

Control of a Fed-Batch Fermenter Based on a Linear Algebra Strategy

S. Rómoli, G. J. E. Scaglia, M. E. Serrano, S. A. Godoy, O. A. Ortiz and J. R. Vega

Abstract— Based on a linear algebra approach, this paper aims at developing a novel control law able to track reference profiles that were previously-determined to optimize the protein production in a fed-batch fermenter. A main advantage of the proposed strategy is that the control actions are obtained by solving a system of linear equations. The optimal controller parameters are selected through Monte Carlo Experiments in order to minimize a proposed cost index. The controller performance is evaluated through several tests, and compared with other controller reported in the literature.

Keywords— Fed-batch bioreactors, Control system design, Nonlinear model, Linear algebra.

I. INTRODUCCIÓN

LA INDUSTRIA bioquímica ha crecido significativamente a través de las últimas dos décadas[1-3], con un creciente interés en la síntesis de grandes cantidades de productos por medio de microorganismos[4]. Usualmente, muchos procesos de la industria bioquímica son operados de forma fed-batch[5]. La operación fed-batch es una de las más populares en la industria bioquímica. En esta clase de bioreactores el sustrato es alimentado gradualmente dentro del reactor, pero el producto es unicamentementremovido al finalizar el proceso. El principal objetivo es la de evitar la sobrealimentación del sustrato, el cual puede inhibir el crecimiento de losmicroorganismos.

Por otra lado, los procesos fed-batch presentan a veces algunos problemas desafiantes.Por ejemplo, la mayoría de sus modelos dinámicos son no lineales y rígidos,y generalmente incluyen parámetros que varían con el tiempo[3]. Estos problemas hacen que el control del proceso sea una tarea ardua [6].

Un ítem importante en los problemas de control óptimos consiste en el seguimiento de los cambios en el set point sin producir oscilaciones indeseadas o evitar tiempos de operación largos para reducir los errores de seguimiento. Existen muchos factores que complican particularmente el control de los fermentadores, por ejemplo los procesos

exhiben comportamiento dinámico no lineal; rara vez están disponibles modelos precisos de los procesos debido a la complejidad de las reacciones bioquímicas implicadas; y generalmente los parámetros que varían con el tiempo son desconocidos[5].

Considere un reactor fed-batch con la meta de optimización de maximizar la cantidad de una proteína secretada al final del proceso. Este problema de control óptimo ha sido estudiado por varios autores [7-10]. El principal aporte del presente trabajo es diseñar un controlador capaz de lograr reproducibilidad entre lotes sucesivos al tiempo que se siguen perfiles óptimos determinados por otros autores.Respecto a esto último, se propone un acercamiento comprensible para el seguimiento de los perfiles óptimos. Para cumplir tal objetivo, se asume lo siguiente: (i) el procesos adecuadamente modelado a través de un modelo matemático; (ii) los perfiles óptimos deseados de las concentraciones son conocidos; y (iii) la acción de control que mueve al sistema desde su estado actual hacia el deseado puede ser calculada.

En la metodología propuesta, el modelo del sistema es aproximado utilizando métodos numéricos y la acción de control es calculada bajo la suposición de que los perfiles óptimos son conocidos. Esta acción de control fuerza al sistema a moverse desde su estado actual al de referencia; y las condiciones para lograr un error de seguimiento de trayectoria igual a cero se obtienen resolviendo un sistema de ecuaciones lineales. La estructura del controlador de seguimiento de trayectoria se obtiene a través de un procedimientto artesanal que es inferido analizando el modelo matemático del proceso.

El paper está organizado de la siguiente manera. La Sección 2 describe el bioreactorfed-batch y la Sección 3 desarrolla la metodología para el diseño del controlador. En la Sección 4, los parámetros del controlador son estimados a través de un Experimento de Monte Carlo, y la eficiencia del controlador es demostrado por medio de simulaciones. Las principales conclusiones y comentarios están resumidos en la última sección.

II. BIOREACTOR FED BATCH

El sistema en estudio se trata de un bioreactorfed-batch utilizado para la producción de una proteína secretada, y fue propuesta originalmente por [11]. La proteína SUC2-s2 codifica las formas secretadae intracelular de una invertasa vía dosmRNAs [12]. Un modelo dinámico ha sido desarrollado por [11], junto con una política de operación óptima, la cual asegura la maximización de la producción de la proteína por medio de perfiles calculados para cada variable de estado.

El proceso es descrito mediante el siguiente modelo dinámico [11]:

S. Rómoli, Universidad Nacional de San Juan (UNSJ), San Juan, Argentina, sromoli@unsj.edu.ar

G. J. E. Scaglia, Universidad Nacional de San Juan (UNSJ), San Juan, Argentina; Departamento de Automatización y Control Industrial, Facultad de Ingeniería Eléctrica y Electrónica, Escuela Politécnica Nacional, Quito, Ecuador, gscaglia@unsj.edu.ar

M. E. Serrano, Universidad Nacional de San Juan (UNSJ), San Juan, Argentina, eserrano@fi.unsj.edu.ar

S. A. Godoy, Universidad Nacional de San Juan (UNSJ), San Juan, Argentina, sgodoy@unsj.edu.ar

O. A. Ortiz, Universidad Nacional de San Juan (UNSJ), San Juan, Argentina, rortiz@unsj.edu.ar

J. R. Vega, Universidad Tecnológica Nacional (UTN), Santa Fe, Argentina, jvega@santafe-conicet.gov.ar

$$\begin{cases} \dot{P} = \chi(P_T - P) - \frac{uP}{V} \\ \dot{P}_T = \psi X - \frac{uP_T}{V} \\ \dot{X} = \mu X - \frac{uX}{V} \\ \dot{S} = -Y_{S/X}\mu X + \frac{u(S_F - S)}{V} \end{cases} \quad (1)$$

Con

$$\begin{aligned} \chi(\mu(s)) &= \frac{4.75\mu}{0.12 + \mu} \\ \psi(s) &= \frac{Se^{-5S}}{0.1 + S} \\ \mu(s) &= \frac{21.87S}{(S + 0.4)(S + 62.5)} \\ u &= \dot{V} \end{aligned} \quad (2)$$

En las Ecs. (1-2), las variables de estado son: la cantidad de proteína secretada por unidad de volumen de cultivo (P), la cantidad total de proteína por unidad de volumen de cultivo (P_T), la densidad de células en el cultivo (X), la concentración de glucosa (S), y el volumen de cultivo (V). Además, u es el caudal de alimentación, S_F es la concentración de glucosa en la corriente de alimentación, $Y_{S/X}$ es el rendimiento de masa de células, ψ , μ , χ son la expresión de la velocidad de producción de proteína, la velocidad específica de crecimiento, y la velocidad de secreción de la proteína, respectivamente. Las últimas tres variables dependen de la concentración de glucosa (S), como es descrito por Ec. (2). La relación u/V es la velocidad de dilución. Las condiciones iniciales de las variables de estado y los parámetros del modelo son mostrados en la Tabla 1 [13].

