



LAMBDA MINIFOR

Biorreactor y Fermentador de Laboratorio

RESUMEN DE INNOVACIONES Y VENTAJAS



LAMBDA Instrumentos de Laboratorio

Dr. Pavel Lehky

Imfeldsteig 12

CH-8037 Zúrich

Suiza

Tel/Fax: +41 44 450 20 71/72

LAMBDA CZ s.r.o.

Lozibky 1

CZ-61400 Brno

República Checa

Tel/Fax: +420 545 578 643

Línea directa: +420 603 274 677

MÁS DE 20 INNOVACIONES

1. SISTEMA BIOREACTOR EXTREMADAMENTE COMPACTO.....	3
2. RECIPIENTES DE DISEÑO MEJORADO.....	4
3. REVOLUCIONARIO SISTEMA DE CALENTAMIENTO POR RADIACIÓN	6
4. NOVEDOSO SISTEMA DE MEZCLADO NO ROTACIONAL	7
5. CONSTRUCCIÓN ÚNICA PARA UNA ESTERILIDAD FÁCIL.....	8
6. MICRO-BURBUJEADOR (SPARGER) AUTOLIMPIABLE	9
7. PRECISO REGULADOR MÁSIICO DE CAUDAL DE GAS.....	10
8. FÁCIL CONTROL DEL PESO EN CULTIVOS CONTINUOS	11
9. NUEVO ELECTRODO PH CON NANOSUSPENSIÓN	11
10. ELIMINACIÓN DE LAS COSTOSAS PLACAS DE CIERRE.....	13
11. BOMBAS DE LA MÁS ALTA CALIDAD PARA CULTIVOS CONTINUOS	14
12. REGULADOR DE CAUDAL MÁSIICO AUTÓNOMO MASSFLOW	15
13. EXCEPCIONAL RANGO DE VOLUMEN EN UN ÚNICO EQUIPO	16
14. INTEGRADOR DE CAUDAL PROPORCIONA INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE EL CULTIVO	18
15. EL SISTEMA DE CONTROL ANTIESPUMA MÁS PEQUEÑO DEL MUNDO	19
16. CONTROL TOTALMENTE INDEPENDIENTE	20
17. DOS PROGRAMAS DE FERMENTACIÓN POR EL PRECIO DE UNO	21
18. NOVEDOSO SISTEMA DE MEZCLADO SUAVE - "ALETA DE PEZ"	21
19. RECONOCIMIENTO AUTOMÁTICO DEL VOLUMEN DEL CULTIVO	22
20. MÁXIMA ACCESIBILIDAD Y VISIBILIDAD	23
21. NOVEDOSO SISTEMA DE RETENCIÓN DE CÉLULAS	24

Resumen de Innovaciones y Ventajas

En el mundo se pueden encontrar una gran cantidad de fermentadores y biorreactores de laboratorio, pero la elección de un fermentador–biorreactor de excelente calidad no es una tarea fácil. Algunas de las excelentes características encontradas en un equipo determinado son anuladas por otras características no muy ventajosas en el mismo equipo. LAMBDA ha reunido toda su capacidad de innovación para crear el nuevo biorreactor LAMBDA MINIFOR, que cumple los requerimientos que exige un laboratorio de biotecnología moderno.

Encuentre más información sobre el biorreactor en www.bioreactors.eu/es :

¡Le encantará por 20 razones!

1. SISTEMA BIOREACTOR EXTREMADAMENTE COMPACTO

- Cubre los volúmenes de cultivo para experimentos a escala de laboratorio, desde 35 ml hasta más de 6 litros.
- Mucho más compacto que cualquier otro sistema de biorreactores del mercado.
- Base del fermentador de dimensiones mínimas – comparable a una hoja de tamaño A4.
- De pequeñas dimensiones, mucho más pequeño que los sistemas existentes.
- Pesa sólo 7,5 kg. Ningún otro sistema de biorreactores puede ser cargado por un niño.
- Puede ser manipulado desde cualquier lado y permite una fácil manipulación estéril.



Más sobre... sistema bioreactor extremadamente compacto

La construcción de un instrumento muy compacto es una tarea ardua y a menudo costosa, tarea que no podría ser llevada a cabo sólo por placer o gusto.

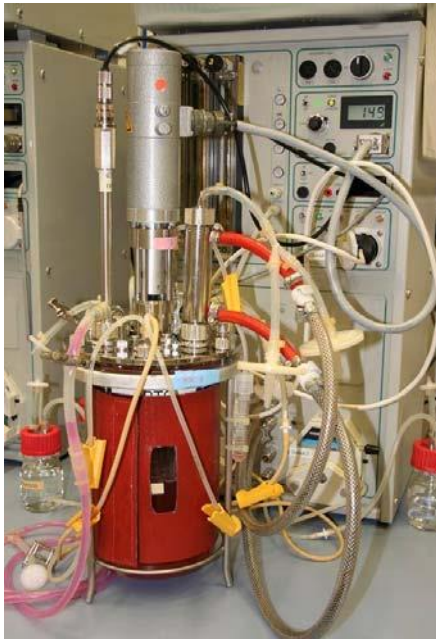
El espacio de laboratorio se encuentra entre las superficies conocidas más costosas que existen y esa es la razón principal por la cual hacemos énfasis en las pequeñas dimensiones del equipo. En términos de productividad hace mucha diferencia, si se colocan sólo 1 o 4 equipos en la misma superficie de trabajo en el laboratorio.

Por lo tanto, LAMBDA se ha puesto a la tarea de construir el bioreactor más compacto del mercado, que, a pesar de ser tan compacto, permite el acceso al frasco fermentador desde cualquier ángulo. (Vea también [diseño mejorado del frasco fermentador](#) para obtener información adicional sobre el frasco para cultivo, que permite esta fácil accesibilidad).

A diferencia de la mayoría de los sistemas de biorreactores en el mercado, que apilan diferentes equipos a los lados del frasco fermentador, LAMBDA ha logrado colocar todos los componentes justo debajo del frasco fermentador. De esta manera, se han reducido significativamente la base del fermentador y sus dimensiones. La unidad de control impermeable y de cerrado hermético sirve al mismo tiempo como soporte para los frascos fermentadores de todos los volúmenes.

Adicionalmente, los cables, las conexiones, y las mangueras, así como [la fuente de calor](#) desaparecen dentro de la unidad de control. Estas características hacen el entorno del frasco biorreactor mucho menos complejo y el trabajo

con el fermentador-bioreactor LAMBDA MINIFOR mucho más conveniente. También permite ahorrar mucho trabajo y tiempo en montaje e instalación para cada experimento. ¿Ha visto Usted alguna vez la foto de un fermentador completamente instalado en un folleto de algún fabricante de biorreactores? Adivine porqué no...



Instalación de un bioreactor tradicional

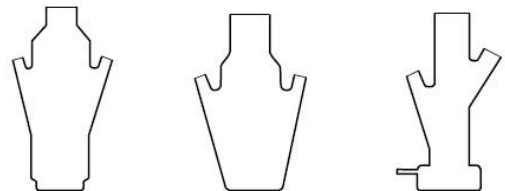


Sistema bioreactor compacto LAMBDA MINIFOR

Se procuró que todas las partes del bioreactor sean totalmente visibles (vea también [accesibilidad máxima](#)).

2. RECIPIENTES DE DISEÑO MEJORADO

Se eliminaron completamente los costosos recipientes de metal tradicionales, de preparación y montaje muy complicados (ver [eliminación de costosas placas de cierre o de cabeza](#)), que fueron reemplazados por nuevos frascos de vidrio con cuellos roscados, que permiten una fácil manipulación, tan simple como enroscar la tapa de una botella.



- El fermentador biorreactor LAMBDA MINIFOR cuenta con un cuello central roscado para enroscar (incluso con una sola mano) de forma fácil y fiable los sistemas de aireación y agitación-mezclado.
- 8 cuellos roscados adicionales están distribuidos alrededor del recipiente (7 pequeños y uno grande para los puertos cuádruples de toma de muestras y de adición), todos fácilmente accesibles desde cualquier ángulo del fermentador.
- Sus puertos múltiples y sus demás innovaciones hacen la configuración del MINIFOR equivalente a por lo menos 16 puertos clásicos.
- Para prevenir la contaminación los cuellos laterales cuentan con unos cierres herméticos elásticos especiales, que tienen una gran superficie de contacto y múltiples sellos. Estas membranas son permanentes y reutilizables muchas veces. De esta

forma, los costos de operación y mantenimiento se mantienen bajos. Los cierres se mantienen fácilmente en su lugar por medio de las tapas roscadas.

- Varios tipos de recipientes intercambiables permiten el cultivo celular en volúmenes desde 35 ml hasta más de 6 litros en un sólo equipo. Nuestro recipiente estándar tiene un volumen de 1 litro. Esto permite la obtención de resultados de calidad a un costo mínimo.
- Los recipientes autoclavables son de pared sencilla. El sistema MINIFOR no requiere de frascos encamisados costosos (ver [revolucionario sistema de calentamiento por radiación](#)).
- La gran ventaja es que los costes por la utilización de recipientes de otros volúmenes son más bajos que en los sistemas tradicionales. Con esto, los usuarios no se verán forzados a escoger innecesariamente recipientes de grandes volúmenes (que además son poco prácticos), pensando en ahorrar en eventuales costos futuros para recipientes adicionales de mayor capacidad.

Más sobre... recipientes de diseño mejorado

Sin la introducción de diversas innovaciones no hubiera sido posible la elección de un recipiente en forma de botella de fácil manejo:

- El nuevo [mezclador no rotacional](#) evita la producción de vórtices o remolinos, eliminando por completo los baffles (corta-corrientes o deflectores). En consecuencia, no se hace necesario el suministro de un recipiente de boca ancha, que sería necesario única y exclusivamente para la instalación de los baffles o deflectores. Por esto, la boca central del frasco puede ser de menor diámetro y puede cerrarse fácilmente con una tapa roscada de bajo costo. Durante el proceso de cerrado del frasco, la membrana elástica de esterilidad es ajustada perfectamente. Esta membrana aísla el contenido del frasco del ambiente exterior y permite, al mismo tiempo, el movimiento de agitación (mezclado) ascendente y descendente. La preparación y montaje de los fermentadores tradicionales, que requería mucho tiempo, queda totalmente eliminada.

