

Control óptimo de un reactor por lotes con alimentación para la producción de penicilina

REYES RODRÍGUEZ, LUIS F.

Departamento Ingeniería Química. Universidad de Los Andes, Colombia

Resumen

El objetivo en este artículo es realizar el control de temperatura y pH en un reactor por lotes con alimentación diseñado para la producción de penicilina. Estos reactores discontinuos poseen un carácter de no linealidad que los hace sensibles a parámetros de diseño como la alimentación de sustrato y oxígeno disuelto del sistema, generando cambios en las condiciones de operación con facilidad. A partir del planteamiento del modelo que gobierna el sistema, se realizó una comparación implementando un control regulatorio y un modelo de control predictivo no lineal (NMPC por sus siglas en inglés) manipulando los flujos de ácido, base y congelante que circulan por el reactor, con el fin de obtener la mayor producción de penicilina. Los mejores resultados se obtuvieron a partir del NMPC, con el que se alcanzó un valor final de penicilina en el reactor de 1.4361 g/L.

Palabras Clave: temperatura, pH, producción de penicilina, reactor por lotes con alimentación, modelo de control predictivo no lineal.

Abstract

Penicillin fermentation is usually carried out in a fed-batch reactor. This process has nonlinearities and uncertainties of dynamic variables that changes operating conditions easily, and that makes difficult to regulate the system. The main control goal is to maximize the penicillin concentration, and it is usually reached controlling temperature and pH in the reactor. This paper compares the performance of an Optimal Control Problem (OCP) with a regulatory control model and a Nonlinear Model Predictive Control (NMPC) manipulating acid, base and cooling service flow in the reactor. The result shows that the process variables to control has an effect on the penicillin final concentration with a highest value of 1.4361 g/L.

Keywords: temperature, pH, penicillin production, fed-batch reactor, nonlinear model predictive control,

1. Formulación del problema

Los bioprocesos, en general, tienen una dinámica compleja. Por esto, el control de estos procesos tiene gran importancia en la industria, en donde la optimización juega un papel importante para generar mejores productos y alcanzar un alto beneficio económico.

El proceso de producción de penicilina es una fermentación aerobia en la que se utiliza cepas bacterianas de *Penicillium* y sustratos ricos en carbono (usualmente glucosa) para su conversión en el antibiótico [1]. La fermentación de la penicilina cumple con la teoría aplicada en el crecimiento de un cultivo biológico, el cual contempla 4 etapas diferenciadas [2]:

- ***Etapas de asimilación:*** donde el cultivo asimila las condiciones del sistema (i.e. temperatura, pH, sustrato).
- ***Crecimiento exponencial:*** se da la generación de la penicilina y un aumento de la biomasa en el reactor.
- ***Etapas estacionarias:*** caracterizado por la limitación en la propagación del crecimiento celular, usualmente dado por la disponibilidad de espacio y sustrato en el ambiente.
- ***Decaimiento celular:*** en donde se produce el deceso de las bacterias.

Se han desarrollado diferentes arreglos de reactores de forma que se aproveche de la mejor manera las primeras etapas de este proceso, ya

que son las que rigen las condiciones de operación y la conversión que se alcance en el proceso [3].

El control en procesos farmacéuticos es de gran importancia, necesario para asegurar calidad y pureza en el producto [1]. Como se trata de sistemas biológicos, la medición y supervisión de las variables involucradas en el proceso de fermentación es necesaria para mantener una buena condición de operación y definir límites con el fin de mejorar la conversión en el sistema [2]. Además, este tipo de productos posee regulaciones y restricciones para su comercialización. Generar los controles necesarios para garantizar la calidad del producto final conlleva a una reducción en los costos de operación [3].

1.1. Reactores por lotes con alimentación en la producción de penicilina

La mayoría de los procesos biológicos se caracterizan por tener tiempos de reacción elevados comparados con los que se tienen industrialmente. Por esto, se considera el reactor por lotes como el mejor diseño para estos procesos, en los que se puede tener el lecho biológico con tiempos de retención elevados para que la reacción proceda satisfactoriamente [4].

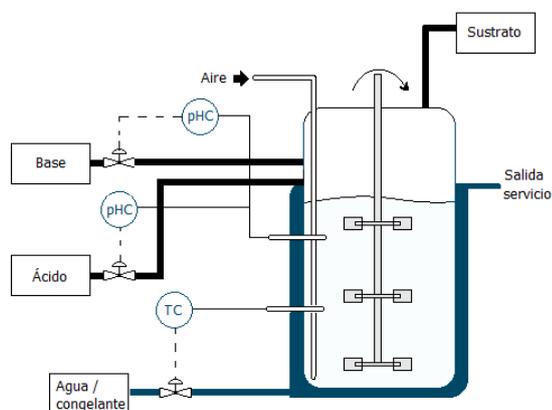


Fig. 1 Representación del reactor por lotes con alimentación y el sistema de control [5] [6].

Dadas algunas restricciones operativas, cuando se alcanzan valores en consumo de sustrato que no permiten que la producción siga avanzando, se realiza la alimentación de la materia prima, de manera que no se afecten significativamente las células que intervienen y se mantengan las condiciones necesarias para que la producción de penicilina continúe [5]. De esta forma, las primeras dos etapas, en donde se

asimila el sustrato y se da el crecimiento celular, se llevan a cabo en la etapa del reactor donde no se realiza la alimentación. Así, cuando ingresa la corriente de sustrato al reactor, se logra un retraso en la etapa estacionaria del sistema, generando un beneficio por uso de sustrato y por el retraso del decaimiento celular, alargando el proceso de producción.

El consumo del sustrato, necesario para el crecimiento celular, permite que la cantidad de biomasa en el sistema aumente, a la vez que produce amoniaco y diversas sustancias ácidas [6]. Esto genera cambios en la concentración de hidrogeniones $[H^+]$, disminuyendo el pH en el sistema, afectando la velocidad de crecimiento de las células productoras de la penicilina. Por otro lado, el metabolismo celular genera un incremento en la temperatura, lo que afecta la actividad biológica a causa de un decaimiento celular [5]; mientras que temperaturas bajas alteran la velocidad a la que la reacción se lleve a cabo.

1.2. Optimal Control Problem (OCP) – Nonlinear Model Predictive Control (NMPC)

Todos los procesos en ingeniería química se caracterizan por tener un fuerte componente no lineal en los modelos que los representan. Por esta razón, los controles aplicados por medio de un PID tradicional no tienen resultados satisfactorios, ya que están basados en criterios de estabilidad y no de control. Para esto se ha tenido que plantear algoritmos robustos de manera que el PID sea capaz de realizar un control sobre el proceso [7].

Una alternativa para el manejo de este tipo de procesos es el planteamiento de problemas de control óptimo (OCPs). El objetivo en estos modelos es obtener la solución de sistemas, sujeto a restricciones asociadas al comportamiento dinámico de las variables [8]. De esta forma, el problema de optimización es capaz de incluir como restricción el control de variables, con el fin de asegurar la estabilidad del sistema.

Por otro lado, existe el modelo de control predictivo no lineal (NMPC) que permite la resolución de múltiples OCPs dentro de un horizonte fijo. Así, se predice la secuencia óptima de las variables manipuladas de manera iterativa. De esta forma, a partir de la estimación de las variables de proceso, se logra compensar de

manera adecuada retrasos y tiempos muertos en el sistema gracias a la retroalimentación de los valores óptimos estimados [9].

En este artículo se realiza el estudio detallado de la dinámica en un reactor por lotes con alimentación y el modelo característico desarrollado históricamente para la producción de penicilina. Se implementan computacionalmente las ecuaciones, para luego obtener un control en temperatura y pH que permita el máximo valor de penicilina posible. Se realiza como primera aproximación un control regulatorio en el sistema, seguido de la implementación de un NMPC para mejorar la dinámica del modelo.