TABLA I. CONDICIONES INICIALES DE LAS VARIABLES DE ESTADO Y PARÁMETROS DEL MODELO

Variable de estado // Parámetro	Valor
P_0	0 g/L
P_{T_0}	0 g/L
X_0	1 g/L
S_0	5 g/L
V_0	1 L
S_F	20 g/L
$Y_{S/X}$	7.3

En el presente proceso, se asume que u es la variable de control, como se adopta típicamente en la literatura. Para más detalles, vea [7-10].

III. METODOLOGÍA PARA EL DISEÑO DEL CONTROLADOR

La máxima cantidad de proteína secretada al final de la operación fue determinada por [13], mediante la resolución de un problema de optimización. La función de costo fue determinada como sigue:

$$\max_u J_0 = P(t_f) V(t_f) \quad (3)$$

donde $t_f = 15$ h es el tiempo total. Los perfiles óptimos están representados como funciones continuas en la Fig. 1 [13], y

son tomados como las trayectorias de referencia a lo largo del trabajo.

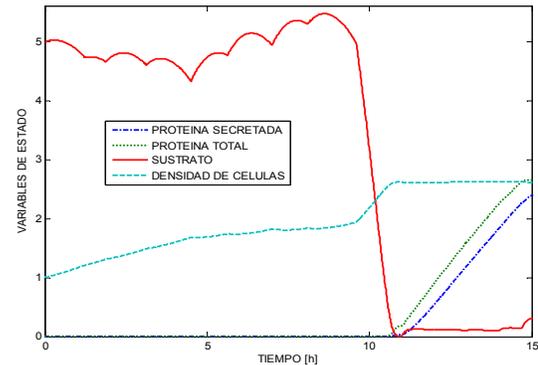


Figura 1. Perfiles óptimos $[P_{ref}, P_{Tref}, X_{ref}, S_{ref}]^T$, determinados por [13].

Debajo se presenta la metodología para el diseño del controlador para seguir la solución óptima dada por [13].

A. Definición del problema

La metodología utilizada para diseñar el controlador consiste en aproximar la Ec. (1) mediante el método de Euler. De esta manera, el problema de control es reducido a la resolución de un sistema de ecuaciones lineales. La clave del método propuesto consiste en encontrar las condiciones para las cuales el sistema de ecuaciones lineales tenga solución exacta. Para alcanzar este objetivo, el caudal de alimentación u es la única variable de control disponible. La técnica de diseño que se presenta ha sido aplicada con éxito en varios sistemas [14-19]. En un trabajo reciente, también ha sido aplicada a un sistema de ecuaciones diferenciales de segundo orden [20].

B. Diseño del controlador

La acción de control requerida para seguir los perfiles de referencia de las variables de estado de la Fig. 1 $[P_{ref}, P_{Tref}, X_{ref}, S_{ref}]^T$ es calculada sobre la base del modelo del proceso descrito en la sección anterior. Para esto, la Ec. (1) puede ser discretizada a través de la aproximación de Euler como:

$$\begin{cases} P^{(n+1)} = P^{(n)} + T_0 \left[\chi(s^{(n)}) (P_T^{(n)} - P^{(n)}) - \frac{u^{(n)}}{V^{(n)}} P^{(n)} \right] \\ P_T^{(n+1)} = P_T^{(n)} + T_0 \left[\psi(s^{(n)}) X^{(n)} - \frac{u^{(n)}}{V^{(n)}} P_T^{(n)} \right] \\ X^{(n+1)} = X^{(n)} + T_0 \left[\mu(s^{(n)}) X^{(n)} - \frac{u^{(n)}}{V^{(n)}} X^{(n)} \right] \\ S^{(n+1)} = S^{(n)} + T_0 \left[-7.3\mu(s^{(n)}) X^{(n)} + \frac{u^{(n)}}{V^{(n)}} (20 - S^{(n)}) \right] \end{cases} \quad (4)$$

Este sistema de ecuaciones lineales puede ser reacomodado como la siguiente forma matricial:

$$\begin{bmatrix} \frac{P^{(n)}}{V^{(n)}} \\ \frac{P_T^{(n)}}{V^{(n)}} \\ \frac{X^{(n)}}{V^{(n)}} \\ \frac{20-S^{(n)}}{V^{(n)}} \end{bmatrix} u^{(n)} = \begin{bmatrix} \chi_{(s^{(n)})} (P_T^{(n)} - P^{(n)}) - \frac{P^{(n+1)} - P^{(n)}}{T_0} \\ \psi_{(s^{(n)})} X^{(n)} - \frac{P_T^{(n+1)} - P_T^{(n)}}{T_0} \\ \mu_{(s^{(n)})} X^{(n)} - \frac{X^{(n+1)} - X^{(n)}}{T_0} \\ 7.3\mu_{(s^{(n)})} X^{(n)} + \frac{S^{(n+1)} - S^{(n)}}{T_0} \end{bmatrix} \quad (5)$$

En cada tiempo de muestreo, el sistema de ecuaciones lineales representadas por (5) es utilizado para calcular la acción de control que asegura el seguimiento de las trayectorias óptimas. Como primer paso, es necesario especificar las condiciones en las cuales el mismo tiene solución exacta.

