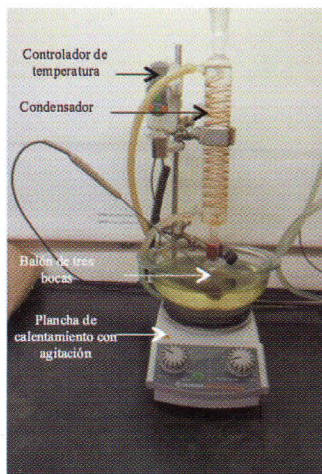


Figura 1. Montaje de reacción.

ventajas, ya que evitan las condiciones corrosivas de la mayoría de los catalizadores homogéneos y pueden ser removidos del medio de reacción por decantación (separación de dos sustancias mezcladas mediante el vertido de la más densa) y filtración (separación del líquido de un sólido pasando por un filtro).

Los catalizadores sólidos más frecuentemente empleados en las reacciones de esterificación son ácidos sólidos como resinas de intercambio iónico, zeolitas (minerales conformados de aluminio y silicio) y superácidos (ácido con acidez superior al ácido sulfúrico) como zirconia sulfatada. No obstante, materiales como MCM-41, SBA-15 (materiales con poros de diámetro entre 2 y 50 nm) y óxido de silicio (SiO₂) con estaño incorporado, podrían ser una alternativa atractiva para esta reacción, en el caso de moléculas orgánicas voluminosas como el nopilo.

La Amberlyst-15 es un material no-tóxico, reutilizable, no-corrosivo y posee estabilidad química y física. El ácido p-toluensulfónico (p-TSA) conduce a la formación de los ésteres correspondientes con buenos a excelentes rendimientos.

En el proyecto "Producción de acetato de nopilo por esterificación de nopilo con ácido acético sobre materiales de Sn en soportes mesoporosos. Estudio cinético y determinación del ELV del sistema cuaternario", financiado por el Comité para el Desarrollo de la Investigación (CODI) de la Universidad de Antioquia y desarrollado en el Grupo Catálisis Ambiental, se evaluó la producción del acetato de nopilo a diferentes condiciones

de reacción empleando catalizadores sólidos y se estudió la cinética de la reacción.

En la Figura 1 se presenta el montaje de reacción que se utilizó para la investigación. Se establecieron las mejores condiciones de reacción; se estudió el efecto del tiempo de reacción, el tipo y concentración de catalizador y la relación ácido: alcohol en la obtención de acetato de nopilo con Amberlyst-15.

De los materiales empleados en la esterificación de nopilo con ácido acético, el material Sn-SBA-15 favoreció una mayor formación del éster, le siguen Sn-MCM-41, Amberlyst-15 y Sn-SiO₂. No obstante el mejor desempeño lo presenta el ácido p-toluensulfónico, debido a su mayor acidez respecto a los demás materiales.

Mediante este proyecto se lograron establecer condiciones de síntesis, ambientalmente sostenibles para la síntesis de acetato de nopilo, ya que se trabajó a bajas presiones (presión atmosférica) y temperaturas (menores de 80°C), empleando reactivos y materiales que evitan la generación de desechos tóxicos, corrosivos y de difícil disposición. Con los resultados de este proyecto se pretende contribuir no solamente a un futuro modelado y diseño del sistema de reacción sino también a la cadena de aceites esenciales, porque se presenta un proceso mediante el cual es posible transformar un alcohol obtenido de uno de los componentes del aceite de trementina en un éster de amplia utilización en la industria de productos farmacéuticos, perfumes y de aseo en general y cuyo proceso de síntesis no está reportado. ☺

Producción de químicos finos a partir de aceites esenciales obtenidos de residuos agroindustriales

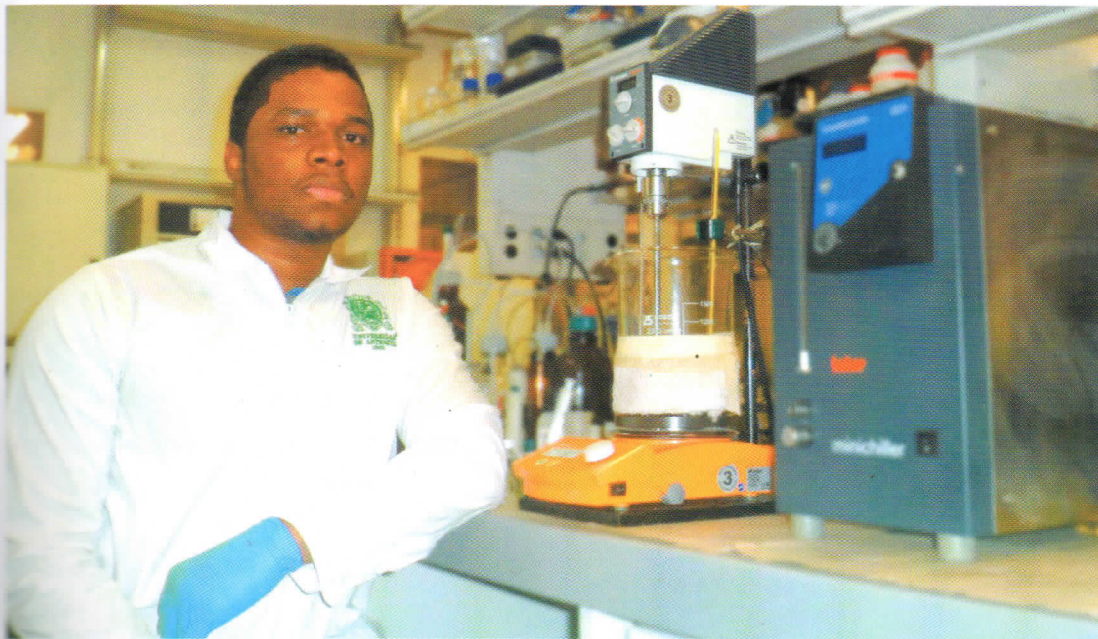
Por: Jaime Andrés Becerra Chalá
Doctorado en Ingeniería Química

El sector agroindustrial en Colombia se ha constituido con el paso de los años en una de las bases fundamentales de la economía, cuya actividad impulsa la transformación de materias primas provenientes de los sectores agrícola, ganadero, forestal, pecuario y avícola; potenciando el desarrollo de áreas rurales y el aprovechamiento integral de los recursos naturales.