- El revolucionario [sistema de calentamiento por radiación](#) elimina completamente la necesidad de frascos encamisados (frascos doble camisa) y genera la convección natural, incluso sin agitación. Esto permite el uso de recipientes de pared sencilla, los cuales aumentan considerablemente la transferencia de calor durante la esterilización y el enfriado. El proceso de esterilización es mucho más rápido y minimiza sustancialmente el riesgo de descomposición de los componentes del medio. El calentamiento por radiación desde la parte inferior del frasco permite el uso de frascos para cultivos de diferentes volúmenes. Ya que no es necesario el reemplazo de la camisa de calefacción (manta calefactora), placas de cabeza (head plates) y sondas, el cambio de frasco de un volumen a otro resulta menos costoso en comparación con otros sistemas en el mercado.

- Los cuellos roscados laterales permiten el acceso ilimitado a todos los puertos. Los tapones multi-sello permanentes son fáciles de manipular y eliminan los problemas de sellado, por el ya conocido aplastamiento de las juntas tóricas (o-rings), que producen una pérdida de la esterilidad y conllevan a altos costos operacionales. Los puertos para los sensores o electrodos están localizados estratégicamente para que puedan ser utilizados con recipientes de cualquier volumen. A diferencia de otros bioreactores del mercado, el MINIFOR se traduce en mayor economía.

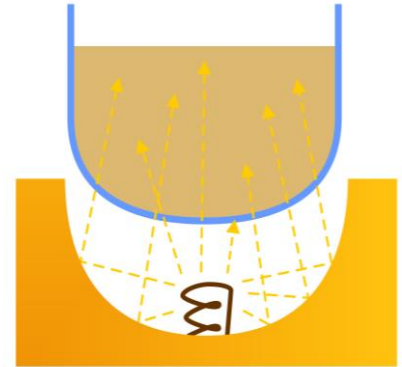
- Todas las partes del MINIFOR pueden ser reutilizadas para trabajar con recipientes de fermentación de diferentes volúmenes (excepto los sujetadores laterales y el eje de mezclado).

- Los puertos múltiples y las otras soluciones aumentan el número efectivo de puertos del MINIFOR. Su configuración corresponde a un número de puertos clásicos de 16. Lo anterior es más que suficiente para la mayoría de los requerimientos en un proceso de fermentación y cultivo celular. Adicionalmente, los puertos pueden ser configurados por el usuario, de acuerdo con las necesidades de su aplicación.

- El uso de agujas (cánulas), que atraviesan los tapones de silicona permite el fácil ajuste de la configuración del proceso a un costo mucho más bajo. No es necesario adquirir repuestos y accesorios especiales costosos.

3. REVOLUCIONARIO SISTEMA DE CALENTAMIENTO POR RADIACIÓN

- El recipiente es calentado desde su parte inferior por radiación infrarroja, generada por un calentador en espiral de baja capacidad calórica.
- Un radiador con reflector parabólico bañado en oro concentra la radiación calórica con un 98% de eficiencia en el fondo del recipiente. El 50% de la radiación es absorbida por el vidrio y el 50% restante es absorbido directamente por el medio. El resultado es un calentamiento extremadamente suave del medio, sin ningún foco de recalentamiento, incluso en menores volúmenes de medio de cultivo.
- La convección térmica natural tiene lugar incluso sin mezclado del cultivo.
- Debido a la baja capacidad calórica de los metales (que corresponde a la capacidad calórica de sólo 2 ml de agua), la dosificación precisa del calor permite el control exacto de la temperatura del medio de cultivo.
- Este sistema de calentamiento novedoso también tiene sus ventajas por que se eliminan los cables, las mangueras, los conectores, las camisas de calentamiento y los dispositivos de circulación de agua.
- Este nuevo sistema supera todos los demás sistemas de calentamiento.



Más sobre... Revolucionario sistema de calentamiento por radiación

¿Porqué los mejores y más costosos biorreactores siempre vienen equipados con camisas de calentamiento y baños termostáticos?

Estas partes especiales son muy costosas y toman mucho espacio y, entre otros problemas, son muy poco prácticas. Sólo para mencionar algunos problemas: una capacidad calorífica muy alta, una baja transferencia de calor durante la esterilización, con o sin agua en la camisa de calentamiento. Una baja transferencia de calor alarga considerablemente el tiempo de esterilización, lo anterior puede resultar en una mayor degradación del medio de cultivo; largo tiempo de enfriamiento, la necesidad de suministro de agua de refrigeración, con la correspondiente necesidad de nuevas conexiones de mangueras, que a su vez aumentan la complejidad de las instalaciones alrededor del frasco, la necesidad de costosas bombas de circulación, etc.

Los baños circuladores termostáticos se utilizan principalmente para eliminar los focos de calentamiento en las paredes del frasco.

Todos los demás sistemas de calentamiento más baratos no eliminan bien estos focos o sólo parcialmente. Como las camisas de calentamiento (mantas calefactoras), las abrazaderas de calentamiento, etc. Las peores son los serpentines de calefacción, que son colocados dentro del biorreactor por algunos fabricantes inescrupulosos sólo porque es más barato. Los clientes inexpertos, que compran tales "biorreactores" tendrán que pagar su experiencia con pérdida de tiempo y dinero, hasta que decidan tirarlo a la basura y comprar un biorreactor de mejor calidad.

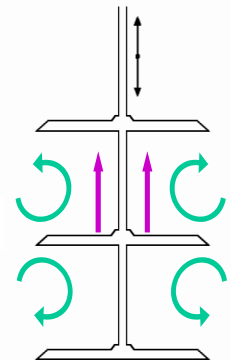
¡No podemos entender como a nadie antes que LAMBDA se le hubiera ocurrido utilizar el calentamiento por radiación! Este sistema resuelve el problema a la perfección y trae muchas ventajas:

- ¡La generación de radiación infrarroja es fácil y económica! Sólo deja pasar corriente a través de un alambre metálico.
- Los rayos de calor o radiación calórica son similares a la luz visible y puede ser fácilmente reflejada por espejos metálicos (el de oro es el más eficiente). Un reflector parabólico propaga la radiación uniformemente por todo el fondo del recipiente. La parte inferior del recipiente no necesita ser perfectamente plana.

- El calor de cierta longitud de onda es absorbido por el vidrio, otras longitudes de onda lo atraviesan y son absorbidas directamente por las moléculas de agua en el medio, de manera similar como el sol calienta el agua. Ambos llevan a un calentamiento muy suave del medio. Como la radiación infrarroja es dirigida desde el fondo del recipiente, no hay peligro de focos de recalentamiento.
- Dado que no se producen pérdidas, la potencia (vataje) del calentamiento por infrarrojos puede ser mucho menor. Las camisas de calentamiento y los baños termostáticos pierden más calor que la cantidad de calor transmitida al medio. También impiden el enfriamiento natural y, por tanto, es necesario una mayor potencia de enfriamiento.
- Ya que sólo se necesita un trozo de alambre y los metales tienen mucho menos capacidad calórica, el calentamiento por radiación infrarroja puede encenderse y apagarse más rápidamente y se calienta y se enfría muchísimo más rápido. Esto permite el control mucho más preciso de la temperatura dentro del recipiente. Piense sólo en los litros de agua, que tienen una enorme capacidad calórica, en las camisas de los frascos encamisados y en los baños termostáticos. Este volumen de agua tiene que ser calentado a muchos grados por encima de la temperatura deseada en el medio para obtener una transferencia de calor significativa. Cuando se alcanza la temperatura, este volumen de agua ha de ser enfriado para prevenir el sobrecalentamiento. De allí que el control de la temperatura con este sistema tradicional es mucho más difícil que por radiación calorífica.
- Incluso un ligero aumento de la temperatura conduce a una convección térmica natural. Ya que la radiación se dirige al fondo del recipiente, la convección iguala a la temperatura en el medio, incluso sin ninguna agitación en absoluto. ¡Por ejemplo, si se establece una temperatura de 30°C, la variación de la temperatura es de sólo +/-0,1°C en un recipiente de 1 litro!

4. NOVEDOSO SISTEMA DE MEZCLADO NO ROTACIONAL

- Nos hemos negado a utilizar los sistemas de mezclado por rotación comúnmente utilizados (que son casi un dogma en el campo). Nos sorprendió muchísimo ver cuantas ventajas (a escala de laboratorio) se obtienen con un simple movimiento de forma ascendente y descendente con uno o más discos.
- Es posible aislar completamente y de manera fácil el interior y el exterior del bioreactor con una simple y económica membrana elástica. Los resultados son comparables (si no incluso mejor) con los acoplamientos magnéticos, que generalmente son mucho más caros.



Más sobre... Novedoso sistema de mezclado no rotacional

La mayoría de los fermentadores o bioreactores de laboratorio utilizan el sistema de rotación circular para el mezclado del medio.

El principal problema técnico es que los ejes de los mezcladores (y el eje del motor) giran mientras el recipiente se encuentra fijo. Así, es necesario dejar un espacio entre el eje móvil y el recipiente inmóvil, de lo contrario la rotación del eje no sería posible. Este espacio libre permite la entrada de virus y microorganismos dentro del recipiente. Existen tres formas de limitar la probabilidad de contaminación:

1. La solución más económica, pero menos eficiente es utilizando un retén o junta labial, que consiste en una material elástico con una abertura central de diámetro menor que la del eje. Este retén labial se presiona contra la superficie del eje y sella así el sistema. Inicialmente, este tipo de sellado puede ser satisfactorio, sin embargo, con el tiempo y especialmente a altas velocidades de rotación, este retén labial se desgasta y deja de sellar herméticamente. Lo anterior trae como consecuencia el riesgo de fugas y contaminación por microorganismos, bacterias, etc. Por lo tanto, este tipo de sistema no se recomienda para procesos largos o para cultivos continuos. Esta es también la razón por la cual, algunos fabricantes aconsejan lo siguiente: "A solicitud especial, tenemos a disposición un agitador magnético para procesos totalmente libres de contaminación..."

2. La segunda solución es el llamado sello mecánico. Con este ensamble, mucho más avanzado, el eje del agitador está conectado a la placa de cierre por dos discos, los cuales deslizan entre sí a una presión determinada. El

problema aquí radica en que el sistema es estable mecánicamente solo por cierto tiempo y, si las sales del medio se secan entre los discos, estos se deterioran rápidamente y la contaminación es inevitable. Por lo tanto, es necesario cambiarlos, aunque son bastante caros. En fermentación a escala industrial, se utilizan sellos de este tipo muchísimo más grandes. Sin embargo, ya que los fabricantes conocen perfectamente los problemas anteriormente mencionados, utilizan dichos sellos en sets dobles con agua estéril entre los dos para proteger el cultivo.

