Naturaleza y TECNOLOGÍA
Número Especial "Pasado, presente y futuro del PSE y sus aplicaciones"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

DEL LABORATORIO A LA INDUSTRIA: UNA PROPUESTA PARA CREAR BIOPROCESOS SOSTENIBLES

Rodolfo Murrieta-Dueñas [a], Jazmín Cortez-González [a,*], José Luis Soto-Alcocer [a], Alberto Ayala-Islas [a], Yulissa M. Espinoza-Vázquez [a], Juan Gabriel Segovia-Hernández [b]

[a] Departamento de Ingeniería Química, Tecnológico Nacional de México / Campus Irapuato, Carretera Irapuato-Silao Km. 12.5, 36821 Irapuato, Guanajuato. jazmin.cg@irapuato.tecnm.mx

[b] Departamento de Ingeniería Química, Universidad de Guanajuato Noria Alta s/n, Guanajuato, Gto., 36050, México.

Resumen

La ingeniería química ha comenzado a adentrarse, de forma progresiva y relativamente reciente, en un terreno fascinante: el diseño de procesos que emplean microorganismos para producir sustancias de interés industrial, farmacéutico o ambiental. Tradicionalmente, el diseño, la síntesis y la simulación de procesos han sido herramientas propias de la ingeniería química aplicadas a sistemas donde predominan las reacciones químicas convencionales. Sin embargo, cuando entran en juego los microorganismos (MO), el panorama cambia radicalmente. Estos diminutos seres vivos se alimentan de compuestos orgánicos, denominados sustratos, y, si se les proporciona el entorno adecuado (temperatura, pH, agitación, concentración de nutrientes, entre otros), pueden transformarlos en productos de alto valor agregado, como enzimas, antibióticos, bioplásticos o biocombustibles. El reto radica en que, a diferencia de los procesos químicos tradicionales, los bioprocesos dependen de organismos vivos con comportamientos complejos, y la mayor parte de los conocimientos disponibles proviene de experimentos realizados a pequeña escala en laboratorio. Esto dificulta el escalamiento de dichos procesos al nivel industrial. Para enfrentar este desafío, se propone una nueva metodología de síntesis de bioprocesos inspirada en el conocido diagrama de cebolla utilizado para diseñar procesos químicos. En esta versión adaptada, el microorganismo ocupa el núcleo central del diagrama como elemento clave del proceso. La siguiente capa corresponde al diseño del biorreactor, equipo en el que crecerán los microorganismos. Posteriormente, se conservan las capas clásicas del diagrama (separaciones, integración energética y servicios auxiliares), pero se incorpora una nueva capa dedicada a la seguridad del proceso, la sustentabilidad y la sostenibilidad. Esta última capa tiene como

objetivo evaluar el desempeño integral del bioproceso más allá de la conversión química o biológica, integrando criterios ambientales, económicos y sociales desde las primeras etapas del diseño. En ella se consideran indicadores como la intensidad de uso de materiales, el análisis de ciclo de vida y la evaluación integral de procesos, los cuales permiten comparar rutas metabólicas y analizar el diseño sostenible de biorefinerías. Esta estrategia permite visualizar y organizar los factores críticos que intervienen en la producción biotecnológica, desde la relación entre la cinética microbiana y las condiciones de operación hasta la modelación matemática del biorreactor y las operaciones de purificación necesarias para obtener el producto final. Con ello, se busca facilitar la transición de los bioprocesos desde el laboratorio hasta la escala industrial de manera sistemática, segura y sostenible.

Palabras clave: Diseño de bioprocesos, diagrama de cebolla, síntesis de bioprocesos

FROM THE LAB TO INDUSTRY: HERE'S HOW WE CAN CREATE SUSTAINABLE BIOPROCESSES

Abstract

Recently, chemical engineering has progressively expanded into the fascinating field of designing processes that employ microorganisms to produce compounds of industrial, pharmaceutical, and environmental interest. Traditionally, process design, synthesis, and simulation have been fundamental tools of chemical engineering, primarily applied to systems dominated by conventional chemical reactions. However, the scenario changes significantly when microorganisms (MOs) are introduced. These microscopic living organisms consume organic compounds, known as substrates, and, when provided with suitable environmental conditions such as temperature, pH, agitation, and nutrient availability, can convert them into high-value products, including enzymes, antibiotics, bioplastics, and biofuels.The challenge lies in the fact that, unlike traditional chemical processes, bioprocesses depend on living organisms with complex and dynamic behaviors. Moreover, most of the available knowledge is derived from laboratory-scale experiments, which complicates the transition of these processes to industrial production. To address this challenge, a new bioprocess synthesis methodology, inspired by the well-known onion diagram used in chemical process design, is proposed. In this adapted framework, the microorganism occupies the central core of the diagram, reflecting its role as the key element of the process. The next layer focuses on bioreactor design, which encompasses the equipment in which microbial growth takes place. The traditional layers of the onion diagram, including separation systems, energy integration, and utility services, are retained;

ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

however, an additional layer dedicated to process safety, sustainability, and environmental performance is incorporated. The purpose of this final layer is to evaluate the overall performance of the bioprocess beyond chemical or biological conversion alone by integrating environmental, economic, and social considerations from the earliest stages of design. This layer includes indicators such as material-use intensity, life cycle assessment, and comprehensive process evaluation, which support the comparison of metabolic pathways and the sustainable design of biorefineries. This strategy provides a systematic framework for identifying and organizing the critical factors involved in biotechnological production, ranging from the relationship between microbial kinetics and operating conditions to bioreactor modeling and the downstream purification operations required to obtain the final product. Ultimately, the proposed methodology aims to facilitate the systematic, safe, and sustainable transition of bioprocesses from the laboratory to the industrial scale.