2. Estado del arte

A lo largo de los años se han realizado estudios y aportes que permiten un mejor análisis de los procesos que involucran el control de reactores discontinuos y el proceso de fermentación de la penicilina. Se han hecho estudios por separado en los que se obtuvo valores característicos para los perfiles que se tienen en el proceso (i.e. temperatura, crecimiento celular, consumo de sustrato, producción de penicilina) [3]. Paralelo a estos se realizaron modelos de optimización para la alimentación y el control de temperatura en reactores discontinuos [4]. En la **Tabla 1** se resumen los artículos en los que se realizaron simultáneamente estudios sobre reacciones de fermentación biológica, modelos de control en los reactores utilizados y la optimización de variables en estos.

Tabla 1. Estado del arte

Año	Autor	Estudio
1995	J. F. Van Impe et al. [9]	Control óptimo adaptativo de un reactor discontinuo para un proceso de fermentación
1997	Pavan Kumar Shukla et al. [10]	Optimización de reactores bioquímicos con diferentes aproximaciones a modelos de operación en reactores discontinuos
2000	K. Zuo et al. [11]	Aproximación a la optimización en tiempo real de un sistema de fermentación en reactores discontinuos.

Tabla 1. (continuada)

2002	Gülnur Birol et al. [2]	Simulación de un reactor discontinuo para la fermentación de penicilina.
2002	Lei Zhi Chen et al. [12]	Identificación y optimización de los perfiles de alimentación para alta productividad en discontinuo de cultivos de células híbridoma usando algoritmos genéticos.
2004	Marcos Araúzo Bravo et al. [3]	Automatización del proceso de producción de penicilina con sensores sensibles y un control adaptativo basado en sistemas <i>neuro-fuzzy</i> .
2009	Ahmad Ashoori et al. [4]	Control óptimo no-lineal de un proceso de fermentación en un reactor discontinuo utilizando un modelo de acercamiento predictivo.
2010	Jianlin Wang et al. [13]	Optimización <i>run-to-run</i> del proceso de fermentación discontinua utilizando un algoritmo en red con conservación de energía.
2011	Chongyang Liu et al. [6]	Modelo y control óptimo de un sistema dinámico no lineal en fermentación discontinua microbiana.
2012	Bartolomeo Cosenza [5]	Control <i>fuzzy</i> no lineal para la producción de penicilina en un reactor discontinuo.
2015	Araujo Pimentel et al. [14]	Estrategia de controlador robusto de un bioreactor discontinuo.
2015	Vahab Rostampour et al. [15]	Modelo predictivo estocástico no-lineal para el control en un reactor discontinuo de polimerización.

El estado del arte para la fermentación de penicilina es el control óptimo de este tipo de reactores implementando un MPC realizando simplificaciones con el fin de obtener una expresión no lineal para la concentración de penicilina [4]. Este estudio presenta un máximo de concentración de penicilina de 1.62 g/L. Sin embargo, no se tuvo en cuenta el control regulatorio de temperatura y pH.

3. Formulación del modelo

A partir del modelo planteado en el trabajo de Bartolomeo Cosenza [5], se decidió realizar correcciones en el balance de energía que se

presenta incluyendo el efecto de la cinética bacteriana en el sistema, agregándole además los fenómenos de transferencia de calor. En la **Tabla 2** y **Tabla 3** se presenta el modelo implementado con las variables y parámetros del sistema.

Datos experimentales sugieren un alto grado de dependencia del crecimiento de la biomasa (X) sobre las fuentes de carbono y del consumo de oxígeno y sustrato [16]. Para esta variable, la temperatura cumple con el papel de

Tabla 2. Modelo descriptivo del reactor de penicilina [5]. Se realizaron modificaciones en el balance de energía y el calor de reacción

ECUACIONES SISTEMA DINAMICO			
Crecimiento de la biomasa			
$\frac{dX}{dt} = \mu X - \frac{X}{V} \frac{dV}{dt}$	$X(0) = 0.1 \text{ g/L}$	Ec. 1	
Producción de penicilina			
$\frac{dP}{dt} = \mu_{pp} X - KP - \frac{P}{V} \frac{dV}{dt}$	$P(0) = 0 \text{ g/L}$	Ec. 2	
Consumo de sustrato			
$\frac{dS}{dt} = -\frac{\mu}{Y_{xs}} X - \frac{\mu_{pp}}{Y_{ps}} X - m_x X + \frac{FS_f}{V} - \frac{S}{V} \frac{dV}{dt}$	$S(0) = 15 \text{ g/L}$	Ec. 3	
Perfil de oxígeno disuelto			
$\frac{dC_L}{dt} = -\frac{\mu}{Y_{xo}} X - \frac{\mu_{pp}}{Y_{po}} X - m_o X + K_{1a}(C_L^* - C_L) - \frac{C_L}{V} \frac{dV}{dt}$	$C_L(0) = 1.16 \text{ g/L}$	Ec. 4	
Volumen en el reactor			
$\frac{dV}{dt} = F + F_a + F_b - F_{loss}$	$V(0) = 100 \text{ L}$	Ec. 5	
pH			
$\frac{d[H^+]}{dt} = \gamma \left(\mu X - \frac{FX}{V} \right) + \left(\frac{-B + \sqrt{B^2 + 4 \cdot 10^{-14}}}{2} - [H^+] \right) \frac{1}{\Delta t}$	$[H^+](0) = 10^{-5.1} \text{ mol/L}$	Ec. 6	
Perfil de temperatura			
$\frac{dT}{dt} = \frac{F}{V} (T_f - T) + \frac{1}{V\rho C_p} \left[Q_{rxn} - F_c \rho_c C_{pc} (T - T_c) \left(1 - e^{-\frac{UA}{F_c \rho_c C_{pc}}} \right) \right]$	$T(0) = 297 \text{ K}$	Ec. 7	
Emisión de CO₂			
$\frac{dCO_2}{dt} = \alpha_1 \frac{dX}{dt} + \alpha_2 X + \alpha_3$	$CO_2(0) = 0.5 \text{ mmol/L}$	Ec. 8	
ECUACIONES ALGEBRAICAS			
$\mu = \left[\frac{\mu_x}{1 + \frac{K_1}{[H^+]} + \frac{K_2}{[H^+]}} \right] \frac{S}{K_x X + S} \frac{C_L}{K_{ox} X + C_L} \left[k_g \exp\left(-\frac{E_g}{RT}\right) - \left[k_d \exp\left(-\frac{E_d}{RT}\right) \right] \right]$		Ec. 9	
$\mu_{pp} = \mu_p \frac{S}{K_p + S + \frac{S^2}{K_L}} \frac{C_L^p}{K_{op} X + C_L^p}$	Ec. 10	$K_{1a} = \alpha \sqrt{f_g} \left(\frac{P_w}{V} \right)^\beta$	Ec. 11
$F_{loss} = V\lambda \left[\exp\left(5 \left(\frac{T - T_0}{T_v - T_0} \right) \right) - 1 \right]$	Ec. 12	$B = \frac{\left[\frac{10^{-14}}{[H^+]} - [H^+] \right] V - (C_a F_a - C_b F_b) \Delta t}{V + (F_a + F_b) \Delta t}$	Ec. 13
$Q_{rxn} = \mu X \Delta H_{rxn} V$	Ec. 14	$UA = 34.996 F_c + 1071.5$	Ec. 15