Considere primero el valor inmediatamente siguiente de cada variable de estado, como se propone aquí:

$$\begin{aligned} P^{(n+1)} &= P_{ref}^{(n+1)} - K_P (P_{ref}^{(n)} - P^{(n)}) \\ P_T^{(n+1)} &= P_{Tref}^{(n+1)} - K_{P_T} (P_{Tref}^{(n)} - P_T^{(n)}) \\ X^{(n+1)} &= X_{ref}^{(n+1)} - K_X (X_{ref}^{(n)} - X^{(n)}) \\ S^{(n+1)} &= S_{ref}^{(n+1)} - K_S (S_{ref}^{(n)} - S^{(n)}) \end{aligned} \quad (6)$$

En la Ec. (6), cada parámetro del controlador cumple $0 < K_A < 1$, donde A representada variable de estado, haciendo que el error de seguimiento tienda a cero cuando $n \rightarrow \infty$ (ver Apéndice). Luego, el valor de la variable de estado en el próximo instante de muestreo es una función de: los perfiles de referencia ($\Lambda_{ref}^{(n)}$ y $\Lambda_{ref}^{(n+1)}$), el valor actual de la variable de estado ($A^{(n)}$) y los parámetros del controlador (K_A).

Observación 1: En la Ec. (6) note que:

- Si $K_A = 0$, la trayectoria de referencia es alcanzada en un solo paso.
- Si $0 < K_A < 1$, el sistema alcanzará lentamente el perfil de referencia después de varios pasos.

Considerando Ec. (6), el sistema (5) puede ser reescrito como (7), y luego escrito en una forma compacta como (8):

$$\begin{bmatrix} \frac{P^{(n)}}{V^{(n)}} \\ \frac{P_T^{(n)}}{V^{(n)}} \\ \frac{X^{(n)}}{V^{(n)}} \\ \frac{20-S^{(n)}}{V^{(n)}} \end{bmatrix} u^{(n)} = \dots \quad (7)$$

$$\begin{bmatrix} \chi_{(s^{(n)})} (P_T^{(n)} - P^{(n)}) - \frac{P^{(n+1)} - P^{(n)}}{T_0} - K_P (P_{ref}^{(n)} - P^{(n)}) - P^{(n)} \\ \psi_{(s^{(n)})} X^{(n)} - \frac{P_T^{(n+1)} - P_T^{(n)}}{T_0} - K_{P_T} (P_{Tref}^{(n)} - P_T^{(n)}) - P_T^{(n)} \\ \mu_{(s^{(n)})} X^{(n)} - \frac{X^{(n+1)} - X^{(n)}}{T_0} - K_X (X_{ref}^{(n)} - X^{(n)}) - X^{(n)} \\ 7.3\mu_{(s^{(n)})} X^{(n)} + \frac{S^{(n+1)} - S^{(n)}}{T_0} - K_S (S_{ref}^{(n)} - S^{(n)}) - S^{(n)} \end{bmatrix}$$

$$A u = b \quad (8)$$

Para que el sistema de Ec. (8) tenga solución exacta, el vector columna b debe ser una combinación lineal de las columnas de A . Una forma de asegurar esto es que los vectores A y b sean paralelos. Esta condición puede ser expresada como el sistema (9) [21]; es decir, un sistema de cuatro ecuaciones lineales con una sola incógnita. Cada término de (9) pertenece a A o a b . En (9), los subíndices denotan la posición en la matriz.

$$\begin{cases} A_1 = b_1 \\ A_4 = b_4 \\ A_2 = b_2 \\ A_4 = b_4 \\ A_3 = b_3 \\ A_4 = b_4 \end{cases} \quad (9)$$

La variable desconocida de este sistema es denominada “variable sacrificada”. Los valores tomados por esta variable fuerza al sistema de ecuaciones a tener solución exacta. La concentración de glucosa, denotada como $S_{ez}^{(n+1)}$, es tomada como “variable sacrificada porque está directamente relacionada con todas las demás variables (vea Ecs. (1, 2)). El siguiente reemplazo puede ser realizado en el sistema (8): $S_{ref}^{(n+1)}$ por $S_{ez}^{(n+1)}$ y $S_{ref}^{(n)}$ por $S_{ez}^{(n)}$. Luego, la Ec. (10) puede ser expresada como sigue:

$$\begin{cases} \frac{P^{(n)}}{20-S^{(n)}} = \frac{\chi_{(s_{ez}^{(n)})} (P_T^{(n)} - P^{(n)}) - \frac{1}{T_0} (P_{ref}^{(n+1)} - K_P (P_{ref}^{(n)} - P^{(n)}) - P^{(n)})}{7.3\mu_{(s^{(n)})} X^{(n)} + \frac{1}{T_0} (S_{ez}^{(n+1)} - K_S (S_{ez}^{(n)} - S^{(n)}) - S^{(n)})} \\ \frac{P_T^{(n)}}{20-S^{(n)}} = \frac{\psi_{(s_{ez}^{(n)})} X^{(n)} - \frac{1}{T_0} (P_{Tref}^{(n+1)} - K_{P_T} (P_{Tref}^{(n)} - P_T^{(n)}) - P_T^{(n)})}{7.3\mu_{(s^{(n)})} X^{(n)} + \frac{1}{T_0} (S_{ez}^{(n+1)} - K_S (S_{ez}^{(n)} - S^{(n)}) - S^{(n)})} \\ \frac{X^{(n)}}{20-S^{(n)}} = \frac{\mu_{(s_{ez}^{(n)})} X^{(n)} - \frac{1}{T_0} (X_{ref}^{(n+1)} - K_X (X_{ref}^{(n)} - X^{(n)}) - X^{(n)})}{7.3\mu_{(s^{(n)})} X^{(n)} + \frac{1}{T_0} (S_{ez}^{(n+1)} - K_S (S_{ez}^{(n)} - S^{(n)}) - S^{(n)})} \end{cases} \quad (10)$$

La Ec. (10) establece las condiciones que aseguran una solución exacta para el modelo de la Ec. (7), donde $S_{ez}^{(n)}$ es la variable desconocida. En la Ec. (10), $S_{ez}^{(n)}$ es obtenida en el tiempo de muestreo actual, mientras que $S_{ez}^{(n+1)}$ puede ser calculada mediante una aproximación de Taylor de cero, primer o segundo orden; es decir:

(i) Orden cero

$$S_{ez}^{(n+1)} = S_{ez}^{(n)} \quad (11)$$

(ii) Primer orden

$$S_{ez}^{(n+1)} = S_{ez}^{(n)} + \frac{dS_{ez}}{dt} T_0 = S_{ez}^{(n)} + \frac{(S_{ez}^{(n)} - S_{ez}^{(n-1)})}{T_0} T_0 \quad (12)$$

$$S_{ez}^{(n+1)} = 2S_{ez}^{(n)} - S_{ez}^{(n-1)}$$

(iii) Segundo orden

$$S_{ez}^{(n+1)} = S_{ez}^{(n)} + (S_{ez}^{(n)} - S_{ez}^{(n-1)}) + \frac{(S_{ez}^{(n)} - 2S_{ez}^{(n-1)} - S_{ez}^{(n-2)})}{2} \quad (13)$$

Utilizando alternativamente la Ec. (11), o la Ec. (12), o la Ec. (13), el sistema de Ec. (10) tiene solo una incógnita: $S_{ez}^{(n)}$. Finalmente, en Ec. (9), $S_{ref}^{(n+1)}$ es reemplazada por $S_{ez}^{(n+1)}$ (Ecs. (11-13)); y $S_{ref}^{(n)}$ es reemplazado por $S_{ez}^{(n)}$, llevando así al siguiente sistema de ecuaciones:

$$\begin{bmatrix} \frac{P^{(n)}}{V^{(n)}} \\ \frac{P_T^{(n)}}{V^{(n)}} \\ \frac{X^{(n)}}{V^{(n)}} \\ \frac{20 - S^{(n)}}{V^{(n)}} \end{bmatrix} u^{(n)} = \dots \quad (14)$$

$$\begin{bmatrix} \chi(s_{ez}^{(n)}) \left(\frac{P^{(n)} - P^{(n)}}{T_0} - \frac{P_{ref}^{(n+1)} - K_P (P_{ref}^{(n)} - P^{(n)}) - P^{(n)}}{T_0} \right) \\ \psi(s_{ez}^{(n)}) X^{(n)} - \frac{P_T^{(n+1)} - K_{P_T} (P_T^{(n)} - P_T^{(n)}) - P_T^{(n)}}{T_0} \\ \mu(s_{ez}^{(n)}) X^{(n)} - \frac{X_{ref}^{(n+1)} - K_X (X_{ref}^{(n)} - X^{(n)}) - X^{(n)}}{T_0} \\ 7.3\mu(s_{ez}^{(n)}) X^{(n)} + \frac{S_{ez}^{(n+1)} - K_S (S_{ez}^{(n)} - S^{(n)}) - S^{(n)}}{T_0} \end{bmatrix}$$

La Ec. (14) permite calcular la acción de control, u , la cual hace que los errores de seguimiento tiendan a cero en cada instante de muestreo. Debido a que la columnas de A son linealmente independientes, la acción de control óptima es obtenida mediante mínimos cuadrados, es decir [21]:

$$u = (A^T A)^{-1} A^T b \quad (15)$$

Observación 2: La diferencia entre los perfiles de referencia y los reales se denomina error de seguimiento, y está dada por:

$$\|e^{(n)}\| = \dots \quad (16)$$

$$\sqrt{(P_{ref}^{(n)} - P^{(n)})^2 + (P_T^{(n)} - P_T^{(n)})^2 + (X_{ref}^{(n)} - X^{(n)})^2 + (S_{ez}^{(n)} - S^{(n)})^2}$$

Teorema 1: Si el comportamiento del sistema está regido por (7) y el controlador está diseñado por (15), luego, $e^{(n)} \rightarrow 0$, $n \rightarrow \infty$, cuando el problema de seguimiento de perfiles es considerado. La prueba del Teorema 1 y la convergencia a cero de los errores de seguimiento pueden ser vistos en el Apéndice.

En este trabajo a pesar de que hemos considerado un sistema de una sola entrada y múltiples salidas (SIMO), la estrategia de control propuesta puede ser fácilmente generalizada a un sistema de múltiples entradas y múltiples salidas (MIMO). Existen varios ejemplos de sistemas MIMO resueltos con esta metodología en la literatura [14, 16, 17, 19, 22, 23].

IV. RESULTADOS DE LAS SIMULACIONES

En esta Sección, la efectividad de la ley de control propuesta es comprobada a través de simulaciones. Se implementaron tres pruebas: en la primera, los parámetros óptimos del controlador son encontrados a través de un Experimento de Monte Carlo; en segundo lugar, se muestra el comportamiento del controlador en condiciones normales de operación y con diferentes condiciones iniciales; y finalmente, el sistema es perturbado con un cambio en escalón en la acción de control.

A. Experimento de Monte Carlo

En esta subsección, el método de Monte Carlo es aplicado para estimar el conjunto de parámetros óptimos del controlador. El comportamiento del bioreactor depende directamente del correcto ajuste de los parámetros K_P , K_{P_T} , K_X y K_S . El método es desarrollado como sigue: i) N valores tomados al azar de cada parámetro del controlador son seleccionados; ii) se establece una función de costo que evalúe el comportamiento del controlador; y iii) los parámetros óptimos son determinados por medio de un procedimiento de optimización. Un método aplicado ampliamente consiste en definir el costo correspondiente a los errores de seguimiento, los cuales son calculados como la suma de la diferencia al cuadrado entre los perfiles de referencia y los reales de todas las variables de estado [19].