Desde hace décadas los residuos y subproductos provenientes de la agroindustria han sido foco de atención para investigadores, ya que pueden ser empleados como materia prima para generar productos de interés comercial. La industria frutícola, por ejemplo, produce grandes volúmenes de residuos que pueden ser aprovechados en alimentación animal y humana, abono, obtención de biogás y extracción de aceites esenciales.

Por otro lado, aunque el mercado mundial del sector forestal es amplio, uno de los principales inconvenientes en Colombia se debe al enorme desperdicio durante la extracción de madera y la subutilización de recursos por la poca diversificación de los productos extraídos de los bosques, puesto que el mercado forestal se centra principalmente en la producción de papel, madera y aserrío, carbón vegetal y carbón activado.

Los aceites esenciales son sustancias químicas volátiles que surgen como productos de aprovechamiento al ser extraídos de la madera o residuos agroindustriales como las flores, hojas, semillas, frutos, cortezas y raíces. Durante el proceso de fabricación de papel o de la corteza de algunas especies de pinos, por ejemplo, se extrae el aceite de trementina que contiene principalmente α -pineno y β -pineno.



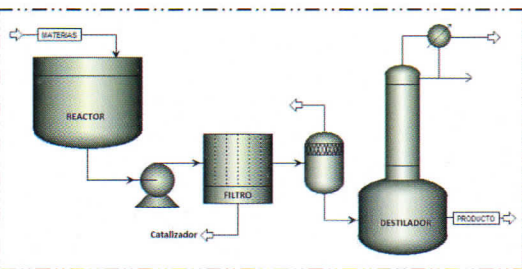


Fig. 1 Modelación y simulación de procesos a partir de herramientas computacionales (Aspen Plus®).

El α -pineno es un compuesto químico de usos directos como disolvente de resinas, pigmentos, tintas y pinturas; usos como aditivo en insecticidas y combustibles; y además es precursor de productos químicos finos, sustancias con un alto valor comercial (más de 10 dólares por kilo) y que son producidos en pequeñas cantidades. Los productos químicos finos se utilizan mundialmente en la fabricación de productos químicos especiales como fármacos, agroquímicos, fragancias, saborizantes, aditivos alimenticios, colorantes, pigmentos, adhesivos, revestimientos y artículos electrónicos.

La valorización de aceites esenciales mediante la aplicación de procesos químicos ambientalmente amigables y económicos es de interés y se ha convertido en objetivo de la industria química. El grupo de investigación Catálisis Ambiental de la Universidad de Antioquia ha trabajado en la transformación de los componentes principales de aceites esenciales mediante reacciones químicas para producir sustancias de valor agregado, a través del desarrollo y aplicación de materiales sólidos denominados catalizadores que se utilizan para propiciar y/o incrementar el proceso de reacción o transformación de materias primas, obteniendo así diferentes productos químicos de interés.

El proyecto de Doctorado en Ingeniería Química que tiene como nombre "Diseño de procesos para la producción de cetonas a partir de α -pineno y limoneno con $\text{FePcCl}_{16}\text{-NH}_2\text{-SiO}_2$ ", se realiza en el grupo de Investigación Catálisis Ambiental, mediante el apoyo financiero de Colciencias a la Unión Temporal BioRed-CO-CENIVAM, de la cual hace parte el grupo de investigación.

El principal objetivo de la tesis de doctorado, desarrollada bajo la tutoría de la Doctora Aída Luz Villa, es diseñar conceptualmente procesos

industriales para la producción de algunos compuestos químicos finos, como la verbenona a partir de la transformación de uno de los principales componentes del aceite de trementina (α -pineno), empleando el catalizador sólido $\text{FePcCl}_{16}\text{-NH}_2\text{-SiO}_2$. La verbenona desempeña un papel significativo en el control de insectos, se utiliza en perfumería y aromaterapia como agente antimicrobiano y en la industria farmacéutica para la producción de medicamentos.

Durante el diseño conceptual de los procesos se utilizaron modelos matemáticos y modelos computacionales pre-programados (Fig. 1), que se compararon y validaron con datos experimentales obtenidos en el laboratorio a pequeña escala sobre los procesos de reacción o transformación de materias primas llevados a cabo en reactores químicos, y los procedimientos de recuperación y purificación de producto de interés realizados en evaporadores y equipos de destilación (Fig. 2).

Aunque la verbenona es un compuesto que se puede extraer directamente de las flores de la verbena española y hojas de romero, se requieren grandes cantidades de material vegetal y se obtiene en muy pequeñas cantidades. Por tal razón, con el desarrollo de modelos matemáticos y su validación experimental se obtuvieron especificaciones, características principales y condiciones de operación de los equipos que pueden ser aplicados en una escala industrial para la obtención de algunos productos químicos finos como la verbenona en mayores cantidades, y empleando materia prima mucho más disponible como son los aceites esenciales. Se estudió también la viabilidad técnica y económica para los procesos y se obtuvo información relacionada con la capacidad de producción, mercado y costos de proceso y equipos. ☺

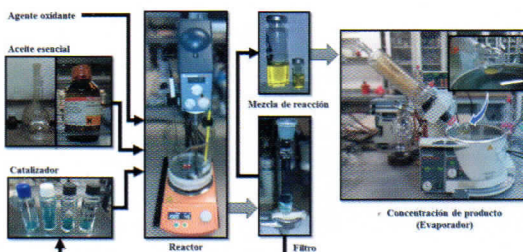


Fig. 2 Evaluación experimental del proceso de producción de verbenona.

