



16
20j

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

EL COMETIDO DEL INGENIERO QUIMICO
Y LAS OPERACIONES UNITARIAS
EN LA BIOTECNOLOGIA

TRABAJO MONOGRAFICO
DE ACTUALIZACION
MANCOMUNADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
INGENIERO QUIMICO
PRESENTAN:
RAMON CADENA HERNANDEZ
MIGUEL ANGEL KARAM GARCIA

MEXICO, D. F.

1991

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE GENERAL

		<u>PAGINAS</u>
GLOSARIO		1
INTRODUCCION		7
<u>CAPITULO I</u>	" ¿ QUE ES LA BIOTECNOLOGIA ? "	12
1.1	PROCESOS BIOTECNOLOGICOS	18
1.1.1.	FERMENTACION	19
1.1.2.	PROCESOS DE PURIFICACION Y SEPARACION	22
<u>CAPITULO II</u>	" ANTECEDENTES "	25
<u>CAPITULO III</u>	" BIOTECNOLOGIA EN EL MUNDO "	34
3.1	PAISES DESARROLLADOS	35
3.2	BIOTECNOLOGIA EN MEXICO	44
<u>CAPITULO IV</u>	" LA BIOTECNOLOGIA , EL INGENIERO QUIMICO Y LAS OPERACIONES UNITARIAS "	58

<u>CAPITULO V</u>	" OPERACIONES UNITARIAS EN BIOTECNOLOGIA "	70
5.1.	ROMPIMIENTO CELULAR	71
5.1.1.	HOMOGENIZADOR	72
5.1.2.	MOLINO PULVERIZADOR	75
5.2	FILTRACION	78
5.3	CENTRIFUGACION	81
5.4	PRECIPITACION	84
5.4.1.	PRECIPITACION DE PROTEINAS	84
5.4.2.	PRECIPITACION POR SALES	85
5.4.3.	PRECIPITACION CON SOLVENTES ORGANICOS	86
5.4.4.	PRECIPITACION ISOELECTRICA	87
5.5	CROMATOGRAFIA	88
5.5.1.	CROMATOGRAFIA POR INTERCAMBIO IONICO	88
5.5.2.	AFINIDAD CROMATOGRAFIA	89
5.6.	EXTRACCION	91
5.7.	CRISTALIZACION	93
5.8	SECADO	94
<u>CAPITULO VI</u>	" EXPECTATIVAS DE LA BIOTECNOLOGIA EN MEXICO Y EN EL MUNDO "	98
CONCLUSIONES		108
ANEXO		115
BIBLIOGRAFIA		123

GLOSARIO

GLOSARIO

AEROBIO: Que vive o actúa sólo en presencia del oxígeno.

AMINOACIDOS: Compuestos derivados de los ácidos orgánicos en los que un hidrogeno de la cadena está sustituido por un radical NH₂. Los aminoácidos son electrolitos anfóteros, es decir pueden funcionar como ácidos y como bases, debido a la coexistencia de un grupo carboxílico y otro amínico en sus moléculas.

ANAEROBIO: Que vive o actúa en ausencia de oxígeno.

ANTIBIOTICO: Sustancia producida por el metabolismo de animales y vegetales, que poseen la propiedad aun en disoluciones elevadas, de inhibir el crecimiento de microorganismos llegando incluso a destruirlos.

ANTICUERPO: Sustancia protéica producida por los animales cuando determinadas sustancias extrañas (antígenos) penetran en ellos. Constituyen uno de los principales mecanismos de defensa.

ANTIGENO: Sustancia, usualmente proteína o carbohidrato, el cual al introducirse al cuerpo de los animales, estimula la producción de anticuerpos que reaccionarían específicamente contra ella.

AUXINA: Primera fitohormona reconocida, que se encarga del crecimiento de la planta.

BACTERIA: Vegetal unicelular, microscópico globular, bacilar, en hélice, del que existen muchas especies.

BIOCATALIZADOR: Sustancia producida por un organismo vivo capaz de modificar la velocidad de una reacción bioquímica, sin aparecer en los productos finales de la misma. V.gr. Las enzimas.

BIOGAS: Gas producido durante una fermentación (o digestión) anaerobia. Es combustible y, por consiguiente, una fuente de energía.

BIOREACTOR: Reactor donde se lleva a cabo un bioproceso.

BIOSINTESIS: Síntesis de una sustancia química realizada por los seres vivos, necesaria en la formación de la materia viva.

BIOTIPO: Grupo de organismos cuyo genotipo es igual total o parcialmente.

CALDO: Mezcla líquida compleja en un bioreactor, que incluye células, nutrientes, sustratos, productos, antiespumantes, etc.

CALLO: Tejido de cicatrización que se forma en las plantas alrededor de las heridas y tiende a cubrirlas.

CLON: Grupo de microorganismos que descienden, por reproducción vegetativa de un antepasado común.

CULTIVO IN VITRO: Conjunto de operaciones que se realizan para obtener abundante descendencia de una especie o cepa de microorganismos.

DESNATURALIZACION: Cambio tridimensional en la estructura molecular de una proteína por calentamiento o tratamiento con álcali o ácido que altera sus propiedades originales, actividad y funcionabilidad biológica.

DNA (ACIDO DESOXIRIBONUCLEICO): Polímero lineal con cuatro tipos de nucleótidos, material genético que se encuentra en la mayoría de los animales.

ENZIMA: Cualquiera de las proteínas pertenecientes al grupo catalítico, producida por células; promueve procesos bioquímicos, sin alterarse o destruirse. Se encuentran incluidas las proteasas, alfa-amilasa, glucoamilasa y renina.

ESCHERICHIA COLI: Especie de bacteria, que habita en el tracto intestinal de la mayoría de los vertebrados. Comúnmente utilizada como huésped de experimentos con rDNA.

ESTEROIDES: Grupo de compuestos orgánicos, que actúan como hormonas para estimular el crecimiento de las células en los animales y los humanos.

FITOHORMONA: Sustancia cristalizable y sintetizada por algunas células que la difunden al resto del vegetal. Las fitohormonas actúan en los procesos fisiológicos en concentraciones pequeñas.

HORMONA: Mensajero químico que se encuentra en la circulación sanguínea de los organismos, el cual transmite regulaciones celulares.

INTERFERON: Proteína que participa en la función inmunológica e inhibición de infecciones virales.

JOINT VENTURE: Creación de una empresa, por la coinversión de industrias de poco capital con consorcios transnacionales.

LIXIVIACION MICROBIANA: La utilización de microorganismos como disolventes para separar sustancias solubles de insolubles.

MERISTEMA: Tejido embrionario no diferenciado formado por células que conservan indefinidamente la capacidad de división. Los meristemas intervienen en la formación de órganos nuevos en las plantas.

MUTACION: Variación súbita y discontinua de un carácter no atribuible a segregación ni recombinación, que se produce sin causa aparente o que puede provocarse por la acción de agentes mutágenos.

PLANTULA: Planta pequeña, recién nacida, que con frecuencia difiere de los adultos de la misma especie por su morfología y fisiología.

PLASMIDIO: Masa protoplasmática polinucleada formada por divisiones sucesivas de un núcleo y crecimiento del protoplasma.

PROTEASA: Proteína que es una enzima digestiva.

PROTEINA: Uno o más aminoácidos ensamblados biológicamente para formar una unidad activa. Forma parte de la estructura elemental de la célula.

RASTROJO: Residuo de las cañas, que queda en la tierra después de segar y que con las espigas caídas y las hierbas que nacen, aprovechan los ganados para su pasto.

rDNA (DNA RECOMBINADO): Híbrido del DNA formado a partir de piezas unidas de DNA, provenientes de diferentes microorganismos en procesos in Vitro.

VACUNA: Suspensión de un atenuante o destructor de bacterias o virus, inyectadas para producir actividad inmunológica.

VIRUS: Cualquiera de los agentes pertenecientes al gran grupo de microorganismos que infectan planta, animales y bacterias, con poder de reproducirse dentro de ellos.

ROBOTICA: Tecnología que se encarga de generar aparatos en su mayoría de apariencia humana, capaces de ejecutar una operación o varias operaciones específicas en forma automática.

INTRODUCCION

INTRODUCCION

La revolución industrial de los siglos XVIII y XIX se manifestó en inventos como las máquinas de vapor, las turbinas, los motores eléctricos y los más eficientes mecanismos de comunicación, lo que inició un cambio radical en la forma de producir bienes debido al salto en la producción manual y artesanal a la producción en serie provocando un considerable desarrollo social, entendido como la posibilidad de acceder a bienes y servicios de mayor calidad. Así mismo en el siglo XX se ubica una segunda revolución industrial, marcada por el conocimiento del átomo, la electrónica, la informática, la robótica, el espacio exterior y la biología molecular. Manifestándose la inquietud de la humanidad por nuevos descubrimientos en beneficio propio y de su entorno, con base en el respeto al medio ambiente, la utilización racional de la energía y la modificación económico-político-cultural hacia la racionalización y el equilibrio.

Recientemente la comunidad científica mundial, gobiernos y empresas, principalmente de los países desarrollados, han dado a la biología molecular y a la ingeniería genética un fuerte impulso que nos esta orientado a una bioindustria basada en una disciplina de carácter multidisciplinario y sistemático: la biotecnología, que relaciona ciencias como la microbiología, la química, la bioquímica, la ingeniería química, la ingeniería industrial, la ingeniería genética, la informática y la economía.

La biotecnología se caracteriza por el uso de los microorganismos (bacterias, levaduras, hongos, células vegetales y animales en cultivo) como instrumentos de producción, de los que se aprovecha su metabolismo y capacidad de biosíntesis en la obtención de productos específicos.

Indudablemente se incorpora a diario con un ritmo acelerado a nuestra vida cotidiana, gracias al gran potencial de beneficios que ofrece en disciplinas y áreas imprescindibles tales como la agroalimentaria, la farmacéutica, la ecológica, la química, etc., para el desarrollo humano.

La biotecnología, en forma general, se compone de dos procesos principales, el que se refiere a la fermentación, y el referente a la separación y purificación del producto deseado. Este último, será un tema tratado en este trabajo, ya que dicho proceso es principalmente una serie de arreglos o trenes de operaciones unitarias, que ocupan un lugar fundamental en los estudios a nivel profesional del ingeniero químico, el cual tiene un conocimiento pobre o prácticamente nulo de la relación existente entre las operaciones unitarias y la biotecnología cuando es recién egresado del nivel licenciatura.

En el México actual, y su inherente atraso tecnológico, el conocimiento e información sobre la biotecnología ha sido pobre y, en el ámbito industrial no se ha prestado interés y mucho menos inversión en ella, caso totalmente contrario al del primer mundo.

Paradójicamente, los campos de investigación, desarrollo y aplicación de la biotecnología ofrecen a corto y mediano plazos la posibilidad de un "boom", que obedece a la necesidad comercial de incorporarse a los sistemas mundiales de alta competitividad, lo que implicaría una lenta, pero progresiva recuperación económica del país.

Así, resulta fundamental orientar la vocación de nuestros futuros profesionistas hacia el desarrollo biotecnológico. De tal forma, el objetivo de esta tesis es presentar al ingeniero químico recién egresado, un panorama general de la industria biotecnológica, con el ánimo de provocarle la inquietud de participar y desarrollarse profesionalmente en este ámbito (en estudios de maestría o doctorado, o como ingeniero de producción o proyectos), una vez que reconozca el papel fundamental que desempeñan las operaciones unitarias en la recuperación y purificación de productos biotecnológicos, mismo que rara vez es considerado con este carácter en los estudios de licenciatura.

Aun cuando en nuestro país el subdesarrollo provoca que las empresas sean en su mayoría transnacionales o joint ventures, no podemos conformarnos con ser exportadores de mano de obra barata, productos naturales, productos químicos de bajo valor agregado y de recursos humanos, entre otros.

De seguir así, seremos eternamente importadores de conocimiento, tecnologías, productos químicos de alto valor agregado y productos industriales de las tecnologías de punta.

Por lo anterior, esperamos que esta tesis logre una reacción positiva de aquellos estudiantes o futuros profesionistas con vocación por la biotecnología.

Evidentemente no se pretende desarrollar un manual de las operaciones unitarias en los procesos de separación y purificación, ni un tratado profundo y complejo de la biotecnología, ya que existe basta información al respecto. Cada capítulo contiene citas que se encuentran referidas al final de los mismos.

CAPITULO I

?QUE ES LA
BIOTECNOLOGIA?

1.1.PROCESOS BIOTECNOLOGICOS

1.1.1. FERMENTACION

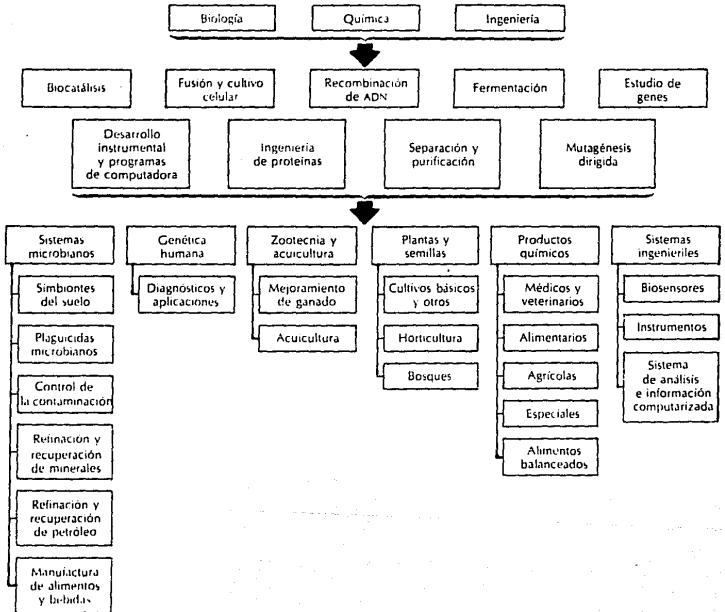
1.1.2. PROCESOS DE PURIFICACION Y FERMENTACION

QUE ES LA BIOTECNOLOGIA ?

BIOTECNOLOGIA. es una palabra compuesta por tres términos griegos: bios (βίος) que significa vida, tecne (τέχνη) que significa arte o ciencia y logos (λόγος) que significa tratado. Se puede definir como el conjunto o tratado de conocimientos sobre la ciencia de la vida. Se caracteriza por su aspecto multidisciplinario, interdisciplinario y sistemático. Está formada por la aplicación integrada de los conocimientos y las técnicas de la química, la bioquímica, la microbiología, la genética, la biología molecular, la ingeniería química, la ingeniería enzimática, la ingeniería industrial, la ingeniería microbiológica, la ingeniería genética, las matemáticas, la informática, la automatización y la investigación económica; utilizando bacterias, levaduras, hongos, algas, células y tejidos de animales y vegetales en cultivo, o enzimas aisladas de estos organismos para producir y obtener sustancias determinadas en la industria fabril y de servicios, a través de el metabolismo y capacidad de biosíntesis de estos microorganismos, que proveen los ingredientes activos y remplazan los procesos químicos o mecánicos existentes o habitualmente empleados hasta ahora.

En el cuadro I¹ se muestran los componentes fundamentales de la biotecnología que van desde las técnicas más antiguas como la fermentación, hasta las recién elaboradas como la genética.

CUADRO 11 Componentes fundamentales de la biotecnología



Las múltiples aplicaciones tradicionales y nuevas son:

-En la industria química para la síntesis de sustancias aromáticas, de materias plásticas, de productos para la industria textil, en la producción de metanol, solventes, biogás e hidrógeno así como en la extracción de ciertos elementos metálicos.

-En la industria agroalimentaria, con la síntesis de saborizantes, bebidas fermentadas, jarabes y la producción de levaduras, algas, bacterias, etc., con el fin de suministrar alimentos concentrados de proteínas, aminoácidos, ácidos orgánicos, vitaminas y enzimas, así como un desarrollo agrícola por la clonación y selección de variedades a partir de tejidos cultivados in vitro y la obtención de bioinsecticidas.

-En la industria farmacéutica para la producción de vacunas, hormonas, interferones, anticuerpos monoclonales, esteroides, antibióticos, productos sanguíneos y reactivos de diagnóstico.

-En el área ambiental para el tratamiento, valoración y transformación de efluentes, subproductos y desechos domésticos, agrícolas e industriales, así como fabricación de compuestos biodegradables.

Estas cuatro áreas se pueden dividir en sectores más específicos, tal como se muestra en el cuadro II².

CUADRO II

Sectores y campos de actividad de la biotecnología

<i>Sector</i>	<i>Campos de actividad</i>
Químico	Etanol, acetona, butanol, ácidos orgánicos (málico, cítrico, glutámico), enzimas, biopolímeros.
Farmacéutico	Antibióticos, agentes de diagnóstico (anticuerpos, enzimas), inhibidores de enzimas, esteroides, vacunas.
Alimentario	Cultivos iniciadores, levadura de panificación, bebidas (alcohólicas), aditivos (antioxidantes, colorantes y sabores), aminoácidos y vitaminas, modificación funcional de proteínas, almidones y pectinas; eliminación de toxinas.
Agrícola	Vacunas veterinarias, ensilaje y compostación, plaguicidas microbiales, rizobios y otros fijadores de nitrógeno, micorrizas, cultivo de tejidos y células, hormonas vegetales (ácido giberélico).
Mínero	Beneficio de metales, biolixiviación, recuperación de petróleo.
Servicios	Purificación de aguas, tratamiento de efluentes, manejo y uso de desechos.
Energético	Etanol, metano (biogás), biomasa.

Fuente: CEPAL, Tendencias recientes y perspectivas de aplicación de la biotecnología a los problemas del desarrollo de América Latina, E/CEPAL/r. 346, nov. de 1983, p.7.