3. En la actualidad la mejor solución para evitar los problemas de contaminación relacionados con los sistemas de agitación rotacional es el acoplamiento o acople magnético. El eje del agitador está completamente separado del eje del motor y del medio ambiente exterior del recipiente y la fuerza de agitación se transmite por dos imanes. Debido a que la fuerza magnética disminuye sustancialmente con la distancia entre los polos, la ranura que separa la pieza móvil y la estática es muy estrecha. Frecuentemente el medio sedimenta y se seca en ese espacio, lo que puede generar problemas.

Dada la longitud del eje y la gran fuerza magnética transmitida, este acoplamiento magnético es técnicamente más complejo y más costoso. Por tal razón, muchos productores no ofrecen este tipo de acoplamientos como equipo estándar para fermentadores de laboratorio. Queda a criterio del usuario si compra o no esta opción más costosa. De esta forma, el precio inicial de muchos fermentadores de laboratorio se mantiene bajo, a pesar de los costes consiguientes para el usuario, cuando se ve forzado a comprar el acoplamiento magnético al mismo fabricante del fermentador.

LAMBDA ha descubierto una solución muy sencilla e innovadora para estos problemas de agitación, con un sistema de agitación o mezclado del medio no rotacional con movimientos ascendentes y descendentes. Una simple membrana elástica de gran flexibilidad mueve el eje de agitación y sirve, al mismo tiempo, como un sello de calidad entre el recipiente y su tapa roscada central. La membrana separa completamente el interior del recipiente del ambiente exterior, lo que trae grandes beneficios económicos para el usuario.

Este nuevo tipo de agitación cuenta con variadas ventajas adicionales:

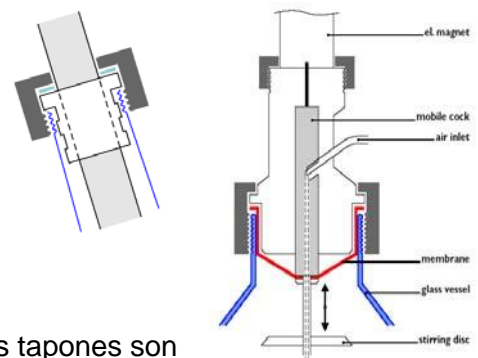
El movimiento ascendente y descendente no produce vórtices, eliminando así la necesidad de deflectores o baffles (cortacorrientes). Permite ahorrar en costes, simplifica el montaje y la limpieza del recipiente y permite la utilización de diferentes tipos de recipientes, ya que no se requieren recipientes con grandes aberturas, necesarios sólo para la inserción de deflectores o baffles.

Ya no es necesario utilizar las costosas placas de cabeza, que además son pesadas, complicadas y toman mucho tiempo para la instalación y limpieza. Con la eliminación de estas placas de cabeza especiales, los costes al pasar a recipientes de diferentes volúmenes son menores. Por la misma razón no será más necesario adquirir electrodos o más cortos o más largos y muchas otras partes *). Todas las partes que forman el sistema MINIFOR pueden ser reutilizadas en su totalidad y sólo pocas piezas o partes de bajo coste necesitan ser cambiadas (ver [diseño mejorado del recipiente fermentador](#)).

*) Este coste importante lleva a muchos usuarios a comprar fermentadores con recipientes de mayor volumen posibles y a trabajar en condiciones mucho más costosas y a mayor volumen, incluso si no es necesario. ¡Con el fermentador-biorreactor LAMBDA MINIFOR ahora esto es algo del pasado! Los usuarios inteligentes [prefieren trabajar con el menor volumen de medio posible por las muchas ventajas que ofrece](#).

5. CONSTRUCCIÓN ÚNICA PARA UNA ESTERILIDAD FÁCIL

- Eliminación de puntos críticos para mantener más fácilmente la esterilidad del biorreactor. Una membrana de silicona resistente aísla completamente el recipiente del fermentador del medio ambiente exterior. Este sistema mantiene la esterilidad exactamente como los acoplamientos magnéticos, sin embargo, es mucho menos complejo y mucho menos costoso.
- Todas las juntas tóricas fueron sustituidas por tapones de gran tamaño con sellos multipuntos. Estos tapones son permanentes y no necesitan ser sustituidos con frecuencia como las juntas tóricas, que se aplastan después del proceso de esterilización.



Más sobre... biorreactores de esterilidad fácil

La esterilidad es la característica más importante de los biorreactores. Ésta debe poder lograrse fácilmente y mantenerse a largo plazo. En procesos continuos el cultivo debe permanecer estéril por muchas semanas. De lo contrario, las pérdidas consiguientes en tiempo y dinero podrían ser más elevadas que el mismo valor del biorreactor.

Se ha dedicado mucho tiempo para obtener la solución óptima para garantizar una perfecta y fácil esterilidad de proceso a proceso.

El objetivo principal era obtener un sellado totalmente hermético del recipiente. Esto se logró mediante una gran membrana elástica central y el nuevo sistema de mezclado y agitación (ver [nuevo sistema de mezclado no rotacional](#)).

El recipiente consta de varios cuellos laterales. Para asegurar que no haya contaminación a través de estos cuellos, se emplearon tapones permanentes con múltiples sellos. De esta manera, se eliminaron los bien conocidos problemas de esterilidad y aplastamiento de las juntas tóricas (o-rings), así no es necesario cambiar los sellos de un proceso a otro.

Todas las conexiones de las mangueras a los puertos y botellas se efectúan mediante los conectores de manguera especiales de doble sellado LAMBDA.

¡La manipulación de los diferentes puertos es tan simple como cerrar cualquier botella! Esto proporciona un beneficio importante adicional: Nunca antes había sido posible el montaje e instalación de un biorreactor-fermentador en tan corto tiempo, como con el LAMBDA MINIFOR.

Dado que la mayor parte de la contaminación proviene de los sellos del eje mecánico y las juntas tóricas, la eliminación de dichas piezas en el LAMBDA MINIFOR conduce, por lo tanto, a una fácil esterilidad y a procesos sin contaminación.

6. MICRO-BURBUJEADOR (SPARGER) AUTOLIMPIABLE

- Los burbujeadores de aire comunes se obstruyen con frecuencia, especialmente en medios mineralizados. A causa del flujo de aire, el medio se seca progresivamente en el borde de los orificios del burbujeador (sparger) y termina bloqueando los orificios completamente. Esto impide el flujo de aire y es necesario, entonces, detener el proceso en curso.
- LAMBDA ha introducido un micro-burbujeador que, debido a su elasticidad, elimina cualquier depósito formado en los orificios, lo que garantiza un flujo de aire permanente.



Más sobre... aireación con sistema autolimpiador

Muchas veces ha sido necesario suspender un proceso de fermentación debido al bloqueo del burbujeador por los depósitos de sal. Este problema ha sido resuelto con el microsparger (micro burbujeador – rociador de aire) autolimpiable.

Cuando se forma una burbuja de aire y se libera en el medio, una pequeña cantidad de solución/medio entra y sale por el orificio del burbujeador. Esta solución se seca parcialmente por la burbuja siguiente. Cuando lo anterior sucede repetidas veces, especialmente en medios de cultivo muy mineralizados, se forma un precipitado. Este precipitado termina obturando completamente las aberturas de los burbujeadores. Este depósito muchas veces es tan compacto que se elimina con dificultad. Algunos fabricantes suministran una pieza de repuesto especial del burbujeador, para evitar este difícil proceso de limpieza. Un comportamiento similar se observa también con micro-burbujeadores.

Los micro-burbujeadores autolimpiables de LAMBDA eliminan los problemas descritos anteriormente. El burbujeador está hecho de una silicona especial con mini aberturas. Este material elástico sella las aberturas cuando no hay flujo de aire. Con la presión de aire, estas aberturas se abren y dejan pasar las burbujas de aire. Los depósitos de medio también se forman aquí. Este es un proceso físico inevitable. Sin embargo, cuando estos depósitos se acumulan y empiezan a obstruir el flujo de aire, el aumento de la presión de aire resultante fuerza a abrir los orificios elásticos y los depósitos son expulsados en el medio. De esta forma, quedan limpios los conductos de aire nuevamente.

¡Los micro-burbujeadores de LAMBDA nunca se bloquean, incluso durante procesos continuos de mayor duración!

7. PRECISO REGULADOR MÁSIICO DE CAUDAL DE GAS

- Un preciso controlador electrónico de flujo másico ajusta automáticamente el pH y pO₂ por medio del control proporcional y continuo de flujo de gas.
- La medición del flujo de gas y la válvula de aguja proporcional son controlados por un microprocesador.
- Información exacta sobre el volumen de gas.

Más sobre... Medición y control precisos de caudal de gas

El control del flujo de gas es un factor determinante en la reproducibilidad de cultivos celulares y microbianos.

Incluso los fabricantes de fermentadores de laboratorio más conocidos suministran con el sistema un simple rotámetro (un tubo vertical con una bola flotante o flotador en su interior). La lectura de los rotámetros no es precisa y varía con la presión y la temperatura. Las variaciones de presión son frecuentes durante los procesos de fermentación y cultivos celulares, ya que el filtro de salida es bloqueado progresivamente por las gotitas del medio.

Adicionalmente, la lectura de los rotámetros no puede ser registrada ni controlada electrónicamente. Por lo tanto, la reproducibilidad de tales cultivos no puede ser garantizada (y no cumpliría las normas GLP, GMP y otros sistemas de calidad). Así, los rotámetros pueden ser considerados más bien un juguete, en lugar de un verdadero dispositivo de medición en biotecnología.

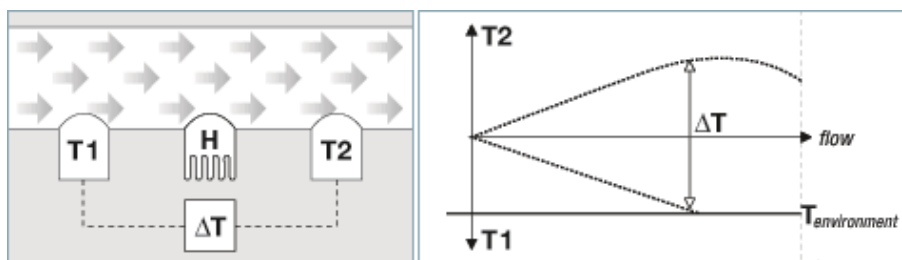
La única razón por la cual se suministran estos rotámetros es para bajar el precio inicial de un fermentador o biorreactor.

LAMBDA no reduce los costes sacrificando la calidad de su sistema, por lo tanto no suministra rotámetros en absoluto. Todos los fermentadores - biorreactores LAMBDA (incluso la versión menos costosa – el start-up kit) están equipados con un medidor de flujo másico térmico de alta precisión, acoplado con una válvula de aguja proporcional.