Una ruta verde hacia la producción limpia de carbonatos



Por: Elena Hernández Ramírez
Maestría en Ingeniería Química

La industria química es responsable de la fabricación de diversos productos químicos que en ocasiones son elaborados por medio de procesos contaminantes, tóxicos y nocivos para el medio ambiente y el ser humano. El dietilcarbonato (DEC) y dimetilcarbonato (DMC) son claros ejemplos de lo anterior. Durante los últimos años la producción de estos compuestos se ha incrementado hasta las 200 mil toneladas por año (en el caso del DMC) debido a sus múltiples aplicaciones y versatilidad industrial (Figura 1).

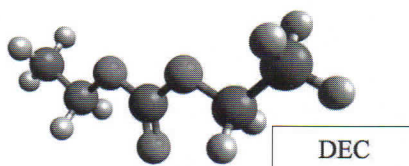
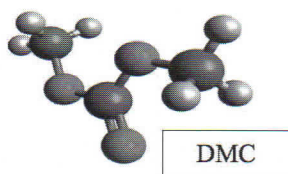


Figura 1. Usos de los carbonatos.

Lo anterior obliga a la comunidad científica a buscar métodos más limpios para su elaboración y una posible solución es la Síntesis directa de carbonatos lineales, dicha reacción se lleva a cabo con dióxido de carbono (CO₂) y alcohol (metanol o etanol) y genera como productos el carbonato de interés (DMC o DEC) y agua (Ver Figura 1).

Se dice que la reacción es limpia porque ninguno de los reactivos o productos generan grandes impactos ambientales, además, aportan beneficios adicionales como el aprovechamiento de los excesos de CO₂ que se encuentran presentes en la atmósfera como consecuencia de las industrias químicas que lo generan afectando la capa de ozono.

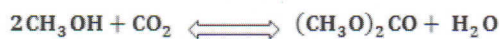


Figura 2. Síntesis directa de DMC y DEC

A pesar de tantos beneficios, existe un problema con la reacción de síntesis directa: sólo el 1% o 2% del total de los productos obtenidos serán carbonato. Es posible mejorar ese porcentaje con el uso de catalizadores definidos como compuestos que se mezclan con los reactivos para acelerar la reacción y aumentar el producto de interés. Otra excelente opción es el uso de adsorbentes tales como las zeolitas tipo A. Las zeolitas son tamices moleculares capaces de adherir o atrapar en los poros de su estructura moléculas de agua (Figura 3). Actualmente estas zeolitas son utilizadas para la adsorción de agua en sistemas de enfriamiento y la separación de muchos compuestos químicos debido a su bajo costo, bajo impacto ambiental, fácil recuperación y reutilización.

En el trabajo de investigación "Mejoramiento del rendimiento de la síntesis directa de carbonatos lineales a partir de dióxido de carbono y alcoholes a condiciones moderadas de temperatura y presión, mediante la remoción de agua con mallas moleculares", realizado en el Grupo de Investigación Catálisis Ambiental, bajo la asesoría de la profesora Lina María González, se analizó el efecto de combinar el uso de una zeolita (zeolita A) y un catalizador de cobre y níquel soportado en carbón activado (Cu-Ni/CA), dentro de un mismo recipiente de reacción a una temperatura de 92°C y 14 Bar de presión, en el mejoramiento del rendimiento hacia un carbonato (mayor del 2%).



A la fecha la zeolita A ha sido probada como un sistema de adsorción independiente de la reacción a condiciones ambiente de presión y temperatura (25°C, 1 Bar) y el catalizador se ha estudiado en ausencia de adsorbentes. Por lo tanto, esta sencilla y económica alternativa aporta nuevo conocimiento en cuanto a la manera en que se realizan los experimentos (equipos y montajes probados) y los resultados obtenidos.

Al analizar los resultados se encontró que cuando la capacidad de adsorción de agua de la zeolita A se reduce cuando hay otros compuestos en la mezcla (CO₂, alcohol y carbonato), ya que se observó que el alcohol compite por ser adsorbido y el CO₂ con el agua bloquean los poros de las zeolitas. Respecto a los resultados correspondientes al efecto del ensamble sistema catalizador-zeolita A se encontró que hay un pequeño incremento en la producción de DMC desde 2,26% hasta 2,60%, mientras que en el sistema para producir DEC no se observó ninguna mejora.

Aunque el incremento en el rendimiento no fue significativo en este trabajo, los resultados que se generaron le han aportado nuevo conocimiento con el desarrollo de un estudio de adsorción en mezclas multicomponentes que no existía antes. Adicionalmente, todo lo anterior nos permite afirmar que el estudio científico es interesante, extenso, lleno de pequeños detalles y principios que deben ser identificados, comprobados y sustentados. Al investigar un fenómeno cada respuesta genera un nuevo interrogante, es decir, una nueva oportunidad de estudio. ☺

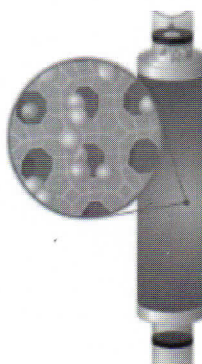


Figura 3. Adsorción en zeolitas.