Actualmente se produce una variedad muy amplia de productos biotecnológicos, obtenidos por medio de técnicas muy sencillas y bien estudiadas, y por otras muy complejas, en pleno estudio y desarrollo. Con base en esta situación se puede hablar de una biotecnología dividida en tres clases (generaciones): la biotecnología tradicional (primera), la biotecnología moderna (segunda) y la nueva biotecnología (tercera).³ Cada una presenta características derivadas de su desarrollo histórico, de tal forma que en el futuro, esta clasificación pueda ser aumentada o reestructurada. Tratando de redondear esta idea tenemos:

Biotecnología tradicional

Este tipo se relaciona con el proceso de fermentación, en la industria química, para la obtención de n-butanol, etanol, acetona, etc., y en la industria alimentaria, especialmente para la obtención de bebidas fermentadas, que constituye el renglón comercial más fuerte hasta ahora.

Biotecnología moderna.

El segundo tipo de la biotecnología está referida a la industria químico-farmacéutica. Para la producción de antibióticos, enzimas, aminoácidos, agroquímicos, y tratamientos de efluentes. Del mismo modo que la biotecnología tradicional, esta constituye un sector económico muy activo y con un próspero desarrollo, debido al continuo interés en la salud del hombre.

Nueva biotecnología.

Esta constituida por las nuevas técnicas de modificación en los microorganismos animales y vegetales mediante la ingeniería genética, al insertar y/o mutar los genes por diferentes vectores. Ha conseguido logros específicos, pero aún no se pueden comparar en forma económica, con los de la biotecnología tradicional y moderna. Principalmente por tratarse del tipo de reciente emergencia (apenas una década).⁴

Los resultados obtenidos por la nueva biotecnología han provocado una confusión, donde mucha gente cree que la ingeniería genética o la mutación de genes es lo mismo que la biotecnología, pues no conocen con precisión el significado de esta última, y mucho menos las disciplinas y técnicas que la conforman.

PROCESOS BIOTECNOLOGICOS

La obtención de productos biotecnológicos, se realiza mediante procesos a nivel industrial y están compuestos principalmente por dos partes:

A) Fermentación.

B) Separación y Purificación.

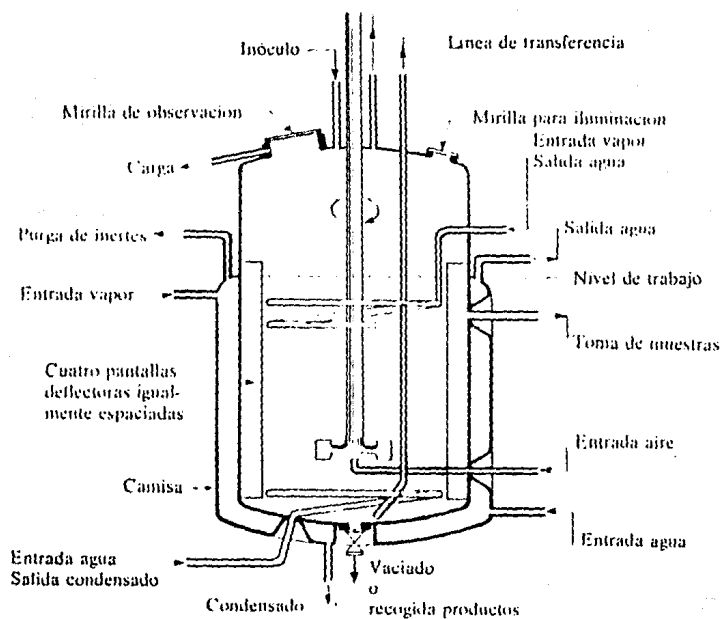
AD FERMENTACION

La fermentación es un proceso que involucra una reacción de óxido-reducción, por la cual los biocatalizadores (los microorganismos) obtienen su energía y convierten las materias primas en productos. Los biocatalizadores generalmente utilizados son bacterias, levaduras y hongos. Sin embargo no todos presentan las mismas ventajas, pues Winston Brill (premio Nobel), estableció que la mayor potencialidad de beneficio para el hombre se encuentra en los hongos.⁵

Este proceso se realiza en tanques especiales, que antiguamente eran sencillos y ahora han sido desplazados por equipos más complejos y completos, en donde se tiene un mejor control sobre las variables de operación, y son llamados bioreactores o fermentadores. En el diagrama 1 observamos las principales partes que los componen.⁶

La alimentación de materias primas a los bioreactores o fermentadores recibe el nombre de sustratos, y típicamente son fuentes de carbono, de las cuales los microorganismos obtienen la energía necesaria para el crecimiento y elaboración del producto final. No obstante, al igual que el ser humano, los microorganismos necesitan una dieta balanceada para poder tener un buen desarrollo, por lo tanto las fuentes de carbono no son los únicos elementos que requieren, pues es importante abastecerlos de una mezcla rica en nutrientes vitales para un crecimiento y producción óptimos.

DIAGRAMA 1) BIOREACTOR



Comúnmente los otros nutrientes necesarios son el nitrógeno los sulfatos y fosfatos de potasio y magnesio, además de varios minerales (estos dependen del microorganismo). La mayoría de esos nutrientes son añadidos al fermentador disueltos en agua.

Existen microorganismos que requieren oxígeno para realizar el proceso metabólico, es decir, son aeróbios, por lo que se suministra el aire a través del bioreactor.

De forma general podemos escribir esta ecuación para representar la fermentación:⁷



Las variables que siempre se controlan cuidadosamente en los bioreactores son: La transferencia de oxígeno (velocidad de aereación), el diseño estructural del reactor y del agitador, el control de la velocidad de agitación, de los sistemas de presión, de la temperatura, del pH, de la viscosidad y de la espuma, así como la transferencia de calor.

Esto hace a los bioreactores una de las áreas más complejas y de interés en la industria biotecnológica.

B) SEPARACION Y PURIFICACION.

Al terminar la fermentación de los productos, estos se deben separar del caldo de fermentación para ser purificados y así eliminar las impurezas o subproductos no deseados. Entonces entra en acción esta segunda parte de los procesos a gran escala de la biotecnología.

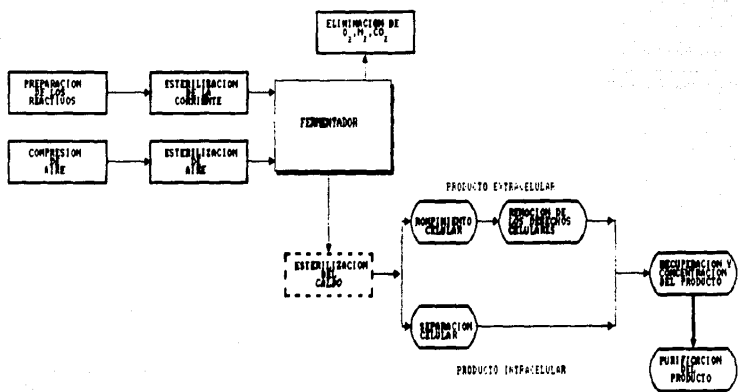
En términos generales el proceso se realiza del sig. modo: el caldo de fermentación, proveniente de un bioreactor es sometido a una serie de trenes o arreglos de operaciones unitarias, que inicialmente empieza con la remoción de insolubles formados por los microorganismos utilizados en la fermentación, los solventes, las materias primas sin reaccionar, los subproductos, etc., para lograr el aislamiento del producto y así concentrarlo en una menor cantidad de solución y finalmente purificarlo hasta obtener un producto final de 95 a 98% de pureza. Aun cuando este rango es industrialmente aceptado, se pueden alcanzar niveles de 99 a 99.9% de pureza, idóneos para la industria farmacéutica.

De las operaciones unitarias que se utilizan en los procesos industriales biotecnológicos, con esta finalidad están el rompimiento celular, la centrifugación, la filtración, la ultrafiltración, la cristalización, la cromatografía, la precipitación química, etcétera.

El diagrama 2 presenta el esquema básico de la conjunción de fermentación con la separación y purificación.

**DIAGRAMA 2) DIAGRAMA DE BLOQUES DE FERMENTACION.
SEPARACION Y PURIFICACION**

52



REFERENCIAS DEL CAPITULO I

1. Paredes López, Octavio., " Retos y oportunidades de la Biotecnología Agroalimentaria", en Comercio Exterior, vol. 40, núm. 12, México, Diciembre de 1990, pp.1146.
2. Correa, Carlos Maria, " Biotecnología : El Surgimiento de la Industria y el Control de la Innovación ", en Comercio Exterior, vol. 39, num.11, México, Noviembre de 1989, pp.988.
3. Galindo Fontanes, Enrique., " Biotecnología: oportunidades y amenazas", en Ciencia y Desarrollo, vol. XIV, núm 80, México, Mayo-Junio, 1988. pp. 26.
4. Ibid., pp. 27.
5. Funes Rodriguez, Guillermo., et al., Biogenética y Agricultura. STPS y PNUD-OIT, México, 1988. pp.19.
6. Atkinson, Bernard., Reactores Bioquímicos, Ed. Reverte, S.A., España, 1986. pp.17.
7. Bjstrom, Ed., "Biotechnology" en Chemical Engineering. U.S.A., February 18, 1985. pp.130.

CAPITULO II

ANTECEDENTES

ANTECEDENTES

La biotecnología tiene sus orígenes en la antigüedad, desde los tiempos que la gente aprendió a obtener queso, pan y vino por medio de las fermentaciones.

Las fermentaciones microbianas representan los procesos biotecnológicos más antiguos, que datan de seis mil años a. de C., por ejemplo los sumerios eran capaces de fabricar cerveza derivada de la cebada y del emmer (cereal). y a los asirios se les adjudica el origen del vino, pues el cultivo de la vid era realizado por los sacerdotes donde la bebida era exclusiva de las clases altas.

También la elaboración del pan se realiza por fermentación y se han encontrado panes en las pirámides de Egipto, los cuales datan de aproximadamente 6000 años. Otro proceso que requiere de la fermentación, es la obtención del queso a partir de la leche y su producción probablemente se inició junto con la ganadería.

Se sabe que desde el año 750 se realizaban destilaciones alcohólicas, y los maestros Salernus y Albertus Magnus (alquimistas de 1178) destilaban vino para obtener alcohol.

La humanidad durante mucho tiempo consumió productos alimenticios sin estar consciente del proceso que era responsable de los cambios en color, sabor y consistencia de los alimentos.

Actualmente conocemos que el proceso responsable es la fermentación, proceso de óxido-reducción que realizan las

bacterias, levaduras, hongos, algas, células vegetales y animales en cultivo, por medio de su metabolismo y capacidad de biosíntesis para transformar materia orgánica en compuestos más simples, bajo condiciones aerobias o anaerobias, hacia la producción de sustancias específicas.

A finales del siglo XVI se empezaron a realizar las primeras observaciones serias desde un punto de vista químico y en 1595 Libavius hizo la distinción entre el proceso de fermentación y el proceso de putrefacción. Después de 100 años el químico Becher expresó las diferencias en términos de procesos que mejoraban o empeoraban los productos deseados.

Helmont enfatizó la existencia del gas que se desprende del proceso fermentativo del vino, al cual, años después identificaron como dióxido de carbono (Wren).

Leeuwenhoek (1680) construyó con un juego de lentes el primer microscopio que sirvió para conocer los protozoarios, hongos, bacterias y levaduras, revelando la existencia de "sociedades microscópicas", y empezando así el desarrollo de la microbiología y biología celular.

En 1818 Erxleben pensaba que la levadura era la causante de la fermentación, pero no encontró apoyo hasta 1835, año en el cual Latour pudo estudiar la presencia de las levaduras en las bebidas fermentas gracias al apoyo del microscopio. Concluyó que las levaduras no eran sustancias simples, sino que poseían capacidad

reproductiva y eran responsables de transformar los azúcares en líquidos alcohólicos. Siendo confirmado en 1837 por F. Kützing, en una publicación de fermentación alcohólica, acética y de la formación de vinagre. Mientras tanto Schwann trabajó con zumo de uvas y experimentalmente demostró la necesidad de la levadura para realizar el proceso de fermentación, incluyendo la necesidad del organismo por utilizar nitrógeno.

Se consideró a la fermentación como una ciencia, cuando en 1857 Louis Pasteur la reafirmó como el resultado de la acción específica de los microorganismos. Y así, en cada ocasión con una frecuencia más corta los químicos orgánicos dedicaban sus esfuerzos al estudio de los agentes químicos cuya presencia era esencial para las reacciones. Estas investigaciones realizadas hace un siglo permitieron establecer los fundamentos de la microbiología, la inmunología y la bioquímica. Y un descubrimiento trascendental para el nacimiento de la biotecnología fue la demostración de la acción antibacteriana del hongo *Penicillium* por Ernest A. Clement Duchense en 1896.

La fermentación como industria empieza a principios del siglo veinte, con la producción de enzimas microbianas, ácidos orgánicos y levaduras. El uso comercial de las técnicas de fermentación se desarrolló significativamente durante los primeros 30 años del presente siglo.

La primera industria de fermentación fue Pfizer, productora de ácido cítrico, abrió en 1923, en el estado de Connecticut, E.U.A.

En 1928 Alexander Fleming retomó el trabajo con el *Penicillium*, obteniendo un extracto de él, el cual llamo penicilina. En 1937 Gautheret logró cultivar tejidos indiferenciados de zanahorias, dando origen a un modo de mantener el cultivo ilimitadamente, pues había logrado que se reprodujeran los callos en un medio estéril, gracias a una hormona vegetal llamada auxina.

La penicilina, los antibióticos en general, los avances en las industrias farmacéuticas y alimentarias favorecieron notablemente el desarrollo de la biotecnología durante el periodo de la segunda guerra mundial y sobre todo después de 1949.

En 1957 Skoog y Miller habían logrado la regeneración de raíces y tallos a partir de callos tratados con hormonas vegetales, principalmente la auxina y la quinina. Posteriormente Morel demostró que una fitohormona, estimulaba la proliferación de los meristemas y su diferenciación en plántulas enteras, lo que representa aplicaciones agrónomicas importantes como la producción de plantas exentas de virus y nuevas variedades hortícolas.

Podemos considerar que el término biotecnología surgió en 1960 pero, la biotecnología moderna nació entre 1929 y 1932, principalmente con los trabajos de Fleming sobre la penicilina y sobre todo con la producción industrial de este antibiótico por Florey. Poco tiempo después se fabricaron los aminoácidos (ácido glutámico en Japón en 1956 y 1957, lisina en E.U.A. en 1957).⁶

En los años 70' se dio lugar a las famosas expresiones de "manipulaciones genéticas" y de "ingeniería genética", así como a las de "recombinaciones del ADN". Las moléculas del ADN recombinado son moléculas de ADN elaboradas fuera de la células vivas, uniendo segmentos de ADN natural o sintético a moléculas que pueden replicarse en una célula viva. De tal modo que el principio consiste en reunir un ADN "nativo" y un ADN "extraño" en un vector, el cual puede ser un plasmidio bacteriano o un genoma viral que después se introduce en una célula huésped donde se multiplica y así se obtiene un clon de células transformadas. El objetivo de la ingeniería genética es disponer de "células transformadas", susceptibles de expresar el mensaje genético extraño que se le ha incorporado y, por consiguiente producir moléculas protéicas determinadas en cierta cantidad. Entre 1977 y 1979 se obtuvo por primera vez la expresión de genes humanos en células bacterianas.^o

Desde 1971 surgieron las primeras compañías biotecnológicas que se dedicaron a capitalizar los descubrimientos y avances en la biología molecular, ingeniería genética, etc., y por ejemplo mencionamos la comercialización de un analizador de ADN en el transcurso de 1982 y 1985, basado en un método químico analítico de ácidos nucleicos, desarrollado por investigadores de la Universidad de Harvard seis años antes de su primera aparición en el mercado (1978).

En 1986 se logró transferir un gen animal a un genoma de una planta, cuando 10 años antes solo se podían transferir genes entre vegetales.

Tal como se muestra en el cuadro III¹⁰, la biotecnología se puede clasificar por su desarrollo histórico en etapas, debido a los sucesos relevantes y característicos en un determinado período, los cuales han ido decreciendo en función directa del progreso biotecnológico. Esto presenta un panorama inimaginable de los alcances y límites en los sucesos y descubrimientos de la biotecnología.

CUADRO III*Etapas de la biotecnología*

<i>Clasificación</i>	<i>Etapas</i>	<i>Años</i>	<i>Productos o tecnologías específicas</i>
Primera	Anterior a Pasteur	Antes de 1865	Bebidas alcohólicas (cerveza, vino), productos lácteos (queso, yogur) y otros productos fermentados (levaduras, vinagre)
Segunda	Posterior a Pasteur	1865-1940	Etolol, butanol, acetona, glicerol, ácidos orgánicos (ácido cítrico), tratamiento aeróbico de efluentes
Tercera	De los antibióticos y de los esteroides	1940-1960	Tecnología de fermentación sumergida, penicilina y una gran variedad de antibióticos; tecnología para el cultivo de células animales, vacunas virales; transformación microbiana de esteroides
Cuarta	Nuevas tecnologías después de los antibióticos	1960-1975	Proteína unicelular, aminoácidos, enzimas (detergentes), enzimas inmovilizadas (isomerasa); tecnología celular; tratamiento anaeróbico de efluentes (biogás), polisacáridos bacterianos (goma y xantán); gashol
Quinta	Tecnología del ADN recombinante	1975-1990	Insulina, renina
Sexta	Ingeniería de proteínas / biología molecular	1980-1990	Subtilisinas modificadas
Séptima	Biología atómica	2000	Nuevas rutas metabólicas para productos biotecnológicos finos

REFERENCIAS DEL CAPITULO II

8. Strauch Milstein, Mordejai Morris.,
"Historia de la biotecnología" en Ciencia y Desarrollo, vol. 14,
núm. 84., México, Enero-Febrero, 1989, pp. 18-32.
9. Sasson, Albert., Las Biotecnologías Desafíos y Promesas,
UNESCO, Cuba, 1984. pp.8-18
10. Paredes López, Octavio. Op. cit., pp. 1144

CAPITULO III

BIOTECNOLOGIA

EN EL MUNDO

3.1. PAISES DESARROLLADOS

3.2. BIOTECNOLOGIA EN MEXICO

BIOTECNOLOGIA EN EL MUNDO

3.1 PAISES DESARROLLADOS

Las últimas décadas del presente siglo se han caracterizado, por comercializar exhaustivamente los descubrimientos científicos y tecnológicos en un mercado fuerte y expansivo, donde los productos biotecnológicos no son la excepción a este fenómeno, esto se manifiesta en la reducción del tiempo para comercializar un producto nuevo a partir del momento en que se realiza el descubrimiento que le da origen, el cual era aproximadamente de 20 a 30 años¹¹ y ahora se ha venido acortando, particularmente para el caso de la biotecnología es de 4 a 5 años¹². Sin embargo, un tiempo de comercialización más prudente es de 5 a 10 años, pues los organismos normativos de pureza, calidad, etc., son cada día más estrictos en la regulación y control sobre cualquier producto industrial.

