

**ESTRATEGIA DE CONTROL PARA LA CONCENTRACIÓN DE OXÍGENO
DISUELTO EN UN BIORREACTOR**

ING. DIANA IBETH GUERRERO ROJAS

Dirigido por:

ING. FREDY ORLARNO RUIZ PALACIOS PhD.

TESIS DE MAESTRÍA DE PROFUNDIZACIÓN (TMIE 1736)



**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE ELECTRÓNICA
BOGOTÁ D.C. Junio 2018**

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a Dios por darme siempre fuerza y fe para creer lo que me parecía imposible de terminar. A mis padres quienes con sus palabras de aliento no me dejaron decaer para seguir adelante y cumplir con mi meta.

A mi novio Sergio Andrés Pineda Rodríguez por su apoyo incondicional y confianza en todo lo necesario para cumplir con los objetivos que me propuse, sin él esto no hubiera sido posible.

Quiero expresar mi agradecimiento al Ingeniero Fredy Orlando Ruiz Palacios por su esfuerzo y dedicación en el trascurso de todo este proceso, especialmente por sus conocimientos, su paciencia, su orientación y su motivación, dado que fue fundamental para culminar con éxito este trabajo.

A Carlos Javier Almeciga y Edwin Alexander Rodríguez por su constante presencia y colaboración de este proceso. También agradezco al Instituto de Errores Innatos del Metabolismo que me permitieron desarrollar este trabajo y por sus conocimientos en Química y procesos biológicos en el biorreactor.

De manera particular agradezco al ingeniero Diego Alejandro Patiño Guevara por permitirme realizar la maestría y estar en este proyecto tan gratificante para mi vida profesional.

Por último, a todas aquellas personas que de una u otra forma hicieron parte de este proceso, por darme la sabiduría para dar este importante paso.

Contenido

Introducción.....	4
Descripción del problema	6
1. Identificación del proceso de transferencia de oxígeno.....	8
1.1. Estimación del coeficiente volumétrico de transferencia.....	10
1.2. Modelo lineal de la concentración de oxígeno disuelto.....	14
2. Arquitecturas de control.....	17
2.1. Control de Rango Medio.....	18
2.2. Control Predictivo basado en Modelos (MPC).....	24
2.3. Comparación y selección de la estrategia de control.....	29
3. Implementación de la estrategia de control.....	32
3.1. Protocolo de pruebas	33
Conclusiones	38
Bibliografía	40

Índice de figuras

Figura 1. a) Sistema.....	6
Figura 1. b) Diagrama P&ID del proceso.....	6
Figura 1. c) Arquitectura de comunicación del sistema.....	7
Figura 1.1. Comportamiento de la sonda SE 740 de Knick.....	11
Figura 1.2. Evolución del COD para los distintos flujos de aire y velocidades de agitación.....	12
Figura 1.3. Relación del parámetro kLa con el flujo entrante de aire.....	13
Figura 1.4. Relación del parámetro kLa con la velocidad de agitación.....	13
Figura 1.5. Comprobación del modelo estimado.....	14
Figura 1.6. Aproximación lineal de las diferentes curvas de Fin	15
Figura 2. Curva optima de COD para maximizar la proteína.....	17
Figura 2.1. Diagrama de bloque del controlador clásico de rango medio.....	18
Figura 2.2. Diagrama de bloque del controlador de rango medio modificado.....	19
Figura 2.3. Ganancias del controlador PI para la velocidad de agitación.....	20
Figura 2.4. Ganancias del controlador PI para el flujo entrante de aire.....	22

Figura 2.5. Esquema de control para validar el modelo no lineal en simulación.	22
Figura 2.6. Respuesta del controlador de rango medio.	23
Figura 2.7. Respuesta del crecimiento de biomasa y proteína.....	24
Figura 2.8. Esquema de control del MPC.....	25
Figura 2.10. Respuesta del controlador MPC.....	28
Figura 2.11. Respuesta del crecimiento de biomasa y proteína.....	29
Figura 2.12. Comparación entre las dos estrategias de control.	30
Figura 3. Esquema de control implementado en LabView®.	32
Figura 3.1. Esquema de las ganancias del controlador de agitación (agitación.VI).	33
Figura 3.2. Esquema de las ganancias del controlador de flujo entrante de aire (flujo.VI).	33
Figura 3.3. Respuesta del sistema en agua destilada.	34
Figura 3.4. Errores del controlador en agua destilada.	34
Figura 3.5. Respuesta de la concentración de oxígeno disuelto en el cultivo.	35
Figura 3.6. Respuesta de la concentración de oxígeno disuelto en simulación.....	35
Figura 3.7. Respuesta de la concentración de oxígeno disuelto en simulación.....	36
Figura 3.8. Variables de control en el cultivo.	37
Figura 3.9. Variables de control en simulación.....	37

Índice de Tablas

Tabla 1.1. Constantes usadas en el Bioproceso.....	9
Tabla 1.2 Resultados metodología.	11
Tabla 1.3. Valores óptimos e incertidumbre del $k_L a$	13
Tabla 1.4. Aproximación lineal del $k_L a$ con respecto a ω	15
Tabla 2.1. Características del conjunto de controladores para ω	20
Tabla 1.4. Aproximación lineal del $k_L a$ con respecto a F_{in}	21
Tabla 2.1. Características del conjunto de controladores para F_{in}	21
Tabla 3.1. Índices de desempeño del controlado en el cultivo.	36

Introducción

En los bioprocesos industriales, el objetivo principal es maximizar el crecimiento microbiano¹ y/o producción de algún compuesto derivado por un microorganismo. Para lograr esto de manera eficiente, es necesario mantener un entorno adecuado en todo momento para dichos microorganismos [1].

Por lo cual, el Instituto de Errores Innatos del Metabolismo (IEIM) de la facultad de Ciencias y el grupo de investigación de Control, Electrónica de Potencia y gestión de la Innovación Tecnológica (CEPIT) de la facultad de Ingeniería de la Pontificia Universidad Javeriana, desarrollan un proyecto de investigación con el fin de diseñar y evaluar estrategias que permitan obtener un sistema automático que maximice la producción de proteínas recombinantes en un biorreactor, a partir del microorganismo *Pichia Pastoris*, que es una levadura metilotrófica² capaz de desarrollar una proteína de alta pureza utilizando solamente metanol como fuente de energía.

Un biorreactor es un dispositivo biotecnológico que busca proveer internamente un ambiente controlado (pH, temperatura, concentración de oxígeno disuelto, etc.) que garantice y maximice la producción de un cultivo vivo [2]. Para garantizar el adecuado crecimiento del cultivo en el biorreactor es de vital importancia la transferencia de oxígeno, ya que esta se requiere para mezclar los nutrientes y mantener la fermentación homogénea. No obstante, el oxígeno en el medio de cultivo es limitado, dado que tiene una baja solubilidad en las soluciones acuosas, por lo que debe ser alimentado continuamente. Para superar este inconveniente se emplea como alternativa el desarrollo de leyes de control en tiempo real que manipulen los cambios del flujo entrante de aire y de la velocidad de agitación del biorreactor, con el fin mantener el oxígeno disuelto necesario en el medio de cultivo.