Tabla 3. Constantes y cinéticas del modelo

Símbolo	Descripción	Valor
E_a	Energía de activación – Crecimiento celular	5100 cal/mol
E_d	Energía de activación – Decaimiento celular	50000 cal/mol
m_O	Coefficiente de conservación de oxígeno	0.467 h ⁻¹
m_X	Coefficiente de conservación de sustrato	0.014 h ⁻¹
k_g	Constante de Arrhenius – Crecimiento celular	7 · 10 ³
k_d	Constante de Arrhenius – Decaimiento celular	1 · 10 ³³
K	Tasa de hidrólisis de la penicilina	0.04 h ⁻¹
K_L	Constante de inhibición de la formación de producto	0.10 g/L
K_{OX}	Límite de oxígeno para la biomasa	0.02
K_{OP}	Límite de oxígeno para la penicilina	5 · 10 ⁻⁴ mmol/g _{biomass}
K_P	Constante de inhibición para la penicilina	0.0002 g/L
K_X	Constante de saturación de Contois para el sustrato	0.15
K_1	Constante	1 · 10 ⁻¹⁰ mol/L
K_2	Constante	7 · 10 ⁻⁵ mol/L
p	Constante	3
s_f	Concentración de sustrato en la alimentación	600 g/L
T_f	Temperatura de la alimentación	297 K
F	Flujo de alimentación	F [L/h] $\begin{cases} 0 & t < 40 \text{ h} \\ 0.0426 & t \geq 40 \text{ h} \end{cases}$
Y_{PO}	Rendimiento de conversión – penicilina a oxígeno	0.2
Y_{PS}	Rendimiento de conversión – penicilina a sustrato	0.90
Y_{XO}	Rendimiento de conversión – biomasa a oxígeno	0.04
Y_{XS}	Rendimiento de conversión – biomasa a sustrato	0.45
α	Constante para la transferencia de masa	70
β	Constante para la transferencia de masa	0.4
f_a	Tasa de aireación	8.6 L/h
P_w	Potencia del agitador	29.9 W
α_1	Constante – relación CO ₂ y el crecimiento celular	0.143 mmol CO ₂ /g _{biomass}
α_2	Constante – relación CO ₂ y la conservación celular	4 · 10 ⁻⁷ mmol CO ₂ /g _{biomass} h
α_3	Constante – relación CO ₂ y la producción de penicilina	1 · 10 ⁻⁴ mmol CO ₂ /Lh
γ	Constante de proporcionalidad	1 · 10 ⁻⁵ [H ⁺]/g _{biomass}
λ	Constante en la pérdida de volumen	1.1 · 10 ⁻⁴ h ⁻¹
μ_P	Velocidad específica de reacción de la producción de penicilina	0.005 h ⁻¹
μ_X	Velocidad máxima del crecimiento celular	0.092 h ⁻¹
ρC_P	Calor específico por volumen del medio	1500 cal/LK
$\rho_C C_{PC}$	Calor específico por volumen del fluido de enfriamiento	1000 cal/LK
C_a	Concentración de la solución ácida	3 M
C_b	Concentración de la solución básica	3 M
R	Constante universal de los gases	1.987 cal/molK
C_L^*	Concentración máxima de oxígeno disuelto	1.16 mmol/L
T_0	Temperatura de congelamiento del medio	273 K
T_v	Temperatura de ebullición del medio	373 K
T_c	Temperatura de entrada del fluido de enfriamiento	288 K
ΔH_{rxn}	Calor de reacción específico	1355.21 cal/g _{biomass}

establecer la tendencia con respecto a las reacciones, de forma que su efecto es significativo en el crecimiento y el decaimiento celular.

La producción de penicilina está descrita como la relación entre la biomasa encargada de la

producción de esta sustancia (i.e. μ_{pp}) y la tasa a la que la penicilina se hidroliza [16].

Tanto el consumo de sustrato como la cantidad de oxígeno disuelto en el sistema dependen directamente de la cinética de la

reacción tanto del crecimiento celular como de la producción de penicilina [2]. Con los rendimientos de estos procesos (i.e. $Y_{PO}, Y_{PS}, Y_{XO}, Y_{XS}$) se puede definir la tasa a la que decaen estas variables.

$$0 \leq F_a \leq 10^{-5} \text{ [L/h]} \quad \text{Ec. 17}$$

$$0 \leq F_b \leq 0.1 \text{ [L/h]} \quad \text{Ec. 18}$$

$$0 \leq F_c \leq 150 \text{ [L/h]} \quad \text{Ec. 19}$$

El efecto de la concentración de hidrogeniones $[H^+]$ es una parte importante en la tasa de crecimiento celular. Para el control del pH en el reactor, este se alimenta con flujos de ácido y base (F_a y F_b , respectivamente) de manera que la solución se estabilice.

De esta manera, la formulación del problema se describe por la siguiente ecuación:

$$\min J = \sum_{i=1}^t (T(i) - T_{sp})^2 + \sum_{i=1}^t (\text{pH}(i) - \text{pH}_{sp})^2$$

s. t. Ec. 1 – 15, 17 – 19 Ec. 20

Para determinar la evolución de CO_2 en el reactor, se han realizado estudios por los cuales se determinan constantes con las que es posible predecir la cantidad de CO_2 generado por el crecimiento celular (i.e. α_1, α_2 y α_3) [17]. De esta forma, se puede determinar la dependencia directa del crecimiento de la biomasa en la cantidad de CO_2 en el sistema durante el proceso de fermentación.

Definiendo el problema con un modelo de optimización no lineal (NLP por sus siglas en inglés), se soluciona el sistema planteado como problema de control regulatorio para un tiempo de 400 horas, tomando elementos finitos de $\Delta t = 1$ h. Dentro de cada elemento, se discretizó el perfil en 4 elementos con 2 puntos según la colocación de Radau [20]. La elección de este método de discretización es recomendada por la compatibilidad con los problemas NLP, siendo un método de resolución simultánea de las ecuaciones dinámicas en el modelo [19]. Este problema fue implementado en GAMS® y resuelto en un equipo con procesador Intel Core i5-3337 CPU @ 1.80 GHz con 8GB de RAM. El algoritmo de solución seleccionado fue *CONOPT* [20] ya que es recomendado para problemas NLP de gran escala con restricciones no lineales y con grados de libertad bajos [21].

4. Optimización dinámica

Para obtener una aproximación a los perfiles óptimos de las variables de proceso, se realiza un control regulatorio para la temperatura y pH en el reactor. Así, el problema de optimización se resume en la siguiente formulación:

$$\begin{aligned} \min J(z_t, y_t, u_t) \\ \text{s. t.} \quad \frac{dz}{dt} = f(z_t, y_t, u_t) \quad \text{Ec. 16} \\ h(z_t, y_t, u_t) = 0 \\ g(z_t, y_t, u_t) \leq 0 \end{aligned}$$

donde J es el escalar de la función objetivo, h y g las funciones de igualdad y desigualdad, z_t el estado de los perfiles del modelo (e.g. V, S), y_t las ecuaciones algebraicas de estado (e.g. μ_{pp}, Q_{rxn}) y u_t la condición de las variables manipuladas (F_a, F_b, F_c).

A partir de los valores reportados en procesos industriales desarrollados y estudios realizados previamente, se decide establecer los *setpoints* de las variables de control de temperatura y pH en 298 K y 5.0 respectivamente [1][17][18]. Se añaden las siguientes fronteras a las restricciones del problema de optimización con el fin de limitar la solución [5]:

5. Resultados y discusión

5.1. Control regulatorio

Los perfiles obtenidos para las variables manipuladas y de proceso se presentan en las **Fig. 2** a la **Fig. 8**.