Keywords: Bioprocess design, onion model, bioprocess synthesis

ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

1. Introducción

La generación de productos de alto valor agregado se obtiene de diferentes procesos químicos o biológicos. Estos parten de procesos a nivel laboratorio y se extienden a través de diversas metodologías de síntesis y diseño para llevarlos al nivel industrial. Para los procesos químicos, la síntesis se realiza a través de diferentes metodologías, dentro de las que destaca el diagrama de cebolla (Figura 1; Linnhoff y col., 1994). Este diagrama considera que cada capa corresponde a una etapa de diseño. En el centro se encuentra el reactor químico. En esta etapa, se debe recabar la información necesaria de la cinética de la reacción y las condiciones de operación del reactor. El reactor es considerado como el corazón del proceso, ya que en este equipo, se lleva a cabo la trasformación de la materia prima en producto con alto valor agregado.

La siguiente capa contempla los procesos de separación. Estos permiten realizar la purificación de los productos de interés, hasta alcanzar las especificaciones requeridas. Las operaciones unitarias más utilizadas son la destilación, la extracción líquido-líquido y la evaporación; por mencionar algunas.



Figura 1. Diagrama de cebolla propuesto por Linnhoff (Generada con IA empleando ChatGPT y Copilot, basado en la información de Linnhoff y col, 1994).

ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

La tercera y la cuarta capa corresponden al diseño de redes de intercambio de calor y al suministro de servicios auxiliares al proceso. Ambas tienen la finalidad de proporcionar o retirar la energía necesaria dentro del proceso. Esto permite que cada equipo opere en las mejores condiciones para maximizar la producción y disminuir el gasto energético (Smith, 2005). Algunas propuestas consideran que debe agregarse una capa que corresponda a la instrumentación y el control del proceso (Nishida y col., 1981).

Esta metodología de diseño ha cambiado a través del tiempo, adaptándose a los requerimientos y a las normas ambientales, e incluyendo una capa que corresponde al tratamiento de residuos generados por el proceso (Smith, 2005). Es la estrategia más utilizada para la síntesis y el diseño de procesos químicos. En los últimos años, a esta metodología se han adaptado tendencias de sostenibilidad y sustentabilidad en los procesos químicos (Argoti y col., 2019). Se ha explorado el diseño de productos de alto valor agregado a partir de residuos agroindustriales, llamando biomasa a la materia prima. Algunos ejemplos de productos generados a partir de biomasa son: furfural, bioturbosina o biobutanol, entre otros (Segovia-Hernández y col., 2022). Vale la pena resaltar que la transformación de estos residuos se sigue realizando en reactores químicos, a pesar de que se les llama bioprocesos.

En los últimos años, la ingeniería química ha sufrido cambios vertiginosos y se ha explorado el diseño de bioprocesos a partir de organismos vivos llamados microorganismos (MO). La misión de los MO es degradar o transformar compuestos orgánicos llamados sustratos en productos de alto valor agregado, a través de reacciones biológicas aerobias y anaerobias.

Las reacciones biológicas aerobias son aquellas que se realizan en presencia de oxígeno y las anaerobias, en ausencia de este. En estas reacciones, la población de microorganismos, llamada biomasa, crece de forma exponencial como producto de la reacción biológica (metabolito primario) o puede generar productos de alto valor agregado, como vino, yogur o fármacos (metabolito secundario). La obtención de estos productos puede ser intracelular o extracelular. En caso de obtener un producto intracelular, es necesario hacer una ruptura de la membrana (lisis celular) y utilizar procesos de purificación como la centrifugación y la filtración.

ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

En la obtención extracelular, es necesario retirar la biomasa de la solución acuosa y purificar el producto de interés. Por lo tanto, es necesario contar con herramientas para la síntesis y el diseño de bioprocesos. Así, en este artículo se propone una metodología de diseño de bioprocesos basada en el diagrama de cebolla. Este diagrama muestra las interacciones entre la reacción biológica y las condiciones de operación del biorreactor, para garantizar la producción del metabolito de interés.

Esta metodología centra el diseño del bioproceso en las reacciones que ocurren en seres diminutos llamados microorganismos. Estos microorganismos se clasifican en cuatro grupos importantes: bacterias, levaduras, hongos y microalgas (Figura 2). Cada uno de ellos tiene características particulares. Las bacterias son organismos sin núcleo definido (procariotas), mientras que el resto son células con núcleo definido y orgánulos membranosos (eucariotas).



Figura 2. Clasificación de los microorganismos utilizados en bioprocesos (Generada con IA empleando ChatGPT y Copilot, basado en la información de Doran, 1995).

ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

Para que los microorganismos puedan multiplicar su población, necesitan estar bajo condiciones adecuadas que favorezcan procesos biológicos tales como la fotosíntesis, la respiración celular, la síntesis de aminoácidos y proteínas, la fermentación y la síntesis de ADN y ARN para su crecimiento y reproducción.

Estas condiciones de crecimiento se relacionan con variables medibles dentro de un proceso biológico, como el tipo de sustrato, la concentración de sustrato, el pH, la temperatura y la velocidad de agitación.

Las microalgas son un caso especial, debido a que, además de las variables mencionadas, la concentración de nitrógeno, la intensidad luminosa y su periodicidad son necesarias para realizar el proceso de fotosíntesis, ya que son organismos autótrofos (producen su propio alimento). El resto de los microorganismos obtienen energía consumiendo materia orgánica ya existente, descomponiendo organismos muertos o viviendo en simbiosis (MO heterótrofos).

Todos ellos comparten una curva de crecimiento microbiano que describe la forma en la que se multiplica la población celular (Figura 3). Esta curva consta de cuatro fases bien definidas:

a) Fase de latencia:

En esta fase se realiza la adaptación del microorganismo a las condiciones de crecimiento. Es deseable que esta etapa sea corta. Una forma de disminuir el tiempo de latencia consiste en acelerar su proceso de degradación de sustrato. Para ello, se ofrecen dos tipos de sustrato: uno de cadena corta y otro que se desea procesar. Esto permitirá al MO activar su metabolismo. El MO elegirá el sustrato más fácil de asimilar (de cadena corta) y, al finalizar, realizará la degradación del sustrato más complejo. Esto puede disminuir considerablemente el tiempo de latencia.

b) Fase exponencial:

Esta es la fase más importante, ya que en ella la población crece de forma exponencial. En esta fase se obtienen los metabolitos primarios y se produce el aumento exponencial de la biomasa.

Los metabolitos primarios son los compuestos que participan directamente en las vías metabólicas de un organismo, necesarias para su crecimiento, desarrollo y reproducción. Generalmente, se producen en grandes cantidades, son relativamente fáciles

ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

de extraer y comúnmente forman parte de la estructura molecular de los organismos.

Para algunos bioprocesos, este es el producto principal. Algunos ejemplos son las proteínas, enzimas, carbohidratos, lípidos, vitaminas y la biomasa, como los lactobacilos y las microalgas.

c) Fase estacionaria:

En esta fase, la tasa de crecimiento y la tasa de muerte son iguales; por lo tanto, la cantidad de biomasa no cambia con respecto al tiempo. Generalmente, en esta fase se obtienen los metabolitos secundarios. Los metabolitos secundarios son compuestos orgánicos de alto valor agregado que se pueden producir a través de diversos microorganismos y que no forman parte directa de su crecimiento, desarrollo o reproducción.



Figura 3. Curva de crecimiento microbiano (Generada con IA empleando ChatGPT y Copilot, basado en la información de Doran, 1995).

ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

En el proceso metabólico, algunos de ellos son desechados por los microorganismos y se pueden obtener de forma intracelular o extracelular. Se producen en pequeñas cantidades y son difíciles de extraer y purificar. En esta fase, el microorganismo puede someterse a condiciones de estrés para favorecer la obtención del metabolito secundario (Cheng y col., 2023; Chubukov y col., 2016; Coolbaugh y col., 2021). Algunas condiciones de estrés son la disminución del oxígeno o del sustrato, el cambio en el pH o las variaciones en la temperatura. Algunos ejemplos de metabolitos secundarios incluyen esteroides, aceites fenólicos, alcaloides, pigmentos y antibióticos.