Tomando como base lo anterior, en el trabajo de grado titulado “*Sistema de control multivariado para la concentración de oxígeno en un biorreactor*” [3] se diseñó y construyó un esquema de control basado en máquinas de estados que conmutan entre dieciséis controladores tipo PI para verificar las condiciones de operación del sistema. Para ello, se estableció una jerarquía entre las variables de control (flujo entrante de aire y velocidad de agitación), dado que el costo de mantenimiento del variador de velocidad es menor que el de la válvula, y la transferencia de oxígeno es más sensible a los cambios en la agitación. Sin embargo, el control multivariado presentó inestabilidad en ciertas regiones de operación haciendo que no fuera totalmente efectivo.

En otro trabajo de grado titulado “*Optimización de la producción de proteínas recombinantes en Pichia Pastoris basadas en un modelo In Silico*” [4], se desarrolló una estrategia óptima del cultivo para maximizar el crecimiento de la proteína y de la biomasa³, dando como resultado las trayectorias óptimas de la concentración de oxígeno disuelto y del metanol. Este trabajo se efectuó con el sistema en malla abierta y en simulación, es por esta razón que en el trabajo de grado titulado “*Controlador MPC en línea para la regulación de metanol y oxígeno disuelto en un biorreactor*” [5], se desarrolló un controlador MPC en línea para la regulación del metanol y del oxígeno disuelto en el proceso de producción, dicho controlador estuvo

¹ Incremento de todos los constituyentes celulares que conducen a un aumento de masa y del número de células.

² Microorganismo que pueden crecer a expensas de un solo átomo de carbono para su crecimiento.

³ Materia orgánica originada en un proceso biológico utilizable como fuente de energía, expresada en unidades de superficie y de volumen.

en la capacidad de seguir algunas trayectorias óptimas. Sin embargo, el controlador de oxígeno diseñado en [3] fue muy inestable, sin lograr una alta producción de proteína y/o biomasa.

Por tanto, el objetivo general de este trabajo es desarrollar una estrategia de control para la concentración de oxígeno disuelto, a través de la manipulación de la velocidad de agitación y del flujo de aire entrante en el biorreactor del IEIM. Para ello, se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- Caracterizar el proceso de transferencia de oxígeno del biorreactor empleando la sonda de oxígeno SE 740 de Knick.
- Seleccionar y evaluar en simulación dos esquemas de control multivariados continuos, capaces de mantener la estabilidad en el proceso de transferencia de oxígeno del biorreactor.
- Implementar una estrategia de control para la concentración de oxígeno disuelto en tiempo real, que posea un tiempo de establecimiento menor a cinco minutos y un sobre impulso inferior al dieciséis por ciento.
- Diseñar un protocolo de pruebas que permita validar el desempeño del controlador implementado en el sistema embebido CompactRIO.

Con el fin de cumplir con los objetivos planteados, el trabajo está organizado de la siguiente manera:

Primero una breve descripción del problema que se aborda. Enseguida, el *Capítulo 1* describe el proceso de transferencia de oxígeno. El *Capítulo 2* presenta las dos estrategias de control para la concentración de oxígeno disuelto en el biorreactor del IEIM, con sus respectivas validaciones en simulación. El *Capítulo 3* muestra la implementación del controlador seleccionado en el capítulo 2 y las pruebas experimentales. Finalmente, se presentan las conclusiones y trabajos futuros.

Descripción del problema

El proyecto se desarrolla en el IEIM de la Pontificia Universidad Javeriana donde se encuentra el biorreactor de marca Bioengineering KLF 2000® y el fermentador de 3L Benchtop KLF 2000® de Bioengineering A.G., ver Fig. 1.a. Las variables que se miden en el biorreactor son el flujo entrante de aire, el cual es regulado por un controlador másico de flujo Smart-Track 100® de Sierra Instruments Inc.; la velocidad de agitación que es regulada por un motor trifásico con controlador de frecuencia variable de Unitech A.G. y la temperatura que es regulada a 30 °C por un controlador automático de Bioengineering A.G., como se muestra en el diagrama P&ID del proceso de la Fig. 1.b.



Figura 1. a) Sistema.

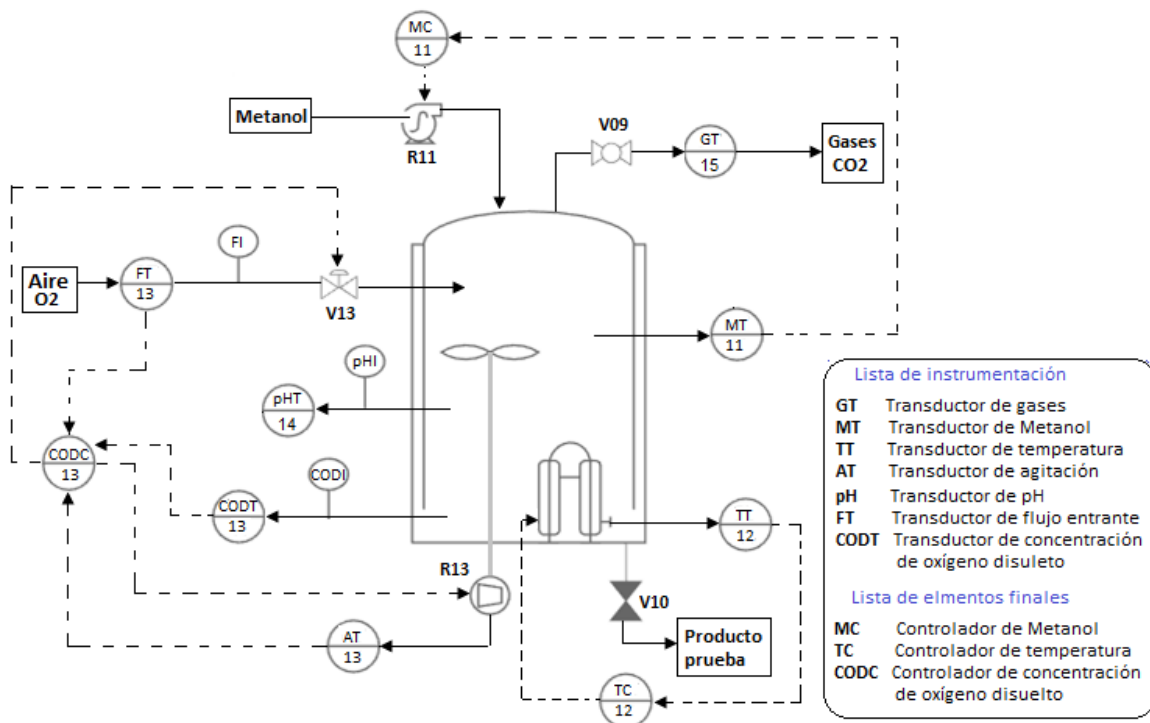


Figura 1. b) Diagrama P&ID del proceso.

La adquisición de datos se realiza en un sistema CompactRIO 9022 de National Instruments, con un tiempo de muestreo de diez segundos y con diferentes módulos de entrada - salida. La manipulación de las variables, el manejo de las alarmas, la base de datos y los diferentes controladores se encuentran implementados en un software programado en LabView. La arquitectura de comunicación del sistema que se maneja durante el proceso se observa en la Fig. 1.c.