La función de costo es igual al cuadrado de error acumulativo, el cual puede ser aproximado numéricamente como:

$$C = T_0 \sum_{j=1}^4 \frac{(\Lambda_{ref(j)} - \Lambda_{(j)})^2}{2} \quad (17)$$

donde Λ representa cada variable de estado, Λ_{ref} es el perfil de referencia de Λ , y T_0 es tiempo de muestreo (aquí es tomado igual a 36 s). En el caso de la concentración de glucosa, la siguiente diferencia entre los perfiles es asumida:

$$(S_{ez}^{(n)} - S^{(n)})^2 \quad (18)$$

En el bioreactor en estudio, esta función tiene cuatro términos. A pesar de que la solución óptima no está garantizada, el Experimento de Monte Carlo ofrece una solución aproximada basada en una gran cantidad (N) de pruebas. Para aproximar la condición de una distribución Gaussiana de los valores simulados (los parámetros del controlador), 1,000 valores de cada parámetro, de 0 a 1 fueron simulados. Este rango de los parámetros asegura la convergencia a cero de los errores de seguimiento [18].

En la Fig. 2 los valores de la función de costo son representados para cada simulación. El costo más bajo es obtenido en la simulación número 800, donde los valores de los parámetros fueron:

$$K_P = 0.23; K_{P_T} = 0.14; K_X = 0.52; K_S = 0.23.$$

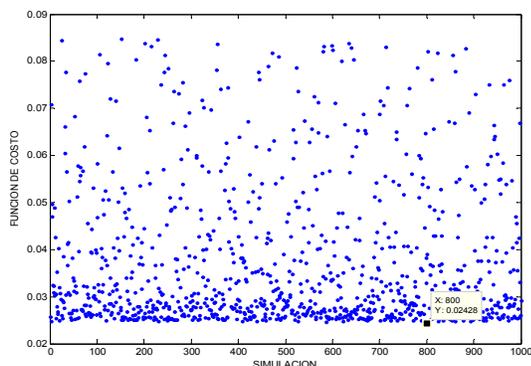


Figura 2. Función de costo para 1,000 valores de los parámetros.

B. Condiciones normales de operación

El comportamiento del controlador es probado cuando el proceso es operado en condiciones normales de operación (Situación A). Las condiciones iniciales son detalladas en la Tabla I. los parámetros óptimos del controlador obtenidos en la sección anterior fueron utilizados. La Figura 3 muestra el seguimiento sin oscilaciones indeseadas de los perfiles de referencia. Para mostrar mejor el desempeño de la ley de control, el error de seguimiento (Ec. (16)), es mostrado en la Fig. 4.

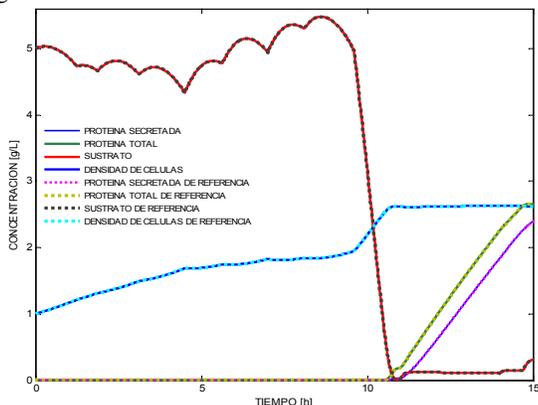


Figura 3. Situación A: perfiles de referencia y perfiles reales.

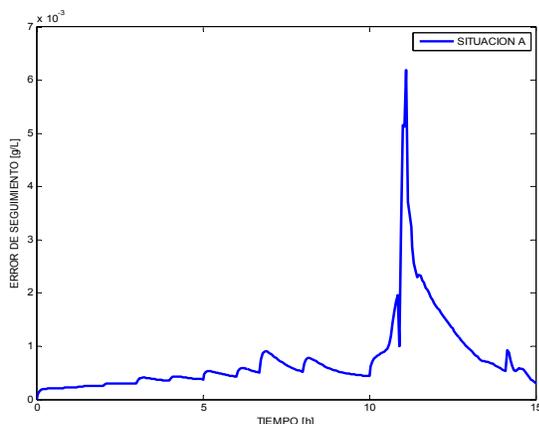


Figura 4. Situación A: Error de seguimiento (Ec. (6)).

Una segunda experiencia (situación B) fue realizada modificando las condiciones iniciales del bioreactor, las cuales fueron seteadas un 10% por debajo del valor nominal, correspondiente a la Situación A. La Figura 5 muestra el error en el perfil de la concentración del sustrato (“variable sacrificada”). Este error es requerido para que las restantes variables de estado sigan los perfiles de referencia.

Como puede verse en la Fig. 5, la concentración inicial de sustrato es diferente de la operación normal del bioreactor; y la concentración de sustrato no sigue el perfil de referencia en el comienzo del proceso. De todas formas, después de la segunda hora de operación, el perfil real tiende al de referencia. La Fig. 6 muestra la norma del error de seguimiento de las dos Situaciones A y B. El error de seguimiento permanece aceptablemente limitado.

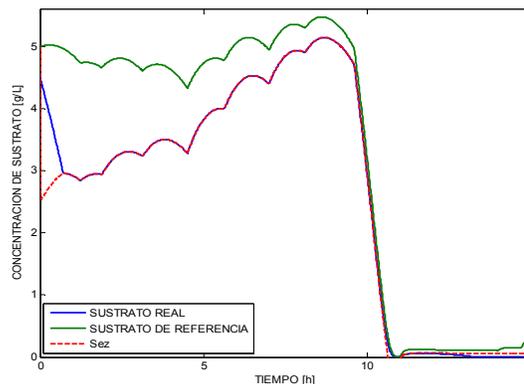


Figura 5. Concentración de glucosa: perfiles de referencia, reales, y de la variable sacrificada, S_{ez} .

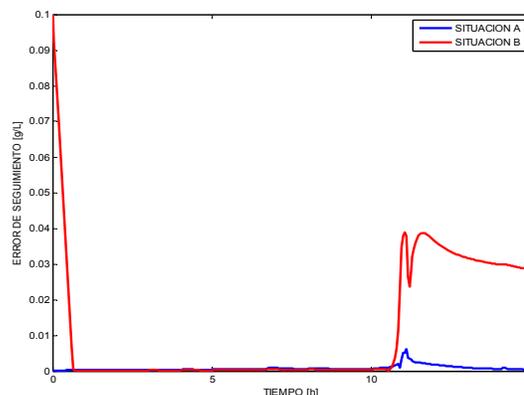


Figura 6. Errores de seguimiento de las dos situaciones (Ec. (16)).