La medición de flujo másico térmico está basado en la medición electrónica del transporte de calor (ver imagen debajo), el cual equivale a una cantidad exacta de moléculas de gas, transportadas a través el detector. La señal de flujo másico es independiente de la variación de temperatura, presión y otros factores, y entrega una señal de calidad que puede ser registrada. ¡Si embargo, un sistema de control másico de tal altísima calidad nos cuesta hasta 15 veces más que un simple rotámetro!

El principio de la medición térmica de flujo másico es especialmente adecuado en la medición de flujo de gas. Una de sus principales ventajas es que el método de medición es independiente en gran medida de la presión y la temperatura. De esta forma, en comparación con los sistemas volumétricos (por ejemplo los rotámetros), la presión y la temperatura no tienen que medirse adicionalmente.

El sistema de medición (censor de flujo másico) consiste en un elemento de calentamiento (H) y dos puntos de medición de la temperatura (medidores de temperatura T1 y T2). El gas que pasa por el sensor extrae el calor del elemento de calentamiento.



Esquema del principio de medición térmica del flujo másico

Con la medición de flujo másico y los instrumentos de control de flujo másico, la capacidad calórica constante asegura una diferencia de temperatura dependiente del flujo. Cuando el flujo de gas es igual a cero, el elemento de

calentamiento (H) distribuye el calor uniformemente para que la diferencia de temperatura $\Delta T = T1-T2$ sea cero. La presencia de un flujo de gas está acompañado por dos efectos que generan una diferencia de temperatura ΔT : 1) el sensor de temperatura (T1), ubicado en la entrada del canal, mide una temperatura más baja. Esto se debe al enfriamiento del gas al entrar en la cámara. 2) el gas que circula por la resistencia transporta el calor hacia el sensor de temperatura (T2), ubicado después del elemento de calefacción, que se traduce en un aumento de la temperatura T2. La diferencia de temperatura generada ΔT es una medida directa del flujo másico del gas correspondiente.

El alto grado de control de flujo de gas también permite una regulación del oxígeno disuelto (OD) por la regulación del índice de flujo de aire y no sólo por la variación de velocidad del agitador, como suelen proponer otros proveedores. Pensamos que el oxígeno disuelto debe controlarse a cualquier velocidad del agitador. ¿O debería tolerarse una mala agitación a baja concentración de oxígeno disuelto? Una mala agitación puede conducir a la acumulación de ácido durante el control de pH o generar otros problemas.

Se proponen módulos de flujo de gas en dos instrumentos separados LAMBDA MASSFLOW 500 y MASSFLOW 5000, que pueden ser utilizados para la medición y regulación de otros gases (oxígeno, nitrógeno, dióxido de carbono y otros). Estos instrumentos permiten la creación de cualquier estación de gas, de acuerdo a las necesidades específicas de los cultivos (véase [módulos autónomos y precisos para el control de flujo de gas](#)).

8. FÁCIL CONTROL DEL PESO EN CULTIVOS CONTINUOS

- La cantidad de medio en el fermentador puede mantenerse constante mediante un módulo de pesaje especial, que se localiza debajo del equipo. La bomba de extracción permite mantener constante el peso del cultivo automáticamente.
- En cultivos continuos (quimiostato) permite un incremento considerable de la productividad. En estados equilibrados de dilución, los parámetros del cultivo pueden ser analizados de manera más eficiente que en lote o batch (modo de operación discontinuo).



Más sobre... Fácil control del peso en cultivos continuos

La capacidad para ejecutar procesos continuos con control del peso es una característica importante de los sistemas fermentadores y biorreactores avanzados. Los procesos continuos permiten optimizar los experimentos más rápidamente y a menor costo que los cultivos discontinuos. Además, la productividad de los cultivos continuos es muchas veces mayor. ¡Si, en ocasiones, se desea producir grandes cantidades de biomasa, por ejemplo, con un vaso de 3 litros, en una ejecución continua (quimioestato), se puede alcanzar una productividad de un sistema batch (lote) de 30 litros o incluso más!

Por lo tanto, todos los biorreactores y fermentadores LAMBDA MINIFOR están electrónicamente preparados para la recepción de un módulo de pesaje de bajo coste, que permite ejecutar cultivos continuos de alta calidad, con pesaje constante del cultivo. Esto no se logra con las soluciones menos costosas en las que se proponen frecuentemente la utilización de tubos de rebosamiento, tubos aislantes y similares. En recipientes cuyo peso no es controlado, la cantidad efectiva del cultivo puede variar considerablemente cuando la agitación o aireación cambia. En tal caso, no se pueden sacar conclusiones cuantitativas. La reproducibilidad es, por tanto, imposible y el proceso no se ajusta a las normas GLP o GMP.

9. NUEVO ELECTRODO PH CON NANOSUSPENSIÓN

- El nuevo electrolito en nano-suspensión permite la estabilidad a largo plazo, asegura una concentración constante de Ag^+ en la proximidad del electrodo de referencia y una concentración cero de Ag^+ en la frita porosa.



- Durante la vida útil de la sonda no se observa flujo hidráulico positivo, pero la conductividad iónica es buena. Lo anterior asegura la buena estabilidad de la señal durante toda la vida útil del electrodo pH.
- La sonda de pH LAMBDA se suministra con un nuevo conector VARIOPIN de calidad suiza, el cual es reconocido como un estándar en la industria por su calidad.
- Para aumentar el número de cuellos disponibles en el frasco del fermentador y eliminar un cable adicional del sistema, se ha incorporado un sensor de temperatura Pt 100 en el electrodo de pH de vidrio. Con este sensor allí, se obtiene el mejor tiempo de respuesta durante la medición de temperatura.

Más sobre... sensor de pH con electrolito en nanosuspensión

Los sensores de pH se conocen desde hace ya mucho tiempo, pero todavía estamos a la espera del sensor de pH perfecto que no de problemas en su esterilización.

Los problemas que presentan los sensores actuales consisten en dos partes:

1) El electrodo de vidrio:

Es increíble, pero sólo hasta los años noventa el mecanismo correcto de un sensor pH de vidrio fue descubierto por los científicos de la empresa alemana SCHOTT^{*)}.

Se han probado muchos tipos de vidrio, sin embargo, siempre hay que hacer compromisos a la hora de elegir los mejores sensores de vidrio y la composición del vidrio varía según el uso que se le vaya a dar.

LAMBDA ha seleccionado un bulbo de vidrio de compromiso óptimo para los procesos biológicos, el cual incrementa la estabilidad mecánica y permite el ahorro en costes para el usuario. Le bulbo de vidrio es más resistente que el de otras sondas en el mercado.

Hemos colocado el sensor de temperatura Pt100 de la más alta precisión en el bulbo de vidrio (extremidad de la sonda pH), para obtener la respuesta más rápida posible a las variaciones de temperatura. Esto tiene un efecto importante en la calidad del control de temperatura. Además, con esta combinación nos ahorramos un cable y un puerto, que serían necesarios para la sonda de temperatura y, en consecuencia, el ambiente alrededor del recipiente es menos complejo.

La vida útil del electrodo pH de vidrio está limitada principalmente por la corrosión de la sensible capa de cristal y la disminución de la rapidez de respuesta (tiempo de respuesta).

Hay muchos factores que influyen en el tiempo de respuesta. El electrodo de pH envejecerá incluso en agua pura. Esto se debe a la física subyacente...

^{*)} F.G.K. Baucke, „Glass Electrodes: Why and How They Function“, Ber. Bunsenges. Phys. Chem. **100**, 1466-1474, 1996

2) El electrodo de referencia:

El electrodo de referencia debe dar un voltaje de referencia constante y estable. La estabilidad del voltaje y el ambiente de la capa de Ag/AgCl deben ser totalmente libres de cualquier variación. Estas condiciones no son fáciles de lograr, especialmente durante la esterilización y en los consiguientes procesos de fermentación largos. El KCl escapa constantemente de la sonda de referencia y diversas sustancias del medio se disuelven en el electrolito de referencia. Esto también cambia lentamente la composición del electrolito. Los iones Ag⁺ provenientes del electrodo pueden reaccionar con componentes del medio en el diafragma y precipitar, lo que puede ocasionar el bloqueo del contacto eléctrico entre el electrodo de vidrio y el electrodo de referencia. Todo esto puede dar lugar a una variación del voltaje de referencia y mediciones de pH inexactas.

Para solucionar este problema, típicamente se lavaba continuamente el diafragma con grandes cantidades de KCl bajo presión. Dado que esto no era práctico, otras soluciones, como electrolitos de gel han sido probados. Debido a problemas otros proveedores de electrodos pH ahora recurren a los electrolitos líquidos. Sin embargo, cuando la salida del electrolito de referencia es inferior a la entrada por difusión de sustancias presentes en el medio, éstas pueden entrar e interactuar con el electrodo de referencia de Ag/AgCl.

Por estas razones, LAMBDA estaba buscando nuevas formas de lograr la estabilidad de la señal de referencia.

¡El primer paso es el bloqueo de cualquier flujo hidrodinámico! ¡No queremos tener ningún flujo ni de adentro hacia afuera ni viceversa! (Sin enjuague del electrolito!)

El segundo paso es la eliminación de cualquier movimiento del electrolitos, así como un máximo de ralentización de la difusión de iones Ag^+ , hacia el medio y de los componentes del medio hacia el alambre de Ag recubierto de $AgCl$.

Como ya se sabe, uno de los electrodos de referencia más estables hasta ahora fue un electrodo cuyo electrolito estaba impregnado en piezas de madera. Esta característica ralentizó fuertemente la difusión y, por lo tanto, el electrodo se mostró insensible al medio. Por desgracia, este "electrodo de madera" no puede ser esterilizado. Si, por analogía, pudiera lograrse una restricción similar de la difusión con un material diferente y compatible, se podría obtener una señal de estabilidad comparable.

LAMBDA ha invertido mucho tiempo en investigación y finalmente encontró un material que, en términos de ralentización de la difusión es muy superior a la madera natural. Las dimensiones micrométricas de la estructura de la madera han sido reemplazados por estructuras nanométricas súper moleculares de una suspensión nano-porosa, miles de veces más pequeñas.

Mientras los líderes mundiales en los electrodos de pH esterilizables trabajaban con electrolitos de gel, LAMBDA innovó con una nano-suspensión, totalmente inerte y de alta estabilidad.

El estado del agua en un gel es como el estado del agua en una gelatina/flan: No fluye. El gel "respira", de acuerdo a las condiciones cambiantes, es osmóticamente activo y también presenta otros problemas. En agua en una nano-suspensión fluye libremente como el agua en una playa de arena muy fina. Sin embargo, la dimensión de la "arena" utilizada está en el rango de diez a veinte nanómetros, que se traduce en un camino de difusión extremadamente largo. El gradiente de difusión es muy bajo y en consecuencia la velocidad de migración en ambas direcciones es extremadamente lenta.