El Ácido Clavulánico: un gran aliado en la lucha contra enfermedades infecciosas



Por: Jeferyd Yepes García
Maestría en Ingeniería

El Ácido Clavulánico (AC) es un tipo de antibiótico con gran importancia en el ámbito médico e industrial. El interés por este compuesto recae en su efectiva capacidad para restringir la habilidad de algunas bacterias patógenas como *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, entre otras, y de inactivar los antibióticos tradicionales como la penicilina y la amoxicilina. Es de resaltar que anualmente alrededor de ocho millones de personas fallecen a causa de infecciones ocasionadas por microorganismos patógenos.¹

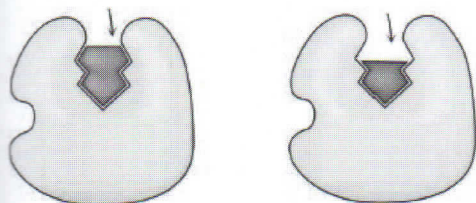
unicelulares han desarrollado mecanismos de control de antibióticos inactivándolos y haciendo necesario el uso de dosis más altas o la implementación de otros compuestos relacionados con propiedades antimicrobianas. Esta situación es representada en la Figura 1, donde la enzima tipo β - lactamasa liberada por los microorganismos patógenos resistentes posee la capacidad de degradar los antibióticos; sin embargo, dicha capacidad es limitada mediante el uso del AC.

El AC es obtenido por fermentación en medio líquido, usando la bacteria *Streptomyces clavuligerus*. El proceso de preparación, síntesis, separación y purificación utiliza técnicas de última generación, lo cual incrementa significativamente su costo; adicionalmente, el AC es altamente inestable y presenta niveles de producción muy modestos, alrededor de 1 g/L.

A nivel mundial el AC es producido y comercializado por compañías de gran trayectoria como GlaxoSmithKline (GSK), que lo comercializa en Colombia con el nombre técnico de Clavulin®. No obstante, los costos a nivel comercial son altos si se toma en consideración que 14 tabletas, las cuales contienen 500 mg de amoxicilina y 125 mg de AC cuestan \$64.900 COP, casi 18 veces el costo de la misma dosis de amoxicilina sin AC.

En este sentido, se han desarrollado diferentes estrategias de mejoramiento y reducción de

Antibiótico β - lactámico Ácido Clavulánico



Enzima tipo β - lactamasa.

Figura 1. Mecanismo de acción del AC.

El uso desmesurado de antibióticos para el tratamiento de enfermedades infecciosas – además de ambientes intrahospitalarios y en general malsanos –, el incremento de la migración de personas y la variabilidad genética microbiana han promovido el desarrollo y proliferación de cepas altamente resistentes. Estos organismos

costos en la producción de AC, buscando hacerlo accesible a las comunidades más necesitadas. Entre otras estrategias se destacan: el diseño de medios de cultivo económicos, estrategias de producción a nivel de reactor, uso de técnicas computacionales para estudiar en detalle el proceso metabólico durante la síntesis, empleo de técnicas modernas de separación y purificación, y más recientemente, el desarrollo de cepas hiperproductoras mediante técnicas de mejoramiento genético.

Buscando contribuir al estudio de alternativas para obtener altos niveles de producción de AC y bajos costos, el grupo de Bioprocesos trabaja en el fortalecimiento de una línea de investigación dedicada al mejoramiento en la síntesis de AC. Para esto se ha logrado la financiación de proyectos por parte de Colciencias y de la Universidad de Antioquia tanto de materiales, equipos e insumos como de estudiantes y docentes que adelantan sus estudios de maestría y doctorado. Entre otros ámbitos, se trabaja en la optimización del proceso productivo mediante el uso de técnicas de fermentación extractiva, que permite la síntesis y recuperación simultánea de producto.

El estudio, que forma parte del trabajo de investigación para el título de Maestría en Ingeniería, contempla en una etapa inicial el establecimiento de las mejores condiciones productivas a nivel de erlenmeyer, apoyados en reportes bibliográficos; posteriormente se busca implementar un protocolo para la recuperación del AC a partir del caldo de fermentación, y finalmente llevar a cabo el proceso productivo a escala de reactor de laboratorio con una alimentación continua o intermitente de sustrato, para finalmente acoplar tal producción en reactor con el recobro continuo del ácido mediante su adsorción a una matriz de intercambio iónico. El proceso a desarrollar se puede visualizar en la Figura 2.

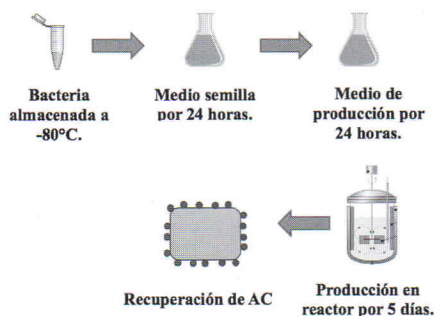


Figura 2. Esquema simplificado de la producción y recuperación de AC a escala de laboratorio.

A la fecha se han logrado identificar los componentes del medio de cultivo más favorables para la síntesis de AC; se han establecido condiciones generales de cultivo tanto a nivel de matraz como a nivel de reactor de laboratorio, que promueven la acumulación del ácido en el caldo fermentativo. Adicionalmente, se han relacionado aspectos de tipo morfológico por parte de la bacteria con la obtención de AC y se han estudiado estrategias de separación que involucran el uso de resinas de intercambio iónico, para la adsorción del AC, que previenen su degradación, y por ende aumentan niveles de producción.