La comercialización de productos biotecnológicos se da a partir del nacimiento de la Industria biotecnológica, que se ha propiciado principalmente en los Estados Unidos, Japón y Países Europeos a mediados de la década de los setenta, porque algunos grupos de investigadores e instituciones de investigación presentaron a sus respectivos gobiernos informes, programas, proyectos y perspectivas sobre el futuro de la biotecnología y sus ciencias estratégicas para obtener apoyo en inversiones y políticas de desarrollo.

Así las posibilidades de un aprovechamiento industrial del potencial biotecnológico dieron origen al surgimiento de pequeñas empresas biotecnológicas, donde la primera etapa fue la participación conjunta de los mismos investigadores que aportaban conocimientos y proyectos, con financiadores de capital de riesgo.

Posteriormente al ir comprobando las posibilidades de comercialización de los productos biotecnológicos, los más importantes grupos industriales empezaron a adquirir esas pequeñas empresas y a institucionalizar una unión industria-universidad, financiando sus grupos y proyectos de investigación, al grado de no permitir publicaciones científicas emitidas por universidades, institutos de investigación e investigadores con los que existiera algún compromiso formal, sin antes ser rigurosamente estudiadas por peritos en propiedad intelectual, por si hubiera algo con el más mínimo valor tecnológico, actual o potencial susceptible de ser patentado.¹³ Pues hoy ya se habla de invenciones biotecnológicas, que se aceptan principalmente en los países desarrollados y así, como se muestra en el cuadro IV,¹⁴ se ha dado una evolución del patentamiento en áreas biológicas, siendo un incentivo para alentar las innovaciones y descubrimientos en este rubro.

Todo esto se refleja en situaciones muy dinámicas y ejemplos de ello son estos dos sucesos : La empresa Genetech, estableció un record en la bolsa de valores de Wall Street, en 1980, pues

CUADRO IV.-**Evolución del patentamiento en áreas biológicas**

1883	Convención de París para la Protección de la Propiedad Industrial	Se consideró dentro del término de propiedad industrial a los productos agrícolas (vinos, granos, frutas), el ganado vacuno y los productos minerales (agua mineral).
1922	Oficina de Patentes de Alemania	Se hace patentable el proceso para producir medicamentos preventivos.
1930	Estados Unidos	Se promulga la Ley de Patentes (Townsend-Purnell Act) que permite otorgar patentes para nuevas variedades de plantas que se reproduzcan por vía asexual.
1932	Estados Unidos. Tercer Circuito.	Se permite el patentamiento del proceso de fermentación para la obtención de butanol.
1934	Londres. Asociación Internacional para la Protección de Propiedad Industrial (AIPPI).	Se amplía el concepto de "propiedad industrial", para incluir las industrias agrícola y extractiva, y todos los productos manufacturados y naturales (vino, tabaco, fruta, minerales, cerveza, flores y harina).
1934	Oficina de Patentes de Alemania	Se aprueba la patentabilidad de los procesos de mutación en la elaboración de vegetales.
1941	Estados Unidos	Se inicia la producción industrial de penicilina.
1948-1950	Corte de Italia	Se declaraban patentables las nuevas variedades de plantas que lleven a un resultado industrial.
1961	París. Convención Internacional para la Protección de Obtenciones Vegetales (UPOV)	Se firma el convenio para la obtención de nuevas variedades vegetales (plantas, semillas y productos derivados). Países firmantes: Bélgica, Dinamarca, Francia, la RFA, los Países Bajos, Italia y el Reino Unido. En 1968 se adhieren Dinamarca, Francia, Italia y Suiza.
1963	Convenio de Estrasburgo	Los estados contratantes se obligan a prever la concesión de patentes para microorganismos.
1968	UPOV	Entra en vigor.
1970	Washington. Tratado de Cooperación en Materia de Patentes	Se establece la exigencia de depositar los microorganismos que se desea patentar en instancias autorizadas, como complemento o sustitución de la descripción de la patente.
1977	Tratado de Budapest	Se reconoce un depósito único de microorganismos responsable de los gobiernos de los países donde se patenten éstos.
1980	Estados Unidos. Tribunal Supremo	Se autoriza el patentamiento de los microorganismos con plásmidos múltiples, que generan energía compatible de degradación y preparación de los mismos (microorganismos modificados genéticamente). Caso Chakrabany.
1985	Estados Unidos. Oficina de Patentes	Patentabilidad de materia viva. Cultivos de tejidos de maíz. Caso Hibberd.
1988	Estados Unidos. Oficina de Patentes	Se patenta el primer animal modificado por el hombre, el ratón de Harvard.

Fuentes: Alberto Bercovitz, Mesa Redonda de Alto Nivel sobre Temas de Propiedad Intelectual de Interés Especial en América Latina. Protección de las Inventiones en el Campo de la Biotecnología, OMPI, 1986. Bent A. Stephen, Schawaab, Conlin y Jeffery, *Intellectual Property Rights in Biotechnology Worldwide*, Stockon Press, Nueva York, 1987.

incrementó tan solo en 20 minutos el valor de sus acciones, que pasó de 35 a 89 dolares. Y el Ministerio de Comercio Internacional e Industrial del Japón declaró a 1981 como el año de la Biotecnología.

Actualmente diversas fuentes estiman en el ramo biotecnológico unas 400 empresas entre pequeñas o medianas y cerca de 80 corporaciones, en su mayoría de los sectores farmacéuticos, químico y petrolero.¹⁵

Los progresos en materia de microelectrónica, nuevos materiales, robótica y otras ciencias de apoyo a la biotecnología, provocan una clara competencia entre Estados Unidos, Europa y Japón, sin embargo el desarrollo industrial biotecnológico se ha concentrado en Japón y Estados Unidos, y no se ha debido únicamente a la producción y aplicación de las nuevas ideas, sino también a la distribución de capital y del financiamiento público o privado.

Mientras en los países de Europa Occidental no se ha progresado tanto como en estos dos países, porque sus empresas no se han comprometido con impetu en los nuevos desarrollos biotecnológicos, pues el sector industrial europeo es más complejo, y por lo tanto menos flexible y dinámico, aun cuando se han creado varias empresas importantes y de excelente reputación, como son Biogen, Transgene y Celltech.¹⁶

En 1978, el gobierno federal de los Estados Unidos ya había fijado objetivos para el desarrollo de la investigación básica y apoyo a los institutos científicos y universidades con investigaciones biotecnológicas, mientras las empresas americanas deseaban la colaboración de las mismas, pues querían crear sociedades e inversiones que les permitieran ir incursionando en el ámbito biotecnológico; esta colaboración ha ido en aumento y hay un avance interesante en biología molecular, enzimología, estudio de bacterias, fijación de nitrógeno, etc., tal como se muestra en el Cuadro V.¹⁷

Y por otro lado las firmas biotecnológicas atraían nuevos financiamientos para formar corporaciones y fortalecer su crecimiento. Tres sociedades obtuvieron resultados impresionantes desde el punto de vista de logros biotecnológicos, a partir de la ingeniería genética, y una rápida expansión económica: CETUS (1971), GENENTECH (1976), GENEX (1979).

Estas empresas pioneras con sus propios proyectos de investigación y comercialización, atrajeron consorcios nacionales e internacionales que les ofrecieron apoyo financiero, equipos de ventas, redes de comercialización, etc., con el fin de que les cedieran derechos sobre los resultados. Por ejemplo tenemos el caso de Genentech que negoció la producción y comercialización de diversos productos con empresas de Estados Unidos, Japón y Europa. Esto se puede observar en el Cuadro VI.¹⁸

CUADRO V

COLABORACION ENTRE UNIVERSIDADES Y EMPRESAS
EN ESTADOS UNIDOS.

EMPRESA	UNIVERSIDAD	OBJETIVO
Allied Chemical	California (Davis)	Enzimología
Corning Glass, Eastman Kodak y Union Carbide	Cornell	Creación de un instituto de investigación en biotecnología.
Dupont	California Institute of Technology	Interferón
	Harvard	Biología molecular
	Maryland	Interferón
Engenics	Stanford	Crear una sociedad Biotecnológica
FMG	Harvard	Crear una sociedad Biotecnológica
Hybritech	Johns Hopkins	Fijación de nitrógeno
Monsanto	Rockefeller Washington	Fijación de nitrógeno Anticuerpos radioactivos, microbiología
Neogen	Michigan State	Crear una sociedad Biotecnológica
Petrogen	Illinois	Crear una sociedad Biotecnológica
Phillips	MIT	Bacterias para extracción de petróleo

Fuente: Véase Wanderley Ancaes y José E. Cassiolato, Biotecnología. Seus impactos no setor industrial, CNPQ, Brasília, 1985, p. 102.

CUADRO VI

ACUERDOS DE PRODUCCION Y COMERCIALIZACION
DE LA EMPRESA GENENTECH.

PRODUCTO	EMPRESA	OBJETIVO DEL ACUERDO
INSULINA HUMANA	ELY LILLY	PRODUCCION Y COMERCIALIZACION EN ESCALA MUNDIAL
HORMONA DE CRECIMIENTO HUMANO	KABI	PRODUCCION Y COMERCIALIZACION EN ESTADOS UNIDOS
INTERFERONES LEUCOCITARIOS	HOFFMAN-LA ROCHE	COMERCIALIZACION MUNDIAL Y DE-RECHO PARCIAL DE PRODUCCION
INTERFERON GAMMA	DALLCHI SEI-YAKU TORAY INDUSTRIES, BOEHRINGER INGELHEIM	PRODUCCION Y COMERCIALIZACION EN JAPON Y ASIA; COMERCIALIZACION EN EUROPA, AFRICA Y AMERICA DEL SUR
HORMONAS DE CRECIMIENTO (BOVINOS Y PORCINOS)	MONSANTO	COMERCIALIZACION MUNDIAL
VACUNA CONTRA LA FIEBRE AFTOSA	IMC DERECHOS	ADQUISICION EN 1988 DE LOS SOBRES DE LA VACUNA
ACTIVADOR PLESMINOGENO DE TEJIDO	MITSUBISHI CHEMICALS KYOVA KAKKO	COMERCIALIZACION EN JAPON Y SUDESTE ASIATICO
SERUM DE ALBUMINA HUMANA	MITSUBISHI CHEMICALS	COMERCIALIZACION EN JAPON

FUENTE: Biofutur, julio-agosto de 1983.

CUADRO VII

RESULTADOS DE LAS EMPRESAS BIOTECNOLÓGICAS MÁS GRANDES DE ESTADOS UNIDOS AL 31 DE DICIEMBRE DE 1987.

(MILLONES DE DOLARES).

EMPRESA	INGRESOS	GANANCIA NETA
GENENTECH	218.9	42.2
AMGEN	41.6	1.5
CETUS	43.9	-9.2
CENTOCOR	51.6	8.2
APPLIED BIOSYSTEMS	107.7	12.0
GENETICS INSTITUTE	19.6 ^a	-10.4 ^a
DIAGNOSTIC PRODUCTS	36.9	9.3
LIFE TECHNOLOGIES	120.9	11.1
IMMUNOMEDICS	3.6	-1.1
NOVA PHARMACEUTICAL	5.2 ^b	-9.4 ^b
CHIRON	17.4 ^c	-9.7 ^c
IMREG	0.0	-3.2
BIOGEN	8.6	-22.6
XOMA	5.8	-12.2
MOLECULAR BIOSYSTEMS	4.0	1.2

a. Al 30 de Noviembre de 1987.

b. Al 30 de Septiembre de 1987.

c. Al 30 de Enero de 1988.

FUENTE: "The Genetic Alternative", en The Economist, 30 de Abril de 1988. pp 4.

En el cuadro VII¹⁰ se muestran estados generales de resultados donde se observa el claro liderazgo de Genetech (1987) entre la empresas biotecnológicas de Estados Unidos.

Asimismo, y en forma paradójica, se enlistan empresas tales como Cetus, que a pesar de su reconocimiento económico a nivel mundial, presentan ganancias netas negativas, es decir, pérdidas. Esto no se puede interpretar simplemente como escasa o nula rentabilidad, pues se debe tener en cuenta que los periodos de maduración de los proyectos biotecnológicos son largos y que las ganancias que les corresponden tampoco se obtienen de inmediato.

El panorama aquí presentado pretende reflejar el impulso definitivo que se ha dado a la biotecnología en los países desarrollados. No solo en el ámbito científico sino también el industrial, desde sus inicios hasta su fase actual de desarrollo. Con estos elementos se puede deducir la existencia de una innegable " carrera biotecnológica " entre las naciones con mayores grados de desarrollo económico, en la cual las condiciones de competencia imperantes muestran una situación poco alagueña para los países en vías de desarrollo.

3.2 BIOTECNOLOGIA EN MEXICO

En México durante los últimos 15 años, la biotecnología ha causado una revolución en los medios científicos, social y económico. Esto se debe esencialmente a tres factores: el ilimitado potencial que existe en la vinculación de la industrialización biotecnológica y los beneficios económicos derivados de ésta; el desarrollo de las técnicas de ingeniería genética, la fusión celular y el cultivo de tejidos (vegetales o animales) y sus posibles aplicaciones. Y, tal vez el factor más crucial, el empleo de recursos renovables como principales materias primas.²⁰

México cuenta con una extensa variedad de recursos naturales que ofrecen perspectivas económicas y de producción muy amplias, siempre que se propicie un eficiente y competitivo desarrollo en la prestación de bienes y servicios, por lo tanto, las biotecnologías poseen un gran horizonte de alternativas aprovechables.

Sin embargo, el atraso científico y tecnológico nacional, comparado con el de otros países, es notable. Pero todavía es tiempo de fincar las bases para lograr una autodeterminación tecnológica en el ámbito biotecnológico, si se formula una estrategia para el desarrollo científico basado en el conocimiento preciso de los objetivos comerciales y políticos que se desean alcanzar.

De esto resultaría generar tecnologías propias y adecuadas para las necesidades del país, así como poseer la capacidad para seleccionar, adaptar, mejorar y negociar las tecnologías importadas cuando estas sean las soluciones más convenientes.

Actualmente, la biotecnología en México es un conjunto heterogéneo y disperso de actividades en investigación y desarrollo, así como industriales y de promoción, las cuales se realizan en muy diferentes niveles de complejidad científica y tecnológica.²¹

El desarrollo de la biotecnología ha seguido los patrones de los países que la generan y la explotan, es decir, los países subdesarrollados son esencialmente importadores de tecnologías y productos, y dependen marcadamente de los países industrializados, líderes en el campo.

Los países industrializados han reconocido que las limitaciones principales de la biotecnología no son en su totalidad de carácter técnico, sino que también se dan por la carencia de una infraestructura adecuada que permita apoyar y asegurar un desarrollo continuado.

Se ha detectado también, la necesidad de establecer nuevos vínculos de colaboración entre universidades y el sector productivo, ya que las aplicaciones tecnológicas de los conocimientos fundamentales se hacen en los laboratorios de investigación y desarrollo de las empresas, que están hechos para convertir conocimiento e ideas en productos vendibles.

CUADRO VIII

PRODUCCION NACIONAL DE GRANOS Y AZUCAR^m

CONCEPTO	1989	1990	VARIACION %
PRODUCCION DE BASICOS			
Total de cosecha ¹ (Toneladas)	5,623,720	7,623,017	35.6
Maíz	2,879,352	4,021,007	38.9
Frijol	248,807	767,620	211
Trigo	100,175	176,852	76.5
Arroz	138,266	165,670	19.8
Sorgo	1,343,730	2,010,890	49.6
Soya	899,548	442,675	(50.8)
Ajonjolí	12,591	37,558	199.2
Cártamo	3,291	745	(77.4)
PRODUCCION DE AZUCAR			
Avance de Zafra ²	3,471,763	3,173,679	(8.6)

Fuente: Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos.

^m Cifras acumuladas al mes de noviembre

¹ Avance real de la cosechas de los ciclos Primavera-Verano

² Cifras acumuladas al cierre de las zafras.

Analizando los límites y factores que afectan el desarrollo de la biotecnología actual en nuestro país, encontramos.

I) Disponibilidad de materias primas.

La agricultura mexicana es una gran productora de granos cereales y leguminosas, así como de fibras derivadas de pajas y rastrojos, etc. Otra gran fuente de materia prima lo constituye la industria azucarera al generar una enorme cantidad de toneladas de bagazo (base seco). Esto se puede observar en el cuadro VIII.²² Todos ellos utilizables para la generación de sustancias biotecnológicas.

En la industria petrolera, la producción hasta el 31 de diciembre de 1989 fue de 1,258 millones de barriles de hidrocarburos líquidos totales y 1,303,673 millones de pies cúbicos de gas natural²³; lo que puede dar un fuerte impulso a la industria biotecnológica, dado que es considerada como la fuente más amplia de materia prima para la producción de proteína unicelular a nivel industrial (a partir de metanol obtenido de la oxidación del gas metano).

En algunas zonas desérticas y semidesérticas se han creado agaves de interés industrial, como son el sisal, henequén y el agave productor de tequila y de pulque. También se han estudiado plantas como el guayule, jojoba, palma china, y otras que sirven como fuentes alternativas para la producción de esteroides.

II) Fermentaciones Tradicionales.

De los estudios realizados sobre la fermentación se han obtenido algunas cepas de mohos, levaduras y bacterias que generan rendimientos atractivos de proteínas, aminoácidos y gomas.