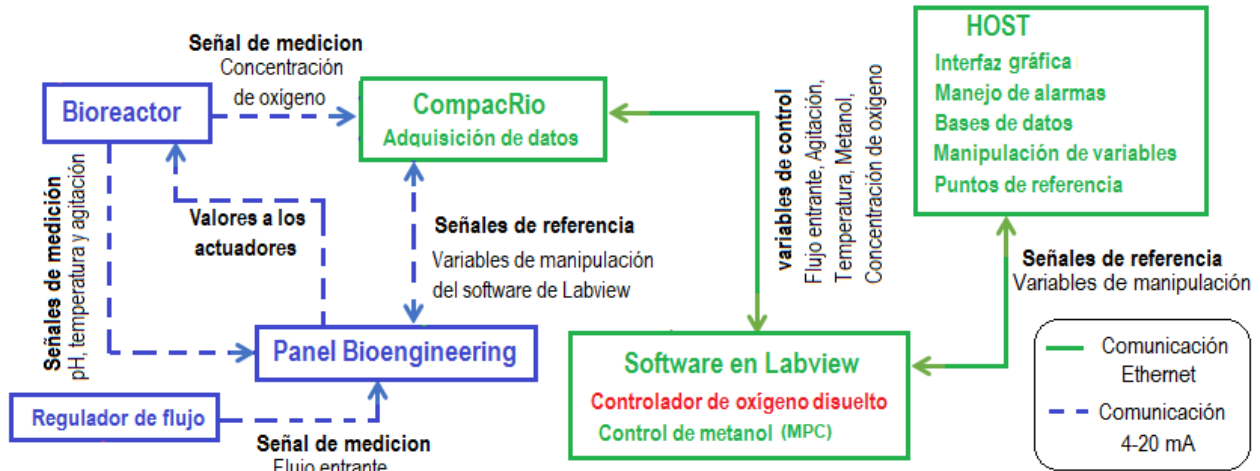


Figura 1. c) Arquitectura de comunicación del sistema.

En este trabajo se pretende diseñar una nueva estrategia de control para la concentración de oxígeno disuelto presente en el biorreactor antes mencionado, con el propósito de mejorar la estabilidad y robustez del sistema alcanzando así una mayor eficiencia en la producción de proteína proveniente del microorganismo *Pichia Pastoris*.

Para hacer esto posible se mide la concentración de oxígeno disuelto usando la nueva sonda de oxígeno SE 740 de Knick y su correspondiente transmisor industrial Stratos Evo A402, la cual tiene un rango de medida más amplio (0.05 a 300 %) y un tiempo de respuesta más corto, que la sonda anterior pO2 de Mettler Toledo Inc (aproximadamente 10 segundos menos). Adicional a esto, la nueva sonda tiene capacidad de medición de oxígeno disuelto con altas temperaturas ($T < 85\text{ }^{\circ}\text{C}$) y presiones, logrando que las condiciones de operación de la concentración de oxígeno disuelto se puedan ampliar y corregir los criterios de desempeño del controlador anterior [3].

CAPÍTULO 1

Identificación del proceso de transferencia de oxígeno.

En este capítulo se describe el modelo matemático del proceso de transferencia de oxígeno de un biorreactor. Además, se desarrolla la estimación del coeficiente volumétrico de transferencia y la aproximación del modelo lineal de la concentración de oxígeno disuelto del biorreactor ubicado en el IEIM.

La transferencia de oxígeno es esencial para garantizar la respiración aeróbica⁴ de los microorganismos presentes en un biorreactor. Por tanto, la variable fundamental del proceso de transferencia es la concentración de oxígeno disuelto (COD), que se define como la cantidad de oxígeno contenido en la fase líquida del medio de cultivo por unidad de volumen. Dicha variable es necesaria para conseguir un crecimiento microbiano y asegura las condiciones de equidad energética de las células del microorganismo, es decir, lograr una alta producción de biomasa que es lo requerido en el proyecto de investigación.

La variable COD se ve afectada por diferentes factores que intervienen sobre la dinámica, como los parámetros geométricos del biorreactor, las condiciones de operación en las que se desarrolla el proceso y las propiedades físicas del medio del cultivo como el gas utilizado para aportar el oxígeno. Los microorganismos que intervienen en el cultivo, en este caso *Pichia Pastoris*, generan una alta demanda de oxígeno disuelto para sobrevivir, y de un medio de cultivo rico en nutrientes para poder crecer y desenvolverse. Por consiguiente, es esencial conocer la dinámica del biorreactor de la Fig. 1.a., donde las ecuaciones 1.1 al 1.4 expresan el modelo matemático desarrollado [4] de dicho biorreactor.

$$\dot{X}(t) = \mu(t) * X(t) - D(t) * X(t) \quad (1.1)$$

$$\mu(t) = \mu_{max} * \frac{C_{met}(t)}{d * C_{met}(t)^2 + C_{met}(t) + K_{met}} * \frac{COD(t)}{COD(t) + K_{OD}}$$

$$\dot{P}(t) = q_{pro}(t) * X(t) - D(t) * P(t) \quad (1.2)$$

$$q_{pro}(t) = a + b * \mu(t) + c\mu(t)^2 \quad D(t) = Fin_m(t) / V(t)$$

$$\dot{C}_{met}(t) = 100 * \frac{Fin_m(t)}{V(t)} - 0.1 * r_{met}(t) * X(t) \quad (1.3)$$

$$r_{met}(t) = 3.17 * \mu(t)$$

$$\dot{V}(t) = Fin_m(t) \quad (1.4)$$

Donde X es la cantidad de biomasa, P es la cantidad de proteína, V es el volumen del biorreactor, C_{met} es la concentración del sustrato, en este caso metanol, y Fin_m es el flujo de entrada del metanol. De igual

⁴ Es un tipo de metabolismo energético en el que los microorganismos extraen energía de moléculas orgánicas.

modo, en la Tabla 1.1 se muestran los valores de las constantes del modelo del biorreactor ubicado en el IEIM.

Constante	Valor	Descripción
μ_{max}	0.02265	Tasa máxima de crecimiento de biomasa.
K_{met}	0.6522	Constante del sustrato de metanol.
K_{OD}	0.95326	Constante de saturación de oxígeno disuelto.
a	0.0000603339	Constantes de las tasa de producción (q_{pro}).
b	0.0096	
c	-0.0013	
d	0.0947	

Tabla 1.1. Constantes usadas en el Bioproceso.