Estos resultados, contribuyen con la generación de conocimiento científico relacionado con la producción de AC y constituyen una etapa importante en la búsqueda de procesos más eficientes que permitan la obtención de productos farmacéuticos a precios más accesibles para la población más necesitada.

Finalmente, este trabajo se ha desarrollado bajo la asesoría de los estudiantes de Doctorado en Biotecnología Laura Inés Pinilla Mendoza y León Felipe Toro Navarro, y del profesor Rigoberto Ríos, adscrito al Departamento de Ingeniería Química. ◊

1. Jaen, M., Williams, J., DeFrances, C. & Golosinskiy, A. (2011). *Inpatient Care for Septicemia or Sepsis: A Challenge for Patients and Hospitals. NCHS Data Brief, 62, 1 – 8.*



Catalizadores para reducir las emisiones de óxidos de nitrógeno de motores diésel

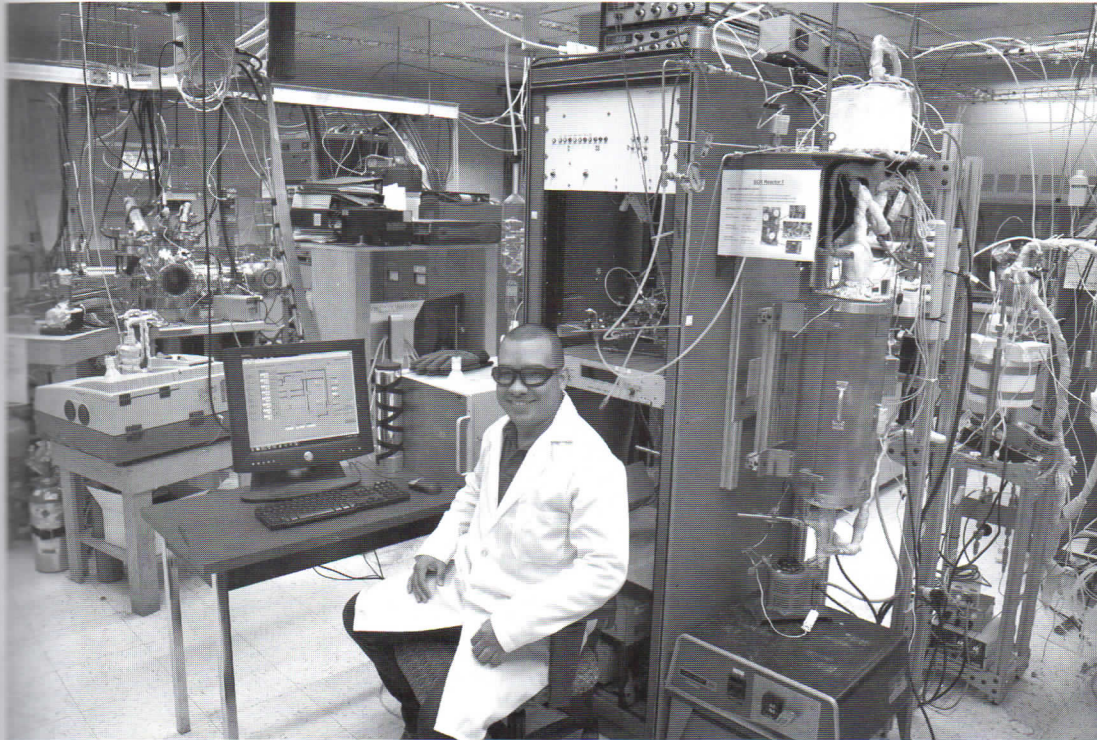


Figura 1: Sistema para estudiar la reducción catalítica selectiva de NOx con amoníaco

Por: **Juan Miguel González**
Doctorado en Ingeniería Química

Los motores de combustión interna utilizados en vehículos, y en particular los motores diésel comúnmente empleados en el transporte de carga, generan una elevada emisión de gases contaminantes a la atmósfera, entre los cuales se encuentra material particulado: dióxido de carbono (CO₂), dióxido de azufre (SO₂) y óxidos de nitrógeno (NO_x).

Las cada vez más perceptibles evidencias del calentamiento global, la destrucción del medio ambiente y la proliferación de enfermedades respiratorias en los humanos urgen el desarrollo de tecnologías que permitan reducir la emisión de dichos gases.

Para el caso de los óxidos de nitrógeno, conocidos generalmente como NO_x y principales responsables de la "lluvia ácida" se han desarrollado métodos de tratamiento, de los cuales se destacan los basados en procesos catalíticos, gracias a que permiten una alta reducción de las emisiones de NO_x.

El Grupo de Investigación Catálisis Ambiental de la Universidad de Antioquia (GCA), adscrito a la Facultad de Ingeniería, desde hace varios años ejecuta proyectos de investigación con el ánimo de desarrollar procesos catalíticos que permitan disminuir las emisiones de NO_x, en convenio con algunas entidades públicas y privadas.

En la actualidad el GCA desarrolla un proyecto en colaboración con Purdue University, en Estados Unidos, con el fin de desarrollar catalizadores de cobre soportado en zeolitas. Estos materiales tienen la capacidad de eliminar, con una eficiencia cercana al 100% los NO_x emitidos de los motores diésel, además de resistir la presencia de diferentes contaminantes y operar a temperaturas relativamente bajas.

Las zeolitas son compuestos cristalinos que contienen principalmente silicio, aluminio y

oxígeno; adicionalmente poseen una estructura porosa que favorece el contacto entre gases. En esta investigación, que hace parte del proyecto CODI-PURDUE "Reducción catalítica selectiva de NOx con amoniaco en presencia de hidrocarburos", se trabaja con chabazitas, un tipo de zeolita con un tamaño de poro que permite la movilidad de los NOx y del amoniaco que se utiliza en la reducción de estos óxidos contaminantes.