C. Perturbación en escalón

Otra prueba para verificar el funcionamiento del controlador consiste en introducir una perturbación en escalón. Como propone [24], un caudal de alimentación 16.67% mayor del calculado es adoptado. La Fig. 7 compara la operación normal del controlador propuesto (denominado Sin Perturbación), la operación con la perturbación en escalón (Perturbado), y el resultado dado por [24].

La Fig. 8 muestra que el error de seguimiento obtenido con el controlador propuesto es inferior que con el obtenido por [24]. Además, si la propuesta de [24] es comparada con el controlador de la Sección IV.B cuando el controlador tiene

diferentes condiciones iniciales de las nominales, se puede observar que el controlador propuesto tiene un mejor desempeño, a pesar de que fue operado desde distintas condiciones iniciales.

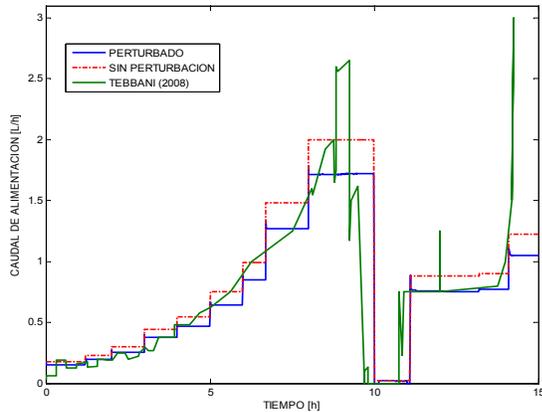


Figura 7. Comparación de las acciones de control calculadas por cada controlador.

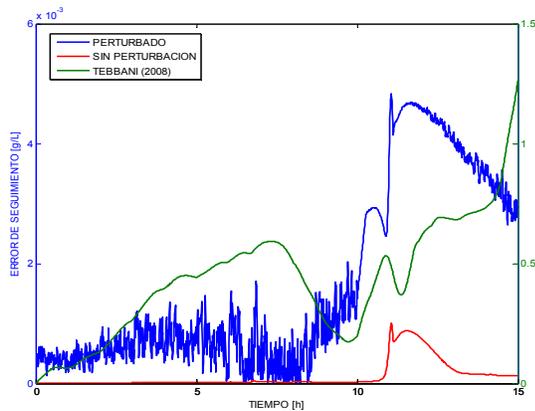


Figura 8. Comparación de los errores de seguimiento (eje de las ordenadas izquierdo: sistema perturbado y sin perturbación; eje de la derecha: Tebbani et al., 2008).

V. CONCLUSIONES

Se ha presentado una nueva ley de control para el seguimiento de perfiles de concentración óptimos en un reactor fed-batch. El método propuesto permite el control de sistemas no lineales. Las condiciones para calcular las acciones de control que posibilitan minimizar los errores de seguimiento fueron obtenidas mediante el análisis de un sistema de ecuaciones lineales.

Una contribución de este trabajo involucra la aplicación del Experimento de Monte Carlo el cual encontró exitosamente los parámetros del controlador. Las diferentes pruebas llevadas a cabo en este trabajo verifican el buen desempeño del controlador propuesto, incluso comparado con un controlador de la literatura. De hecho, el comportamiento del sistema fue probado con la presencia de perturbaciones, consiguiendo un mejor desempeño que aquel obtenido por [24]. Además, la técnica de control adoptada no utiliza el modelo linealizado, por lo tanto su desempeño es independiente del punto de

operación. En términos generales, esta metodología puede ser aplicada a muchos sistemas no lineales, haciéndola una técnica muy prometedora para su aplicación a muchos procesos de la industria bioquímica. Asimismo, la metodología presentada tiene la ventaja de utilizar ecuaciones discretas, luego es posible su implementación directa en la mayoría de los sistemas gobernados por un computador.

VI. APÉNDICE

La Ec. (14) es reescrita en una forma compacta:

$$\begin{bmatrix} A_1 \\ A_2 \\ A_3 \\ A_4 \end{bmatrix} u^{(n)} = \begin{bmatrix} b_1 \\ b_2 \\ b_3 \\ b_4 \end{bmatrix} \quad (\text{A.1})$$

Luego, resolviendo (A.1) por medio de mínimos cuadrados:

$$u^{(n)} = \frac{A_1 b_1 + A_2 b_2 + A_3 b_3 + A_4 b_4}{A_1^2 + A_2^2 + A_3^2 + A_4^2} \quad (\text{A.2})$$

De la Ec. (9):

$$\frac{A_1}{A_4} = \frac{b_1}{b_4} \Rightarrow b_4 = \frac{A_4}{A_1} b_1 \quad (\text{A.3})$$

Similarmente, considerando la Ec. (9):

$$\begin{aligned} \frac{A_2}{A_4} = \frac{b_2}{b_4} &\Rightarrow b_2 = \frac{b_1}{A_1} A_2 \\ \frac{A_3}{A_4} = \frac{b_3}{b_4} &\Rightarrow b_3 = \frac{b_1}{A_1} A_3 \end{aligned} \quad (\text{A.4})$$

Reemplazando Ecs. (A.3) y (A.4) en la Ec. (A.2):

$$\begin{aligned} u^{(n)} &= \frac{b_1}{A_1} \\ \chi(s_{cz}^{(n)}) (P_T^{(n)} - P^{(n)}) &- \frac{P_{ref}^{(n+1)} - K_P (P_{ref}^{(n)} - P^{(n)}) - P^{(n)}}{T_0} \\ &= \frac{P^{(n)} / V^{(n)}}{P^{(n)} / V^{(n)}} \end{aligned} \quad (\text{A.5})$$

Reemplazando la Ec. (A.5) en la Ec. (6)

$$\begin{aligned} P^{(n+1)} &= P_{ref}^{(n+1)} - K_P (P_{ref}^{(n)} - P^{(n)}) + T_0 (P_T^{(n)} - P^{(n)}) \\ [\chi^{(n)} - \chi(s_{cz}^{(n)})] & \end{aligned} \quad (\text{A.6})$$