Hecha esta salvedad, el proceso de transferencia de oxígeno consiste en colocar en contacto los microorganismos con el oxígeno disuelto, transfiriéndolo a través de la interface de gas a líquido. Por ello, se inyecta un flujo de aire al biorreactor, el cual genera una serie de burbujas que se desplazan de abajo hacia arriba por todo el recipiente efecto de la velocidad de agitación. Una vez que el oxígeno se ha difundido por el medio acuoso, este llega a las células de los microorganismos. Por ende, la ecuación de conservación de masa del COD está dada por 1.5 que depende de la tasa de transferencia de oxígeno (OTR) y de la tasa de consumo de oxígeno (OUR).

$$\frac{d COD(t)}{dt} = OTR(t) - OUR(t) \quad (1.5)$$

A su vez el OTR depende del valor del coeficiente volumétrico de transferencia ($k_L a$), que se ve afectado por las condiciones de operación del flujo de entrada al biorreactor (F_{in}), expresado en vvm, y de la velocidad de agitación de la turbina (ω), denotado en rpm, las cuales resultan indispensables para la optimización de la cantidad de biomasa. Igualmente, se tiene la fuerza motriz para la transferencia de oxígeno que se expresa como la diferencia entre la concentración de oxígeno de saturación (COD^*) y la concentración real, medidas en gL^{-1} . Por otra parte, el OUR depende de la velocidad específica de respiración (r_{o_2}) y de la cantidad de biomasa (X) presente en el biorreactor que es medido en $gL^{-1}h^{-1}$, como se enseña en la ecuación 1.6.

$$COD_{\%}(t) = k_L a (F_{in}(t), \omega(t)) * [COD^* - COD(t)] - [r_{o_2}(t) * X(t)] \quad (1.6)$$

Dado que la variable COD solo puede tomar valores entre cero y COD^* , es conveniente expresar el cambio de la concentración de oxígeno disuelto en términos de porcentaje. Lo que es necesario dividir cada término de la ecuación 1.6 entre la concentración de saturación que corresponde al 100 % del contenido de oxígeno disuelto, como se expresa en el modelo de la ecuación 1.7.

$$COD_{\%}(t) = k_L a (F_{in}(t), \omega(t)) * [100\% - COD_{\%}(t)] - [100\% * r_{o_2}(t) * X(t)] \quad (1.7)$$

Igualmente, se debe tener en cuenta que la dinámica del oxígeno es mucho más rápida que la dinámica de otros procesos relevantes como la biomasa o la concentración de metanol.

1.1. Estimación del coeficiente volumétrico de transferencia.

Para realizar la estimación del parámetro $k_L a$, se utiliza el método UBB (Unknown But Bounded) desarrollado en el trabajo previo [3]. El cual radica en una estimación determinística que aproxima el error, debido a una dinámica no lineal y a una incertidumbre desconocida pero limitada. Asimismo, se efectúa una técnica de eliminación de gas llamada Gassing-out, que consiste en someter el biorreactor a diferentes condiciones de operación constante (F_{in}, ω), para luego desplazar el oxígeno mediante una fase gaseosa⁵ sin consumo alguno ($OUR = 0$), es decir, sin la presencia de microorganismo dado que se puede dañar.

Por tanto, se definió un conjunto de parámetros factibles (FPS) que corresponden a todos los valores de $k_L a$, como se ve en la ecuación 1.8. De la cual, se sabe que la cota de error (ε) es del 7 %, siendo este el porcentaje de incertidumbre adecuado para las condiciones de operación que maneja el biorreactor y que tiene al menos un valor de $k_L a$ compatible con el modelo, esto se demostró en el trabajo previo [3].

$$FPS = \{k_L a \in \mathcal{K} : |y(k * \Delta t) - \tilde{y}(k * \Delta t)| \leq \varepsilon; k = 0,1,2, \dots, N\} \quad \mathcal{K} = [\overline{k_L a}, \underline{k_L a}] \quad (1.8)$$

Es por esto, que en las ecuaciones 1.9 y 1.10 se muestran los problemas de optimización de los límites superior e inferior para los valores de $k_L a$, proporcionados por las limitaciones físicas y la experiencia operativa. Donde k es el número de muestras a registrar en cada experimento y α la constante de tiempo de la sonda de oxígeno.

$$\begin{aligned} \overline{k_L a} &= \max k_L a \\ \text{s. t.} \quad & \left| \tilde{y}(k * \Delta t) - COD^* + \frac{k_L a}{\alpha - k_L a} e^{\alpha * k * (\Delta t)} + \frac{\alpha}{k_L a - \alpha} e^{-k_L a * k * (\Delta t)} \right| \leq 7\% \end{aligned} \quad (1.9)$$

$$\begin{aligned} \underline{k_L a} &= \min k_L a \\ \text{s. t.} \quad & \left| \tilde{y}(k * \Delta t) - COD^* + \frac{k_L a}{\alpha - k_L a} e^{\alpha * k * (\Delta t)} + \frac{\alpha}{k_L a - \alpha} e^{-k_L a * k * (\Delta t)} \right| \leq 7\% \end{aligned} \quad (1.10)$$

Como resultado, el valor óptimo estimado del coeficiente volumétrico de transferencia corresponde al promedio de los extremos del intervalo de incertidumbre (centro del intervalo), como se expresa en la ecuación 1.11.

$$k_L a^* = \frac{\overline{k_L a} + \underline{k_L a}}{2} \quad (1.11)$$

De acuerdo con lo anterior, se emplea el algoritmo de estimación del $k_L a$ desarrollado en [3] el cual utiliza agua destilada como medio acuoso para los diferentes experimentos en el biorreactor del IEIM, ya que esta se asemeja al medio de cultivo del microorganismo *Pichia Pastoris*.

El primer paso del algoritmo es caracterizar la sonda de oxígeno SE 740 de Knick, esto se logra moviendo la sonda desde un medio sin oxígeno, con nitrógeno, a un medio completamente saturado de oxígeno, con O_2 . En la Fig. 1.1 se muestra la respuesta de la sonda cuando el medio sufre un cambio de gases desde su

⁵ Está constituida por un gas de composición parecida al aire. En el caso del oxígeno disuelto se utiliza nitrógeno.

posición inicial de 6 % (COD mínimo del agua destilada) hasta su valor de saturación del 98.8 %, este experimento se realizó tres veces identificando el mismo comportamiento.

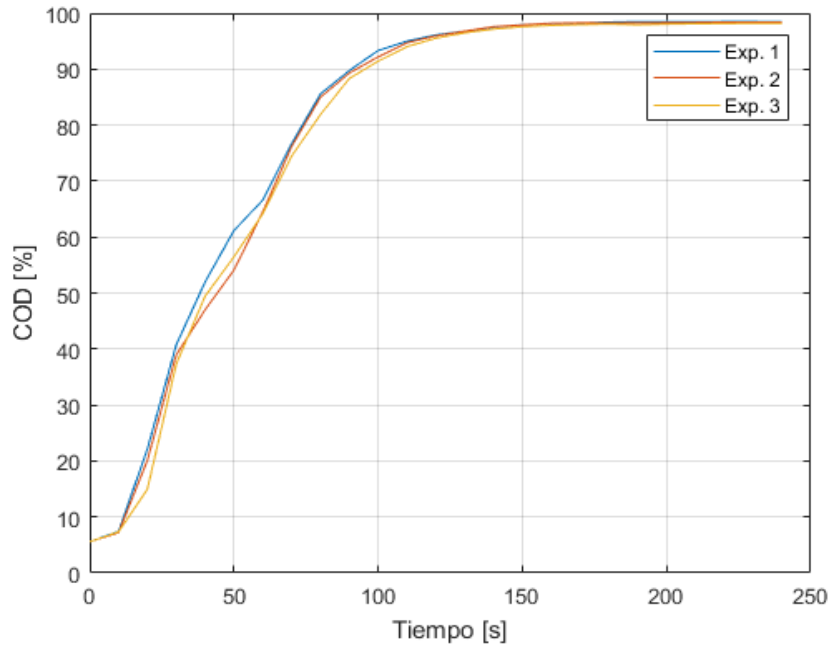


Figura 1.1. Comportamiento de la sonda SE 740 de Knick.