Esta es la razón principal del mejoramiento de la estabilidad de los electrodos de pH LAMBDA.

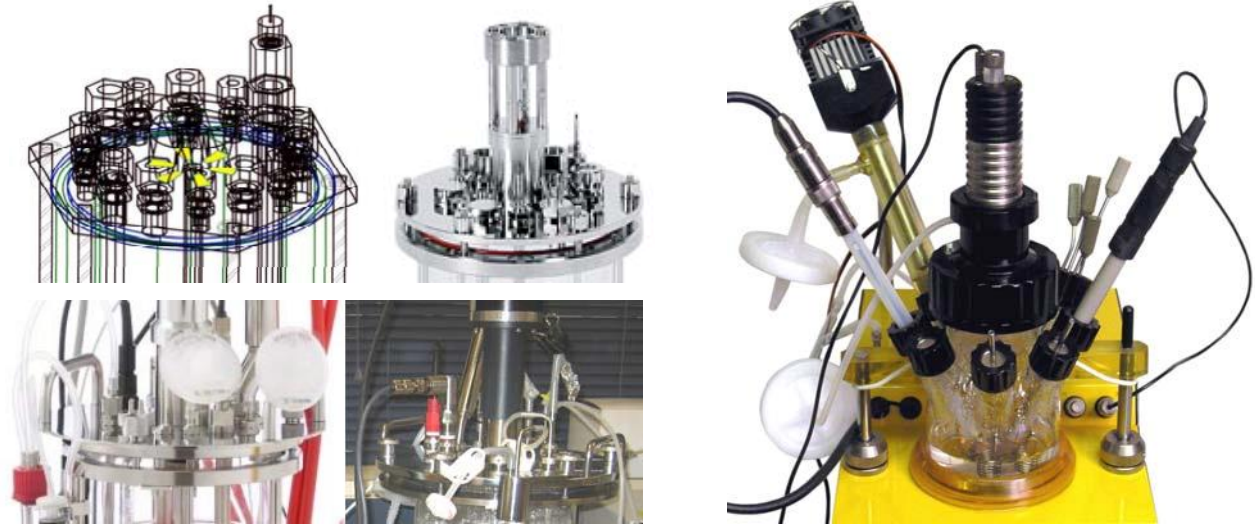
10. ELIMINACIÓN DE LAS COSTOSAS PLACAS DE CIERRE

- Los recipientes de fermentación tradicionales requieren de un complejo sistema de fijación de las placas de cierre o placas de cabeza (head plates), con muchos puertos, cables y tornillos con muy poco espacio entre si.
- Las pesadas placas de cabeza son carísimas y además, impiden una buena accesibilidad a todos los puertos desde su parte superior, especialmente con recipientes de pequeños volúmenes.
- Generalmente se utilizan una placa de cierre (headplate) específica para cada recipiente de volumen diferente, lo que contribuye a altos costos adicionales.
- Las roscas de los diferentes puertos de la placa de cabeza son cortas. Esto, junto con las ya mencionadas juntas tóricas, que se aplastan después de la esterilización, aumenta el riesgo de contaminación.

Más sobre... reemplazo de las placas de cierre

Las placas de cabeza de los fermentadores o biorreactores de grandes volúmenes simplemente han sido reducidas para fermentadores de menores volúmenes. Lo que no era una idea muy buena. Las placas de cabeza son las partes más costosas de los recipientes y, al mismo tiempo, el componente que más problemas genera.

En recipientes de fermentación pequeños, el diámetro de la placa de cabeza es tan pequeño que solo una persona con dedos muy pequeños puede ser capaz de fijar o soltar cualquier parte. El número de puertos también es limitado. Las placas de cabeza son pesadas y, por lo tanto, se fabrican muy delgadas, lo que dificulta sellar las conexiones. La solución técnica típica consiste en el uso de juntas tóricas. Se utilizan juntas tóricas de tamaños diferentes para los diferentes puertos y éstas deben ser muy finas. Debido a su aplanamiento durante la esterilización, pueden contribuir a la contaminación. Por lo tanto, deben ser reemplazadas antes de cada proceso. Finalmente, esto incrementa significativamente el coste de operación de la fermentación o cultivo celular, ya que las piezas de repuesto pueden llegar a costar varios cientos de dólares.



Placas de cierre o headplates de los sistemas de fermentación tradicionales

El concepto de recipientes de LAMBDA MINIFOR

Instalar un recipiente de fermentación con placas de cabeza toma mucho tiempo y cada tamaño de recipiente requiere una placa de cabeza nueva e incluso también sondas de pH y pO₂ más largas, sensores antiespuma y de temperatura y prácticamente todas las piezas necesarias en el cabezal (juntas tóricas, tuercas, etc.) Esto sale extremadamente caro. Por lo tanto, los investigadores muy a menudo deciden comprar un recipiente de mayor volumen para ahorrar dinero en repuestos. Sin embargo, el trabajo con mayores volúmenes del que es necesario es también muy costoso y engorroso. Esto implica costos más altos, tiempos más largos de esterilización y de enfriamiento, mayores costos para los procesos secundarios (downstream processing) y, adicionalmente, la necesidad de eliminación de grandes cantidades de material contaminante. Los grandes recipientes son pesados para poner y sacar del autoclave y por lo tanto su manipulación puede ser un problema para muchos usuarios en el laboratorio.

Lo mejor es utilizar recipientes de menores volúmenes para experimentos a escala de laboratorio. Ofrece mayores ventajas, por tal razón sólo podemos recomendarlo.

LAMBDA ha decidido cuestionar el uso de placas de cierre de los fermentadores tradicionales y, en su lugar, encontró una solución muy práctica y económica. (ver [diseño optimizado del recipiente](#), [construcción única de fácil esterilización](#), [novedoso sistema de mezclado no rotacional](#), [excepcional rango de volumen en un solo instrumento](#))

11. BOMBAS DE LA MÁS ALTA CALIDAD PARA CULTIVOS CONTINUOS

Las bombas peristálticas LAMBDA de alta calidad, PRECIFLOW, MULTIFLOW, HIFLOW y MAXIFLOW, han sido **especialmente diseñadas para procesos continuos prolongados, por ejemplo, para procesos de fermentación y cultivo celular**. La mecánica única de compresión de mangueras LAMBDA reduce las pulsaciones y es muy suave con la manguera. No se necesitan abrazaderas, ni fijaciones para mantener la manguera en su lugar. Esto garantiza una **vida útil más larga de la manguera y la estabilidad a largo plazo del caudal, incluso con mangueras de bajo coste**.



El ahorro es tal que el costo total de la bomba se recupera después de haber usado tan sólo 80m de manguera. ¡Esta bomba es, por lo tanto, **la única bomba en el mercado que ahorra más dinero que lo que cuesta!**

Características de las bombas peristálticas LAMBDA:

- **Las bombas peristálticas más compactas del mercado**

- Amplia gama de **caudal desde 0.01 hasta 10.000 ml/h**
- **Larga vida de las mangueras** (no necesitan abrazaderas) - **reducción de la pulsaciones y muy económicas** en uso
- **Amplio rango de velocidad ajustable** de 0 a 999
- **Nueva tecnología de motor y operación prácticamente silenciosa**
- **Caudal programable** (hasta 99 pasos) – se **enciende y apaga** sin temporizador
- Varias opciones de **control remoto**
- Visualización de la **cinética de las reacciones** mediante el integrador **PUMP FLOW INTEGRATOR** (que [proporciona información importante sobre el cultivo](#))
- **Operación a bajo voltaje para máxima seguridad**
- **Interfaz RS-485 o RS-232** (opcional)
- **Software de control PNet** (opcional)

Más sobre... bombas peristálticas precisas y fiables

Uno de los mayores objetivos de cualquier productor de fermentadores y biorreactores es la disminución de los costes, por tal razón incluyen bombas peristálticas baratas y de pésima calidad, que permiten sólo un flujo y un solo tamaño de manguera. A menudo, estas bombas no son fiables, así los usuarios no las utilizan y terminan comprando bombas externas adicionales. Han aparecido incluso bombas peristálticas del tamaño de una "cáscara de nuez" de dudosa calidad. LAMBDA no está de acuerdo con estas tendencias, ya que la calidad y la fiabilidad de la bomba peristáltica es un factor crucial, que afecta en gran medida la calidad y la productividad de la labor de cultivo celular.

Tanto los costes de infraestructura de laboratorio como los costes de personal son tan altos en la actualidad, que si el proceso de cultivo tiene que ser repetido después de varias semanas de experimento, sólo a causa de un defecto en la bomba peristáltica, las pérdidas económicas y de tiempo será tan elevadas, que, podrían comprarse docenas de bombas de mayor calidad. Así que economizar con bombas peristálticas de baja calidad es un mal negocio.

Después de tantas malas experiencias con muchas bombas peristálticas corrientes, LAMBDA ha desarrollado nuevas bombas peristálticas con una mecánica especial muy suave con la manguera. Como consecuencia de ello la vida útil de las mangueras (incluso de las mangueras de silicona de bajo costo) se alarga considerablemente y el caudal se mantiene constante durante muchas semanas. El riesgo de ruptura de la manguera y otros fallos se ha reducido considerablemente. [¿Alguna vez se ha preguntado cómo debe ser la bomba peristáltica ideal?](#)

El caudal de las bombas peristálticas LAMBDA puede modificarse en una proporción de 1:1000. Por ejemplo, durante la adición de ácido, la bomba peristáltica gira a máxima velocidad, luego esta velocidad se reduce hasta alcanzar el valor de pH predeterminado de pH. De esta manera se logra una regulación mucho más precisa que con sólo apagar y encender, como en las bombas de velocidad fija.

Las peores bombas peristálticas son las que requieren mangueras con fijadores o abrazaderas. Esto sólo demuestra que su mecánica no es buena y saca la manguera del cabezal de la bomba peristáltica. Además, estas mangueras especiales son muy costosas. Las bombas peristálticas LAMBDA trabajan muy bien con mangueras de bajo coste. El valor de la bomba completa equivale a los 80 metros de manguera ahorrados mediante el uso de mangueras de bajo coste, en lugar de mangueras con fijadores o de mangueras de materiales especiales.