Como el enfoque de la optimización es el control, no se tiene en cuenta el valor máximo de penicilina obtenido. Sin embargo, se tiene un crecimiento de manera continua en la concentración del producto hasta obtener un valor final de 1.4342 g/L. Con respecto a las variables de proceso, se observa una estabilidad en los perfiles a las 24 horas de iniciado el proceso. Por otra parte, el ruido que se tiene en las variables manipuladas de ácido y base demuestra la sensibilidad del pH en el control del mismo. En el caso del flujo de ácido, estos cambios representan una apertura total, llegando al límite superior establecido para

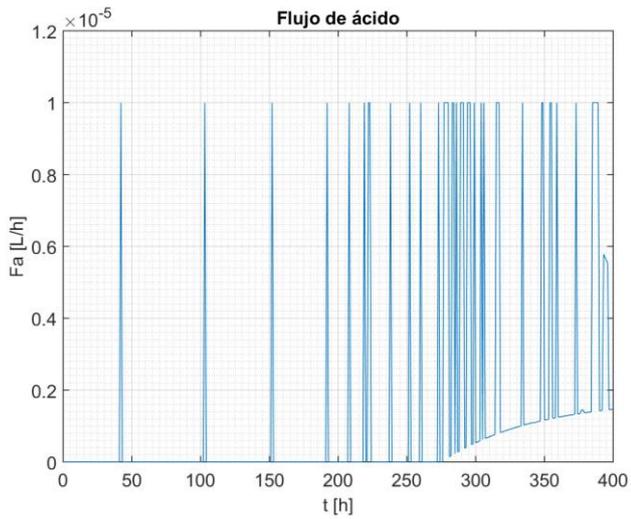


Fig. 2 Perfil óptimo del flujo de ácido

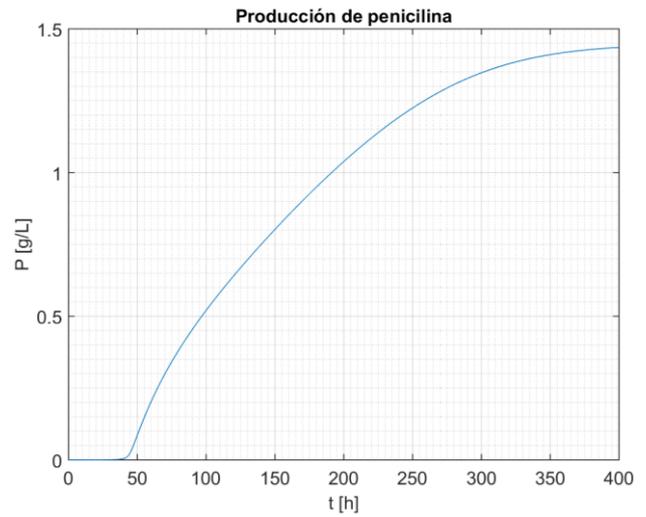


Fig. 5 Concentración de penicilina

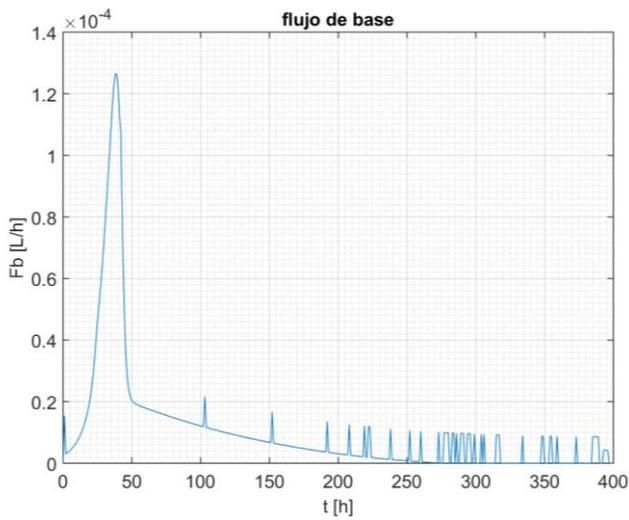


Fig. 3 Flujo de base

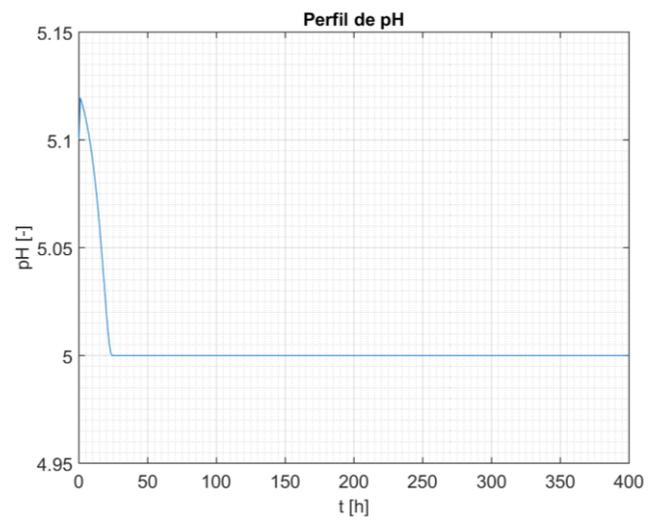


Fig. 6 Control de temperatura con un setpoint $T_{sp} = 298$ K

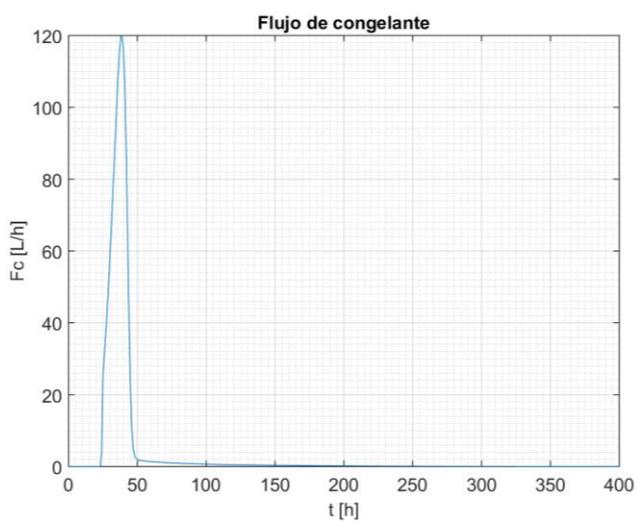


Fig. 4 Flujo de congelante

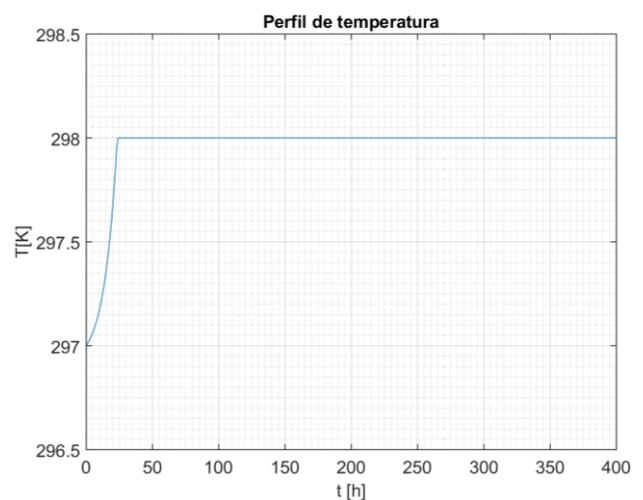


Fig. 7 Perfil de pH en el reactor con $pH_{sp} = 5.0$.