Para determinar la constante de tiempo de la sonda se utiliza la metodología de Smith & Corripio [6], la cual establece que un modelo de primer orden debe coincidir con dos puntos en la región de la tasa de cambio del proceso como se expresa en la ecuación 1.12, el primer punto se encuentra a 0,283 veces el valor de la tasa de cambio del modelo y el segundo punto a 0,632 veces. En la ecuación 1.13 se formula la relación de estos dos tiempos para encontrar el valor de la constante de tiempo.

$$t_1 = t_0 + \frac{\tau}{3} \quad t_2 = t_0 + \tau \quad (1.12)$$

$$\tau = \frac{3}{2} * (t_2 - t_1) \quad (1.13)$$

En la Tabla 1.2 se ven los resultados al aplicar esta metodología a los tres experimentos realizados concluyendo que la constante de tiempo de la sonda es de 26,3 segundos y su inverso correspondiente al alpha es de 0.038.

	t_1 (s)	t_2 (s)	τ (s)
Valor Tasa de cambio	26.26 %	58.64 %	--
Experimento 1	22.85	39.71	25.29
Experimento 2	23.83	41.31	26.25
Experimento 3	25.88	44.1	27.33
Valor estimado	--	--	26.28
Incertidumbre	--	--	± 1.02

Tabla 1.2 Resultados metodología.

El segundo paso es definir las condiciones de operación, estas deben ser tal que satisfagan los requerimientos de oxígeno del microorganismo. Al realizar el análisis de las limitaciones físicas del biorreactor se encuentra que un valor de ω inferior a los 200 rpm sin importar los niveles de flujo entrante, ocasionaría un valor de COD muy bajo lo que es irrelevante para la producción de proteína. Por el contrario, si se varia el F_{in} y se supera los 1000 rpm esto causaría un daño en la cepa. Por otra parte, el flujo entrante de aire depende en gran medida a la capacidad de respuesta de la válvula y al volumen del biorreactor, dado que debe existir 1,65 L en el biorreactor para producir un 1 vvm.

Razón por la cual, se escogen veinticinco experimentos correspondientes a cinco velocidades de agitación y a cinco niveles de flujo entrante de aire como se exhibe en la ecuación 1.14, dado que valores inferiores o superiores afectarían considerablemente la funcionalidad biológica de los microorganismos.

$$\omega = [200; 500; 700; 850; 950]_{rpm} \quad F_{in} = [0.2; 0.5; 1.0; 1.5; 2.0]_{vvm} \quad (1.14)$$

El tercer paso es emplear el método estático de Gassing-out que consiste en medir la concentración de oxígeno disuelto en el medio con la nueva sonda, para ello, se reduce el COD hasta valores cercanos a 6 % haciendo pasar nitrógeno gaseoso por el sistema. Una vez se alcance este valor, se suspende el flujo de nitrógeno y se inicia la aireación a las condiciones de operación estables (velocidad de agitación y nivel de flujo entrante de aire) para cada experimento. En la Fig. 1.2 se muestra el proceso desarrollado.

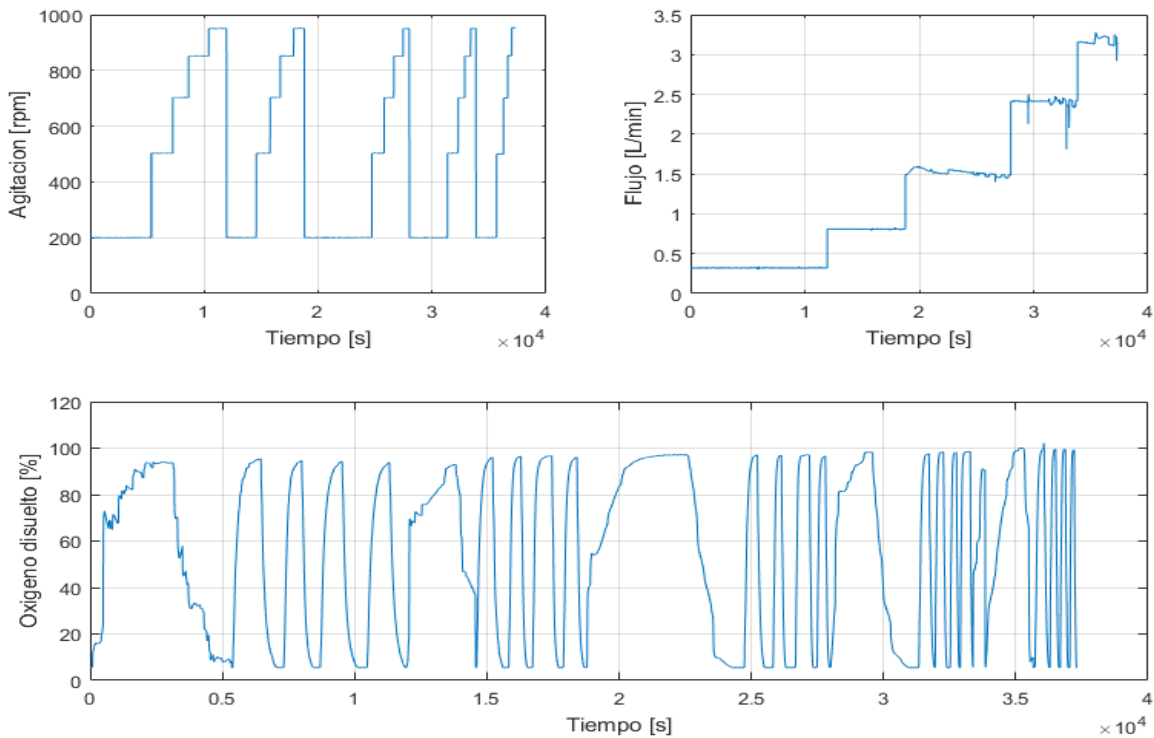


Figura 1.2. Evolución del COD para los distintos flujos de aire y velocidades de agitación.

El cuarto paso es obtener para cada experimento el intervalo de incertidumbre y el valor óptimo del $k_L a$ (Ecuación 1.11), por medio del código del *Anexo A*. En las Fig. 1.3 y 1.4 se muestran las curvas óptimas para cada condición de operación como sus respectivos valores en la Tabla 1.3.