12. REGULADOR DE CAUDAL MÁSCICO AUTÓNOMO MASSFLOW

- El nuevo regulador de flujo de gas másico LAMBDA MASSFLOW es un controlador de caudal de gas, especialmente diseñado para su uso con los fermentadores y biorreactores LAMBDA. Utiliza un **sensor laminar de caudal másico de alta calidad**, con una caída de presión mínima. El flujo de gas (por ejemplo aire, oxígeno, nitrógeno, dióxido de carbono, etc.) es medido y controlado permanentemente.



- La regulación del caudal de gas se efectúa a través de una **válvula de agujas proporcional especial**, controlada por un microprocesador. El **caudal puede ser programado** y el **volumen de gas puede ser totalizado** con el [integrador de flujo FLOW INTEGRATOR](#) opcional.

- Con el LAMBDA MASSFLOW, el usuario puede establecer **instalaciones de control de gas de gran calidad**, que contengan **uno o más flujos de gases diferentes**, según sus necesidades específicas y no está obligado a utilizar las comunes y costosas estaciones de mezcla de 4 gases (four-gas-stations).

Más sobre... regulador autónomo de caudal másico de gas LAMBDA MASSFLOW

Cada caudalímetro y regulador másico de gas LAMBDA MASSFLOW está equipado con un sensor [muy preciso para la medición de flujo de gas basado en medición másica](#). Este sensor mide el calor transportado por la corriente de gas y expresa la capacidad calórica del respectivo gas. Esta capacidad calórica es una función del número de moléculas, las cuales pasan a través del sensor y es, por lo tanto, independiente de factores como la temperatura y la presión, entre otros.

La señal resultante es transformada en un voltaje de salida, el cual puede ser registrado. Debido a que la presión varía durante el proceso de fermentación o cultivo celular, es importante tener una medición de caudal independiente de la presión. Además, la señal del caudal puede ser registrada y reproducida, la cantidad de gas añadido también puede ser totalizada.

El rango de caudal es de 0 a 5 l/min en pasos de 100 ml/min (MASSFLOW 5000) o de 0 a 500 ml/min en pasos de 1 ml/min (MASSFLOW 500). Hasta 50 pares de caudal y tiempo pueden ser programados fácilmente en el regulador de flujo de gas LAMBDA MASSFLOW.

13. EXCEPCIONAL RANGO DE VOLUMEN EN UN ÚNICO EQUIPO

- Debido al gran progreso en los métodos de análisis y en la preparación de muestras, ahora, es posible utilizar, con grandes ventajas, menores volúmenes de medio en recipientes más pequeños.
- El MINIFOR fue creado para que en la actualidad sea posible obtener resultados fiables en volúmenes mucho menores que los utilizados anteriormente. No hay necesidad de utilizar recipientes de 10, 7, 5 o 3 litros para estudiar y optimizar las condiciones del cultivo celular. Esto es algo que ahora se puede lograr con un recipiente de un litro.
- El fermentador/biorreactor MINIFOR permite trabajar con volúmenes desde 35 ml hasta más de 6 litros en un sólo equipo.

Ventajas principales del trabajo con menores volúmenes:

- **Control fácil y preciso** de los parámetros de los procesos
- **Tiempos de esterilización más cortos**
- **Pueden utilizarse autoclaves más pequeños (y más económicos)** para la esterilización
- **Tiempos de calentamiento y enfriamiento** del medio más **cortos**
- **Ahorro de costes** en medio de cultivo
- **Ahorro de costes** en procesos y equipamiento secundarios
- **Fácil eliminación del medio** no utilizado y **menores costos de eliminación** de desechos
- La **posibilidad de un cultivo continuo aumenta la productividad** en, al menos, un orden de magnitud, por lo que se puede obtener la misma biomasa en recipientes de volúmenes mucho menores (véase [fácil control del peso para cultivos continuos](#))

Para que pueda aprovechar totalmente de estas ventajas, recomendamos utilizar recipientes de 1 o 3 litros o menos.

Más sobre... fases de proyectos de biotecnología

La práctica en biotecnología demuestra que existen tres etapas en el camino de una idea a un producto de fabricación industrial en biotecnología: la escala de laboratorio, el aumento de escala ("scale-up") o la escala piloto y la fase de producción o industrial:

1. Investigación a escala de laboratorio

El objetivo es **seleccionar el organismo adecuado** para la producción, **optimizar las condiciones de vida de la cepa** para obtener el máximo crecimiento y/o productividad posible. En esta etapa se estudian **todas las condiciones y factores de crecimiento posibles**.

En resumen, el objetivo es encontrar las condiciones óptimas de vida y/o de producción del organismo seleccionado. A escala de laboratorio, se debe **trabajar a menores volúmenes posibles y con recipientes prácticos**. Esto conlleva al **ahorro en costes para los medios de cultivo y para equipos** (por ejemplo, autoclaves, suministro de agua de enfriamiento, etc.), **permite invertir menos tiempo en el montaje, la esterilización, el calentamiento y enfriamiento, y además los requisitos son mínimos para los tratamientos secundarios (downstream), el manejo más fácil, el control más preciso de los parámetros del proceso**, etcétera.

Para **obtener información sobre el complejo comportamiento metabólico y anabólico de los sistemas vivos**, se recomienda la **medición de todos los parámetros accesibles y su control con gran precisión**. La **esterilidad es muy importante** a escala de laboratorio, si ésta es fácil de mantener, los resultados serán beneficiosos para los usuarios, porque aumenta la productividad y la fiabilidad del trabajo de investigación.

La **gran mayoría de los proyectos de biotecnología se realizan primero a escala de laboratorio**. En esta etapa no es necesario apresurarse, ya que **el trabajo experimental en el laboratorio es mucho menos costoso que en las siguientes etapas**. Debido al gran progreso en los métodos de análisis y en la preparación de muestras, ahora, es posible utilizar, menores volúmenes de medio en recipientes más pequeños con grandes ventajas. No tiene sentido trabajar con 5 litros ó más de volumen de cultivo, sólo para obtener el mismo resultado. La cepa no ve la gran cantidad de medio innecesario a su alrededor. Si se realiza **un buen control, es posible obtener resultados perfectos en volúmenes mucho menores que con los que se trabajaban hace diez años aproximadamente**.

Estas son las razones principales por las que LAMBDA propone sistemas de biorreactores de laboratorio de alta calidad, con recipientes de alrededor de un litro. El **fermentador de laboratorio no es un instrumento de producción**. Y su utilización para producción generalmente resultará en un uso ineficaz de tiempo, capacidad, infraestructura y personal.

2. Aumento de escala (scale-up) y escala piloto

El objetivo principal en esta etapa es **hallar y asegurar las condiciones técnicas adecuadas, reactores, procesos, separación y purificación (downstream processing), que se acerquen lo más posible a las condiciones de vida y de producción óptimas previamente encontradas en la etapa de escala de laboratorio**.

Generalmente a mayores volúmenes no es posible obtener una buena aireación, un buen mezclado y el perfecto control de los demás parámetros como a escala de laboratorio. No se puede estudiar los efectos tecnológicos con un recipiente de 10 litros. A estos volúmenes, los problemas tecnológicos no son visibles aun. Para ver bien estos efectos, se necesitan volúmenes mayores.

Los medios técnicos deben ser seleccionados de tal manera que los requisitos del cultivo sean realizables en la práctica a más grandes escalas, con la menor inversión posible y a más bajos costes de procesamiento.

La experimentación en estado de aumento de escala (scale-up) y a escala piloto es por lo menos 10 veces más cara que la experimentación a escala de laboratorio y el mejoramiento o la corrección de parámetros será muy costoso.

3. Fase de producción y escala industrial

La etapa de producción requiere de una **gran inversión y costes de operación muy altos**. Una vez que la planta de producción ha sido construida, **por lo general no es posible realizar modificaciones o, si se realizan, éstas son extremadamente caras**. Por eso, es esencial que **tanto la fase de laboratorio como la fase de aumento de escala (scale-up) hayan sido realizadas muy bien**.

A veces los investigadores de las escuelas y universidades no tienen suficiente experiencia en la materia y no pueden distinguir debidamente los objetivos de las diferentes fases en un proyecto de biotecnología. Como consecuencia, se tiende a confundir los objetivos respectivos, lo que da lugar a costes más altos y a mayor duración de los proyectos. Hay que tener esto en cuenta y presentarlo correctamente a los investigadores, profesores y también a los estudiantes.

14. INTEGRADOR DE CAUDAL PROPORCIONA INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE EL CULTIVO

- El integrador de caudal LAMBDA INTEGRATOR permite registrar la cantidad bombeada de líquido o gas en un intervalo de tiempo determinado. Hasta ahora no era posible obtener esta información. Ejemplos:
 - Información sobre la regulación de condiciones de reacciones como pH, temperatura y otros parámetros
 - Información sobre la cinética de los respectivos procesos
 - Finalización o alteración producida durante el proceso
- El integrador de caudal LAMBDA INTEGRATOR permite una simple y precisa integración de volumen de líquido suministrado por las [bombas](#) o gas suministrado por el [regulador de flujo de gas MASSFLOW](#). Los impulsos eléctricos que mueven el motor son registrados y transformados en corriente directa. La tensión resultante puede ser medida y registrada. Esos datos brindan información importante sobre el crecimiento del cultivo, su cinética y tiempo de ejecución.
- El integrador LAMBDA también puede ser utilizado en la **medición de la actividad enzimática**, por ejemplo, esterasas, amilasas, lactasas y otras enzimas. Puede ser colocado debajo de la bomba peristáltica y no requiere de superficie adicional en el laboratorio.



Más sobre... integrador de caudal LAMBDA INTEGRATOR

Con frecuencia, los científicos desean saber más sobre cómo crece el cultivo y cual es la actividad metabólica durante la biotransformación. Por esta razón, buscan instrumentos, lo cuales pueden medir la densidad óptica (OD) del cultivo.

La densidad óptica es una función logarítmica. Un aumento en uno del número de la unidad de absorción significa que la intensidad de luz que pasa a través de la muestra se ha reducido 10 veces. No hace falta decir que, a una densidad óptica de 4, la intensidad de luz disminuye en un factor de 10.000. Es muy difícil para la electrónica medir con gran precisión una señal tan baja. ¿Y a una OD de 20 o 100? A pesar de que muchos dispositivos de medición de la densidad óptica del caldo o medio de cultivo han sido presentados, ninguno ha ofrecido resultados verdaderamente satisfactorios.

Existe demasiada interferencia durante tales mediciones. La primera y la más problemática es que la medición de la densidad óptica también mide las células muertas. Si hay muchas células muertas en el cultivo la actividad metabólica resultante será incorrecta. También mide pequeñas burbujas de aire y las cuenta como células vivas. El número de burbujas de aire microscópicas, especialmente en cultivos densos, puede ser bastante alto. A esto se le suma que cualquier precipitado o coloración formados durante el cultivo distorsiona la medición/estimación de la actividad metabólica del cultivo.