Luego, el error de seguimiento para la concentración de proteína es:

$$e_{p(n+1)} = P_{ref}^{(n+1)} - P^{(n+1)} \quad (\text{A.7})$$

donde la Ec. (A.6) es reemplazada:

$$e_{p(n+1)} = K_P e_{p(n)} - T_0 (P_T^{(n)} - P^{(n)}) [\chi^{(n)} - \chi(s_{cz}^{(n)})] \quad (\text{A.8})$$

La aproximación de Taylor de $\chi^{(n)}$ en el valor deseado $\chi(s_{cz}^{(n)})$ es:

$$\begin{aligned} \chi^{(n)} &= \chi(s_{cz}^{(n)}) + \frac{d\chi}{dS} \Big|_{S=s_{cz}^{(n)} + \lambda(s^{(n)} - s_{cz}^{(n)}) = S_\lambda} (S^{(n)} - S_{cz}^{(n)}) \\ 0 < \lambda < 1 \end{aligned} \quad (\text{A.9})$$

Reemplazando la Ec. (A.9) en (A.8):

$$e_{p^{(n+1)}} = K_p e_{p^{(n)}} - T_0 \left(P_T^{(n)} - P^{(n)} \right) \left[\chi \left(S_{\xi}^{(n)} \right) + \frac{d\chi}{dS} \Big|_{S=S_{\xi}} \left(S^{(n)} - S_{\xi}^{(n)} \right) - \chi \left(S_{\xi}^{(n)} \right) \right] \quad (\text{A.10})$$

$$e_{p^{(n+1)}} = K_p e_{p^{(n)}} + T_0 \underbrace{\left(P_T^{(n)} - P^{(n)} \right) \frac{d\chi}{dS} \Big|_{S=S_{\xi}}}_{\text{Bounded nonlinearity}} \underbrace{\left(S^{(n)} - S_{\xi}^{(n)} \right)}_{e_{S_{\xi}^{(n)}}} \quad (\text{A.11})$$

Operando de la misma manera para P_T , X y S , resulta que:

$$\begin{bmatrix} e_{p^{(n+1)}} \\ e_{P_T^{(n+1)}} \\ e_{X^{(n+1)}} \\ e_{S^{(n+1)}} \end{bmatrix} = \underbrace{\begin{bmatrix} K_p & 0 & 0 & 0 \\ 0 & K_{P_T} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & K_X & 0 \\ 0 & 0 & 0 & K_S \end{bmatrix}}_{\text{Sistema lineal}} \begin{bmatrix} e_{p^{(n)}} \\ e_{P_T^{(n)}} \\ e_{X^{(n)}} \\ e_{S^{(n)}} \end{bmatrix} + \underbrace{\begin{bmatrix} \left(P_T^{(n)} - P^{(n)} \right) \frac{d\chi}{dS} \Big|_{S=S_{\xi}} \\ X^{(n)} \frac{d\psi}{dS} \Big|_{S=S_{\xi}} \\ X^{(n)} \frac{d\mu}{dS} \Big|_{S=S_{\theta}} \\ 0 \end{bmatrix}}_{\text{No linealidad acotada que tiende a cero}} e_{S^{(n)}} \quad (\text{A.12})$$

La Ec. (A.12) representa un sistema lineal y un término no lineal acotado que tiende a cero cuando $0 < K_A < 1 \rightarrow \infty$, probando así que los errores de seguimiento tienden a cero [18].

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue parcialmente financiado por el CONICET, la Universidad Nacional de San Juan (UNSJ), la Universidad Tecnológica Nacional (UTN), la Escuela Politécnica Nacional del Ecuador (Facultad de Ingeniería Eléctrica y Electrónica), y la Secretaría Nacional de Educación Superior, Ciencia y Tecnología (SENESCYT) a través del Programa Prometeo.

REFERENCIAS

- [1] G. Savoglidis and C. Kravaris, "Constant-yield control of continuous bioreactors," *Chemical Engineering Journal*, vol. 228, pp. 1234-1247, 2013.
- [2] Z. Wang, S. Li, and S. Fei, "Output feedback finite-time control for a bioreactor system based on a finite-time stable observer," *Transactions of the Institute of Measurement & Control*, vol. 34, pp. 998-1007, 2012.
- [3] T. Bayen and F. Mairet, "Minimal time control of fed-batch bioreactor with product inhibition," *Bioprocess and Biosystems Engineering*, vol. 36, pp. 1485-1496, 2013/10/01 2013.
- [4] M. M. Hopkins, P. A. Crane, P. Nightingale, and C. Baden-Fuller, "Buying big into biotech: scale, financing, and the industrial dynamics of UK biotech, 1980-2009," *Industrial & Corporate Change*, vol. 22, pp. 903-952, 2013.
- [5] K. Yamuna Rani and V. S. Ramachandra Rao, "Control of fermenters - a review," *Bioprocess Engineering*, vol. 21, pp. 77-88, 1999/07/01 1999.
- [6] G. Olivieri, M. E. Russo, P. L. Maffettone, E. Mancusi, A. Marzocchella, and P. Salatino, "Nonlinear Analysis of Substrate-Inhibited Continuous Cultures Operated with Feedback Control on Dissolved Oxygen," *Industrial & Engineering Chemistry Research*, vol. 52, pp. 13422-13431, 2013/09/18 2013.
- [7] E. Balsa-Canto, J. R. Banga, A. A. Alonso, and V. S. Vassiliadis, "Efficient optimal control of bioprocesses using second-order information," *Industrial and Engineering Chemistry Research*, vol. 39, pp. 4287-4295, 2000.