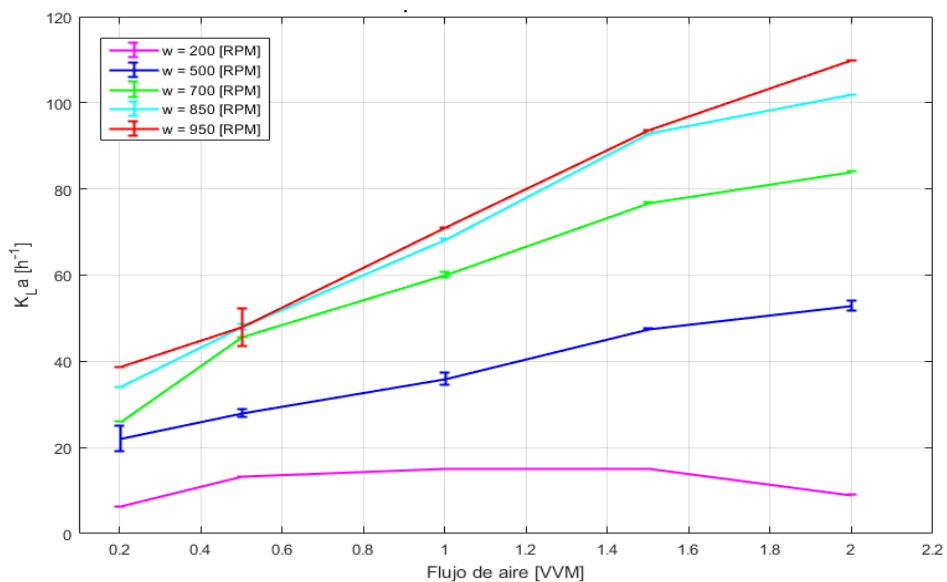


Figura 1.3. Relación del parámetro $k_L a$ con el flujo entrante de aire.

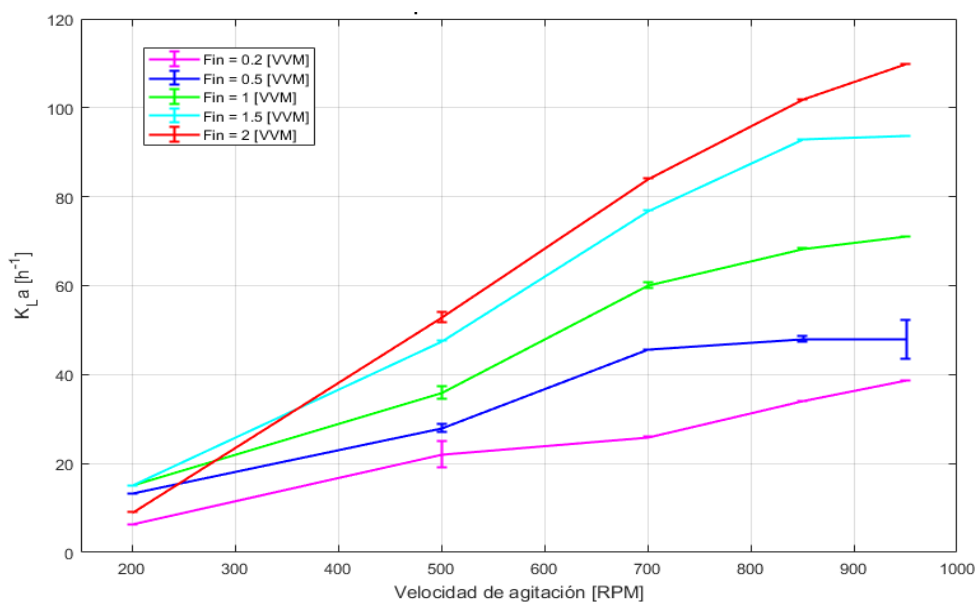


Figura 1.4. Relación del parámetro $k_L a$ con la velocidad de agitación.

ω (rpm) \ F_{in} (vvm)	0.2	0.5	1.0	1.5	2.0
200	6.36 (± 0.01)	13.34 (± 0.06)	15.13 (± 0.03)	16.05 (± 0.01)	0.09 (± 0.04)
500	22.11 (± 2.87)	28.05 (± 0.87)	36.06 (± 1.43)	47.61 (± 0.01)	52.91 (± 1.21)
700	26.01 (± 0.02)	45.73 (± 0.01)	60.05 (± 0.62)	76.84 (± 0.02)	84.12 (± 0.01)
850	34.17 (± 0.04)	48.13 (± 0.65)	68.46 (± 0.04)	92.99 (± 0.03)	101.98 (± 0.09)
950	38.75 (± 0.04)	47.93 (± 4.44)	71.13 (± 0.05)	93.75 (± 0.08)	109.94 (± 0.07)

Tabla 1.3. Valores óptimos e incertidumbre del $k_L a$.

En un análisis general se concluye que existe una dependencia de las variables de ω y F_{in} con respecto al parámetro $k_L a$, esto permite considerar un controlador multivariable que manipule estas dos variables para regular la concentración de oxígeno disuelto presente en el biorreactor.

El último paso es validar la capacidad de interpolación del modelo estimado con nuevos datos. Para ello, se utiliza el índice FIT de la ecuación 1.15 que demuestra la calidad del modelo a partir de dos pruebas como se ve en la Fig. 1.5.

$$FIT = 100 * \left(\frac{\|\hat{y} - y\|}{\|y - \bar{y}\|} \right) \% \quad (1.15)$$

Donde \hat{y} corresponde a los datos obtenidos por medio de las pruebas de laboratorio, y son los datos del modelo estimado, \bar{y} es el promedio de los datos obtenidos y $\|*\|$ la norma del argumento. Según lo estipulado en [7] un valor superior al 90 % demuestra que el modelo estimado refleja claramente el comportamiento del sistema.

Para el primer experimento se obtuvo un 90.5 % y para el segundo un 92.3 %, en este sentido se puede afirmar que el modelo estimado es capaz de representar el comportamiento del proceso de transferencia de oxígeno y los niveles de incertidumbre.

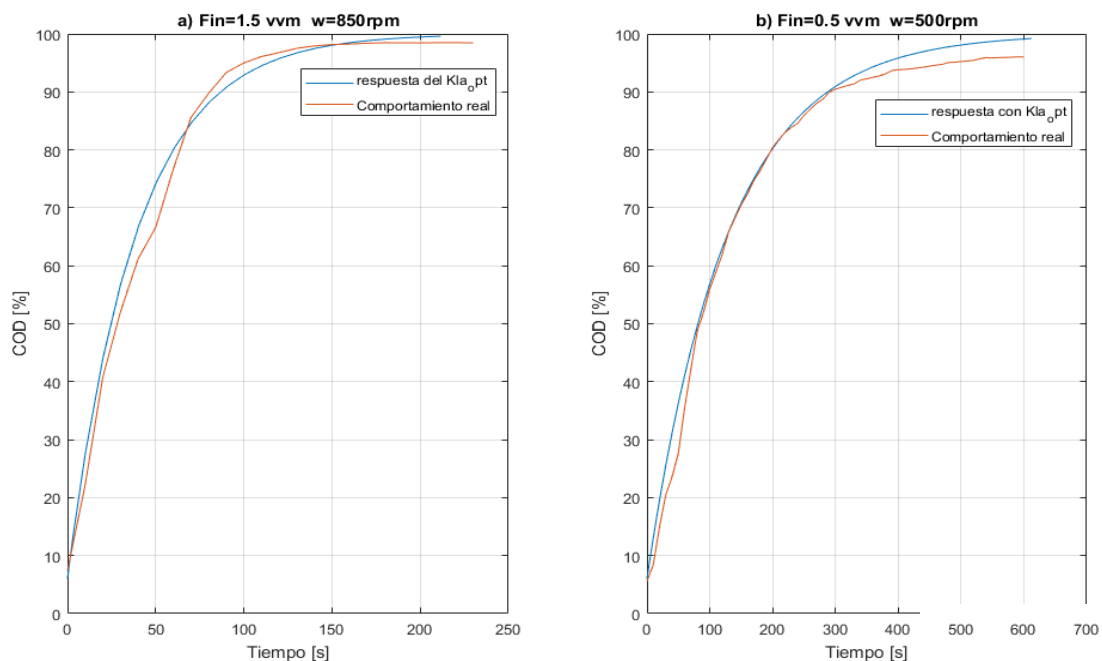


Figura 1.5. Comprobación del modelo estimado.