El proceso completo de eliminación de NOx se conoce como reducción catalítica selectiva con amoniaco (NH3). Consiste en ingresar un flujo de NH3 en los gases contaminantes, el cual, ayudado por el catalizador desarrollado, reacciona selectivamente con los NOx, y se obtienen dos compuestos benignos: agua y nitrógeno.

Debido a la importancia de eliminación de los NOx, en el mundo muchos grupos de investigación trabajan en este tema. La tesis doctoral que se realiza está enfocada en evaluar el efecto de SO2 e hidrocarburos en el desempeño del catalizador durante la reacción.

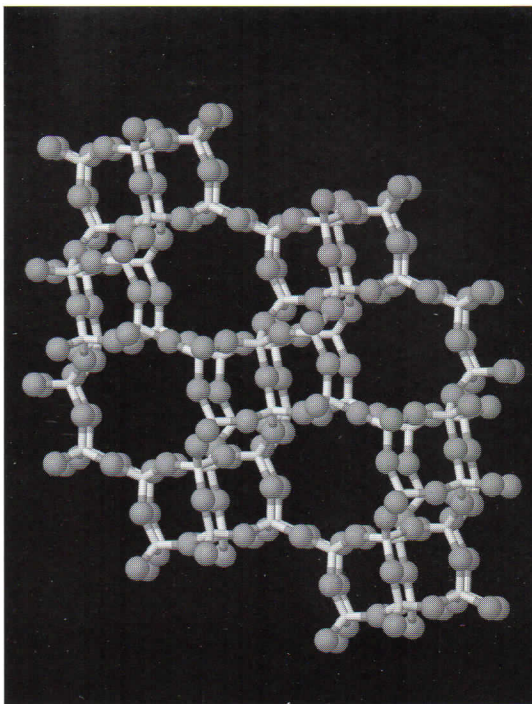



Figura 2. Estructura molecular de la chabazita.

Es importante estudiar el efecto de SO2 e hidrocarburos en la reducción catalítica selectiva con NH3 debido a que éstos son contaminantes, generalmente presentes en los gases de salida de los motores diésel, que pueden causar la desactivación del catalizador.

Durante la experimentación (ver Figura 1) se mide, mediante un equipo de espectrometría de infrarrojos (FTIR), la capacidad del catalizador Cu-SSZ-13 para eliminar los NOx de una corriente de gases que simula las condiciones a la salida de un motor diésel. Estas mediciones se realizan antes y después de contaminar el catalizador con SO2, de tal manera que es posible cuantificar el efecto que el anterior compuesto tiene sobre el desempeño del catalizador.

Al finalizar este proyecto, en diciembre de 2017, se podrá definir la idoneidad del catalizador de cobre soportado en chabazitas, para la reducción de las emisiones de NOx en motores diésel en presencia de SO2 e hidrocarburos. Información que podrá ser utilizada en posteriores desarrollos de equipos para reducir la contaminación proveniente del sistema automotor. 

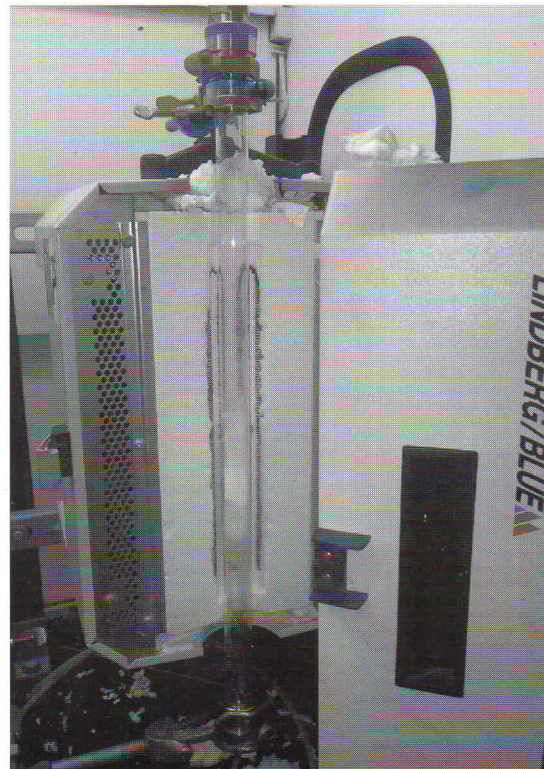


Figura 3. Preparación del catalizador.

Del laboratorio a la industria: transformación de aceites esenciales obtenidos del pino



Por: Daniel Casas Orozco
Doctorado en Ingeniería
Química

El estudio de la producción industrial de sustancias de alto valor agregado a partir de materias primas es un imperativo para el país, en un mundo competitivo como el actual. En el marco de esta iniciativa, el grupo Catálisis Ambiental, en asocio con el Centro Nacional de Investigaciones para la Agroindustrialización de Especies Vegetales Aromáticas y Medicinales Tropicales (Cenivam) ha desarrollado investigaciones para la obtención de productos a partir de sustancias provenientes del aceite de pino, como los pinenos, utilizando catalizadores heterogéneos. Entre estos productos se encuentra el nopol, usado en la industria de la química fina como aroma y saborizante. Este alcohol se obtiene de la reacción entre uno de los pinenos y formaldehído, con un catalizador de estaño soportado en sílica mesoporosa.

Dicho catalizador es un sólido con poros de tamaño molecular, los cuales le confieren buenas propiedades químicas para acelerar la reacción de interés.