- [8] J. R. Banga, R. Irizarry-Rivera, and W. D. Seider, "Stochastic optimization for optimal and model-predictive control," *Computers and Chemical Engineering*, vol. 22, pp. 603-612, 1998.
- [9] R. Luus and D. Hennessy, "Optimization of fed-batch reactors by the Luus-Jaakola optimization procedure," *Industrial and Engineering Chemistry Research*, vol. 38, pp. 1948-1955, 1999.
- [10] R. Luus, "On the application of iterative dynamic programming to singular optimal control problems," *Automatic Control, IEEE Transactions on*, vol. 37, pp. 1802-1806, 1992.
- [11] S. Park and W. F. Ramirez, "Optimal production of secreted protein in fed-batch reactors," *AIChE Journal*, vol. 34, pp. 1550-1558, 1988.
- [12] R. S. Chaves, P. Herrero, and F. Moreno, "Med8, a subunit of the mediator CTD complex of RNA polymerase II, directly binds to regulatory elements of SUC2 and HXK2 genes," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 254, pp. 345-350, 1999.
- [13] X. Chen, W. Du, H. Tianfield, R. Qi, W. He, and F. Qian, "Dynamic Optimization of Industrial Processes With Nonuniform Discretization-Based Control Vector Parameterization," *Automation Science and Engineering, IEEE Transactions on*, vol. PP, pp. 1-11, 2013.
- [14] G. Scaglia, L. Q. Montoya, V. Mut, and F. di Sciascio, "Numerical methods based controller design for mobile robots," *Robotica*, vol. 27, pp. 269-279, 2009.
- [15] A. Rosales, G. Scaglia, V. Mut, and F. Di Sciascio, "Trajectory tracking of mobile robots in dynamic environments-a linear algebra approach," *Robotica*, vol. 27, pp. 981-997, 2009.
- [16] A. Rosales, G. Scaglia, V. Mut, and F. Di Sciascio, "Formation control and trajectory tracking of mobile robotic systems - A Linear Algebra approach," *Robotica*, vol. 29, pp. 335-349, 2011.
- [17] M. E. Serrano, G. J. E. Scaglia, S. A. Godoy, V. Mut, and O. A. Ortiz, "Trajectory Tracking of Underactuated Surface Vessels: A Linear Algebra Approach," *Control Systems Technology, IEEE Transactions on*, vol. 22, pp. 1103-1111, 2014.
- [18] G. Scaglia, A. Rosales, L. Quintero, V. Mut, and R. Agarwal, "A linear-interpolation-based controller design for trajectory tracking of mobile robots," *Control Engineering Practice*, vol. 18, pp. 318-329, 2010.
- [19] F. A. Cheein and G. Scaglia, "Trajectory Tracking Controller Design for Unmanned Vehicles: A New Methodology," *Journal of Field Robotics*, pp. n/a-n/a, 2013.
- [20] D. Gandolfo, C. Rosales, D. Patiño, G. Scaglia, and M. Jordan, "Trajectory Tracking Control of a PVTOL Aircraft Based on Linear Algebra Theory," *Asian Journal of Control*, pp. n/a-n/a, 2014.
- [21] G. Strang, *Linear Algebra and Its applications*, 4th ed. USA, 2006.
- [22] A. Rosales, G. Scaglia, V. A. Mut, and F. di Sciascio, "Trajectory tracking of mobile robots in dynamic environments-a linear algebra approach," *Robotica*, vol. 27, pp. 981-997, 2009.
- [23] G. Scaglia, P. M. Aballay, M. E. Serrano, O. A. Ortiz, M. Jordan, and M. D. Vallejo, "Linear algebra based controller design applied to a bench-scale oenological alcoholic fermentation," *Control Engineering Practice*, vol. 25, pp. 66-74, 2014.
- [24] S. Tebbani, D. Dumur, and G. Hafidi, "Open-loop optimization and trajectory tracking of a fed-batch bioreactor," *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, vol. 47, pp. 1933-1941, 2008.



Santiago Rómoli recibió el título de Ingeniero Químico en la Universidad Nacional de San Juan, Argentina, en 2012. En este momento es un estudiante de doctorado en Ingeniería Química - Mención Procesos limpios, en la misma universidad. Actualmente sus principales intereses en investigación incluyen el modelado, la simulación, la estimación de estados, optimización y control de seguimiento de trayectoria de procesos bioquímicos.



Gustavo Scaglia: Ingeniero electrónico con orientación en Sistemas de Control, Universidad Nacional de San Juan, Argentina, 1999, y Doctor en Sistemas de Control, Instituto de Control Automático, Argentina, 2006. Es Investigador Asistente en el CONICET, Argentina, desde el 2011. Lidera diferentes proyectos tecnológicos y actualmente realiza su trabajo de investigación en el Instituto de Ingeniería Química. Sus principales intereses son: algoritmos para el seguimiento de trayectorias, teoría de control no lineal y adaptativo, y procesos químicos y mecánicos.



Mario Emanuel Serrano: Ingeniero electrónico, Universidad Nacional de San Juan, Argentina. Investiga en el Instituto de Ingeniería Química de San Juan, Argentina. Es candidato al doctorado en “Ingeniería de Sistemas de Control”, San Juan, Argentina. Actualmente, sus intereses en la investigación son: control de seguimiento de trayectorias basado en álgebra lineal y métodos numéricos, teoría de control no lineal y adaptativo.



Sebastián Godoy: Ingeniero electrónico, Universidad Nacional de San Juan, Argentina. Investiga en el Instituto de Ingeniería Química de San Juan, Argentina. Es candidato al doctorado en “Ingeniería de Sistemas de Control”, San Juan, Argentina. Actualmente, sus intereses en la investigación son: control de seguimiento de trayectorias basado en álgebra lineal y métodos numéricos, control robusto, y la teoría de control no lineal.



Oscar A. Ortiz recibió el Doctorado de la Universidad Nacional del Litoral (UNL) en 1988. Ha estado trabajando para la Universidad Nacional de San Juan (UNSJ) como profesor desde 1989. Es profesor titular de Ingeniería de sistemas de procesos en la UNSJ desde 1992. Actualmente, es el director del IIQ, Instituto de Ingeniería Química y del programa de postgrado de Ingeniería Química. Sus intereses actuales de investigación incluyen la dinámica de procesos, control de bioprocesos y optimización.



Jorge Vega recibió el título de Ingeniero Eléctrico de la Universidad Nacional de La Plata, Buenos Aires, Argentina, en 1985, y el Doctorado en Tecnología Química de la Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina, en 1993. Es profesor de Control Automático en la Universidad Tecnológica Nacional, Santa Fe, Argentina. Sus intereses actuales de investigación incluyen el monitoreo de procesos, control y optimización, y tratamiento de información en problemas inversos.