Los cultivos mixtos de maíz fermentado o pozol ha permitido descubrir una fermentación que fija nitrógeno atmosférico en cantidades apreciables y que enriquece la proteína del maíz con aminoácidos esenciales. En la actualidad ya se encuentran en etapa de desarrollo de proceso diversas cepas de moho derivados del pozol, como candidatos para la fermentación sólida de harinas de yuca y plátano. Además se ofrece un campo fértil para el aislamiento de cepas microbianas de interés industrial, incluyendo la Symononas Linderiv, que es una bacteria productora de alcohol que fue aislada del pulque.

III) Recursos Humanos e Infraestructura.

La biotecnología por ser un área interdisciplinaria, requiere de recursos humanos con conocimientos en microbiología, bioquímica, biología molecular e ingeniería genética, ingeniería química y bioquímica, así como de administración de producción y tecnología. Esto hace que no siempre se pueda contar con el personal calificado para el desarrollo de proyectos de investigación y/o industrialización, así como con el buen manejo y desarrollo de los procesos industriales que actualmente operan.

La educación a nivel profesional o posgrado en estas áreas deja mucho que desear debido a que no existe el personal con el criterio especializado,²⁴ de calidad para dar el impulso definitivo a la biotecnología, por lo que se prefieren los estudios en el extranjero cuando existe interés por capacitarse.

Además la formación de recursos humanos esta orientada fundamentalmente a servir a las industrias existentes en el campo alimentario (cervecera, vitivinícola, derivados lácteos, levadura de panificación, etc.) y farmacéutico principalmente.

En México existen instituciones donde se imparten estudios a nivel profesional y de posgrado. Pues existen alrededor de 20 licenciaturas (ing. químico, ing. bioquímicos, microbiólogos, químicos farmacobiólogos, etc.), menos de 10 programas de maestría y un doctorado en biotecnología.²⁵ En el cuadro IX,²⁶ se muestran las instituciones que se localizan en toda la República Mexicana con programas de posgrado en biotecnología.

También contamos con centros de investigación y desarrollo de biotecnología, que pueden servir estratégicamente como base para la integración de los esfuerzos realizados por el gobierno, centros de enseñanza, investigación e industria. Y al menos en cinco instituciones se realiza investigación básica de muy alto nivel, que es la base del desarrollo biotecnológico, así como investigación de nivel planta piloto, para el apoyo y realización de los procesos industriales.

Estas instituciones son parte de nuestra infraestructura:

"Cinvestav-Zacatenco-IPN (Departamento de Genética, Biología Molecular y Biotecnología y Bioingeniería): Realizan investigación en las áreas de ingeniería genética asociada al área de salud y desarrollo de procesos a nivel planta piloto. Se estima que tienen una inversión de más de 1500 millones de pesos.

Cinvestav-Irapuato-IPN (Instalaciones inauguradas en 1985 con más de 8000 metros cuadrados): Realiza investigación en el área de la biología vegetal moderna con facilidades de invernaderos. Se estima que tiene una inversión de más de 1000 millones de pesos.

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas-IPN: Fue el centro generador de la biotecnología desde hace más de treinta años y sus principales áreas de investigación son en alimentos y salud y cuenta con una planta piloto. Se estima su inversión en unos 800 millones de pesos.

Instituto de Investigaciones Biomédicas-UNAM: Esta institución tiene departamentos de biotecnología, Inmunología, Biología Molecular y Genética de muy alto nivel. Su principal interés radica en el sector salud y alimentos y cuenta con una planta piloto. Se estima su inversión en casi 1500 millones de pesos.

Centro de Investigación sobre Ingeniería Genética y Biotecnología-UNAM : Institución nueva ubicada en Cuernavaca, Mor. Tiene 5000 metros cuadrados y sus áreas prioritarias son en salud y alimentos. Se estima una inversión de casi 1000 millones de pesos.

Otros grupos de investigación que tienen la infraestructura y personal para realizar desarrollos en biotecnología pero que no es ésta su única área de investigación son:

Además de estas instituciones existen otras que trabajan en investigación relacionada con la biotecnología que convendría inducir hacia la aplicación práctica de sus resultados para incentivar el desarrollo industrial nacional. Estas son :

Centro de Investigación sobre Fijación del Nitrógeno-UNAM: Centro de alta calidad científica con magnificas instalaciones ubicado en Cuernavaca ,Mor. Tiene una inversión estimada de 1500 millones de pesos.

INIREB: Conjunto de centros ubica en el sureste con sede en Xalapa. Ver. Estudian la producción de biogas. No se tienen datos sobre inversión.

IIE: Centro ubicado en cuernavaca. Mor. Estudia la producción de biogas. No tiene datos sobre inversión estimada.

CIATEJ: Centro ubicado en Guadalajara, Jal. Estudia la producción de enzimas, aminoácidos, cultivo de tejidos y reactivos de diagnóstico. No se tienen datos sobre la inversión estimada.

INIMT: Centro ubicadoado en México D.F. Estudia la producción de bebidas alcohólicas. No se tienen datos sobre la inversión estimada.

CICY: Centro ubicado en Yucatán. Estudia la producción de insumos biotecnológicos y cultivo de tejidos. No se tienen datos sobre la inversión estimada.

Universidad Autónoma de Chapingo y Colegio de Posgraduados: Varios grupos trabajando en cultivo de tejidos y biología vegetal. No se tienen datos sobre la inversión estimada.

Es evidente que la infraestructura es importante aunque no suficiente y en lo referente a personal es necesario incrementarlo por lo menos en un 100% al corto plazo. "27

Facultad de Química-UNAM : Tiene equipo de laboratorio y planta piloto para procesos químicos de la que algunos equipos se usan en proyectos biotecnológicos y sus áreas de interés son alimentos, enzimas y tratamiento biológico y fisicoquímico de aguas y residuos sólidos. Se estima que tiene una inversión de aproximadamente 500 millones de pesos.

UAN-Iztapalapa (División de Ciencias Biológicas y de la Salud): Sus áreas de interés es la producción de alimentos para ganado aprovechando esquilmos agropecuarios. Cuenta con planta piloto y tiene una inversión estimada de 500 millones de pesos.

IMP: Tiene instalaciones excelentes a nivel de laboratorio y de planta piloto para procesos biotecnológicos y tratamiento biológico de aguas residuales con una inversión estimada de casi 500 millones de pesos.

LANFI: Cuenta con instalaciones y equipos modernos para procesos biotecnológicos, tanto a nivel laboratorio como piloto. No tiene áreas específicas de interés y cuenta con aproximadamente 400 millones de pesos de inversión estimada.

Instituto Tecnológico de Durango: Instalaciones magníficas para fermentaciones a nivel laboratorio como piloto y para alimentos. No tiene áreas específicas de interés y cuenta con aproximadamente 400 millones de pesos de inversión estimada.

Instituto Tecnológico de Veracruz: Instalaciones de nivel piloto de buena calidad y sus áreas de interés son procesos de fermentación y alimentos. Tiene una inversión estimada de 400 millones de pesos.

Instituto Tecnológico de Mérida: Instalaciones de una planta piloto y su área de interés es el uso de residuos celulósicos principalmente del henequén. Tiene una inversión estimada de 400 millones de pesos.

CUADRO IX

MEXICO . INSTITUCIONES CON PROGRAMAS DE POSGRADO EN BIOTECNOLOGIA

INSTITUCION	PROGRAMA	GRADO ACADÉMICO ¹
CENTRO DE INVESTIGACION Y DE ESTUDIOS AVANZADOS DEL IPN		
DEPARTAMENTO DE BIOTECNOLOGIA Y BIOINGENIERIA. D.F.	BIOTECNOLOGIA, BIOINGENIERIA	MC, DC
UNIDAD IZAPALCO	BIOTECNOLOGIA DE PLANTAS	MC, DC
CENTRO DE INVESTIGACION SOBRE INGENIERIA GENETICA Y BIOTECNOLOGICA. UNAM, CUERNAVACA.	BIOTECNOLOGIA	E, MC, DC
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMEDICAS, UNAM, D.F.	BIOTECNOLOGIA	E, MC, DC
INSTITUTO TECNOLÓGICO DE MERIDA	BIOTECNOLOGIA	MC
INSTITUTO TECNOLÓGICO DE VERACRUZ	BIOTECNOLOGIA, BIOINGENIERIA	MC
UNIVERSIDAD DE SONORA	BIOTECNOLOGIA	E
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA, IXTAPALAPA, D.F.	BIOTECNOLOGIA	MC

1. E = ESPECIALIZACION; MC = MAESTRIA EN CIENCIA; DC = DOCTORADO EN CIENCIAS.

V) Recursos Económicos

La limitante más fuerte y marcada es la falta de financiamiento y disponibilidad de recursos para la investigación biotecnológica y el desarrollo de sus proyectos, que necesariamente deben incrementarse en un futuro cercano, apoyando el horizonte de aplicación de los procesos biotecnológicos.

En el país se tienen tres posibles fuentes de financiamiento para el desarrollo tecnológico:

1.- Los recursos destinados por el gobierno federal, dentro de los cuales se encuentran los créditos otorgados por el CONACYT.

2.- Los recursos destinados por el sector productivo (iniciativa privada).

3.- Los fondos de fomento y recursos destinados por organismos internacionales (ONU, UNIDO, etc.) para desarrollo en centros nacionales de investigación.

Sin embargo, en tanto el gobierno y la iniciativa privada, no se decidan a destinar mayores recursos económicos a las nuevas tecnologías, el desarrollo en este ámbito científico y tecnológico continuará siendo incipiente respecto a los países desarrollados. La industria biotecnológica actual del país, que se muestra en el cuadro X²⁸, además de destinar pocos recursos económicos, no cuenta con laboratorios propios de investigación y desarrollo, ni muestra mucho interés en ello.

CUADRO X

INDUSTRIA BIOTECNOLÓGICA MEXICANA SEGUN PRODUCTO

PRODUCTOS	EMPRESAS
Cerveza	Cervecería Modelo Cervecería Cuahutemoc Cervecería Moctezuma Cervecería Yucateca
Vino y Brandie	68 empresas
Derivados y Lácteos	431 empresas
Levadura para Panificación	Acidos Orgánicos S.A. Industria Mexicana de Alimentos Fleischman
Alcohol Etilico	Asociación Nacional de Productores de Alcohol
Acido Acético	Compañía Beneficiadora del Coyoil
Antibióticos	Fermi Orsabe Cyanamid de México Pfizer Centro Industrial Bioquímico Upjohn Abbot Laboratorios de México Sinbiotik, Beneficiadora e Industrializadora
Enzimas	Enmex Velfer Pfizer
Aminoácidos	Fermentaciones Mexicanas
Acidos Orgánicos	Química Americana
Biofertilizantes	Pfizer Nitragin Diamond Shamrock Pagador Química Lucava

REFERENCIAS DEL CAPITULO III

11. Moore, Franklin., Administración de la Producción, Ed. Diana, México, 1982, pp. 315.
12. Quintero, Rodolfo R., " Situación Internacional de la Biotecnología: Presente y Futuro" , en Quintero (compilador), Prospección de la Biotecnología en México, CONACYT-Fundación J. Barros Sierra, México, 1985. pp.479
13. Holdstein, Daniel J. "Biotecnología, Universidad y Política". Ed. Siglo Veintiuno Editores, México, 1989, pp. 103.
14. Solleiro, Jose Luis., et. al., "Patentes de la Biotecnología Amenazas y Opciones para America Latina" en Comercio Exterior, vol.40, núm. 12, México, Diciembre de 1990. pp. 1163.
15. Freudenheim, Milt., "The Global Biotechnology Race", en The New York Times, U.S.A., 13 de Julio de 1988.
16. Quintero Ramirez, Rodolfo., op. cit., pp. 479.
17. Correa, Carlos Maria., op. cit., pp.993
18. Ibid., pp. 991
19. Ibid., pp. 990
20. Instituto de Investigaciones Biomédicas. Curso Avanzado de Biotecnología del 29 de Octubre al 2 de Noviembre, UNAM, México. 1979. pp.50.

21. Quintero, Rodolfo R., " Prospectiva de la Biotecnología en México", en Quintero (compilador), Prospectiva de Biotecnología en México, CONACYT-Fundación J. Barros Sierra, México, 1985. pp.468
22. INEGI-CONAL, Boletín de Información Oportunadel Sector Alimentario, núm. 61., Enero, 1991, México. Resumen capitular.
23. ANIQ, "La Industria de la Refinación", en Anuario Estadístico de la Industria Química Mexicana, ANIQ, México, 1990. pp.42
24. Sanchez Ruiz, Sergio Alberto., " El Desarrollo Biotecnológico en México" en Prospectiva de la Biotecnología en México, CONACYT-Fundación Barros Sierra, México, 1985. pp.134
25. Duran B., Carmen., "Ingeniería Química en el Desarrollo de la biotecnología" en Ingeniería Química, año XXXI, vol. 13 (1), Enero-Febrero, México, 1990, pp. 42.
26. Paredes Lopez, Octavio., op. cit., pp 1151.
27. Duran B., Carmen. op. cit., pp. 43-44
28. Quintero, Rodolfo R., op. cit., pp. 468

CAPITULO IV

LA BIOTECNOLOGIA

EL INGENIERO

QUIMICO

Y LAS

OPERACIONES

UNITARIAS

LA BIOTECNOLOGIA, EL INGENIERO QUIMICO Y LAS OPERACIONES UNITARIAS

El desconocimiento de la relación tan estrecha, como existe entre la biotecnología, las operaciones unitarias y el ingeniero químico, limita la buena y oportuna canalización de recursos (principalmente económicos, políticos y de materias primas), para aprovecharlos completa y eficientemente. Por tal motivo nace el deseo de hacer una invitación a formar parte de esta interacción.

La biotecnología es el arte de realizar cambios con seres vivos o utilizarlos para mejorar, modificar, producir o generar productos por medio de procesos industriales.²⁹ El arte desarrollado en la biotecnología es una responsabilidad compartida de todos los recursos humanos involucrados: biólogos, bioquímicos, químicos, ingenieros químicos, ingenieros genéticos, ingenieros industriales, ingenieros en informática, economistas, etc.. Sin embargo el ingeniero químico es uno de los más afortunados en poseer los conocimientos técnicos y preparación profesional para aplicar su arte e ingenio.

"Es importante mencionar que la mayor parte de los biotecnólogos del país y del resto del mundo tuvieron como formación básica la del ingeniero químico. Esto no es casual, se debe a la formación multidisciplinaria de la ingeniería química a la que solamente le falta complementar su gama de conocimientos con las bases de la bioquímica y la microbiología para poder aplicar los fenómenos de transporte y las operaciones unitarias al manejo de materiales biológicos"³⁰

El ingeniero químico es una pieza clave y estratégica dentro del desarrollo actual y del futuro biotecnológico, porque existen uniones sólidas entre ellos, para formar una cadena integrada por la autorealización del ingeniero químico en su ámbito profesional, la obtención de procesos biotecnológicos definidos, eficientes y rentables, por los beneficios a nuestras sociedades y medio ambiente, que obviamente agradan al ingeniero químico por ser parte de la sociedad y de la naturaleza.

La unión real y próspera entre la biotecnología y el ingeniero químico es la incorporación de los procesos de manufactura y obtención de productos biotecnológicos por este último a el ámbito industrial, adaptando los desarrollos científicos y tecnológicos generados por los sectores de investigación y gestión tecnológica. De manera más particular, el ingeniero químico, presenta una actividad casi exclusiva en las fases del proceso que se refieren a la fermentación, separación y purificación de productos, así como el tratamiento de efluentes y emisiones.

Para lograr la vinculación el ingeniero químico, debe contar con el apoyo profesional de ingenieros mecánicos, ingenieros eléctricos, ingenieros civiles, ingenieros industriales, economistas, etc., para poder desarrollar los procesos, pero no debe perderse de vista que es responsable en la toma de decisiones para elegir rutas de biosíntesis, trenes de operaciones unitarias, eficientes sistemas de aprovechamiento de todo tipo de recursos para la elaboración de productos de alta calidad con una baja o nula emisión de contaminantes.

Los conocimientos de cinética, catálisis, flujo de fluidos y calor permiten al ingeniero químico desarrollarse en la operación, diseño y escalamiento de bioreactores, sin embargo la posibilidad de compartir esta responsabilidad con los ingenieros bioquímicos es muy factible, pues ellos poseen conocimientos específicos sobre la química de los seres vivos (bioquímica) y así, de manera conjunta se pueden encargar de los procesos de fermentación.

Por otro lado, los procesos de separación y purificación (*Downstream*) son una serie de trenes o arreglos de operaciones unitarias, las cuales constituyen una de las herramientas más importantes del ingeniero químico, de las que conoce los principios científicos sobre los que se basan, para desarrollar un análisis físico y establecer un modelo que le permita entenderlas y aplicarlas según su criterio profesional. Que han sido un factor de gran importancia en su éxito en los últimos 50 años.²¹

De forma general cualquier proceso se considerará como un conjunto de etapas que implican modificaciones en la composición o ciertos cambios físicos en el material a preparar, procesar, separar o purificar, donde el ingeniero químico debe seleccionar las etapas adecuadas, en el orden preciso, para formularlo y ser capaz de obtener un producto químico, una separación o una purificación. La versatilidad del ingeniero químico se origina en el entrenamiento práctico de la descomposición de procesos complejos hacia las reacciones químicas y/o en etapas físicas individuales, las cuales son llamadas operaciones unitarias.