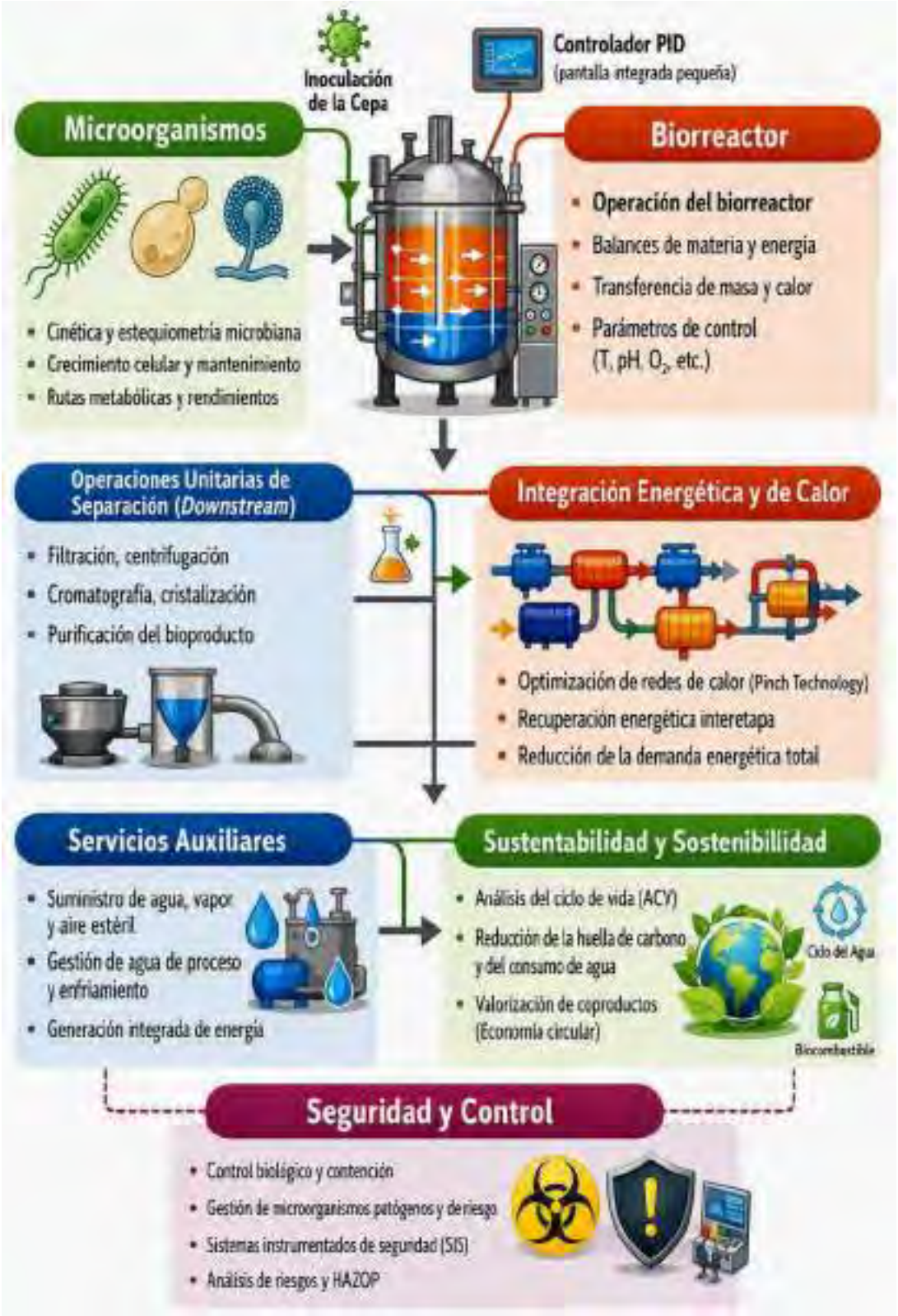
d) Fase de muerte:

Esta fase inicia cuando el sustrato ya no es suficiente para alimentar a la población. Se acumulan sustancias tóxicas y disminuye la cantidad de microorganismos vivos. Esto favorece el declive de las funciones vitales de los microorganismos.

Las cuatro fases mencionadas son de vital importancia en el diseño de un proceso industrial. Sin embargo, aún no se cuenta con una metodología de síntesis de bioprocesos que considere la información relevante de la cinética microbiana.

2. Propuesta metodológica de diseño de bioprocesos

El diseño de bioprocesos se ha basado en el diagrama de cebolla propuesto por Linnhoff y col. (1994). En esta metodología, la parte central es el reactor químico y no se realiza ninguna consideración sobre los requerimientos propios del microorganismo. Esto dificulta el diseño de un proceso biotecnológico industrial. Bajo este contexto, no se considera que el rendimiento del proceso dependa esencialmente de la adaptación, el crecimiento, el desarrollo y la reproducción del microorganismo. Por esta razón, en este trabajo se presenta una propuesta metodológica de diseño de bioprocesos que considera diferentes capas que pueden ser representadas en un diagrama de cebolla. El corazón de este diagrama representa la naturaleza del microorganismo y sus condiciones de crecimiento. En la última capa se analizan la seguridad, la sostenibilidad y la sustentabilidad del proceso. En la Figura 4 se presentan las capas del diagrama de cebolla propuesto para el diseño de procesos basados en reacciones biológicas.



a) Capas de diseño



b) Diagrama de cebolla

Figura 4. (a) Descripción de cada capa propuesta. (b) Propuesta metodológica para el diseño de bioprocesos (Generada con IA empleando ChatGPT y Copilot, basado en la propuesta metodológica de los autores).

1

A continuación, se describe cada una de las capas propuestas:

a) Capa I: Microorganismo (MO)

En esta capa se debe recabar la información más importante de los microorganismos, tales como su estructura, clasificación y condiciones de crecimiento. Se identifican las variables a las cuales el crecimiento del microorganismo es más sensible y la afinidad por los diferentes sustratos que permiten obtener el producto de interés.

Debido a que son seres vivos diminutos, pueden sufrir algunas alteraciones cuando existe una concentración alta de sustrato (inhibición por sustrato), una alta tasa de generación del producto de interés (inhibición por producto), cambios en el pH o variaciones de temperatura. Vale la pena mencionar que las reacciones biológicas pueden llevarse a cabo en presencia de oxígeno (reacciones aerobias) o en ausencia de este (reacciones anaerobias); ambas pueden generar biomasa y/o algún producto de interés.

La mayoría de los procesos biológicos se realizan a presión atmosférica. Una modificación en esta variable puede causar que los MO sufran alteraciones en su crecimiento y metabolismo (hasta su inactivación o muerte). Otra variable que puede alterar el metabolismo del MO es la fuerza de corte. Algunos MO, como las bacterias y las levaduras, requieren agitación para favorecer el crecimiento microbiano. Sin embargo, si la agitación supera la fuerza de corte (también llamada fuerza de cizalla) del microorganismo, se puede generar una ruptura en la membrana celular y el MO muere.