1.2. Modelo lineal de la concentración de oxígeno disuelto.

Como se ha mencionado el COD presenta una significativa no linealidad dado que depende de productos entre funciones no lineales de sus entradas. Es por esto que al analizar la curva de estimación de la Fig. 1.4 se observa que existe una relación lineal entre el $k_L a$ y ω para diferentes condiciones de flujo entrante constante, como se expresa en la ecuación 1.16 donde los parámetros a y b varían con el valor de F_{in} .

$$k_L a(t) = \{a * \omega(t) + b : F_{in} = cte\} \quad (1.16)$$

En la Fig. 1.6 se muestran las aproximaciones lineales para cada una de las curvas de flujo entrante estimadas garantizando el mínimo error y en la Tabla 1.4 los valores correspondientes a los parámetros a y b .

F_{in} (vvm)	a	b	R^2
0.2	0.04	-1,15	0,98
0.5	0.05	4.52	0.93
1.0	0.07	-0.61	0.97
1.5	0.11	-6.31	0.98
2.0	0.14	-16.48	0.98

Tabla 1.4. Aproximación lineal del $k_L a$ con respecto a ω .

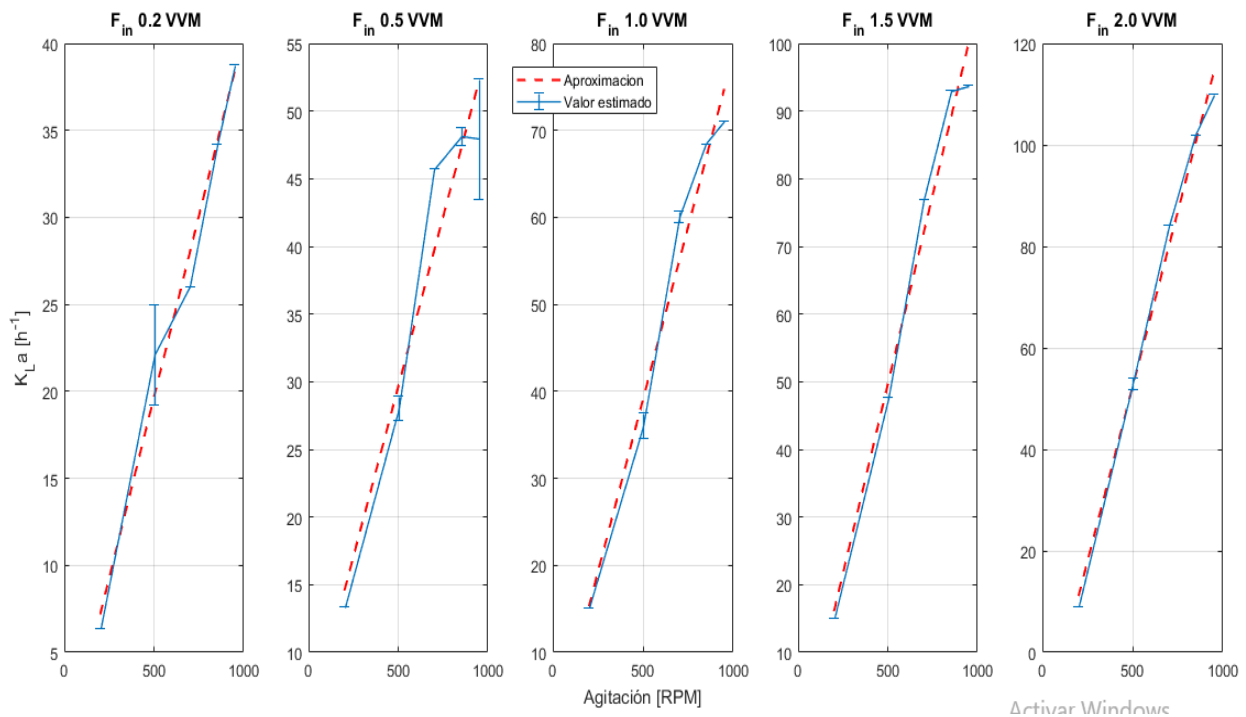


Figura 1.6. Aproximación lineal de las diferentes curvas de F_{in} .

Al incluir esta relación lineal en la ecuación 1.7 se obtiene el modelo de la ecuación 1.17, la cual resulta ser no lineal. Sin embargo, el término $[100\% * r_{o_2}(t) * X(t)]$ se toma como $OUR_{\%}(t)$, ya que el parámetro r_{o_2} varía demasiado a consecuencia de factores externos complejos que no se tienen en cuenta en el modelo propuesto del biorreactor y no se puede medir, siendo más eficiente tomarlo como una perturbación para el diseño del controlador. Por ende, la concentración de oxígeno disuelto depende solamente de ω y OUR siendo posible utilizar el proceso de linealización alrededor del punto de equilibrio $P = [\overline{COD}_{\%}, \overline{OUR}_{\%}, \overline{\omega}]$. Al realizar dicho procedimiento se obtiene la ecuación 1.18.

$$COD_{\%}(t) = [a * \omega(t) + b] * [100_{\%} - COD_{\%}(t)] - [100_{\%} * r_{o_2}(t) * X(t)] \quad (1.17)$$

$$COD_{\%}(t) = -[a * \bar{\omega} + b] \overline{COD}_{\%}(t) - \overline{OUR}_{\%}(t) + a * [100_{\%} - \overline{COD}_{\%}] \widehat{\omega}(t) \quad (1.18)$$

Por mayor facilidad se encuentra la función de transferencia de la concentración de oxígeno disuelto como se ve en la ecuación 1.19, la cual es esencial para diseñar el controlador lineal e invariante con el tiempo que regule el oxígeno disuelto en todas las condiciones de operación establecidas anteriormente.

$$COD_{\%}(s) = \frac{k_1}{\tau*s+1} \omega(s) + \frac{k_2}{\tau*s+1} OUR_{\%}(s) \quad (1.19)$$

Donde:

$$k_1 = \frac{a * [100_{\%} - \overline{COD}_{\%}]}{a * \bar{\omega} + b} \quad k_2 = \frac{-1}{a * \bar{\omega} + b} \quad \tau = \frac{1}{a * \bar{\omega} + b}$$

Todas estas observaciones se pueden considerar de manera semejante para la curva de estimación de la Fig. 1.3, la cual relaciona el $k_L a$ y F_{in} de forma lineal para diferentes condiciones de velocidad de agitación constante.

CAPÍTULO 2

Arquitecturas de control.