Las operaciones unitarias únicamente son transformaciones físicas que se realizan sobre la materia y se expresaron por primera vez bajo este principio en 1915 por Arthur D. Little :

*"Cualquier proceso químico, sin importar la escala, puede resolverse en una serie coordinada de lo que puede llamarse "operaciones unitarias", ... El número de estas operaciones unitarias básicas no es muy grande y, relativamente pocas de ellas participan en un proceso particular. La complejidad de la ingeniería química se origina en la variedad de condiciones de temperatura, presión, etc., bajo las cuales deben llevarse a cabo las operaciones unitarias en diferentes procesos, y de las limitaciones en cuanto a materiales de construcción y diseño de aparatos, que son impuestas por el carácter físico y químico de la sustancias reaccionantes."*³²

Las operaciones unitarias comúnmente utilizadas son : la pulverización, el mezclado, el calentamiento, la calcinación, la condensación, la lixiviación, la dilución, la destilación, la disolución, el secado, la destilación, la humidificación, la sedimentación, la agitación, la absorción, la precipitación, la filtración, la cristalización, la centrifugación, la extracción, la cromatografía, etc. Las últimas siete y el rompimiento celular, son las más relevantes y utilizadas a nivel industrial biotecnológico.

Las operaciones unitarias son técnicas para lograr procesos más económicos, pues la ingeniería química en la actualidad es un cuerpo de procedimientos que permiten el fortalecimiento económico

de los países, así el ingeniero químico debe preocuparse, por la responsabilidad que tiene en la toma de decisiones y buscar siempre la más alta rentabilidad de los procesos industriales para la producción de materiales que satisfacen los deseos y las necesidades de la sociedad.

Sin embargo los costos asociados a los procesos de separación y purificación de productos biotecnológicos pueden llegar a representar hasta 70% del precio de venta,³³ lo que permite contrastar la difícil tarea ha desarrollar por parte del ingeniero químico, pues toda la responsabilidad en la inversión inicial, en los costos de producción, operación y mantenimiento serán un reflejo de la buena elección de rutas o etapas para el proceso.

Comentarios sobresalientes de la literatura en este sentido:

"La etapa de recuperación de productos puede ser la más difícil y cara, comparada con la de fermentación. Como un ejemplo, la producción industrial de un antibiótico requirió de una inversión cuatro veces mayor para la recuperación que para los biofermentadores y su equipo auxiliar de proceso. Tanto como 80 % de los costos de operación se atribuyen a la sección de recuperación en las plantas de fermentación para la obtención de ácidos orgánicos y aminoácidos."³⁴

"El proceso de separación y purificación en el área de la biotecnología a veces es referida como la otra mitad del proceso, claro la primera mitad se refiere a la fermentación, aun cuando es alucinante de hablar de dos partes del proceso. La etapa de separación en una planta biotecnológica, puede ser muy extensa, dependiendo del producto y del uso que se le dé, y seguramente involucra más de la mitad de la planta en términos de espacio, capital y costos de operación."³⁵

"La recuperación del producto va incrementando paulatinamente su importancia y, posiblemente, se convierta en un factor dominante sobre todos los costos. Las primeras etapas del proceso de recuperación deben ser manejadas, como una suspensión diluida proveniente del fermentador a un bajo costo por unidad de volumen de la suspensión solo si todo el proceso es económico."³⁶

"El diseño y eficiencia en la operación de los procesos de separación y purificación de los productos de fermentación son un elemento vital para proporcionar los productos requeridos en el uso comercial. Este proceso es el aspecto menos glamoroso de la biotecnología, pero representa la mayor parte sobre todos los costos del proceso, tanto como 40 % del total de los costos de la compra mínima de materiales."³⁷

Uno de los aspectos más críticos de los procesos de fermentación industrial es la recuperación y purificación del producto. En la mayoría de los casos, el producto es solo una pequeña fracción del total del caldo de fermentación, y una recuperación en cantidades comerciales requiere de procedimientos extensivos de purificación. Un número simple de etapas es usado en la recuperación del producto, dependiendo del material original, de la concentración inicial, de la estabilidad biológica del producto y de los niveles requeridos de pureza en el producto terminado."³⁸

Principalmente los altos costos de operación y mantenimiento se deben por repetir la misma operación varias veces o por tener una cantidad de equipos igual al número de ocasiones que se debe repetir la operación.

Además, no debe perderse de vista que el manejo de microorganismos presentan características especiales para obtener un buen resultado, y el equipo utilizado comunmente no el más apropiado, así que se deben utilizar equipos adecuados para algunas de las operaciones unitarias, lo que se refleja en el costo de compra.

También no se debe perder de vista que la recuperación de solventes y el tratamiento de licorés puede representar una buena proporción de los costos.

Todo esto se encuentra en función de las rutas de la operaciones unitarias que se implementen para la obtención de los productos, esto es, que pueden existir varias rutas o solo un par, pero solo se usara la más adecuada a las necesidades de calidad del producto y de recursos económicos con los que se cuenta. Por ejemplo en el Diagrama 3^o se muestran cuatro diferentes rutas de flujo consideradas como básicas para la recuperación de cualquier antibiótico.

Para aprovechar este diagrama observemos la parte correspondiente a la extracción liquido-liquido, pues ahora tomaremos como ejemplo a la penicilina, que es el metabolito de un hongo, el cual junto con otros metabolitos, el moho cede la penicilina del caldo de cultivo como excreción durante su crecimiento y una vez finalizado el crecimiento se procede a su obtención. Al concluir la fermentación se separa la materia sólida y los micelios del caldo de cultivo mediante una

filtración. La penicilina queda en el caldo de cultivo con un pH de 2, es decir en medio ácido debido a su constitución química, pero se encuentra en un estado tal de dilución que es imposible obtenerla directamente, siendo necesario concentrarla varias veces. Esta concentración tiene lugar en la práctica con ayuda de un disolvente orgánico, como por ejemplo, el acetato de butilo, pasando al disolvente por un proceso de extracción a contracorriente. Se evapora el disolvente y finalmente se cristaliza la penicilina.

La mayoría de los productos biotecnológicos de la última generación pertenecen a los llamados "fine chemicals" o químicos finos, que se caracterizan por obtenerse y utilizarse en muy pequeñas cantidades, pero con un alto valor agregado. Esto se observa en la Figura 1.⁴⁰ donde se gráfica la concentración de algunos productos biotecnológicos contra su precio de venta.

Así pues, y de acuerdo con las tendencias actuales de desarrollo social, se puede aseverar que el Ingeniero Químico deberá cumplir con la tarea de abatir los costos relativos a los procesos de separación y purificación de los productos biotecnológicos, con el fin de ampliar definitivamente la propagación social de los beneficios de esta industria mediante el abaratamiento de los productos que podrían tener un consumo generalizado. Así mismo deberá contribuir al uso óptimo de los recursos naturales, cuidadoso siempre de la armonía del medio ambiente.

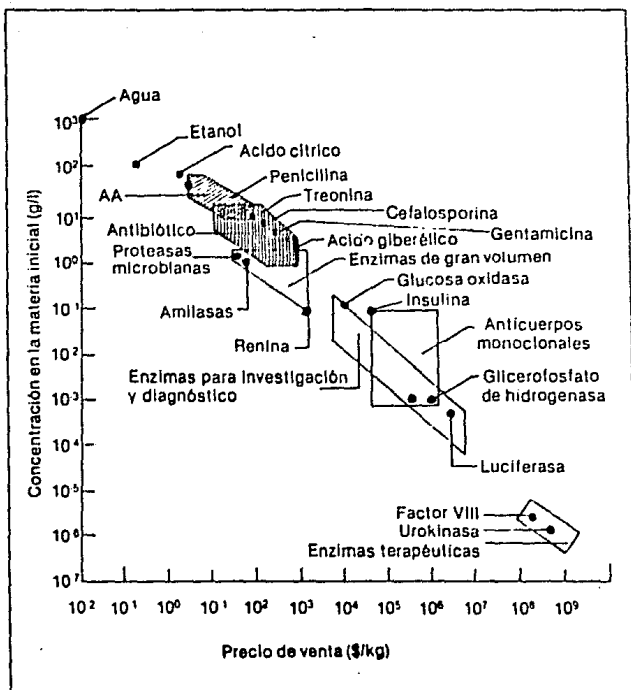


FIG.1) Precios de venta de varios productos de fermentación, en función de su concentración en el material inicial

REFERENCIAS DE CAPITULO IV

29. Duran B., Carmen., op. cit., pp. 39
30. Ibid, pp.44
31. Foust, Alan S., et. al., Principios de Operaciones Unitarias, CECSA, México, 1987. pp. 17-24
32. Valiente, Antonio. y Primo S., Rudi., EL Ingeniero Químico, Que hace?, Ed. Alhambra Mexicana, México, 1985, pp. 35.
33. Galindo Fontanes, Enrique, op. cit., pp.26.
34. Perry, Robert y Green, Don., Perry's Chemical Engineers' Handbook, Sixth Edition, Mc.Graw Hill, Japan, 1984. pp. 27-13
35. Bjurstrom, Ed., cit. op., pp.142
36. Atkinson, Bernard., "Development of Downstream Processing" en J. Chem. Tech. Biotechnol., vol. 32, U.S.A., 1982. pp. 100.
37. Smith, John E., "Biotechnology Principles" en American Society for Microbiology. U.S.A., 1985, pp.283.
38. Cruger, Wuik y Cruger, Annelise., Biotechnology: A Textbook of Industrial Microbiology., Sinaver Associates Inc., U.S.A., 1982, pp.98
39. Beesch, S.C. y Shull, G.M., " Recovery of Fermentations products" en Ind. Eng. Chem., vol.40, pp.1431, U.S.A.
40. Galindo, Fontanes, op. cit., pp.25.

CAPITULO V

OPERACIONES

UNITARIAS

EN

BIOTECNOLOGIA

51 ROMPIMIENTO CELULAR

Todos los productos mencionados se obtienen de los procesos de fermentación se forma intracelular o extracelular, donde los primeros se encuentran dentro o forman parte de los microorganismos o células (que efectúan la biosíntesis) y los últimos se encuentran fuera.⁴¹ Por ejemplo, los productos intracelulares que se obtienen cada vez con mayor frecuencia son los producidos por manipulación genética en los microorganismos , que por las características particulares de este proceso, difícilmente se podría obtener fuera de la célula y por tal motivo se debe expulsar o sacar.⁴²

Así, el rompimiento celular es una de las operaciones unitarias más utilizadas en la biotecnología, debido a la variedad de productos atrapados dentro de los microorganismos que los producen, para ser liberados y formar parte del medio acuoso en el que se encuentran, al romper la pared o membrana celular por medio de métodos mecánicos y químicos. Estos métodos o técnicas se contemplan en el Cuadro XI.⁴³ De estos solo dos de las técnicas mecánicas son utilizadas en escala industrial, el homogenizador y el molino pulverizador, realizando el rompimiento celular por el esfuerzo cortante al que se sujetan la células. El resto de las técnicas tales como el choque osmótico, solubilización por detergentes, rompimiento ultrasónico, etcétera están limitadas al uso del laboratorio por ser costosos e ineficientes para los requerimientos industriales.⁴⁴

5.1.1 HOMOGENIZACION

El equipo para la homogenización fue diseñado inicialmente para la industria alimentaria y posteriormente fue adaptado para utilizarse en el rompimiento celular.⁶⁵

El equipo trabaja a presiones muy altas, por lo que cuenta con una bomba de desplazamiento positivo, encargada de aumentar la presión de la corriente a un nivel de 8000-8000 psig., con la finalidad de crear enormes esfuerzos cortantes en la suspensión a través del equipo y así provocar el rompimiento celular, liberándose el producto deseado.⁶⁶

La velocidad de liberación de estos productos, generalmente corresponde a procesos con velocidades de primer orden. Y la ecuación integrada de velocidad se puede expresar de la siguiente forma:⁶⁷

$$KNP^a = \log (R_m / R_m - R)$$

donde R_m Representa la máxima cantidad de producto liberado.

R La cantidad de producto liberado.

K Constante de velocidad.

N Número de pasos que realiza la suspensión en el homogenizador.

P Presión a la que trabaja el homogenizador.

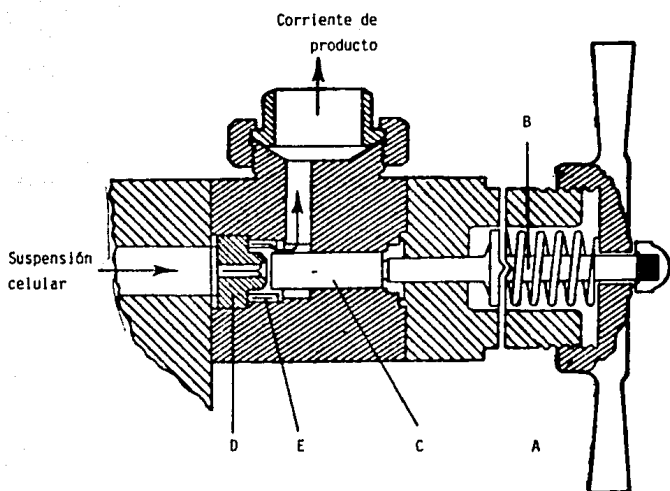
a Exponente de la presión.

El calor generado durante el proceso de homogenización se debe a la compresión adiabática que se lleva a efecto, y puede elevar la temperatura de la corriente hasta en 1.5°C por cada 1000 psig. de operación. La corriente debe ser preenfriada hasta la temperatura de operación después de haber atravesado el homogenizador y normalmente se hace en un rango de 4 a 5°C sobre la suspensión para compensar el efecto de la temperatura.⁴⁸

A menudo se emplea un proceso en el cual se utilizan múltiples pasos en el homogenizador para obtener niveles aceptables de eficiencia en la liberación de productos intracelulares; este proceso de pasos múltiples es poco deseable debido a que las células rotas después del primer paso se descomponen en una gran cantidad de partículas finas que pasan a formar desechos celulares; dichos desechos deben ser separados posteriormente, por lo tanto el proceso de separación se dificulta en un grado mayor, así lo recomendable es realizar el menor número de pasos para alcanzar la eficiencia requerida.⁴⁹ Esto se puede lograr al trabajar con mayores presiones, pero desafortunadamente se reduce también la capacidad del homogenizador.

La homogenización es la técnica de rompimiento celular utilizada más frecuentemente. Si la temperatura es controlada debidamente, no debe presentarse ningún problema durante la operación.⁵⁰

DIAGRAMA 4



HOMOGENIZADOR PARA REALIZAR EL ROMPIMIENTO CELULAR DE LOS MICRO-ORGANISMOS EN SUSPENSION.

A. Ajustador manual B. Eje ajustador de la válvula C. Válvula
D. Asiento de la válvula E. Punto de corte

Sin embargo la homogenización no siempre representa la técnica de mayor eficiencia; en algunos casos los microorganismos llegan a bloquear o atascar las válvulas de entrada, y en otros casos los microorganismos resultan muy resistentes al rompimiento por medio del homogenizador e incurriendo en el error de efectuar la operación en una mayor cantidad de pasos.

Las reglas eurísticas recomiendan usar este proceso para productos obtenidos por medio de levaduras, bacterias, células vegetales y animales.⁵¹

5.12 MOLINO PULVERIZADOR

Este fue diseñado por la industria de las pinturas y ha recibido diferentes nombres, pero en el ámbito de la biotecnología es conocido como *bead mill* o molino pulverizador.⁵² El principio de esta operación consiste en el paso de la suspensión a través de discos colocados sobre una flecha que gira a gran velocidad y produce esfuerzos cortantes muy elevados en la suspensión durante el paso de un disco a otro.⁵³

La forma de la ecuación de velocidad que describe este proceso de rompimiento celular es:⁵⁴

$$K t = \log (R_m / m-R)$$

Esta ecuación es muy parecida a la de homogenización. El tiempo de residencia, t , reemplaza el número de pasos en un homogenizador. La constante de velocidad K , representa la eficiencia del rompimiento celular, en función de la velocidad de agitación, la concentración celular, el diámetro de los discos, el tiempo de residencia y la temperatura.

La eficiencia del rompimiento celular en un molino pulverizador depende de la concentración de las células en la suspensión, debido a el mecanismo que involucra una interacción directa entre los discos y las células.

Este fenómeno de dependencia se ve más acentuado a velocidades bajas de agitación de la flecha, que a velocidades mayores, pues de esta forma es menos importante.

La concentración óptima de la suspensión debe ser investigada mediante procedimientos empíricos, pero en la mayoría de los casos está concentración cae entre el intervalo de 30-60 % de sólidos húmedos en la suspensión celular.

También la eficiencia del rompimiento celular depende de la relación entre el volumen que ocupan todos los discos respecto del volumen total, y se ha encontrado que la relación óptima se encuentra ubicada en el intervalo de 70-90 % , porque los valores fuera de esos límites provocan dificultades reflejadas en la disminución de rompimiento.

El diámetro de los discos es otro factor importante de la eficiencia. Los discos de menor diámetro ofrecen mayor eficiencia que los de gran diámetro, pero con la disminución en su tamaño es más difícil el diseño del equipo. Un diámetro recomendado, es aquel que sea mayor a 0.5 mm y cumpla con las necesidades de eficiencia.⁵⁵

Cabe señalar que el tiempo de residencia en este equipo, varía de acuerdo con los niveles de eficiencia requeridos en el sistema. Sin olvidar, las limitaciones que se presentan al usar tiempos grandes de residencia pues se corre el riesgo de que el producto se descomponga, y debe cuidarse que el calor generado por el equipo sea compensado mediante la chaqueta enfriadora, ubicada alrededor de la cubierta del equipo.

Aun cuando el molino pulverizador ha representado una alternativa más de rompimiento celular, los productos obtenidos por medio de hongos son los recomendados a utilizarlo.⁵⁶

52 FILTRACION

La filtración es una operación que facilita la purificación y el pulimento de productos biotecnológicos, por medio de la remoción de insolubles, posterior a un rompimiento celular, para eliminar los residuos o fragmentos de los microorganismos utilizados (principalmente hongos), subproductos, productos indeseables y materia prima no fermentada. En el caso de productos extracelulares, la única diferencia reside en la eliminación de los microorganismos en lugar de los fragmentos de estos.⁵⁷

La filtración es una separación mecánica de cualquier mezcla formada por fase líquida y sólida, recuperandolas ambas o solo una de ellas (de acuerdo a lo requerido por el proceso), y así clarificar el líquido o el sólido (que puede tener un determinado o variable tamaño de partícula), este último es retenido en un medio filtrante (barrera porosa), por donde fue forzada a través de la mezcla por someterla a la aplicación de una fuerza (de la gravedad, centrifuga, cetrípeta, por vacío o presión). Y así obtener una torta (cantidad acumulada de sólido) y una solución por separado.