Por otro lado, es necesario identificar la reacción biológica que se lleva a cabo. En este punto es importante obtener los parámetros cinéticos que corresponden al crecimiento microbiano, tales como la velocidad máxima de crecimiento (μ_{max}), el rendimiento biomasa-sustrato (y_{xs}) y el rendimiento biomasa-producto (y_{px}), así como la afinidad por el sustrato (k_s). Estos parámetros se pueden obtener de forma experimental o a través de la literatura. Existen diversos modelos cinéticos de crecimiento que se han utilizado para describir el comportamiento microbiano, tales como Monod, Haldane y Tessier. Cada modelo requiere parámetros cinéticos distintos. El modelo de Monod es uno de los más utilizados debido a su simplicidad e interpretación física (Guo y Wang, 2025).

b) Capa II: Biorreactor

Un biorreactor es cualquier sistema que cultiva células animales, células vegetales o microorganismos. El biorreactor consta principalmente de un tanque y un sistema de agitación. En esta segunda capa se realiza una memoria de cálculo para dimensionar el tanque de agitación. Asimismo, se realiza el diseño conceptual del reactor (Arulrajah y col., 2025). Se ajustan las condiciones de crecimiento del microorganismo dentro del reactor (llamadas condiciones de operación).

ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato



Figura 5. Clasificación de las reacciones biológicas (Generada con IA empleando ChatGPT y Copilot, realizado con información de Villadsen y col., 2011).

ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

Se elige la geometría más adecuada para el tanque y el agitador. El agitador es el encargado de homogenizar tanto los nutrientes como el oxígeno para garantizar su disponibilidad (Cortez-González y col., 2022; Murrieta-Dueñas y col., 2022) y favorecer la transformación en productos de alto valor agregado (Figura 5).

Los biorreactores están sujetos a reacciones biológicas aerobias o anaerobias. Pueden operarse en régimen continuo o por lotes, siendo la operación por lotes la más utilizada debido a que requiere grandes tiempos de residencia (Bekiaris y Klamt, 2026).

En una reacción aerobia, el microorganismo asimila el sustrato y lo convierte en biomasa y/o producto de interés; además, produce CO_2 y agua. En una reacción anaerobia, se obtiene biomasa y/o producto de interés y, como subproductos, biogás y CO_2.

c) Capa III: Procesos de separación

En esta capa se realiza la purificación del producto de interés. Se retiran las células, los medios de cultivo y otros subproductos generados en las reacciones biológicas.

Para alcanzar altas purezas del producto de interés, es necesario diseñar un proceso de separación que involucre operaciones unitarias mecánicas y fisicoquímicas (Figura 6).

Debido a la naturaleza de las mezclas obtenidas en los biorreactores, es más frecuente la aplicación de operaciones mecánicas. Las más utilizadas son la filtración y la centrifugación, ya que permiten retirar la biomasa generada en la reacción. Cuando los productos de interés están en fase líquida y se requieren purezas altas, se utilizan procesos de purificación fisicoquímicos, tales como la destilación, la cristalización, la extracción, la adsorción y la electrólisis (James y col., 2021; Straathof y col., 2025).

A diferencia de los procesos químicos, en los bioprocesos la filtración es un proceso altamente relevante para eliminar impurezas. Se emplean diferentes membranas para separar las partículas de acuerdo con su tamaño. Se clasifica en cuatro tipos:

i. Microfiltración: para las partículas y células de entre 0.1 y 10 µm.
ii. Ultrafiltración, en la que se pueden retener proteínas y macromoléculas.
iii. Nanofiltración, que sirve para una separación más fina.

ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato



Figura 6. Operaciones unitarias utilizadas en el diseño de bioprocesos (Generada con IA empleando ChatGPT y Copilot, realizado con información de Smith, R. 2005).

d) Capa IV: Flujos y Redes de intercambio

En esta capa se realiza el diseño de redes de intercambio de calor dentro del bioproceso. A diferencia de un proceso químico, los requerimientos energéticos del biorreactor son relativamente bajos. La mayoría de los microorganismos sobreviven y crecen en condiciones de temperatura relativamente moderada y a presión atmosférica.

Es más factible diseñar redes de intercambio de calor cuando se utilizan operaciones unitarias fisicoquímicas como la destilación. Con esta operación unitaria, las corrientes calientes pueden integrarse energéticamente para el acondicionamiento de corrientes del proceso. Las técnicas de integración

energética, como el punto de pliegue, pueden contribuir a la reducción de la demanda energética global del proceso, a reducir las emisiones de CO_2 y a disminuir los costos de operación.

e) Capa V: Servicios auxiliares

En esta capa se busca satisfacer las demandas operativas de las capas II, III y IV, que consideran las condiciones de crecimiento del MO, las condiciones de operación del biorreactor y las de las operaciones unitarias presentes. Los servicios auxiliares suministrados al bioproceso son agua, aire, vapor, electricidad y sistemas de refrigeración. Estos últimos son de suma importancia para la preservación y conservación de las cepas del microorganismo seleccionado para obtener el producto de interés. Estas cepas se conservan en un cepario, que es un espacio donde se resguardan los recursos genéticos microbianos que se utilizan en los bioprocesos. Este cepario cuenta con una colección que preserva los microorganismos puros y los organiza de acuerdo con su naturaleza en bacterias, levaduras, hongos y microalgas, asegurando su viabilidad y pureza a largo plazo.