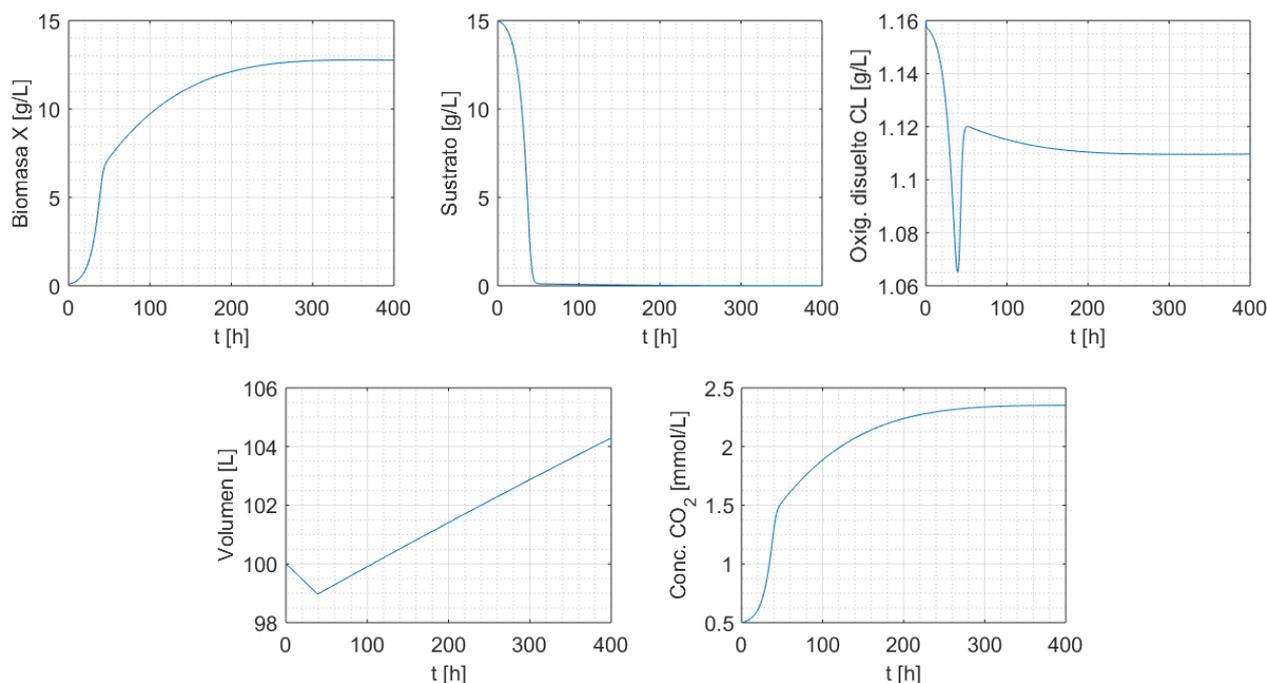


Fig. 8 Otros perfiles

esta variable de control. Para el flujo de base, este comportamiento no se muestra de forma marcada. Sin embargo, luego de las 100 horas se tienen picos $\sim 100\%$ por sobre el perfil promedio de esta variable.

Los perfiles de temperatura y pH, dadas las condiciones de la reacción, se comportan según lo esperado, con un aumento en la temperatura por su naturaleza exotérmica y una reducción en pH dado el crecimiento bacteriano. Comparando los perfiles obtenidos con los estudios previos [4] [5], estos son semejantes en magnitud y poseen un comportamiento dinámico similar. El pH tiende naturalmente a estabilizarse luego de superar las 40 horas, tiempo al cual se genera la inflexión en la curva de la biomasa producida. De manera similar se observa que la temperatura crece, para luego reducir su valor durante el periodo simulado. Luego de que las bacterias superan la etapa de crecimiento exponencial es cuando las variables de proceso no sufren cambios drásticos y los perfiles tienden a estabilizarse, mientras la concentración de penicilina en el reactor va en aumento. De esta forma se concluye que la etapa de asimilación y crecimiento exponencial de las bacterias son los periodos de mayor impacto en la producción de penicilina.

Asimismo, la alimentación de sustrato generada a las 40 horas de iniciado el proceso tiene un efecto tanto en el oxígeno disuelto en el sistema como en el perfil del flujo de ácido y base. Además, se observa que, luego de este instante de tiempo, la concentración de sustrato se mantiene cerca de 0.01 g/L, siendo esta la limitante directa en el crecimiento de la biomasa. En este punto se da la inflexión en el sistema para todas las variables representadas en el modelo, similar a lo que se reporta en la literatura [16]. De igual forma, hay una relación directa en el comportamiento y la localización de los valores máximos para el flujo de base y de congelante en el reactor. Estos picos se dan las 41 horas del proceso, justo al ingreso del sustrato al reactor y 10 horas antes al cambio de inflexión descrito anteriormente. De esa manera, el sistema reduce la inercia en el aumento de la temperatura y el decaimiento del pH en el reactor.

Para definir el efecto de las variables de control sobre la concentración final de penicilina, se realizó un análisis estadístico para observar el efecto de diferentes *setpoints* para la temperatura y el pH. Se realizó una prueba estadística por ajuste de varianzas en Minitab®, con el que se obtuvo un valor p de 0.016 y 0.017 respectivamente. Con un nivel de significancia de 95% se concluye que, dentro de este rango, las variables afectan al valor final de concentración de penicilina. En las **Fig. 9** y

Fig. 10 se presentan la gráfica de contorno y el efecto de la temperatura y pH en la concentración final de penicilina en el reactor.

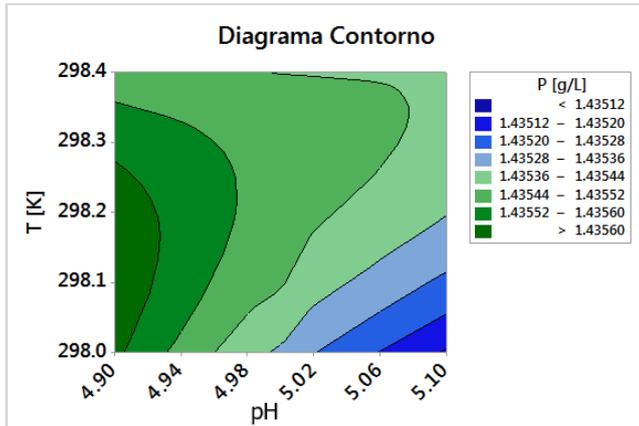


Fig. 9 Diagrama de contorno para la concentración de penicilina con respecto a los setpoints de temperatura y pH.

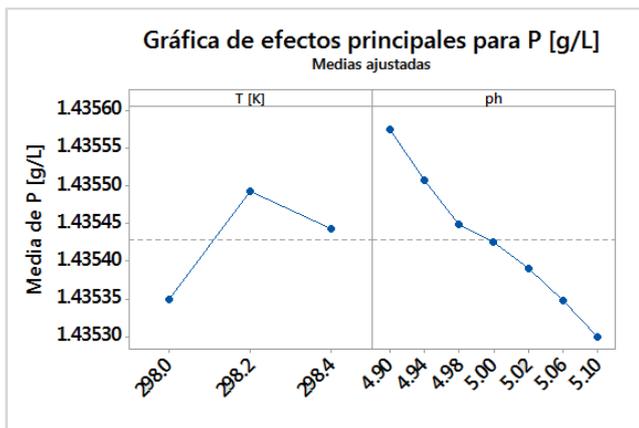


Fig. 10 Gráfica de efectos principales para los factores analizados en el estudio estadístico.

A partir de las anteriores figuras se determina que, en el rango analizado para cada una de las variables, hay una relación inversa de la penicilina con el pH en el reactor, mientras que la relación con la temperatura no es directa como se esperaría. Al aumentar el metabolismo de la especie biológica involucrada en la producción de penicilina se esperaría un aumento en la tasa a la cual se genera este compuesto. Sin embargo, hay un punto en el cual el término de crecimiento es de menor magnitud que el de decaimiento. Así, durante el proceso de crecimiento se necesita de una temperatura elevada para beneficiar el proceso, pero cuando se llega a la etapa estacionaria es necesaria una reducción en la temperatura dentro del reactor con el fin de reducir

la tasa a la cual decaen biológicamente las bacterias.

5.2. Aproximación a un NMPC

Con el fin de hacer más robusto el modelo y de mejorar las condiciones para las variables manipuladas (i.e. variaciones súbitas de los perfiles) se realiza la siguiente modificación a la formulación del problema de optimización:

$$\min \sum_i^{N_p} \left[w_p \frac{1}{P(i)} + (T(i) - T_{sp})^2 + (pH(i) - pH_{sp})^2 \right] + \sum_i^{N_c} \{ w_u [\Delta F_a^2(i) + \Delta F_b^2(i)] + \Delta F_c^2(i) \} \quad \text{Ec. 21}$$

s. t. Ec. 1 – 15, 17 – 19

Así, el primer término representa la maximización de penicilina en el sistema. Haciendo una restricción para que esta variable sea estrictamente positiva se puede utilizar esta representación [4]. Los términos de las variables controladas permiten asegurar la continuidad para estas variables, para reducir los cambios abruptos en magnitud observados anteriormente. Los términos w_p y w_u son factores de peso para hacer la solución lo más suave posible. Estos factores de peso fueron asignados al término que involucra la penicilina (necesario para la factibilidad de la optimización) y a las variables de flujo de ácido y base (por el grado de variación observado en el control regulatorio). Estos valores se ajustan por medio de una prueba a ensayo y error, de manera tal que se obtengan los resultados deseados. Actualmente se están llevando a cabo estudios con el fin de desarrollar algoritmos para realizar los ajustes de estos factores de peso [19].