La diferencia principal entre los procesos químicos y la procesos biotecnológicos, en cuanto a filtración corresponde, es que la torta siempre se considera incompresible, pero al tener microorganismos presentes, debe necesariamente hacerse consideraciones de compresibilidad de la misma.

La ecuación que representa esta operación esta dada por:

$$(T/V) = K (V/A) + B$$

donde K y B son constantes que son igual a:

$$K = (\mu \alpha w / 2P) \quad \text{y} \quad B = (\mu r / P)$$

asi T = Incremento de tiempo

V = Volumen filtrado

A = Area del medio filtrante

μ = viscosidad del liquido.

α = resistencia especifica de la torta.

w = peso de la torta seca por unidad de volumen

P = Diferencia de presión

r = resistencia del medio filtrante

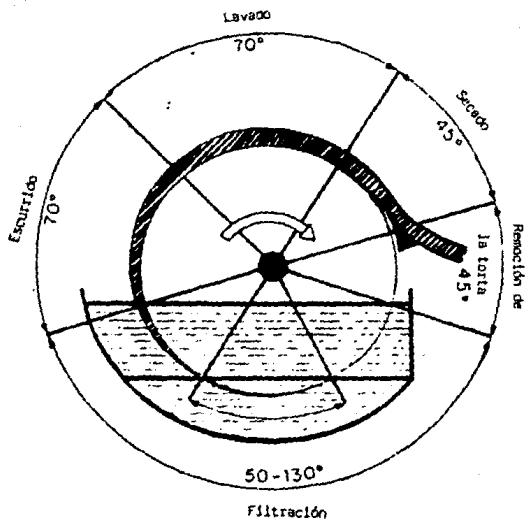
Para estimar los efectos de compresibilidad se debe suponer que la resistencia de la torta esta en función de la diferencia de presiones, de tal forma que α se calcula asi:

$$\alpha = \alpha' (P)^s$$

donde α' esta en función del tamaño y forma de la particula a filtrar y el intervalo de valor para s es $0.1 < s < 0.8$, solo cuando $s = 1$ se debe pretratar la solución a filtrar con un filtro ayuda. Ambos valores se determinan experimentalmente.

En terminos generales hay varios tipos de filtros, pero solamente hay uno que se considera como el único utilizable en los procesos biotecnológicos y además se considera como el "caballito de batalla", este es el filtro rotatorio al vacío.

DIAGRAMA 5



REPRESENTACION ESQUEMATICA DE
FILTRO ROTATORIO DE VACIO

5.3 CENTRIFUGACION

La centrifugación apareció en la biotecnología cuando Gustaf de Laval la utilizó para la separación de la crema a partir de la leche en 1878.⁵⁰ Para 1896 el separador se adaptó en la industria de la fermentación, donde se ha utilizado con gran éxito y se ha perfeccionado con el paso del tiempo.⁶⁰

Se emplean diferentes tipos de centrifugas en la biotecnología, básicamente para la separación sólido-liquido.

Hay cuatro tipos de diseño, las centrifugas de tazón tubular, las centrifugas de cámaras múltiples, las centrifugas de disco y las centrifugas decantadoras continuas (con transportador helicoidal).⁶¹

Estas centrifugas proporcionan descargas continuas o semicontinuas que varían en función de algunas consideraciones tales como el tamaño, la forma y la densidad de la partícula, así como la concentración y la viscosidad de la solución.

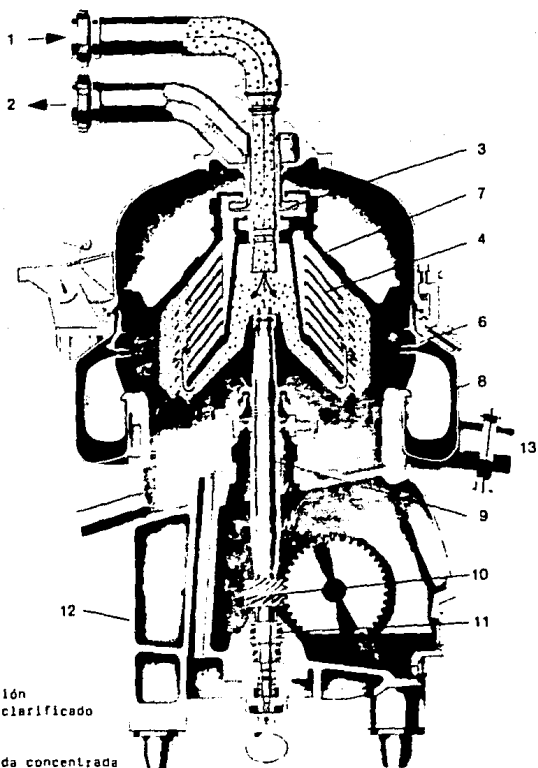
Los separadores centrifugos tiene como principio el que un objeto gire con gran velocidad en torno a un punto central, en una distancia radial constante y sujeto a la acción de una fuerza centrifuga. El objeto cambia constantemente de dirección y, por consiguiente, se acelera incluso cuando la velocidad es constante.

Esta aceleración se debe a la fuerza centrípeta que actúa en dirección del centro de rotación, lo que ocasiona la sedimentación de las partículas más pesadas en el fondo del recipiente que contenga la solución.⁶²

Actualmente, el uso de la centrifugación en la industria biotecnológica es de gran importancia, ya que esta es una operación unitaria fundamental para la separación y purificación de productos biotecnológicos. Es un método efectivo de remoción de insolubles; a menudo más caro que la filtración además de que el producto centrifugado contiene mayor cantidad de líquido que la torta de un filtrado.

La centrifugación se realiza en algunos casos donde la filtración es difícil o imposible, siendo para ellos la mejor operación de separación de insolubles.

DIAGRAMA 6



CENTRIFUGA
DE DISCOS.

1. Alimentación
2. Efluente clarificado
3. Asas
4. Discos
5. Fase sólida concentrada
6. Válvula de descarga
7. Tambor
8. Cámara de depósito
9. Fecha
10. Engrane
11. Bañero
12. Chasis
13. Descarga de sólidos.

5.4 PRECIPITACION DE PROTEINAS

Una de las operaciones más antiguas y de mayor uso es la precipitación de proteínas, para la que se han diseñado una gran variedad y cantidad de métodos, basados en ajustes de temperatura, de fuerzas iónicas, del potencial de hidrógeno (pH) y la de constante dieléctrica. Estos métodos están limitados en su capacidad para realizar la separación completa de una proteína respecto de otra.⁶³

Las proteínas son moléculas complejas que poseen un número de grupos ionizables y componentes hidrofóbicos.

Esta combinación de áreas cargadas y partes hidrofóbicas en la superficie de la proteína puede ser utilizada para manejar las propiedades fisicoquímicas y lograr los cambios en la solución para manejar la solubilidad de las proteínas.

La separación de las proteínas puede lograrse de dos formas, la precipitación negativa y la positiva. La precipitación negativa consiste en precipitar únicamente la proteína que no interesa y dejar en solución la de interés. Mientras que la positiva es precipitar exclusivamente la proteína de interés.⁶⁴

Aun con las limitaciones de estos métodos, una de sus grandes ventajas es la conservación y no desnaturalización de la proteína durante el precipitado. Se consideran principalmente tres métodos a nivel industrial, pero existen diversos métodos que se han desarrollado para una gran variedad de proteínas específicas.

La precipitación con sales, con solventes orgánicos y por el punto isoelectrico son los métodos comúnmente utilizados en la industria.⁶⁵

5.4) RECIPTACION CON SALES

Tiene un enorme uso, y consiste en agregar sales neutras a la solución que contiene la proteína de interés con la finalidad de producir un desajuste entre la la fuerza iónica de la proteína, y así grupos hidrofóbicos producen una interacción entre las proteínas de la solución, provocando aglomerados que precipitan.

Se ha desarrollado empíricamente una fórmula que representa el fenómeno realizado, y se expresa de la sig. forma:⁶⁶

$$\log S = S_0 + K C$$

donde S = Solubilidad de la proteína

S₀ = Solubilidad extrapolada

K = Constante

C = Concentración de la sal.

Los valores de S₀ y K están en función de la naturaleza de la proteína, de la temperatura y el pH de la solución.

Las sales comúnmente usadas para la precipitación son las de fosfatos, citratos, cloruros y sulfatos. Sin embargo, su adecuada selección depende de las pruebas de laboratorio y los costos de operación que se pueden aceptar.

5.42 PRECIPITACION POR SOLVENTES ORGANICOS

Este tipo de precipitación es parte de un gran número de procesos industriales, pues tradicionalmente los solventes orgánicos se consumen en grandes volúmenes a nivel industrial. Sin embargo, para que un solvente orgánico pueda ser usado es necesario que cumpla con las siguientes características: debe ser totalmente miscible con el agua, poseer carácter hidrofílico y no afectar o degradar la naturaleza de la proteína.⁶⁷

La adición de un solvente orgánico en una solución con proteínas reduce el valor de la constante dieléctrica (la solución se hace menos polar) y por lo tanto disminuye el poder de solvatación del agua sobre la proteína, formándose aglomerados que terminan precipitándose.⁶⁸

Se tiene una expresión que se ha desarrollado para expresar el fenómeno.

$$\log S = (K / D^2) + \log S_0$$

- Donde
- S Solubilidad de la proteína
 - S₀ Extrapolación de la solubilidad
 - K Constante (función de cte. dieléctrica)
 - D Constante dieléctrica de la solución

Los principales solventes usados en este método son el metanol, etanol, isopropanol y acetona.

Estos solventes cumplen con los requisitos adecuados de miscibilidad con el agua, no afectan la constitución de la proteína, además actúan como biocidas y su recuperación es relativamente fácil mediante técnicas de destilación. La principal desventaja que presentan es su alta inflamabilidad, por lo que se debe tener un estricto control de seguridad al utilizarlos.

5.4.3 PRECIPITACION ISOELECTRICA

La precipitación isoelectrónica está basada en la manipulación de la interacción molecular para provocar la ausencia de cargas (punto isoelectrónico) en la molécula de la proteína, por medio de un cambio de pH en la solución.⁶⁹ Es decir que a un valor de pH, la proteína, no presenta carga eléctrica en su estructura, y se provoca una aglomeración de proteínas que precipitan.

El punto isoelectrónico de cada proteína es característico, lo que sugiere la posibilidad de separarlas selectivamente, pero se debe manejar con sumo cuidado, ya que un cambio brusco de pH puede ocasionar una alteración irreversible en las proteínas; esta es su principal desventaja.⁷⁰

5.5 CROMATOGRAFIA

La cromatografía es una técnica de alta resolución, usada en procesos que requieren de gran pureza. Actualmente, con las nuevas técnicas del DNA, se crean proteínas que solo se purifican mediante la cromatografía.⁷¹

Existen tres principales tipos de cromatografía : de intercambio iónico, de afinidad y filtración gel.⁷²

5.5.1 CROMATOGRAFIA POR INTERCAMBIO IONICO

La cromatografía por intercambio iónico es la más usada para la purificación. Está fundamentada en la separación biomolecular a partir de la fuerza iónica y pH. Esto se logra con moléculas grandes, como las proteínas, dado que estas poseen cargas positivas y negativas, ocasionadas por los grupos funcionales de que están compuestas, mismos que dan a la proteína características propias, pero la suma de las cargas dan una fuerza iónica neta, la cual es básica en esta operación.⁷³

A través de una columna fluye una corriente que contiene proteínas con carga opuesta a la carga que tiene la resina de intercambio iónico y por tal motivo quedan ligadas, mientras las proteínas que poseen carga neutra o carga igual a la de la resina, saldrán de la columna junto con la corriente.

Posteriormente se cambia la carga de la resina mediante la adición de un eluyente que cambiará el pH paulatinamente hasta eliminar el último residuo que estuviera ligado en la columna. Así se recolectarán las proteínas con cierto orden, para obtener una buena pureza.

Los materiales utilizados como medios cromatográficos pueden ser : dietilamina, grupos carboxilos, cadenas de dextrosa, etc.

La aplicación del eluyente se considera estratégica, pues determina la resolución de esta técnica.

La principal desventaja que presenta es la degradación de los productos por el medio cromatográfico.

5.5.2 AFINIDAD CROMATOGRÁFICA

La afinidad cromatográfica es una de las técnicas más prometedoras. Aun que trabaja de forma similar a la anterior, varía en la fijación de los productos más específicos. Entonces las paredes de la columna contienen un gel ligante de la proteína de interés, exclusivamente.

Se han diseñado una gran variedad de geles para diversos productos, sin embargo el costo de ellos es todavía muy alto.⁷⁴

5.5.3 CROMATOGRAFIA DE FILTRACION GEL

La cromatografía de filtración gel es una técnica que separa moléculas con base en el tamaño. Desde su aparición en los años 50' este método ha recibido una gran cantidad de nombres.

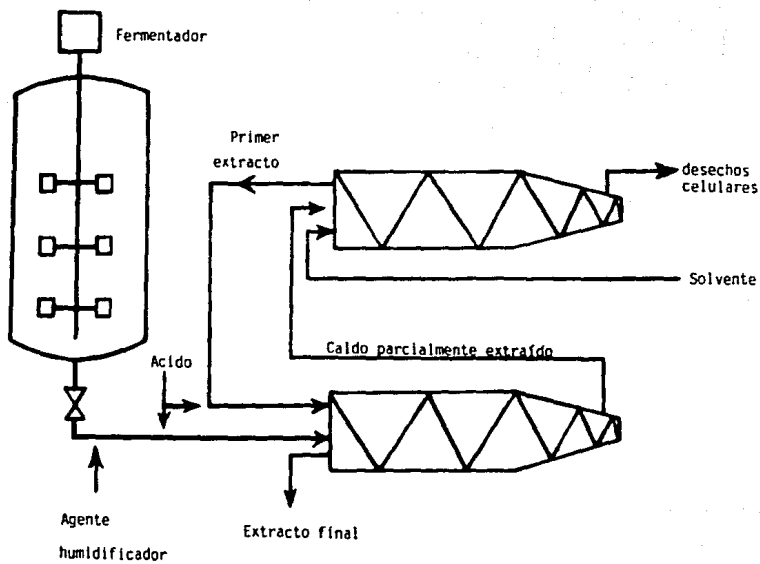
De igual forma que en las anteriores, una corriente fluye sobre un lecho de gel y las moléculas más pequeñas penetrarán el lecho, pero las moléculas mas grandes serán retenidas. Por lo tanto esta técnica se recomienda para soluciones que contengan un par de proteínas.

La desventaja más notable es la preparación del gel, el cual debe ser resistente a las condiciones de operación y materiales que fluirán sobre él.

5.6 EXTRACCIÓN

La extracción pertenece al grupo de operaciones encargadas de la separación de productos. Está basada en la adición de un líquido inmiscible a la solución transportadora del producto deseado, creando un sistema acuoso de dos fases que concentra principalmente el producto en una de ellas. Generalmente se añaden solventes orgánicos a una solución acuosa, pues en el líquido ligero o fase orgánica se concentrará el producto, para permitir eliminar impurezas que existan en la fase acuosa. En la extracción por etapas y los solventes polietilén-glicol, metil - etil - cetona, son los más utilizados para la recuperación de antibióticos.⁷⁶

DIAGRAMA 7



PROCESO DE EXTRACCION POR ETAPAS
PARA LA RECUPERACION DE ANTIBIOTICOS

57 CRISTALIZACION

La cristalización constituye una de las dos operaciones para la purificación de productos (la otra es el secado); es la técnica más vieja y común.

Por medio de esta operación se pretenden eliminar tres impurezas finales, que son : partículas estrechamente ligadas al producto, que debido a su afinidad no se han podido retirar; agentes o partículas colorantes en solución, y eliminación del exceso de líquido en la suspensión (puede ser agua o solvente orgánico), para alcanzar un grado de concentración requerido.⁷⁷

La cristalización es la formación de partículas de tamaño y forma definidos, provenientes de una fase líquida homogénea.

Existen tres factores que han influido para que la cristalización sea una operación muy utilizada. Primero los cristales formados son de excepcional pureza, factor muy importante en los productos biotecnológicos, segundo, los cristales son simétricos y uniformes, permitiendo el paso a la siguiente operación con mayor facilidad; finalmente, la presentación del producto final muestra un aspecto agradable al consumidor.

Cristalizar es sencillo; consiste en el rápido enfriamiento de una solución saturada; acelerar la formación de cristales, se puede inducir su crecimiento al agitar ligeramente o adicionar un cristal ya formado del producto; este último procedimiento se llama siembra de cristales.⁷⁸

5.8 SECADO

El secado como operación final, complementa los arreglos de purificación de productos biotecnológicos. Se encarga de eliminar el exceso de líquido en la suspensión que contenga el producto. El líquido puede ser agua o algún solvente de tipo orgánico

Esta operación puede servir para una gran cantidad de propósitos, por ejemplo, conservar la estabilización de alguna suspensión, la conservación de actividad del producto (como las enzimas en las células bacterianas) y para la recuperación de solventes orgánicos caros.

La principal dificultad consiste en que la mayoría de los productos biotecnológicos son muy sensibles a los efectos térmicos, imponiendo restricciones que normalmente no se tienen.