f) Capa VI: Sustentabilidad y Sostenibilidad

La sustentabilidad y la sostenibilidad constituyen hoy en día ejes fundamentales en el diseño de cualquier proceso industrial, y adquieren una relevancia aún mayor en el contexto de los bioprocesos debido a su estrecha relación con los recursos naturales, los sistemas vivos y las cadenas productivas de base biológica (Argoti y col., 2019). En la metodología propuesta, esta capa se incorpora de manera explícita con el objetivo de evaluar el desempeño integral del bioproceso más allá de la conversión química o biológica, integrando criterios ambientales, económicos y sociales desde las primeras etapas del diseño.

Desde el punto de vista de la sustentabilidad ambiental, los bioprocesos presentan ventajas inherentes frente a muchos procesos químicos convencionales, como el uso de condiciones suaves de operación, la posibilidad de emplear materias primas renovables y la generación de productos biodegradables o de menor impacto ambiental (Devi y col., 2022). Sin embargo, estas ventajas no son automáticas ni garantizadas, ya que un bioproceso mal diseñado puede presentar consumos energéticos elevados, consumir

grandes volúmenes de agua o requerir etapas de separación altamente demandantes. Por ello, esta capa busca identificar y mitigar los principales focos de impacto ambiental asociados al proceso, tales como el consumo energético global, las emisiones indirectas de CO_2 y la generación de residuos líquidos y sólidos.

Uno de los elementos centrales de esta capa es la selección y gestión de los sustratos. El uso de residuos agroindustriales, efluentes ricos en materia orgánica o subproductos de otros procesos industriales como fuentes de carbono y energía para los microorganismos representa una estrategia clave para reducir costos y cerrar ciclos de materia. Este enfoque permite transformar corrientes tradicionalmente consideradas desechos en materias primas valiosas, alineando el diseño del bioproceso con los principios de la economía circular y la bioeconomía (Karishma y col., 2026).

Asimismo, esta capa promueve la valorización de subproductos y corrientes residuales, particularmente de la biomasa generada durante el proceso (Bauer y Minceva, 2021). Dependiendo de su composición, la biomasa residual puede ser utilizada como fertilizante, alimento animal, fuente de compuestos bioactivos o sustrato para procesos de digestión anaerobia. En este sentido, el bioproceso contribuye a una reducción significativa del impacto ambiental global del sistema. De igual forma, se fomenta la reutilización parcial de agua de proceso y la integración de tecnologías de tratamiento que permitan su reciclaje sin comprometer la viabilidad del cultivo microbiano.

Desde la perspectiva de la sostenibilidad económica, esta capa evalúa la competitividad del bioproceso en el largo plazo. Un proceso sostenible debe ser capaz de operar de manera rentable bajo condiciones de mercado que varían, lo que implica minimizar los costos de operación, reducir la complejidad del proceso y maximizar el rendimiento global.

La integración energética, la intensificación de operaciones y la reducción del número de etapas de separación son estrategias que pueden mejorar significativamente la viabilidad económica del bioproceso. También se pueden aplicar algunos indicadores para elegir la ruta metabólica más adecuada, como el PMI, que se refiere al uso de materiales empleados en la ruta metabólica; el GWP, que se utiliza para

ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

comparar equivalentes de CO_2 en diversas tecnologías de producción; o el EI, que se refiere a la cantidad de energía consumida por unidad de proceso (Becker y col., 2020; Lucas y col., 2024).

Por esta razón, la sostenibilidad se concibe también como un concepto social y estratégico, en el que los bioprocesos pueden desempeñar un papel clave en el desarrollo regional, la descentralización de la producción y la generación de empleo especializado. La metodología propuesta permite evaluar estas dimensiones mediante el uso de indicadores de desempeño sostenible, análisis de ciclo de vida y análisis tecnoeconómicos, integrando la sustentabilidad como un criterio de decisión y no como una evaluación posterior.

g) Capa VII: Seguridad, monitoreo y control del bioproceso

La seguridad, el monitoreo y el control representan una capa crítica y transversal en el diseño de bioprocesos, particularmente cuando se considera su escalamiento desde el laboratorio hasta la planta industrial. A diferencia de los procesos químicos tradicionales, los bioprocesos involucran sistemas vivos altamente sensibles a perturbaciones externas, lo que exige un enfoque de diseño que priorice la estabilidad operativa, la confiabilidad del sistema y la protección del personal y del entorno (Dambruin y col., 2025).

En términos de bioseguridad, esta capa considera la clasificación del microorganismo de acuerdo con su nivel de riesgo, así como la implementación de medidas preventivas para evitar liberaciones accidentales, contaminaciones cruzadas o exposiciones no deseadas. El diseño de sistemas cerrados, la esterilización de corrientes de entrada y salida y el tratamiento adecuado de residuos biológicos son aspectos esenciales para garantizar una operación segura. Asimismo, deben contemplarse protocolos de respuesta ante eventos no deseados, como la pérdida de esterilidad, el contacto con microorganismos patógenos, la contaminación del cultivo o la inactivación del microorganismo.