Lo que realmente se necesita es un parámetro que pueda ser medido fácilmente y que permita la estimación de la actividad metabólica de las células vivas. Con el integrador de caudal LAMBDA INTEGRATOR es posible.

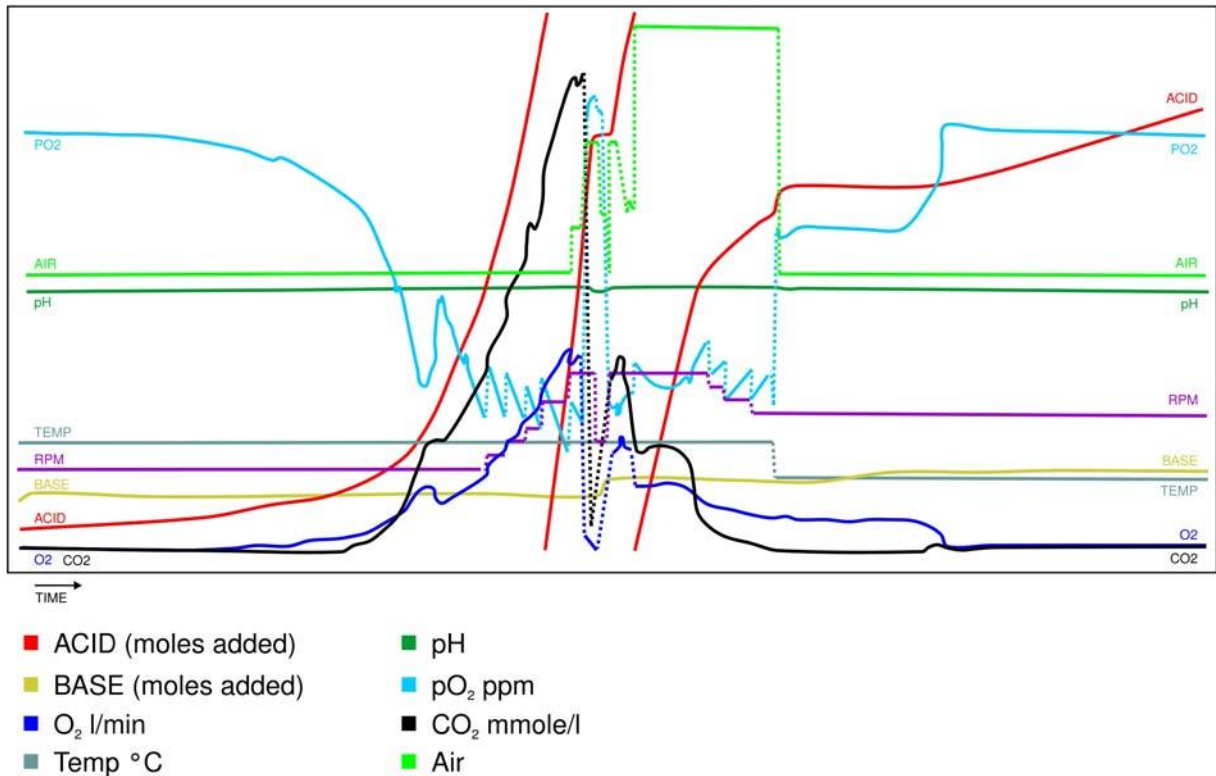
El metabolismo de los organismos vivos está de alguna manera relacionado con la producción o consumo de ácidos o bases. Ésta producción o consumo puede ser medido y relacionado con el crecimiento de las células u otra actividad metabólica. La actividad metabólica interviene en el cambio de valor de pH, lo cual se corrige automáticamente por medio de la adición de ácido o base para mantener el valor de pH previamente establecido. Normalmente la cantidad de solución requerida para la corrección no se conoce de antemano.

El integrador de caudal LAMBDA INTEGRATOR permite la visualización de la cantidad de ácido o base añadidos en un intervalo de tiempo determinado. La concentración de ácido o base conocidos y de los datos obtenidos con el INTEGRADOR, la cantidad de ácido o base puede ser calculada con una precisión analítica. Así, la actividad

metabólica puede ser calculada con mucha más precisión. Dado que el costo del INTEGRADOR es muchas veces menor, constituye un ahorro considerable en el laboratorio.

Se adjunta un ejemplo de la actividad de una bomba de ácido, transformado por el INTEGRADOR durante un cultivo de biotransformación (línea roja con dos reinicializaciones). La línea roja es la única que es claramente exponencial, como debe ser. Al totalizar el consumo de ácido, el grado de transformación y el estado inmediato del cultivo puede derivarse. Tal información es importantísima para el control y la reproducibilidad de diferentes cultivos.

Fermentation/Biotransformation



Addition of acid or base necessary to keep the pH constant would not appear without PRECIFLOW and integrator

Los usuarios de los equipos LAMBDA están tan convencidos de la utilidad del INTEGRADOR que lo utilizan en casi todos los parámetros. Las células son tan complejas que cualquier información adicional sólo puede traer ventajas.

15. EL SISTEMA DE CONTROL ANTIESPUMA MÁS PEQUEÑO DEL MUNDO

Para ahorrar espacio alrededor del recipiente biorreactor, LAMBDA desarrolló el sistema de control anti-espuma más pequeño del mercado, que consiste en un detector de espuma ANTIFO y una bomba de jeringa miniaturizada LAMBDA DOZITO.

Más sobre... control antiespuma y bomba de jeringa miniaturizados

El fermentador y biorreactor LAMBDA MINIFOR puede ser equipado con un nuevo sistema de control y detector de espuma. La presencia de espuma en el recipiente reactor se detecta a través de la medición de la conductividad eléctrica. La espuma provoca un aumento de la conductividad eléctrica. La conductividad eléctrica puede medirse sin ninguna costosa sonda antiespuma. En lugar de tal tipo de sonda anti-espuma, se utilizan como sondas dos agujas del puerto cuádruple del LAMBDA MINIFOR. En consecuencia, no se necesitan puertos adicionales para la detección de espuma.



El detector controlador anti espuma ANTIFO se coloca justo debajo de la bomba peristáltica, de forma que necesita un mínimo espacio detrás del recipiente de fermentación. Manda impulsos a la nueva bomba de jeringa miniaturizada DOZITO, que añade una pequeña cantidad de agente antiespuma (antiespumante) en el recipiente de fermentación. Si la señal de espuma continua, se añade una nueva cantidad de anti-espumante después de 20 segundos. Se da especial cuidado para prevenir una sobre dosificación de agente antiespumante. ANTIFO trabaja tanto con la bomba de jeringa miniaturizada DOZITO o con las bombas peristálticas LAMBDA.

La bomba de jeringa DOZITO es mucho más pequeña que cualquier otra bomba de laboratorio

del mercado. Es incluso a penas más grande que la misma jeringa. Se utiliza un nuevo principio de movimiento en el DOZITO, sin motores, sin electroimanes, sin gas comprimido ni similares. La instalación y puesta en marcha del DOZITO es muy fácil.

LAMBDA suministra la mini bomba para la adición controlada de anti espumante durante la fermentación en el sistema fermentador y biorreactor LAMBDA MINIFOR. El suministro de líquido anti espumante puede establecerse desde una gota hasta 15 gotas en un paso. La bomba se fija verticalmente con un soporte magnético de tal forma

que sólo ocupa una superficie de aproximadamente 10 cm². Las pequeñas dimensiones son muy importantes porque así se ahorra mucho espacio alrededor del frasco fermentador.

El DOZITO también puede utilizarse para la dosificación repetitiva de pequeñas cantidades de otros líquidos (por ejemplo, aceites, adhesivos, cementos, etc.) en aplicaciones de laboratorio o industriales. Ya que no se utiliza aire comprimido, el control volumétrico es mucho más fácil.

16. CONTROL TOTALMENTE INDEPENDIENTE

- El biorreactor LAMBDA MINIFOR puede ser controlado y operado totalmente desde el panel frontal. Junto con las sondas/electrodos, los controladores y las bombas forma una unidad autónoma. Todos los parámetros pueden visualizarse inmediatamente sin pasar a otra pantalla y puede ajustarse desde el panel de control, situado en un lugar bien visible enfrente del recipiente de cultivo.
- Cada bioreactor MINIFOR tiene sus propios dos microprocesadores y una electrónica de regulación completa. Esto asegura la medición continua, la respuesta inmediata y el control de todos los parámetros. Este sistema es muy superior a los sistemas controlados parcial y secuencialmente, donde se colocan dos o más recipientes en una unidad de control común. ¡Esto convierte a cada unidad MINIFOR en un biorreactor totalmente independiente!



Más sobre... sistema bioreactor independiente

Algunos productores afirman que la unidad de control o torre ("tower") del biorreactor puede ser utilizada simultáneamente para 2 hasta 6 o más recipientes. Y se supone que esto debe ser una ventaja para el usuario. Sin embargo, no explican que, en principio, este control es secuencial. La unidad de control principal debe comunicar de forma secuencial con un recipiente después del otro, leer los valores de los parámetros y reaccionar de acuerdo con los datos recibidos y regular dichos parámetros. Durante ese tiempo (ciclo) los demás recipientes quedan sin monitoreo. De esta manera se sacrifica la calidad de la regulación. Los ahorros propuestos sirven sólo como argumento de venta y no son convenientes para el usuario.

Además, en procesos paralelos, si una torre de control centralizada falla, todos los recipientes conectados son afectados. Con el sistema bioreactor MINIFOR, si una unidad sufre una falla, sólo un proceso de fermentación se verá afectado y, en consecuencia, las pérdidas económicas, así como las de tiempo, serán sustancialmente más bajas.

Ciertos productores conocen ya este problema y, por esto, proponen una unidad de control adicional para cada recipiente (como opción adicional).

Por argumentos económicos, algunos fabricantes utilizan pantallas donde el usuario tiene que desplazar ("scroll") para ver los diferentes valores. Para LAMBDA es importante que el usuario pueda ver inmediatamente la información completa sobre el estado del biorreactor. Al desplazar pantalla, mucha información relevante se oculta, de allí que resulta poco práctico.

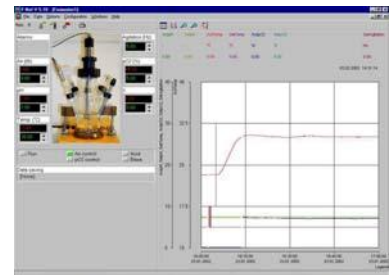
Por otro lado, para minimizar el precio del fermentador y biorreactor MINIFOR, LAMBDA no utiliza pantallas costosas con colores ni pantallas táctiles ("touch screens"), si no que muestra todos los datos en una pantalla LCD para cada recipiente biorreactor. De este modo, cumplimos la función esencial de la pantalla eficientemente y a menor coste.