Para el diseño del equipo de secado es necesario conocer el área de transferencia de calor, la velocidad de evaporación del líquido, la cantidad de líquido a retirar y, lo más importante, el nivel de degradación del producto.^{7P}

REFERENCIAS DEL CAPITULO V

41. Hetherington, P. J., et. al., "Release of protein from Baker's yeast in an industrial homogenizer", Chem. Eng., vol. 49, U.S.A., 1971, pp. 142-148.
42. Atkinson, B. y Mavituna, F., Biochemical Engineering and biotechnology handbook, Nature Press, New York, 1983.
43. Belter, Paul., et. al., Bioprocesses, Downstream Processing John Wiley & Sons, U.S.A., 1988.
44. Schütte, H., et. al., "Recent Studies for Mechanical Disintegrators for the Large Scale Disruption of Microorganisms", en Proc. 4th Eur. Congr. Biotechnology, vol. I, Germany, 1984, pp. 621-628.
45. Bjustorm, Ed., op. cit., pp. 144
46. Lencki, Robert, Separation Processes in Biotechnology, CEIINGEBI (U.N.A.M.), México, Marzo 1990.
47. Ladisch, Michael R., et.al., "Scale-Up of bioprocesses for microbial and biochemical technology" en The impact of chemistry on Biotechnology, ed. American Chemical Society, 1988.
48. Lencki, Robert., op. cit., pp. 28
49. Bjustrom, Ed., op.cit., pp.145.
50. VCH, Biotechnology, A Comprehensive Treatise in 8 Volumes, vol 4, Germany, 1988. pp.727
51. Asenjo, J., et. al., "Development of an expert system for selection an synthesis of protein purification processes" en Journal of Biotechnology, El servier, U.S.A., 1989.

52. Bjuström, Ed., op. cit., pp. 146.
53. Atkinson, B. y Mavituna, F., op. cit., pp. 97
54. Lanki, Robert, op. cit., pp. 26
55. Schütte, K., et. al., "Disintegration of Microorganisms in an industrial Bead Mill" en Enzyme Technology, Ed. R.M. Lafferty, New York, 1983, pp. 115.
56. Schütte, K., et. al., op. cit., pp. 124
57. Belter A. Paul, op. cit., pp. 23
58. Perry, R., op. cit., pp. 19-67
59. Foust, Alan, et. al., op. cit., pp. 622
60. Belter, P., et. al., op. cit., pp. 47
61. VCH, op. cit., pp. 590
62. Perry, R., op. cit., pp. 19-57
63. Bailey, James y Ollis, David, Biochemical Engineering Fundamentals, Mc. Graw-Hill, U.S.A., 1977, pp. 232
64. Bjuström, ED., op. cit., pp. 221
65. Schneider, M. et. al., "The Affinity Precipitation Technique" en Biochemical Engineering II. Ed. Ann. N.Y. Acad. Sci., num 369 U.S.A, 1981, pp. 257

66. Foster, R., et. al., "Salting out of Enzymes". Biotechnology, Bioene, vol. 13, U.S.A., 1971, pp. 713-718.
67. William, B. Jacoby, Enzyme Purification and related Techniques Academic Press Inc., U.S.A., 1971, Chapter 37.
68. Atkinson, B. y Mavituna, F., op. cit., pp. 124
69. Bjustrom, Ed., op. cit., pp. 153
70. Asenjo, J., op. cit., pp. 290
71. Curling, J., Use of preparative chromatography in the purification and isolation of proteins, Academic Press, New York, 1980.
72. Belter, A., op. cit., 183.
73. Bailey, E., op. cit., pp. 180
74. Tayot, J.L., et. al., "Industrial Ion-Exchange Chromatography of proteins" en Chromatography of Synthetic And Biological Polymer vol. 2, England, 1978. pp. 95
75. Janson, J., et. al., "Large Scale Chromatography of proteins" en Adv. Biochem. Eng., Vol. 25, 1982, pp. 43-99
76. Kula, Maria R., et. al., "Purification of Enzymes By Liquid-Liquid Extraction" en Gesellschaft für Biotechnologische, Germany 1989. pp. 1989.
77. Atkinson, B. y Mavituna, F., op. cit., pp. 148
78. Belter, A., op. cit., pp. 80
79. Atkinson, B. y Mavituna, F., op. cit., pp. 130

CAPITULO VI

EXPECTATIVAS

DE LA

BIOTECNOLOGIA

EN MEXICO

Y

EN EL MUNDO

EXPECTATIVAS DE LA BIOTECNOLOGIA EN MEXICO Y EN EL MUNDO.

A) Expectativas de la biotecnología a nivel nacional

Para predecir el futuro próximo de la biotecnología, se necesita más que tener un gran dominio sobre el tema; de hecho pocas personas con renombrada reputación se atreven a exponer públicamente sus opiniones; esto es ocasionado por la enorme cantidad de factores que se encuentran ligados a esta disciplina.

Sin embargo hemos sentido la obligación de incluir un capítulo sobre la expectativas de la biotecnología en México y en el mundo, para dar coherencia a este trabajo. De tal modo que expondremos nuestra opinión respecto a esta materia.

Mencionaremos algunos ejemplos de las necesidades del país en campos directamente relacionados con la biotecnología.

En cuanto al sector alimenticio se encuentran : el desarrollo de mejores técnicas para la producción, conservación y el enriquecimiento de alimentos , etc.

En el sector de productividad agrícola, con el desarrollo de fertilizantes e insecticidas biológicos.

Por lo que toca a productividad agropecuaria, mediante el mejoramiento de todas las especies susceptibles, ya sean animales y/o vegetales.

En el terreno de la contaminación, con la utilización de las técnicas de biodegradación de desechos agrícolas, animales, urbanos, de residuos orgánicos, sintéticos, químicos, etc. Y también en el tratamiento de aguas negras.

En cuanto al sector energético toca, la biotecnología podría contribuir con la producción de biogas, producción de alcohol, y con la producción de catalizadores que generen combustibles, como son las enzimas.

También es necesario el desarrollo de la biotecnología en el sector salud, para la producción de nuevas vacunas, aumento en la variedad, efectividad y producción de antibióticos, de aminoácidos y vitaminas.

Finalmente mencionaremos que en la minería con el desarrollo de técnicas de lixiviación microbiana de minerales y en el petróleo con la generación de productos biológicos utilizando fracciones de petróleo, la biotecnología podría contribuir de igual manera que los sectores anteriores.

Conscientes de estas futuras posibilidades de desarrollo en México, los investigadores que han estado trabajando sobre la biotecnología, y por lo consiguiente conocedores del grado de avance de esta en los países desarrollados, realizaron una asamblea donde decidieron dar prioridad a campos como el agropecuario, el alimenticio, el combate a la contaminación energética, químico, químico farmacéutico y de salud.⁸⁰ Por lo que puede esperarse un avance en estos terrenos de la producción, ya sea de manera indirecta, mediante la importación de tecnología adecuada del extranjero, o bien, de manera directa mediante la generación de tecnología propia del país.

Sin embargo la diferencia entre la proporción de los recursos económicos otorgados por el gobierno y las industrias en los países desarrollados al sector científico, respecto al nuestro, provoca una competencia desigual en la biotecnología, no obstante la capacidad de los científicos del país que han obtenido éxitos notables, sobre todo en el campo agropecuario. Pero esto no quiere decir que podamos eliminar la dependencia tecnológica respecto del primer mundo. Sin lugar a dudas México continuara teniendo una marcada dependencia de la tecnología extranjera.

Seguramente los empresarios mexicanos que se interesen en invertir en la industria biotecnológica se asocien a industrias extranjeras, motivado por la desvinculación existente con las instituciones públicas que realizan investigaciones biotecnológicas.

Y para terminar, se generarán varios proyectos en México, de los cuales pocos llegarán a la etapa final de su desarrollo, esto quiere decir llegar a nivel industrial, ocasionado por la falta de recursos y de organización entre el gobierno y la sociedad científica mexicana.

B) Expectativas de la biotecnología a nivel internacional.

El campo de aplicación potencial de la biotecnología a nivel internacional es enorme, puesto que va desde el sector farmacéutico hasta el terreno de la electrónica y biología molecular.

Solo por mencionar algunos ejemplos en donde ya se está utilizando la biotecnología diremos:

Sector farmacéutico, con el desarrollo de nuevos antibióticos, hormonas, interferones, anticuerpos monoclonales, vacunas, etc.

Sector alimentario, generación de aminoácidos para complemento de alimentación animal, desarrollo de enzimas, saborizantes, fragancias, colorantes, vitaminas, etc.

Sector industria química, con el desarrollo de biopolímeros, conversión de biomasa para la producción de intermediarios químicos, enzimas como las lignasas (producción de fenoles), oxidasas (producción de glicoles), y proteasas (producción de detergentes).

En el campo de la medicina, con la creación de biosensores que faciliten los diagnósticos clínicos.

En la agricultura, generación de plantas capaces de fijar nitrógeno, plantas más resistentes a las plagas y pesticidas, más resistentes a los cambios severos de clima, con mayor valor nutricional, etc.

En electrónica con la creación de biochips y en el campo de la energía para la producción de combustibles (provenientes de otras fuentes diferentes del petróleo) y recuperación de petróleo.

Obviamente surgirán nuevos mercados para el acoplamiento de estos productos y su comercialización será la tarea inmediata a seguir. Por ejemplo, el U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE estima que el valor de las ventas producidas por productos biotecnológicos en E.U. rebasarán el 1.5 billones de dólares en 1991. Y por otro lado Consulting Resources Corporation predice que las ventas a nivel mundial en los próximos 10 años se acercarán a los 30 billones de dólares.⁸¹

Parte de esta información se puede ver en el cuadro XII⁸².

Por lo anterior no nos debe sorprender que industrias tan poderosas como MONSANTO, MITSUBISHI, CHEMICAL HOECHST hayan puesto prácticamente toda su atención en el desarrollo de biotecnología.

Por lo consiguiente es de esperar que en los próximos años el surgimiento de nuevas técnicas e ideas se vea fortalecido gracias a la participación de este tipo de consorcios, y que la competencia por ganar un lugar respetable en el mercado sea muy fuerte.

CUADRO XII

ESTIMACIONES DEL VALOR MONEDIAL DE VENTA DE DIVERSOS PRODUCTOS
ELECTROQUIMICOS, 1965-1995
En millones de dólares a precios constantes

Mercados	Valor de venta			Tasa anual de crecimiento
	1965	1980	1995	
Medicamentos				
Terapéuticos	100	1400	4250	39
De diagnóstico	250	1500	4500	37
Vacunas	-	100	1000	59
Productos químicos				
Inizmas liofil.	-	25	50	15
Polímeros solubles en agua	-	25	100	32
Alimentos				
Aditivos e ingredientes	1700	2000	4000	18
Saborizantes	-	100	200	15
Aditivos para alimentación animal	-	50	100	19
Tratamiento de efluentes	-	500	1000	10
Agricultura				
Gen. Antibióticos por métodos recombinantes	-	100	1000	59
Insecticidas	-	50	500	33
Fungicidas	-	50	150	25
Instrumentación				
Bioreactores	100	100	320	12
Biosensores	-	25	100	32
Sistemas computacionales	50	100	200	15
Instrumentación de laboratorio	275	575	1700	28
Equipos de procesamiento	130	200	270	8
Centros fabriles	60	100	130	8
TOTAL	2465	7100	19570	22

FUENTE: *Química y Biotecnología*, p. 147.

C) Perspectivas de los países en vías de desarrollo.

Los países subdesarrollados, entre los cuales se encuentra México, han tenido una respuesta muy débil respecto del panorama de desarrollo biotecnológico mundial, debido a que no cuentan con planes suficientemente adecuados y organizados para poder participar de este desarrollo.⁸³

Salvo Brasil, Cuba, Argentina, La India y Filipinas han logrado planes para el aprovechamiento de biotecnología, pero limitado exclusivamente a unas áreas estratégicas de su desarrollo, siendo todavía muy pronto para realizar una evaluación concreta y real de sus resultados.

Organismos como la UNIDO, el PNUD y la UNESCO, han concentrado esfuerzos para la creación de la infraestructura necesaria para lograr que los países en desarrollo participen de forma más abierta en la biotecnología.

Sin embargo, existen varios aspectos que impiden que las perspectivas de estos países mejoren, por ejemplo la dificultad de definir proyectos específicos en biotecnología, número insuficiente de personal calificado y presupuestos, además de la falta de apoyo de la industria de esos países a su sector de investigación y gestión tecnológica.

Por lo que es de esperarse que los países en desarrollo sean cada vez más dependientes de las nuevas tecnologías, y lo que es peor, un posible desplazamiento de la tecnologías domésticas y

productos, principalmente naturales muy consumidos en los grandes mercados mundiales, como el azúcar que puede ser sustituida por los potentes endulcorantes biotecnológicos y que constituyen fuertes ingresos de divisas en esos países en vías de desarrollo.

REFERENCIAS DEL CAPITULO VI

80. Strauch, M., op. cit., pp. 31

81. Sterling, J., "The Next Decade of Biotechnology- Where are we going?" en Journal of Parenteral Science & Technology, vol. 44 (2), U.S.A., 1990, pp. 86.

82. Paredes, O., op. cit., pp. 1147

83. Chesnais, Francois., "La Biotecnología y la Exportación de Productos Agrícolas de los países en Desarrollo" en Comercio Exterior, vol. 40, núm 3, México, 1990, pp. 266-268.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Una vez más la capacidad creativa y el ingenio del hombre rompe las barreras de la imaginación al conjuntar y englobar varias disciplinas, para desarrollar una tecnología sobre la vida, permitiendo un mayor conocimiento y control de los procesos naturales que satisfacen las necesidades generadas por el mundo moderno dentro de rubros como la industria química, agroalimentaria, farmacéutica, energética y ambiental, donde los procesos tradicionales son beneficiados por la disminución en los costos de su producción y los nuevos productos resuelven problemas que se consideraban difíciles para obtener una solución.

Desde hace 8000 años A.C. los acontecimientos en la historia de la biotecnología le han dado su forma y han brindado una gama de conocimientos al hombre para ir enfrentando retos y así obtener descubrimientos en beneficio propio. De tal modo es impredecible y presuntuoso tratar de determinar los alcances del desarrollo biotecnológico.

Actualmente el mundo experimenta un acelerado avance en el ámbito biotecnológico, pero los países desarrollados principalmente Estados Unidos, Japon y algunos de Europa Occidental van a la vanguardia, gracias a la gran cantidad de recursos económicos con que cuentan, por tal motivo tratan de monopolizar la industria y el mercado biotecnológico por medio de la inundación en los países en vías de desarrollo de productos y tecnologías.

Mientras los países subdesarrollados se caracterizan por una investigación con fuerte dependencia financiera de sus gobiernos, que se encuentran con presupuestos exiguos y minados por sus pesadas deudas externas y por la debilidad y dispersión de recursos humanos e infraestructura.

Por consiguiente, México debe adaptarse a las políticas actuales del mundo, en cuestión de desarrollo biotecnológico, para no sufrir una dependencia más severa y crítica de la que tenemos. Porque nuestro país con respecto a muchas otras naciones cuenta con una situación privilegiada por su gran extensión territorial y cantidad de recursos naturales. Y aunque no desarrolla una biotecnología propia llevada a terreno industrial, si existen empresas biotecnológicas, en algunas áreas, con un nivel de competencia internacional, tal es el caso de la industria cervecera. Pero no debe extrañarnos el ser invadidos por industria biotecnológica extranjera en un corto plazo por la falta de un sostén económico fuerte y constante, que respalde la investigaciones científicas y la gestión tecnológica, y por otra parte también al desarrollo de estudios mal organizados por la comunidad científica mexicana, sin objetivos muy claros y prácticos que llevan a la mayoría de estos a ser archivados, perdiendo su continuidad sin generar un avance tangible.

Las exigencias de nuestra sociedad presionan para rectificar y montar un aparato de estudio e investigación eficientes.

La industria biotecnológica mexicana actual y futura debe preocuparse en tomar como bases para su desarrollo los centros de enseñanza e investigación existentes para mejorar su plataforma y tener una rápida aplicación de descubrimientos en tecnologías comerciales, esto es fortalecer los vínculos industria-enseñanza-investigación. Sin perder de vista que entender la biotecnología a nivel popular representa una necesidad de suma importancia para concientizar a la gente sobre el advenimiento de esta tecnología de punta, y al mismo tiempo constituye un desafío sobre las nuevas políticas de desarrollo científico. La conveniencia de estar bien plantado es la de poder analizar de manera adecuada las promesas que de ella se derivan.

Por este motivo, el ingeniero químico con su amplia área de funciones debe aprovechar la versatilidad de sus conocimientos, para participar en la aplicación industrial de las tecnologías de punta, pues es determinante su eficiente y buen desempeño en los procesos de fermentación, separación y purificación de productos biotecnológicos, así como el tratamiento de los efluentes, desechos y emisiones de gases para la recuperación de materias primas, catalizadores, energía, etc. o para evitar la generación de focos contaminantes.

Debido a que los aspectos económicos cobran a diario una importancia preponderante sobre los políticos y culturales,

obligan al ingeniero químico enfocar sus conocimientos para aplicar los estudios de laboratorio a niveles de planta piloto o industriales en la parte más crítica y susceptible de los gastos de inversión, operación y mantenimiento de los procesos biotecnológicos, que son las técnicas de separación y purificación. Además de las ventajas económicas que representan disminuir ese tipo de costos y el valor de venta de los productos, se presenta una gran oportunidad para el desarrollo y satisfacción profesional del ingeniero químico pues habrá una gran demanda en el diseño de equipo, de proyectos y de procesos biotecnológicos.

Ahora el problema es concientizar y capacitar a los profesionistas e intelectuales acerca de esta tecnología, para elaborar, reconocer e identificar las oportunidades y amenazas que existen y pueden generarse en el futuro, principalmente en el ámbito ecológico y económico. Esto es prioritario debido a que nos exponemos a sufrir, el ser un laboratorio de pruebas de productos biotecnológicos de experimentación que evita las posibles presiones y repercusiones de los grupos ecologistas en los países desarrollados. Además hay países como los Estados Unidos, donde es legal exportar productos agroquímicos cuyo uso interno está prohibido; por lo tanto nos podemos convertir en un depósito de desechos biotecnológicos.

También es importante por las posibles repercusiones negativas que se pueden presentar en nuestras exportaciones de materias primas, por la creación de nuevos productos que las sustituyan.