Basados en datos de importación a Colombia de productos similares al nopol, su demanda

se estima en 50 toneladas al año. Dado el bajo tamaño de producción, el proceso de obtención del nopol se debe llevar a cabo por lotes. En este modo de procesamiento, los reactivos se cargan a los equipos sin una salida continua, y dichos equipos se ponen en funcionamiento por un tiempo establecido antes de descargar sus contenidos. Los equipos de proceso se describen usando modelos matemáticos, los cuales son aproximaciones teóricas que buscan representar un proceso real. Podemos pensar en una maqueta como un modelo que representa a escala reducida un proyecto, sin ser el proyecto en sí. La gran utilidad de los modelos matemáticos es que permiten predecir el comportamiento del sistema bajo estudio para diversas condiciones.

Los modelos de los procesos por lotes son dinámicos, es decir, dependen del tiempo. Al resolver este tipo de modelos, puede predecirse cómo varían en el tiempo variables como la cantidad de cada compuesto químico, la temperatura y la presión. Con esta información se determinan el tamaño de los equipos, consumos de energía (electricidad, vapor, refrigeración) y

costos de producción del compuesto de interés. Todo esto dará finalmente una idea de qué tan rentable será producir el compuesto estudiado.

La literatura en el diseño de procesos por lotes cita con relativa frecuencia al profesor Gintaras V. Reklaitis, quien tiene amplia experiencia en el diseño y puesta en marcha de procesos químicos, además de ser autor del libro *Balances de Materia y Energía*, un clásico en la enseñanza de la Ingeniería Química. Buscando ampliar la perspectiva del trabajo, se lograron realizar dos pasantías en su grupo de investigación en Purdue University (Estados Unidos), donde se exploran aspectos fundamentales del diseño. En la primera pasantía se abordó la solución de los modelos dinámicos usando métodos numéricos.

Los métodos numéricos resuelven conjuntos de ecuaciones mediante aproximaciones lineales de los mismos. El funcionamiento de los métodos numéricos se puede comparar con los píxeles de una imagen digital. Si la imagen tiene pocos píxeles, entonces se ve distorsionada, se alcanzan a ver los pequeños cuadros de los cuales se compone. Por el contrario, una alta densidad de píxeles permite ver imágenes con un efecto mucho más realista. De la misma manera, entre más cerca están los puntos de la aproximación lineal de un modelo matemático, más real será la solución. Con sistemas de ecuaciones se pueden describir, por ejemplo, equipos como una torre de destilación por lotes, mostrada en la Figura 1. Este equipo de proceso permite purificar

el nopol, el cual está originalmente contenido en una mezcla con otros líquidos que no son de interés. Las ecuaciones predicen como las cantidades cambian con el tiempo, por lo cual los métodos que se utilicen para solucionar dichas ecuaciones deben mostrar si ocurren cambios repentinos en el tiempo.

En la segunda pasantía (en curso) se están explorando técnicas de muestreo estadístico que permitan determinar cuáles variables (por ejemplo, temperatura, cantidad de reactivos y solvente, presión de operación) influyen más en el desempeño del proceso. Una vez se conozca cuáles son las variables con menos impacto, se descartan y se usan sólo unas pocas variables en las etapas posteriores de optimización. Estas técnicas de muestreo estadístico también permiten hallar la propagación de incertidumbre en el proceso, es decir, cómo el no tener certeza en cierta información puede afectar la predicción final del modelo, en este caso, la rentabilidad del proceso.

El diseño del proceso de producción de nopol hace parte del trabajo doctoral "Modelado, simulación y diseño de un proceso para la producción de nopol" que se realiza en el Grupo Catálisis Ambiental dentro de la Bio-Red-CO-CENIVAM e implica acoplar conceptos de Ingeniería Química y herramientas de la computación para resolver modelos que expliquen el proceso bajo estudio y permitan obtener el máximo provecho, bajo criterios económicos, ambientales y técnicos. ☺

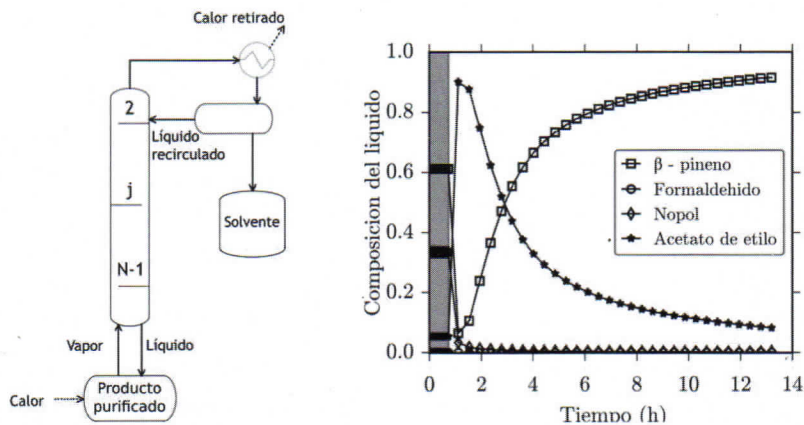


Figura 1. Izquierda: esquema de una torre de destilación por lotes. Derecha: pureza del producto en función del tiempo. Presión: 0.26 bar. Paquete numérico: IDA (Sundials) en Python 2.6.



Por: Adriana Villegas
Doctorado en
Ingeniería Química

La matemática se aplica al desarrollo de productos farmacéuticos obtenidos a partir de cultivos celulares

En el mundo existen especies de plantas que producen una amplia gama de sustancias con potenciales aplicaciones en las industrias farmacológica, alimenticia y cosmética, entre otras. No obstante, el cultivo en el campo de las plantas completas presenta limitaciones técnicas, económicas y sociales que dificultan el aprovechamiento de estos recursos naturales a gran escala.