De esta manera, se realizó una simulación de 400 horas de operación, con un tiempo de muestreo de 1 hora, y horizontes de predicción y control de 10 y 7 horas respectivamente. Se determinaron valores para los factores de peso $w_p = 0.01$ y $w_u = 100000$. La respuesta a este modelo se obtuvo en un tiempo computacional cercano a los 20 minutos. Los perfiles obtenidos se muestran en las **Fig. 11** a la **Fig. 17**.

Comparando los resultados obtenidos con respecto al control regulatorio realizado en la sección anterior, se presentan diferencias en los

perfiles de las variables de control, donde se generan mayores perturbaciones durante las primeras 100 horas simuladas. En este periodo de tiempo se tiene una caída de pH en el reactor y un aumento en la temperatura del sistema.

Los resultados de la simulación del NMPC muestran que la concentración final de penicilina alcanzada en el proceso es 1.4361 g/L, lo cual representa un aumento $\sim 0.1\%$ del valor obtenido en el control regulatorio. Aunque el cambio no es notorio en el objeto final de optimización, el efecto sobre las variables manipuladas logró el objetivo de evitar tiempos muertos y retrasos en la respuesta del sistema.

Durante los procesos de simulación del NMPC, los cambios sobre el peso w_p del término que maximiza la penicilina afectaban el flujo de congelante en el reactor. Esta variación hacía que los perfiles del volumen en el reactor y la concentración de la biomasa cambiaran al punto de tener tasas de decaimiento mayores a las de crecimiento, lo que ocasionaba un valor final de penicilina menor. Igualmente, las variaciones en el peso atribuido al seguimiento de las variables manipuladas de ácido y base w_u aumentaban el ruido en la variable de pH. Al observar los demás perfiles que se obtienen del modelo, no presentan cambios significativos en el comportamiento y la