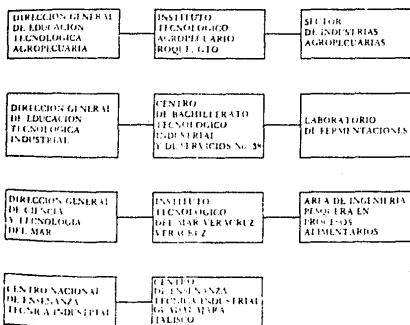
Así el país debe prepararse para encarar los efectos de esta tecnología proveniente en gran medida del exterior y para adecuar opciones propias, acordes con las necesidades nacionales.

La biotecnología ha creado espacios muy interesantes en todos los niveles y en todas partes de mundo, y su éxito en aprovecharlos no sólo dependerá de la solidez científica y técnica de infraestructura con que se cuente, sino de la velocidad de la respuesta y el carácter de las estrategias innovativas y de comercialización que se sigan. Por lo tanto podemos esperar que pueda ser un factor poderoso en la economía de fin de siglo.

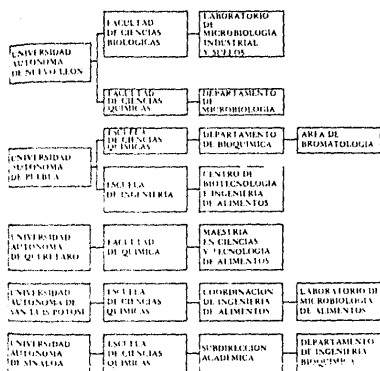
A N E X O

Subsecretaría de Educación e Investigación Tecnológicas

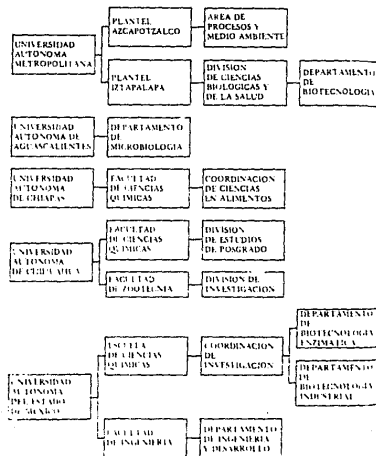
Direcciones generales y centros del sistema tecnológico



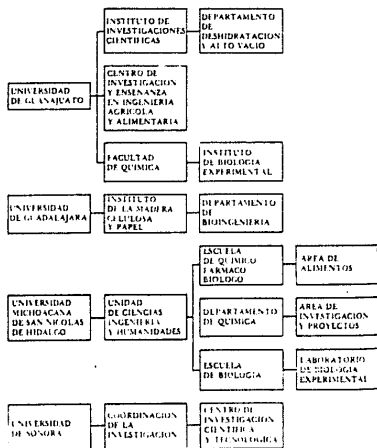
Universidades autónomas (continuación)



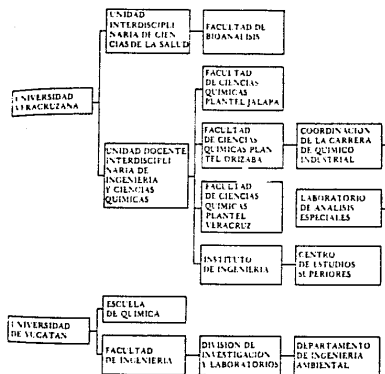
Universidades autónomas



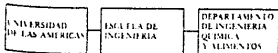
Universidades estatales



Universidades estatales (continuación)

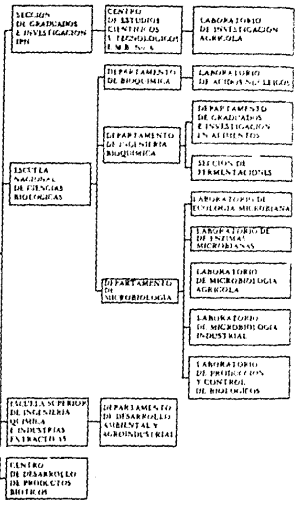


Universidades privadas

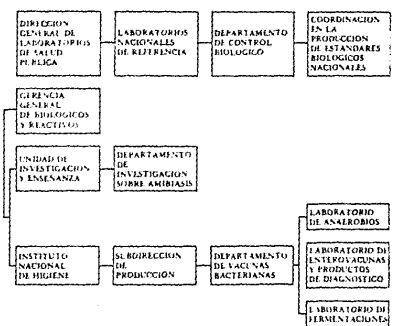


031

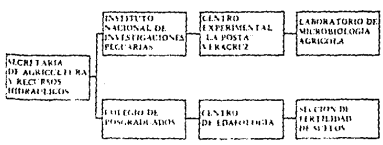
Instituto Politécnico Nacional



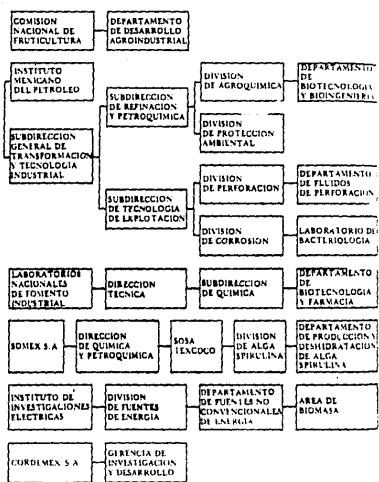
Secretaría de Salubridad y Asistencia



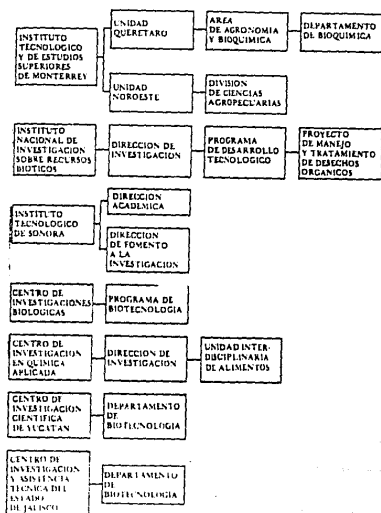
Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos



Organismos descentralizados



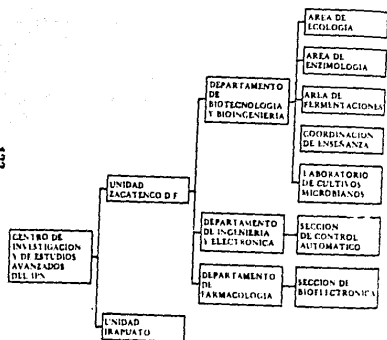
Institutos y centros



**Centro de Investigación
y de Estudios Avanzados del IPN**

Industrias de la iniciativa privada

122



BIBLIOGRAFIA

CONSULTADA

BIBLIOGRAFIA

1. Aguilar Rubio, M.A., "Se nos va de la manos. La biotecnología" en ICYT-CONACYT, vol. 10, num. 138. México, Marzo 1988.
2. ANIQ, "La Industria de la Refinación", en Anuario Estadístico de la Industria Química Mexicana, ANIQ, México, 1990.
3. Asenjo, J., et. al., "Development of an expert system for selection an syn'thesis of protein purification processes" en Journal of Biotechnology, El servier, U.S.A., 1989.
4. Asher Y.J., et. al., "Agricultural Feedstocic and Waste Treatment and Engineering" en Advances in Biochemical Engineering Biotechnology, No.32, Berlin, 1987.
5. Atkinson, Bernard., "Development of Downstream Processing" en J. Chem. Tech. Biotechnol., vol. 32, U.S.A., 1982.
6. Atkinson, Bernard., Reactores Bioquímicos, Ed. Reverte, S.A., España, 1986
7. Atkinson, B. y Mavituna, F., Biochemical Engineering an Biotechnology Handbook, Nature Press, New York, 1983.
8. Bailey, James y Ollis, David, Biochemical Engineering Fundamentals, Mc. Graw-Hill, U.S.A., 1977.
9. Bedetti, C., et. al., Biotechnology Methods, Ed. Springer, Berlin, 1987.
10. Beesch, S.C. y Shull, G.M., "Recovery of Fermentations Products", Ind. Eng. Chem., vol. 49, .U.S.A.

11. Belter, Paul., et. al., Bioseparations, Downstream Processing John Wiley & Sons, U.S.A., 1988.
12. VCH. Biotechnology, A Comprehensive Treatise in 8 Volumes, vol 4, Germany, 1988.
13. Bjustrom, Ed., "Biotechnology" en Chemical Engineering, U.S.A., February 18, 1985.
14. Brown, C.M., Introduction to Biotechnology, Ed. Blackwell Scientific, Oxford, 1987.
15. Bu'Lock, J. y Kristiansen, Bjorn, Basic Biotechnology, Academic Press, U.S.A., 1987.
16. Bu'lock, J., et. al., Biactive Microbial Products Search and Discovery, Academic Press, London, 1982.
17. Bushell, M.E., "Modern Applications of Traditional Biotechnologies" en Progress in Industrial Microbiology, vol. 19, Holanda, 1984.
18. Calatayud, Eva., "Investigación y Desarrollo Tecnológico, Por Donde Empezar ?" en Estrategia Comercial, ejem. 87, México, 1991.
19. Chesnais, Francois., "La Biotecnología y la Exportación de Productos Agrícolas de los países en Desarrollo" en Comercio Exterior, vol. 40, núm 3, México, 1990.
20. Coombs, J., Dictionary of Biotechnology, Ed. MacMillan Press, U.S.A., 1988.
21. Correa, Carlos María, " Biotecnología : El Surgimiento de la Industria y el Control de la Innovación ", en Comercio Exterior, vol. 39, núm.11, México, Noviembre de 1989.

23. Crueger, W. y Crueger, A. Biotechnology: A Textbook of Industrial Microbiology, Sinuar Associates, Inc. U.S.A., 1982.
24. Culkín, Brad., "Membrane Separation Technology Applicable to Coatings Industry" en Modern Paint and Coatings, U.S.A., 1990.
25. Curling, J.M., Use of Preparative Chromatography in the Purification and Isolation of Proteins, Academic Press, U.S.A., 1980.
26. Donnelly, R.W., "Diseño y Construcción a Gran Escala para la Producción de Cultivos Celulares" en Pharmaceutical Engineering, U.S.A., 1989.
27. Duran B., Carmen., "Ingeniería Química en el Desarrollo de la biotecnología" en Ingeniería Química, año XXXI, vol. 13 (1), Enero-Febrero, 1990.
28. Elena, Martha., "La Biotecnología en Marcha" en ICYT-CONACYT, vol. 10, núm. 144, México, Septiembre, 1988.
29. Foster, R., et. al., "Salting out of Enzymes" en Biotechnology, vol. 13, 1971.
30. Foust, Alan S., et. al., Principios de Operaciones Unitarias, CECSA, México, 1987.
31. Freudenheim, Milt., "The Global Biotechnology Race", en The New York Times, U.S.A., 13 de Julio de 1988.
32. Funes Rodríguez, Guillermo., et al., Biogenética y Agricultura, STPS y PNUD-OIT, México, 1986. pp.19.

33. Galan-Wong, Luis J., et. al., "Bioinsecticidas. Microbiología Industrial para su Producción" en ICYT-CONACYT, vol. 11, núm. 154, Julio, 1989.
34. Galindo Fentanes, Enrique., " Biotecnología: oportunidades y amenazas", en Ciencia y Desarrollo, vol. XIV, núm 80, México, Mayo-Junio, 1988.
35. Girón Hurtado, Elvia., "Biotecnología Alimentaria" en ICYT-CONACYT, vol. 11, Núm. 154, México, 1989.
36. Good, Mary L., Biotechnology and Material Science: Chemistry for the Future, Ed. Jacqueline K. Barton, Washington, D.C., 1988.
37. Gordon and Breach, Biotechnology and the Food Industry, Ed P.L. Rogers and G.H. Fleet, U.S.A., 1940.
38. Griffiths, J.B., Animal Cell Biotechnology, Ed. J.B. Griffiths, London Academic, 1985.
39. Hardman, N., et. al., " Bioprocesses and Engineering" en Advances in Biochemical Engineering Biotechnology, vol. 40, Berlin, 1989.
40. Hetherington, P.J., et. al., " Release of Protein form Baker's Yeast in an Industrial Homogenizer " en Chem. Eng. vol. 49, U.S.A., 1971.
41. Higgins, I.J., et. al., Biotechnology, Principles and Applications, Ed. Blackwell Scientific Publication, London.
42. Holdstein, Daniel J., Biotecnología, Universidad y Política, Siglo Veintiuno Editores, México, 1989.
43. Holme, David J., Bioquímica Analítica, Ed. Acribia, S.A., España, 1987.

44. Instituto de Investigaciones Biomedicas. Curso Avanzado de Biotecnología. 29 de Octubre a 2 de Noviembre, UNAM, México, 1979.
45. INEGI-CONAL. Boletín de Información Oportuna del Sector Alimentario, num. 61, México, Enero 1991.
46. Kastner, G. S., et. al., "Downstream Processing in Biotechnology" en Fundamentals of Biotechnology, Ed. VCH, Germany, 1987.
47. Kula, Maria, et. al., "Purification of Enzymes by Liquid-Liquid Extraction" en Gesellschaft für Biotechnologische, Germany, 1989.
48. Jarson J.C., et. al., "Large Scale Chromatography of Proteis" en Adv Biochem. Eng., vol. 25, U.S.A., 1982.
49. Ladisch, M.R., "Scale-up of Bioseparations for Microbial and Biochemical Technology" en The Impact of Chemistry on Biotechnology, American Chemical Society, 1988.
50. Lenz, Robert. Separation Processes in Biotechnology, CEIINGEBI C.U.N.A.M.D. México, Marzo 1990.
51. Leyva, Jose Angel., "Los Genes de la Biotecnología" en ICYT-CONACYT, vol. 10, núm. 138, México, Marzo 1988.
52. Lopez, R., et. al. "La Biotecnología en la Producción Pecuaria de México" en Comercio Exterior, vol. 40, núm. 12, México, Diciembre 1990.
53. Moo-Young, Murray., Comprehensive Biotechnology, Ed. Pergamon, U.S.A., 1985.
54. Moore, G.F., Administración de la Producción, Ed. Diana, México, 1977.

55. Motto, Rodolfo., "Metanización Tratamiento de Efluentes" en Interface, Año III, Núm. 31, México, Agosto 1989.
56. Parede, Octavio., " Retos y Oportunidades de la Biotecnología Agroalimentaria" en Comercio Exterior, vol. 40, núm. 12, México, 1990.
57. Perry, Robert., et. al., Perry's Chemical Engineers' Handbook, Sixth Edition, Mc.Graw Hill, Japan, 1984.
58. Prave, Paul., et. al., Fundamentals of Biotechnology, Wolfgang Sitting, VCH, Germany, 1987.
59. Primrose, G.B., Modern Biotechnology, Blackwell Scientific, England, 1987.
60. Reille, Xavier., "Las Biotecnologías al Servicio de la Industria" en Interface, año III, núm. 25, México, Febrero, 1988.
61. Quintero R., Rodolfo., Ingeniería Bioquímica, Ed Alhambra Mexicana, 1981.
62. Quintero R., R. (Compilador), Prospectiva de la Biotecnología en México, CONACYT-Fundación Barros Sierra, México, 1985.
63. Rehm, H. J., Biotechnology, Ed. Weinheim Chemie, Germany, 1977.
64. Rosen, Carl-Gustaf, " Biotecnología: Es Tiempo de Pasar a una Producción Comercial", en Chemtec, U.S.A., 1987.
65. Sasson, Arbert., Las Biotecnologías Desafíos y Promesas, Unesco, La Habana, Cuba, 1984.

86. Sava; Susana., et. al., " Escalamiento de Procesos Biotecnológicos" en ICYT-COHACYT, vol 11, núm. 154, Julio, 1989.
87. Schneider, M., et. al., "The Affinity Precipitation Technique" en Biochemical Engineering II, Ann. N.Y. Acad. Sci. Núm 369, 1981.
88. Schütte, K.H., et. al., "Disintegration of Microorganisms in an Industrial Bead Mill" en Enzyme Technology, Ed. R.M. Lafferty, N.Y., 1983.
89. Schütte, H., et. al., "Recent Studies for Mechanical Disintegrators for the Large Scale Disruption of Microorganisms". en Proc. 4th Eur. Congr. Biotechnology, vol. I, Germany, 1984.
70. Scriban, Rene., "Nace la Biotecnología" en Interface, año III, núm. 32, México, Noviembre 1989.
71. Shuichi, A., et. al., Biochemical Engineering, Academic Press, U.S.A., 1973.
72. Smith, J.E., Biotechnology Principles, American Society For Microbiology, 1985.
73. Solleiro, J.L., et. al., " Patentes de la Biotecnología: Amenazas y Opciones para América Latina " en Comercio Exterior, Vol. 40, núm. 12, México, Diciembre 1990.
74. Sterling, J. " The Next Decade of Biotechnology -Where are we going?" en Journal of Parenteral Science & Technology, 44 (2), U.S.A., 1990.
75. Strauch M., M.M., "Historia de la Biotecnología" en Ciencia y Desarrollo, vol. XIV, núm.84, México, Enero-Febrero 1989.

76. Valiente, Antonio y Primo S., R., El Ingeniero Químico, Que Hace?, Alhambra Mexicana, México, 1985.
77. Tayot, J.L., et. al., "Industrial Ion-Exchange Chromatography of Proteins" en Chromatography of Synthetic and Biological Polymers, Vol.2, England, 1978.
78. Vandamme, Erick, Biotechnology of Industrial Antibiotics, Marcel Dekker, Inc. N.Y.
79. Vega, Fernando, et. al., "Biotecnología Agrícola, espejo de la Revolución Verde" en Comercio Exterior, vol. 39, núm. 11, México, Noviembre 1989.
80. Wang, D., et. al., Fermentation and Enzyme Technology, Jhon Wiley & Sons Inc., U.S.A., 1979.
81. Webb, F.C., Ingeniería Bioquímica, Ed. Acriba, España, 1984.
82. William, B. Jacoby., "Enzyme Purification and Related Techniques" en Methods in Enzymology, Academic Press Inc., N.Y., 1971.
83. Wood, William B., Biología, Ed. Fondo Educativo Interamericano, S.A., México, 1977.