El monitoreo del bioproceso constituye una herramienta fundamental para comprender y controlar la dinámica del sistema biológico (Feng y col., 2021). Variables como el pH, la temperatura, el oxígeno disuelto, la velocidad de agitación, el consumo de sustrato, la formación de biomasa y la producción del metabolito de interés están directamente

ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

relacionadas con la cinética microbiana y con el estado fisiológico del cultivo. La medición continua de estas variables, mediante sensores en línea o técnicas analíticas avanzadas, permite detectar de manera temprana desviaciones en el comportamiento del proceso y tomar decisiones informadas para su corrección (Hartline y col., 2021).

En cuanto al control del bioproceso, esta capa busca mantener las condiciones de operación dentro de una ventana óptima que maximice la productividad y la estabilidad del sistema (Jiang y col., 2023). Estrategias de control clásico pueden ser suficientes para procesos simples; sin embargo, la naturaleza no lineal y dinámica de muchos bioprocesos hace necesario el uso de enfoques más avanzados, como el control basado en modelos, el control predictivo y la integración de modelos cinéticos con sistemas de supervisión en tiempo real. Estas herramientas permiten anticipar perturbaciones, optimizar el uso de recursos y reducir la variabilidad del proceso.

Adicionalmente, esta capa integra el análisis de riesgos operativos y la evaluación de escenarios de falla, lo que permite diseñar sistemas más robustos y resilientes. La combinación de seguridad, monitoreo y control no solo reduce riesgos técnicos y económicos, sino que también incrementa la confianza en el escalamiento del bioproceso y facilita su implementación a nivel industrial.

3. Conclusiones

En este trabajo se desarrolló una metodología integral para la síntesis y el diseño de bioprocesos, basada en una reinterpretación del diagrama de cebolla de la ingeniería de procesos químicos. La propuesta sitúa al microorganismo como núcleo del diseño, reconociendo que la eficiencia, estabilidad y viabilidad del proceso dependen de su comportamiento biológico y de su interacción con las condiciones de operación. La metodología organiza el diseño en capas jerárquicas que integran aspectos relacionados con el biorreactor, las operaciones de separación, la integración energética, los servicios auxiliares, la sustentabilidad y la seguridad. Este enfoque permite abordar de manera sistemática la complejidad de los bioprocesos, identificar oportunamente posibles limitaciones y reducir la incertidumbre asociada al escalamiento industrial.

Como elemento distintivo, incorpora de forma explícita criterios de sustentabilidad, sostenibilidad y seguridad desde las etapas iniciales del diseño, favoreciendo el

desarrollo de procesos técnicamente viables, ambientalmente responsables, económicamente competitivos y socialmente pertinentes. En conjunto, esta metodología constituye una herramienta conceptual sólida para el diseño de bioprocesos modernos y contribuye a reducir la brecha entre la investigación a escala de laboratorio y la implementación industrial, fortaleciendo el papel de la ingeniería química y la biotecnología frente a los desafíos energéticos, ambientales y productivos del siglo XXI.

Referencias bibliográficas

Argoti, A., Orjuela, A., & Narváez, P. C. (2019). Challenges and opportunities in assessing sustainability during chemical process design. *Current Opinion In Chemical Engineering*, *26*, 96-103. https://doi.org/10.1016/j.coche.2019.09.003

Arulrajah, P., Lievonen, A.E., Subaşı, D. *et al.* Scale-down bioreactors—comparative analysis of configurations. *Bioprocess Biosyst Eng* **48**, 1619–1635 (2025). https://doi.org/10.1007/s00449-025-03182-w

Bauer, A., Minceva, M. Techno-economic analysis of a new downstream process for the production of astaxanthin from the microalgae *Haematococcus pluvialis*. *Bioresour. Bioprocess.* **8**, 111 (2021). https://doi.org/10.1186/s40643-021-00463-6

Becker, M.-Y., Kohlheb, N., Hunger, S., Eschrich, S., Müller, R., & Aurich, A. (2020). Early-stage sustainability assessment of biotechnological processes: A case study of citric acid production. *Engineering in Life Sciences*, *20*, 90–103. https://doi.org/10.1002/elsc.201800198

Bekiaris PS, Klamt S. COBRA-k: A powerful framework bridging constraint-based and kinetic metabolic modeling. Sci Adv. 2026 Jan 23;12(4):eaeb3022. doi: 10.1126/sciadv.aeb3022

Cheng, Y., Bi, X., Xu, Y., Liu, Y., Li, J., Du, G., Lv, X., & Liu, L. (2023). Artificial intelligence technologies in bioprocess: Opportunities and challenges. *Bioresource Technology*, *369*, 128451. Doi 10.1016/j.biortech.2022.128451

Chubukov, V., Mukhopadhyay, A., Petzold, C. J., Keasling, J. D., & Martín, H. G. (2016). Synthetic and systems biology for microbial production of commodity chemicals. *Npj Systems Biology and Applications*, *2*(1), 16009. https://doi.org/10.1038/npjsba.2016.9