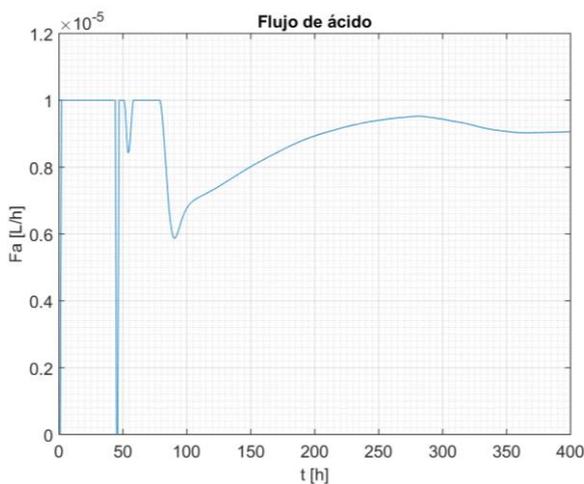


Fig. 11 Perfil óptimo del NMPC de flujo de ácido

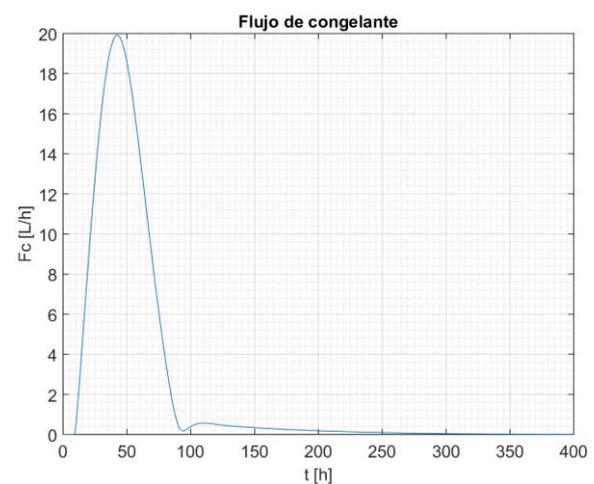


Fig. 13 Flujo de congelante

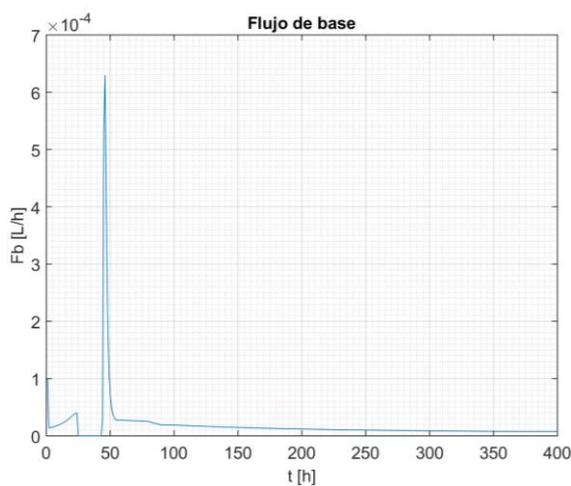


Fig. 12 Flujo de base

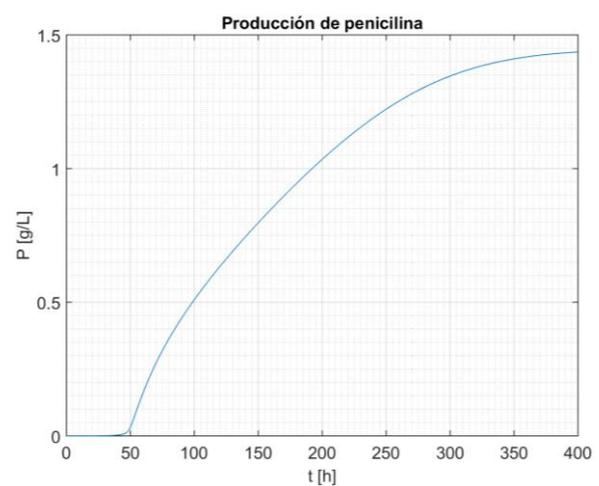


Fig. 14 Perfil de penicilina

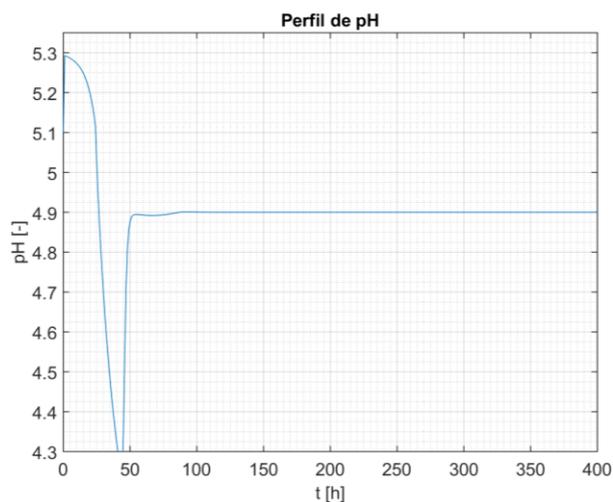


Fig. 15 pH en el reactor con un setpoint de 4.9

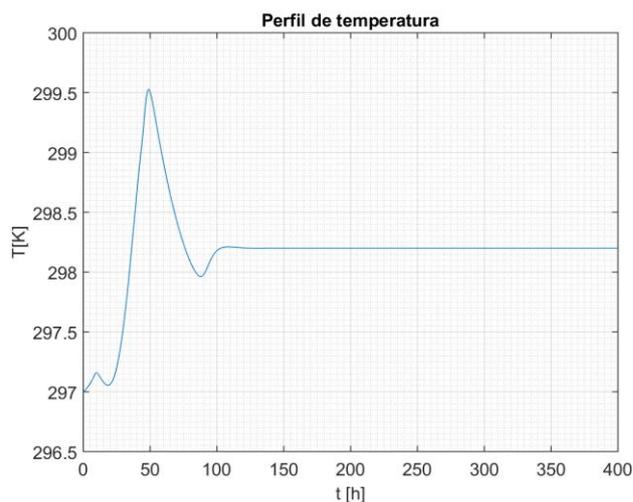


Fig. 16 Temperatura en el reactor con un setpoint de 298.2 K

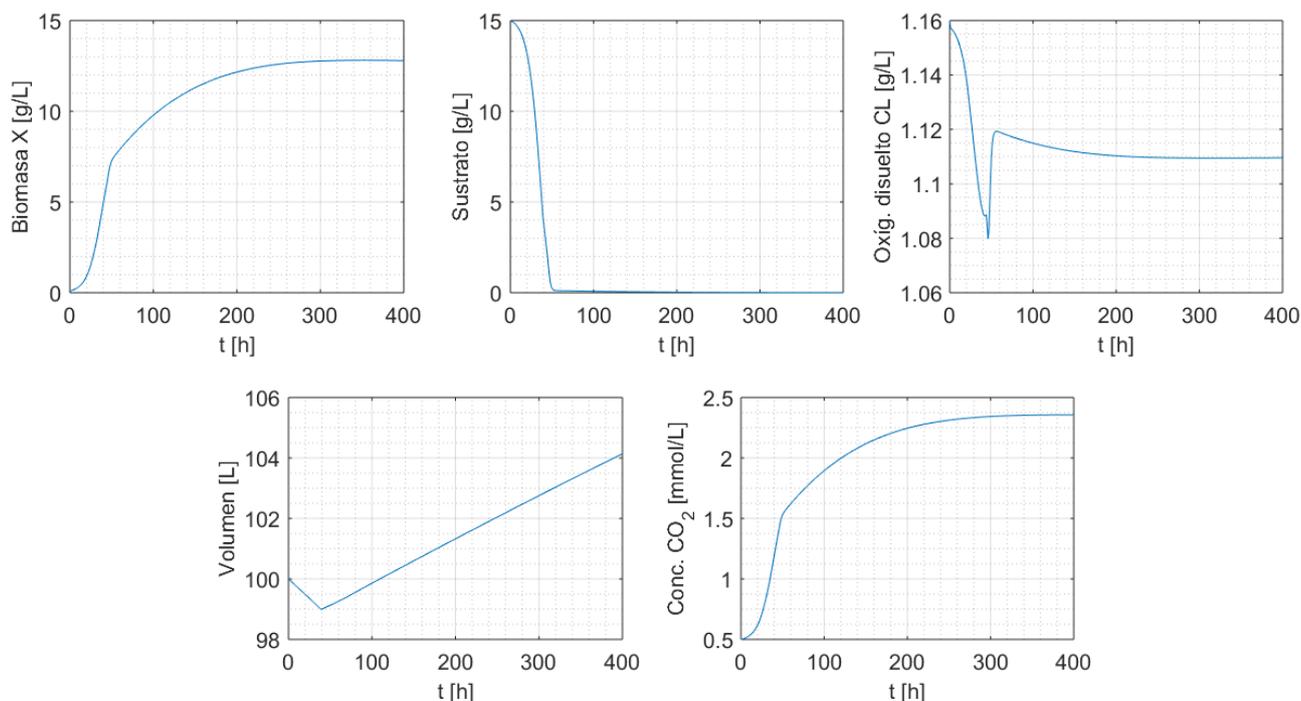


Fig. 17 Otros perfiles

magnitud en cada uno con respecto al control regulatorio realizado previamente.

Con el fin de determinar si la variación del pH en las primeras horas corresponde a un proceso fenomenológico o matemático del modelo, se realizó una optimización adicional manteniendo un pH constante en 4.9. Las comparaciones realizadas se muestran en los perfiles de las **Fig. 18** y **Fig. 19** para la concentración de biomasa y de penicilina.

No se evidencia una diferencia notoria entre los dos perfiles durante las primeras 40 horas. Después de esto, si hay una separación clara de los perfiles en ambas gráficas, incluso con un cambio de pendiente en la curva donde el pH es constante. Este comportamiento se debe a la dependencia de la cinética de crecimiento bacteriano (i.e. μ). Por esto, primero se ve el cambio en pendiente de la concentración de biomasa y después la reducción en la

concentración de penicilina en el reactor. Por consiguiente, independiente del valor de pH, la reducción de esta variable que se observa en las primeras 40 horas en la simulación del NMPC es de tipo fenomenológico.

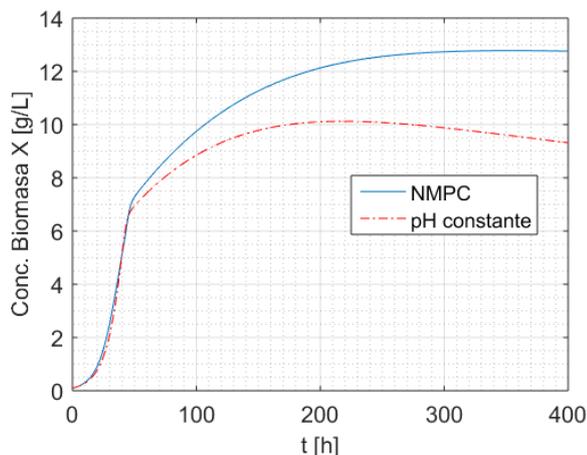


Fig. 18 Perfiles comparativos variable X

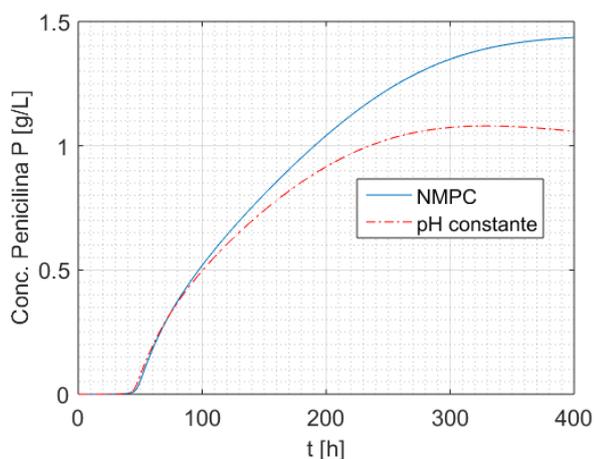


Fig. 19 Perfiles comparativos variable P

Con el fin de ubicar este artículo en los estudios realizados previamente, se compararon los cambios realizados al modelo que describe la producción de penicilina en estos reactores discontinuos. En la **Fig. 20** se muestran varios perfiles de concentración de penicilina en comparación con el obtenido en este estudio [2] [5]. Se observa que, como se esperaba, el valor obtenido por el PID es menor a los otros dos modelos expuestos. Por el contrario, el valor alcanzado por el control Fuzzy-tipo-1 en el estudio de Bartolomeo Cosenza [5] supera el valor alcanzado por el NMPC de este estudio en ~11%. Cabe resaltar que el modelo desarrollado en ese

artículo tiene una diferencia en el término de generación de calor, el cual no tiene en cuenta la cinética bacteriana, lo puede ser una de las razones por la que se obtiene una mayor concentración. El metabolismo de las bacterias productoras de penicilina es mayor (teniendo en cuenta el término de conversión que se utiliza en ese modelo) por lo cual el proceso de producción es acelerado con respecto al que se plantea en este estudio [17].