El cultivo de células in vitro permite llevar a cabo el crecimiento de las plantas y la producción de compuestos químicos a escala de laboratorio, bajo condiciones controladas de variables tales como temperatura, presión y suministro de nutrientes, usando para ello biorreactores y equipos de medición de alta tecnología. Por lo tanto, este tipo de cultivos ha sido considerado como un sistema alternativo para la producción de sustancias de alto valor comercial con aplicaciones farmacéuticas, normalmente extraídas de plantas completas.

A pesar de las mencionadas ventajas, la producción de biomasa y productos biotecnológicos de interés usando cultivos de células vegetales es aún limitada debido, entre otros factores, a los bajos rendimientos de producción y a los largos tiempos de crecimiento celular. A escala de producción de laboratorio, este lento crecimiento

conduce a extensivos y costosos procedimientos experimentales. Una solución para disminuir esos altos costos consiste en usar modelos matemáticos que permitan predecir el comportamiento de los cultivos sin la necesidad de llevar a cabo un alto número de ensayos experimentales. Un modelo matemático está conformado por una serie de ecuaciones (estructura del modelo) que incluyen variables y parámetros (valores asociados sistema), las cuales en conjunto son una representación de la realidad del sistema bajo estudio.

En el trabajo de investigación de doctorado titulado: “Modelado y optimización para la producción de biomasa en cultivos celulares de *Thevetia peruviana*”, se desarrollaron e implementaron modelos matemáticos que describen el cambio con el tiempo de las principales variables del proceso (producción de biomasa, consumo de azúcares y nutrientes, entre otros), con el ánimo de predecir la cantidad de biomasa producida en estos cultivos bajo diferentes condiciones de suministro de nutrientes.

Como caso de estudio específico para el desarrollo de este proyecto, se trabajó con cultivos celulares de *Thevetia peruviana*. Esta planta, que puede encontrarse fácilmente en Colombia, produce varios compuestos con aplicaciones en la industria

farmacéutica, entre los que se destacan los glucósidos cardiotónicos. Estos glucósidos son compuestos de gran importancia dada su potencial aplicación en el tratamiento de enfermedades cardíacas. En la Figura 1(a) se muestran fotos de los árboles de *Thevetia peruviana*, cuyos frutos fueron extraídos, pelados y lavados para ser cultivados en el laboratorio, donde es posible mantener las células en condiciones controladas, y así obtener a escala de laboratorio altas concentraciones de biomasa.

Obtener altas concentraciones de biomasa es el primer paso para avanzar hacia la obtención de altas concentraciones de los compuestos de interés (por ejemplo, de los glucósidos cardiotónicos). Las altas concentraciones de estos compuestos, obtenidos a escala de laboratorio, no podrían alcanzarse en años en el árbol cultivado a las condiciones del medioambiente, lo cual hace inviable económicamente la extracción de dichos compuestos directamente desde los frutos del árbol. En la Figura 1(b), se muestran fotografías de los cultivos en el laboratorio.

El procedimiento general para desarrollar modelos matemáticos aplicados en este proyecto incluyó las siguientes etapas:

- Experimentación: Se realizaron diversos montajes experimentales en el laboratorio, en los cuales se midieron las concentraciones de nutrientes (sacarosa, glucosa, fructosa, nitratos y fosfatos) y de biomasa durante 18 días.
- Planteamiento del modelo matemático: se determinaron las ecuaciones generales que indican con el tiempo el cambio de los nutrientes y la producción de biomasa en los cultivos celulares.
- Determinación de los parámetros del modelo, los cuales permiten el ajuste de los datos experimentales a los valores predichos por el mismo.
- Validación del modelo usando nuevos datos experimentales.

El proyecto fue liderado por los grupos SIDCOP y Biotecnología Industrial, de la Universidad

de Antioquia (U. de A.) y de la Universidad Nacional - Sede Medellín (UNAL); y contó con apoyo económico del Comité para el Desarrollo de la Investigación (CODI) de la U. de A. El trabajo se desarrolló con la asesoría de los profesores Silvia Ochoa y Mario Arias, de la U. de A. y UNAL, respectivamente, y de la profesora Daira Aragón, vinculada a la Universidad de Louisiana, en Estados Unidos.

Por otro lado, durante la ejecución del proyecto se realizaron dos pasantías de investigación: la primera en Alemania, en la *Technische Universität Berlin*, y la segunda en Estados Unidos, en el *Audubon Sugar Institute, LSU Ag Center*, las cuales fueron apoyadas económicamente por el DAAD y la Universidad Cooperativa de Colombia, respectivamente.

Dentro de los resultados obtenidos en este trabajo se encuentran diferentes modelos computacionales que pueden ser usados de forma confiable para predecir, a nivel experimental, la producción de biomasa en los cultivos vegetales de *Thevetia peruviana*. Los resultados obtenidos en este trabajo podrán ser usados en el mediano plazo para la producción a escala industrial de productos biotecnológicos a partir de cultivos de células vegetales, con menores costos de producción, lo cual mejorará la relación costo/beneficio en el proceso de escalado industrial.

Este proyecto contribuye con el apoyo a las políticas nacionales que promueven el desarrollo de procesos biotecnológicos y el aprovechamiento de los recursos naturales de la región. El desarrollo de este tipo de tecnologías presenta también un impacto positivo ambiental y social, al disminuir la presión sobre la tala de bosques nativos para ampliar la frontera agrícola y permitir el aprovechamiento sostenible de los recursos vegetales con los cuales cuenta el país. ♻️



Figura 1. Cultivos de *Thevetia peruviana*. (a) árboles de *Thevetia peruviana*, (b) cultivos celulares de *Thevetia peruviana*.