Coolbaugh, M. J., Varner, C. T., Vetter, T. A., Davenport, E. K., Bouchard, B., Fiadeiro, M., Tugcu, N., Walther, J., Patil, R., & Brower, K. (2021). Pilot-scale demonstration of an end-to-end integrated and continuous biomanufacturing process. *Biotechnology And Bioengineering*, *118*(9), 3287-3301. https://doi.org/10.1002/bit.27670

Cortez-González, J., Serrano-Rubio, J., Murrieta-Dueñas, R., Dominguez, I. S., & López-Ramírez, V. (2022). Hyperconic Machine Learning to Predict Microbial Growth. En *Computer-aided chemical engineering/Computer aided chemical engineering* (pp. 1555-1560). https://doi.org/10.1016/b978-0-323-95879-0.50260-5

Dambruin, N. A., Pronk, J. T., & Klijn, M. E. (2025). Application of process analytical technology for real-time monitoring of synthetic co-culture bioprocesses. *Analytical And Bioanalytical Chemistry*, *417*(25), 5611-5625. https://doi.org/10.1007/s00216-025-05949-2

Devi, A., Bajar, S., Kour, H., Kothari, R., Pant, D., & Singh, A. (2022). Lignocellulosic Biomass Valorization for Bioethanol Production: a Circular Bioeconomy Approach. *BioEnergy Research*, *15*(4), 1820-1841. https://doi.org/10.1007/s12155-022-10401-9

Doran, P. M. (1995). *Bioprocess engineering principles*. Elsevier.

Feng, Y., Tian, X., Chen, Y., Wang, Z., Xia, J., Qian, J., Zhuang, Y., & Chu, J. (2021). Real-time and on-line monitoring of ethanol fermentation process by viable cell sensor and electronic nose. *Bioresources And Bioprocessing*, *8*(1), 37. https://doi.org/10.1186/s40643-021-00391-5

Guo, X., & Wang, J. (2024). Guidelines for selection and application of kinetics models in bioproduction processes. *Trends In Biotechnology*, *43*(6), 1302-1316. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2024.11.007

Hartline, C. J., Schmitz, A. C., Han, Y., & Zhang, F. (2021). Dynamic control in metabolic engineering: Theories, tools, and applications. *Metabolic Engineering*, *63*, 126–140. https://doi.org/10.1016/j.ymben.2020.08.015

James, G., Görgens, J. F., & Pott, R. W. M. (2021). Co-production of volatile fatty acids and biogas from an anaerobic digestion system using in situ extraction. *Separation and Purification Technology*, *257*, 117891.

https://doi.org/10.1016/j.seppur.2020.117891

Jiang, T., Li, C., Teng, Y., Zhang, J., Alexis Logan, D., & Yan, Y. (2023). Dynamic metabolic control: From the perspective of regulation logic. *Synthetic Biology and Engineering*, *1*(2), 10012. https://doi.org/10.35534/sbe.2023.10012

Karishma, S., Kamalesh, R., Saravanan, A., Ragini, Y. P., & Vickram, A. S. (2026). Advances in integrated biorefineries for biofuel production: A comprehensive review of energy conversion, techno-economic analysis, and life cycle assessment. *Sustainable Energy Technologies and Assessments*, *85*, 104811. https://doi.org/10.1016/j.seta.2025.104811

Linnhoff, B, Townsend, D W, Boland, D, Hewitt, G F, Guy, A R, & Marsland, R H. A user guide on process integration for the efficient use of energy. Rev. 1. ed. United Kingdom.

Lucas, E., Martín, A. J., Mitchell, S., Pérez-Ramírez, J., & Guillén-Gosálbez, G. (2024). The need to integrate mass- and energy-based metrics with life cycle impacts for sustainable chemicals manufacture. *Green Chemistry*, *26*, 9300–9309. https://doi.org/10.1039/d4gc00394b

Murrieta-Dueñas, R., Serrano-Rubio, J. P., López-Ramírez, V., Segovia-Dominguez, I., & Cortez-González, J. (2022). Prediction of microbial growth via the hyperconic neural network approach. *Chemical Engineering Research and Design*, *186*, 525–540. https://doi.org/10.1016/j.cherd.2022.08.021

Nishida, N., Stephanopoulos, G., & Westerberg, A. W. (1981). A review of process synthesis. *AIChE Journal*, *27*(3), 321–351. https://doi.org/10.1002/aic.690270302

Segovia-Hernández, J. G., Sanchez-Ramirez, E., Alcocer-Garcia, H., Romero-Garcia, A. G., & Quiroz-Ramirez, J. J. (2022). *Sustainable production of biofuels using intensified processes*. En *Green energy and technology*. https://doi.org/10.1007/978-3-031-13216-2

Smith, R. (2005). *Chemical process: Design and integration*. John Wiley & Sons.

Straathof, A. J. J., Janković, T., & Kiss, A. A. (2025). Distillation for in situ recovery of volatile fermentation products. *Trends in Biotechnology*, *43*(7), 1540–1549. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2024.12.009

ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

Villadsen, J., Nielsen, J., & Lidén, G. (2011). *Bioreaction engineering principles*. Springer Science & Business Media.