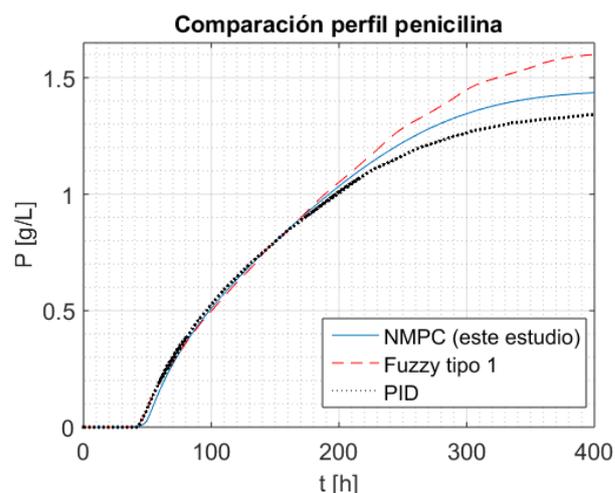


Fig. 20 Gráfica comparativa de producción de penicilina a partir del NMPC de este estudio (línea continua), con respecto a los resultados a partir de un control Fuzzy-tipo-1 [5] (línea discontinua) y un PID [2] (línea punteada).

Con lo anterior, se comprueba que las correcciones realizadas al modelo se ajustan correctamente para describir la producción de penicilina en un reactor por lotes con alimentación.

6. Conclusiones

A partir de la formulación del modelo para el control de temperatura y pH en un reactor por lotes con alimentación se obtuvo el comportamiento deseado en las variables de proceso, comprobando la veracidad del sistema dinámico planteado, con un crecimiento de la penicilina a partir del control de estas variables.

La realización del diseño de optimización y control sobre el proceso de producción de penicilina se realizó satisfactoriamente, con los resultados esperados para el modelo implementado en el OCP y con una aproximación realista en el NMPC. Usando los algoritmos y modelos planteados a partir del estado del arte del proceso, la solución a este tipo de problemas se

obtuvo en cuestión de minutos. Sin dejar de lado el control en temperatura y pH, se obtuvo un valor máximo de penicilina comparable a estudios realizados anteriormente.

Como trabajo futuro, se propone el diseño completo de la estrategia de control a partir del NMPC, de manera tal que se logre una mejora en la estabilidad del sistema por medio de su sintonización y se alcancen valores mayores en la producción de penicilina. Así, se pueden realizar estudios sobre la sensibilidad del NLP planteado. Además, es posible la integración de estas estrategias de control y el proceso de simulación que contemple el diseño del reactor. De esta manera, se puede construir un modelo robusto de optimización múltiple, que incluya el beneficio económico y las condiciones operativas, información útil para la industria química.

7. Referencias

- [1] C. C. F. Cunha, J. Glassey, G. A. Montague, S. Alabert y P. Mohan, «An assessment of seed quality and its influence on productivity estimation in an industrial antibiotic fermentation,» *Biotechnology and Bioengineering*, vol. 78, nº 6, pp. 658-669, 2002.
- [2] G. Birol, C. Ündey y A. Çinar, «A modular simulation package for fed-batch fermentation penicillin production,» *Computers and Chemical Engineering*, nº 26, pp. 1553-1565, 2002.
- [3] R. Bajpai y M. Reuss, «A mechanistic model for penicillin production,» *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, vol. 30, nº 1, pp. 330-344, 1980.
- [4] M. J. Araúzo Bravo, J. M. Cano Izquierdo, E. Gómez Sánchez, M. J. López Nieto, Y. A. Dimitriadis y J. López Coronado, «Automatization of a penicillin production process with soft sensors and an adaptive controller based on neuro fuzzy systems,» *Control Engineering Practice*, vol. 12, nº 1, pp. 1073-1090, 2004.
- [5] A. Ashoori, B. Moshiri, A. Khaki-Sedigh y M. R. Bakhtiari, «Optimal control of a nonlinear fed-batch fermentation process using model predictive approach,» *Journal of Process Control*, nº 19, p. 1162–1173, 2009.
- [6] M. G. Bartolomeo Cosenza, «Nonlinear fuzzy control of a fed-batch reactor for penicillin production,» *Computers and Chemical Engineering*, nº 36, p. 273– 281, 2012.
- [7] C. Liu, Z. Gong y E. Feng, «Modeling and optimal control of a nonlinear dynamical system in microbial fed-batch fermentation,» *Mathematical and Computer Modelling*, nº 53, pp. 168-178, 2001.
- [8] V. Abhishek y E. Arul Ebenezer, «Stability Analysis and Design of Algorithmic Tuned PID Controller for Bio-Reactor,» *International Journal of Research in Engineering and Technology*, vol. 04, nº 04, pp. 28-35, 2015.
- [9] Rhodes University, «Optimal Control Problem,» BioBRU, Grahamstown, 2008.
- [10] L. Grüne y J. Pannek, «Chapter 3: Nonlinear Model Predictive Control,» de *Nonlinear Model Predictive Control: Theory and Algorithms*, New York, Springer, 2011, pp. 45-66.
- [11] J. F. Van Impe y G. Bastin, «Optimal Adaptive Control of Fed-Batch Fermentation Processes,» *Control Engineering Practice*, vol. 3, nº 7, pp. 939-954, 1995.
- [12] P. K. Shukla y S. Pushpavanam, «Optimisation of biochemical reactors an analysis of different approximations of fed-batch operation,» *Chemical Engineering Science*, vol. 53, nº 2, pp. 341-352, 1998.
- [13] K. Zuo y W. T. Wu, «Semi-realtime optimization and control of a fed-batch fermentation system,» *Computers and Chemical Engineering*, vol. 24, pp. 1105-1109, 2000.
- [14] L. Z. Chen, S. K. Nguang y X. D. Chen, «On-line identification and optimization of feed rate profiles for high productivity fed-batch culture of hybridoma cells using genetic algorithms,» *ISA Transactions Journal*, vol. 41, nº 1, pp. 409-419, 2002.

- [15] J. Wang, Y. Xue, T. Yu y L. Zhao, «Run-to-run Optimization for Fed-batch Fermentation Process with Swarm Energy Conservation Particle Swarm Optimization Algorithm,» *Chinese Journal of Chemical Engineering*, vol. 18, nº 5, pp. 787-794, 2010.
- [16] G. Araujo Pimentel, M. Benavides, L. Dewasme, D. Coutinho y A. Vande Wouwer, «An Observer-based Robust Control Strategy for Overflow Metabolism Cultures in Fed-Batch Bioreactors,» de *IFAC Symposium on Advanced Control of Chemical Processes ADCHEM*, Whistler, 2015.
- [17] V. Rostampour, P. M. Esfahani y T. Keviczky, «Stochastic Nonlinear Model Predictive Control of an Uncertain Batch Polymerization Reactor,» *IFAC - Papers On Line*, vol. 48, nº 23, pp. 540-545, 2015.
- [18] G. Montague, A. Morris, A. Wright, M. Aynsley y A. Ward, «Growth monitoring and control through computer-aided online mass balancing in fed-batch penicillin fermentation,» *Canadian Journal of Chemical Engineering*, vol. 64, nº 1, pp. 567-580, 1986.
- [19] M. C. Lurá de Calafell, A. M. González, J. C. Basílico, P. V. Sarsotti Falcon, R. G. Gómez y L. B. Freyre, *Introducción al estudio de la Micología*, Santa Fe: Universidad Nacional del Litoral, 1997.
- [20] L. T. Biegler, «Simultaneous Methods for Dynamic Optimization,» de *Nonlinear Programming: Concepts, Algorithms, and Applications to Chemical Processes*, Pittsburgh, MOS-SIAM Series on Optimization, 2010, pp. 290-296.
- [21] A. Drud, «CONOPT 3,» ARKI Consulting and Development A/S, Bagsvaerd, 2012.
- [22] ARKI Consulting and Development A/S, «CONOPT,» GAMS Documentation Center, 4 Julio 2012. [En línea]. Available: https://www.gams.com/help/index.jsp?topic=%2Fgams.doc%2Fsolvers%2Fconopt%2Findex.html&cp=0_3_11. [Último acceso: 23 Marzo 2016].
- [23] M. A. Ramos y J. M. Gómez, «Simultaneous Optimal Desing and Control of and Extractive Distillation System for the Production of Fuel Grade Ethanol using MPCC,» *Industrial & Engineering Chemistry Research*, vol. 53 , nº 2, pp. 752-764, 2014.