LAMBDA suministra bioreactores y fermentadores de altísima calidad, cuyos recipientes cuentan con un sistema de medición y de control digital completo y totalmente independiente, con todos los datos importantes y una amplia pantalla. Nos cuesta más pero nuestros usuarios nos lo agradecen.

17. DOS PROGRAMAS DE FERMENTACIÓN POR EL PRECIO DE UNO

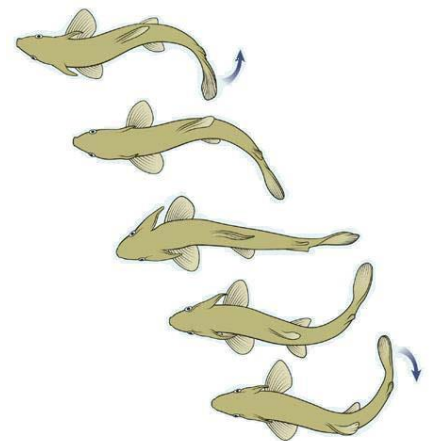
Además de la operación directa de los parámetros en la pantalla, también está disponible un sistema de control de proceso por computadora (PCS), para el control totalmente automático del lote (batch) y para el registro de datos:

FNet es un software de fermentación de culturas comunes, es fácil de utilizar para hasta 6 biorreactores MINIFOR y se suministra en un paquete junto con el **SIAM**, un software de control industrial de instrumentos o equipos de primera clase, que puede hacer casi todo y es virtualmente ilimitado en el número de instrumentos a ser controlados. **Corresponde al usuario elegir cual de los dos programas prefiere utilizar. ¡No se necesitan licencias para biorreactores adicionales!**



18. NOVEDOSO SISTEMA DE MEZCLADO SUAVE - "ALETA DE PEZ"

- LAMBDA desarrolló un sistema de mezclado especial "fish-tail" (aleta o cola de pez), basado en el principio de operación de la cola de un pez. El movimiento ascendente y descendente de uno o más discos de mezclado "fish-tail" proporciona una mezcla suave tanto horizontal como verticalmente. Al mismo tiempo, este tipo de mezclado es más eficiente y elimina los bordes cortantes y los mini remolinos que se forman en todos los impulsores utilizados comúnmente en biorreactores. De esta manera, se aumenta la viabilidad de la célula.
- Por analogía a una cola de pez, esta forma del disco de agitación/mezclado produce un movimiento de largo alcance del líquido (medio de cultivo). Ningún otro tipo de agitación proporciona una combinación de ventajas positivas similares en el mezclado en cultivos celulares.
- La temida congestión de aire o *air-flooding* en sistemas de mezclado rotacionales tradicionales, no ocurre con el sistema de agitación "fish-tail", ni siquiera a los más altos niveles de aeración.



La agitación de los cultivos celulares es muy delicada, debido a que las células eucarióticas, mecánicamente sensibles, pueden ser destruidas con los bordes cortantes de los mezcladores o agitadores. E incluso los mezcladores de bordes romos forman remolinos. ¿Qué se puede hacer para evitar estos problemas?

1) ¿aumentar la velocidad de agitación para obtener una buena oxigenación del medio e intercambio de gas y destruir parcialmente las células?

2) ¿proteger las células y trabajar con un intercambio de gases en el medio poco óptimo?

La naturaleza inventó la solución adecuada mucho antes de que la humanidad apareciera en la tierra. Es la forma de una aleta de pez, que con su diseño perfecto elimina completamente los remolinos o turbulencias y maximiza la propulsión del pez en el agua. Cuando, en cambio, se fija la cola de pez, el agua fluirá entonces con máxima eficiencia.

Está claro que el borde delgado y suave de una aleta de pez no tiene bordes cortantes que podrían cortar las células. Imitando la aleta de pez, LAMBDA creó un nuevo disco de mezclado, con el cual se proporciona una gran calidad de agitación, sin dañar las células vivas. Así, con los discos de mezclado de "aleta de pez" ("fish-tail"), el cultivo de células sensibles puede recibir una buena aireación sin causar daño a las células.

19. RECONOCIMIENTO AUTOMÁTICO DEL VOLUMEN DEL CULTIVO

- Los usuarios generalmente prefieren un sistema de control muy compacto, que les permita la medición y el control de todos los parámetros importantes. Los organismos vivos son extremadamente complejos y, por tal razón es conveniente medir y controlar la mayor cantidad de parámetros posibles. Esto ayudará a identificar los problemas potenciales cuando surjan.
- Por lo tanto, hemos decidido medir y controlar los 5 parámetros más importantes: temperatura, pH, pO₂, flujo de aire y mezclado. Adicionalmente, hemos querido ofrecer la opción de controlar un parámetro adicional, tal como el peso, la concentración de glucosa, la conductividad, el potencial redox, la densidad óptica (OD) y similares. Por eso se ha incluido un parámetro "X", que puede ser seleccionado y controlado. Las lecturas en pantalla pueden verse a simple vista, sin necesidad de desplazar o seleccionar menús.
- La calidad de la regulación, especialmente en controladores PID, depende de la configuración correcta de las constantes. Por experiencia sabemos que sólo muy pocos usuarios saben configurar/establecer estos parámetros correctamente. Por tanto, LAMBDA deja esta tarea al microprocesador, que monitorea el proceso en ejecución y ajusta las constantes de forma continua. El volumen de trabajo se reconoce por la respuesta de calentamiento de la temperatura del medio y establece automáticamente el parámetro más adecuado.

Más sobre... reconocimiento automático del volumen del cultivo

Es imposible establecer una buena regulación constante para todos los volúmenes de medio. El sistema fermentador y biorreactor LAMBDA MINIFOR cuenta con una amplia paleta de volúmenes, desde 35 ml hasta más de 6 litros de volumen de trabajo. Por esta razón, LAMBDA ha simplificado la configuración de los parámetros de control, a través del reconocimiento automático del volumen. Gracias a nuestro [nuevo eficiente sistema de calentamiento por radiación](#) (con pérdidas de calor de solo unos centésimos), es posible calcular el volumen del medio según el aumento de la temperatura en función de la cantidad de calor suministrada.

Luego, el microprocesador realiza automáticamente los ajustes de control. Con esto, se logra el control preciso en diversos volúmenes de cultivo (¡que puede ser variado por más de un factor 100 en el sistema MINIFOR!). Sin embargo, el usuario también tiene la posibilidad de realizar estos ajustes de volumen manualmente.

20. MÁXIMA ACCESIBILIDAD Y VISIBILIDAD

- La carcasa tipo cascada garantiza una fácil visibilidad, accesibilidad y manipulación/operación.
- La pantalla, que muestra todos los parámetros, y los botones de control están localizados en la parte delantera.
- Excelente visibilidad en el recipiente, fijado en la primera plataforma, encima del radiador a infrarrojos.
- Eléctrodos/sondas, puertos/cables, manguera y conexiones de mezclado fácilmente accesibles
- Las botellas de reactivos pueden cambiarse de posición y pueden ser fijadas rápidamente al lado del reactor con un sujetador magnético.
- Buena accesibilidad a las bombas, que están situadas sobre placas de soporte ajustables libremente encima del recipiente del reactor y proporcionan así las conexiones de manguera más cortas posibles hasta el recipiente.



Más sobre... la perfecta accesibilidad y visibilidad del biorreactor

Siempre ha sido un gran problema la accesibilidad en biorreactores de laboratorio de pequeño volumen.

El bioreactor LAMBDA ha sido construido en forma de escalera. Esto permite la mejor visibilidad, un acceso óptimo a todas las partes, requiere de distancias mínimas de conexión y todos los componentes se encuentran en su lugar lógico.

La pantalla y las teclas han sido colocadas frente al recipiente, lugar de mejor visibilidad. El usuario podrá ver el estado de la cultura con sólo un vistazo. Se muestran todos los valores medidos (valores actuales), todos los valores de consigna, todas las alarmas y la actividad de la bomba. Es importante que el usuario no tenga que pasar pantalla para poder ver toda la información.

El recipiente/frasco se encuentra situado en el "primer escalón" detrás de la pantalla. En este lugar se logra una máxima visibilidad desde todos los lados. El problema de acceso a las sondas, a los puertos y a las conexiones se ha resuelto por medio de un [especial diseño del recipiente](#). Los cuellos laterales distribuidos alrededor del recipiente permiten una fácil accesibilidad a todas las partes del recipiente.

Las conexiones para los electrodos o sondas y el [mezclador](#) están situados entre el primer y segundo escalón, justo detrás del recipiente. De esta manera, se acorta la distancia de los cables y se logra un orden lógico para que no se entrecrucen con las mangueras provenientes de los frascos de reactivos.

Los frascos de reactivos con sus soportes magnéticos son fijados en el "segundo nivel", detrás del recipiente de fermentación. Los soportes magnéticos dan máxima libertad para colocar varios frascos de tamaños diferentes en la superficie más reducida posible.

El "tercer nivel" son los soportes ajustables para las [bombas peristálticas](#), colocados por encima de las botellas de reactivos. Esto acorta la distancia entre la manguera, la botella, la bomba peristáltica y el recipiente de cultivo. Además, la actividad de las bombas (velocidad y estado) se puede ver inmediatamente.

La disposición y la distribución de todos los elementos y funciones del biorreactor (que en otros biorreactores se colocan en grandes torres a un lado del recipiente) han sido reducidos a un espacio mínimo por debajo y alrededor del recipiente y permiten el ahorro en la costosa superficie de laboratorio. Estamos convencidos de que no es posible construir un biorreactor más compacto para esta [amplia gama de volúmenes de recipientes de fermentación, de unas pocas decenas de mililitros hasta más de 6 litros de volumen de trabajo](#), con una buena accesibilidad desde todos los lados!

21. NOVEDOSO SISTEMA DE RETENCIÓN DE CÉLULAS

Próximamente:

Actualmente, LAMBDA se encuentra realizando pruebas para un nuevo sistema modular de retención de células, donde la superficie total del filtro puede ser seleccionada por el usuario. En comparación con los llamados “spinfilters”, este sistema innovador incrementará considerablemente el volumen eficaz del biorreactor y reducirá el riesgo de descomposición en el filtro.

Encuentre más información sobre nuestras soluciones en nuestra página:
www.bioreactors.eu/es