En este capítulo se explica el diseño de las dos estrategias de control elegidas para regular la concentración de oxígeno disuelto en el biorreactor del IEIM, las cuales son capaces de manipular el flujo de entrada de aire y la velocidad de agitación garantizando la estabilidad del sistema. De igual manera, se presentan las simulaciones de los controladores con el fin de identificar las ventajas y desventajas de cada estrategia.

Para el caso particular de este trabajo, se maneja un bioproceso fed-batch⁶ donde los nutrientes son alimentados al biorreactor de forma semicontinua. Este proceso se divide en dos fases: una de crecimiento donde se espera que la biomasa empiece a aumentar, para lo cual se ingresa un valor de COD superior al 80% durante un tiempo, aproximadamente 24 horas. La segunda fase es de inducción (producción de proteína) donde se debe garantizar un crecimiento de biomasa óptimo para asegurar una alta productividad de proteína en el biorreactor, dichos parámetros se optimizaron en [4] con el fin de obtener las curvas deseadas para el metanol y el COD. Teniendo en cuenta esto, se emplea un controlador de oxígeno disuelto que siga la curva de referencia mostrada en la Fig. 2.

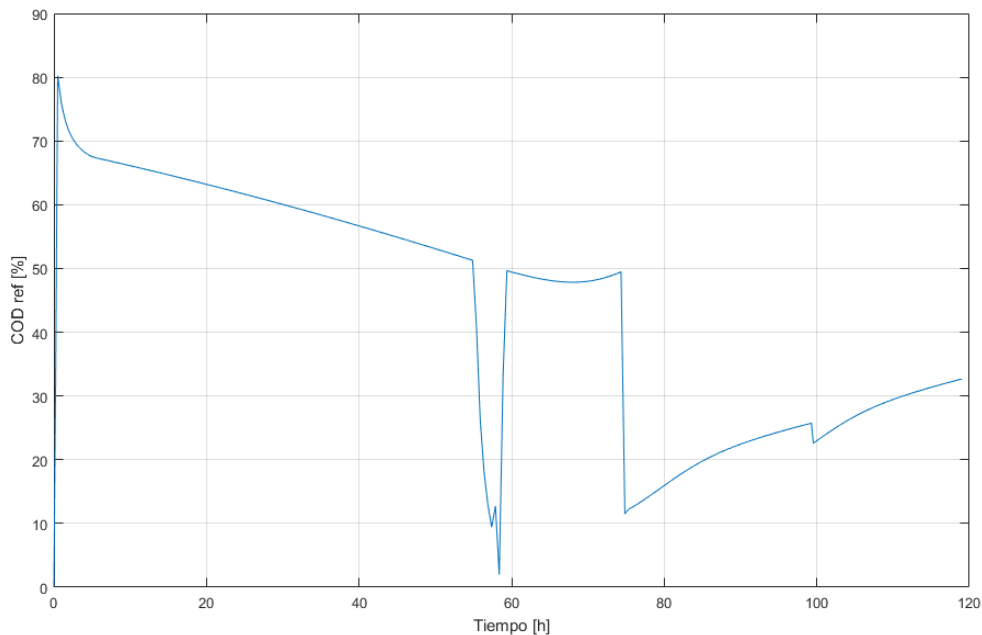


Figura 2. Curva óptima de COD para maximizar la proteína.

El control de oxígeno disuelto representa un importante reto de operación, debido a que este depende de dos variables (F_{in} y ω) para lograr el COD deseado, es decir, un sistema MISO. Adicional a esto, el controlador debe cumplir con ciertos requerimientos para no dañar la cepa y asegurar la estabilidad del sistema durante todo el tiempo de producción (varía entre 72 a 120 horas), razón por la cual se decide establecer un sobre

⁶ Proceso de fermentación alimentado por lotes.

pico porcentual inferior al dieciséis por ciento, un tiempo de establecimiento menor a cinco minutos, un tiempo de retardo que no exceda los dos minutos y que no presente oscilaciones bruscas ante perturbaciones o cambios en el punto de referencia.

2.1. Control de Rango Medio.

Una de las estrategias que mejor se ajusta a estos requerimientos es el controlador de rango medio, ya que es una estructura simple que es ampliamente implementada en la industria para sistemas MISO y posee una desviación estándar inferior que otros controladores multivariables como el control adaptativo [8]. En esta estrategia dos controladores SISO están conectados en cascada donde la entrada más rápida, en este caso la velocidad de agitación, controla directamente la salida (COD) y la otra entrada, el flujo de entrada de aire, controla el valor de la primera asegurándose que no sature por medio de un valor nominal de referencia. Para ello, se plantea una velocidad de agitación nominal de 450 rpm, ya que es un valor donde la transferencia de oxígeno alcanza un punto favorable para el desarrollo del microorganismo según los encargados del cultivo, y si se elige un valor cercano a la velocidad máxima de agitación la entrada al controlador de F_{in} será pequeña durante posibles saturaciones. En la Fig. 2.1 se muestra dicho esquema de control.

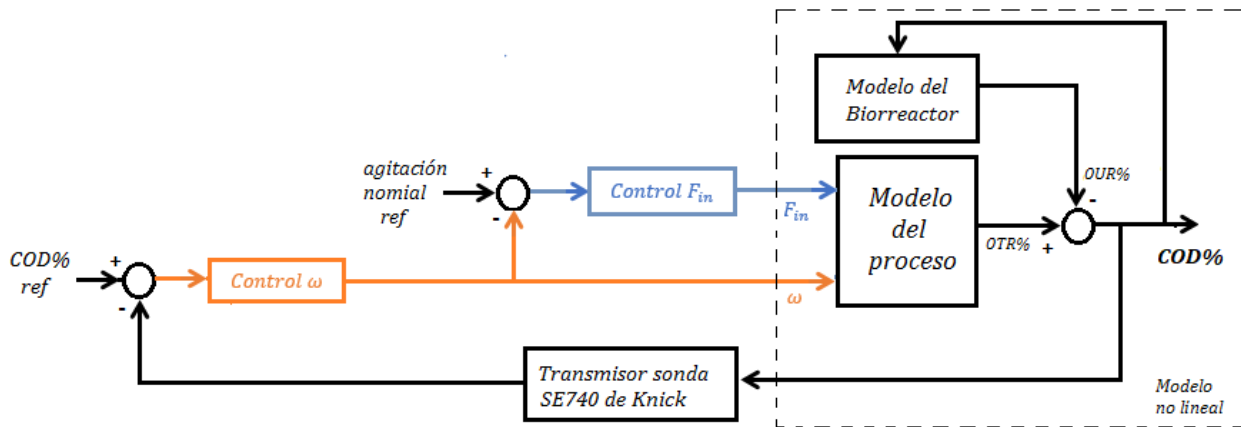


Figura 2.1. Diagrama de bloque del controlador clásico de rango medio.

Sin embargo, el control clásico de rango medio puede ser contraproducente, ya que la dinámica del proceso hace que las dos variables estén relacionadas entre sí. Es por esto que se propone una modificación a la estrategia de control, la cual usa el valor de la segunda entrada (F_{in}) como punto de ajuste de la primera entrada (ω) para mantener las dos variables compensadas, como se muestra en la Fig. 2.2.

Para escoger los dos controladores internos de esta estrategia se tuvo en cuenta lo mencionado en [3], donde la arquitectura de control que mejor se ajusta al proceso de transferencia de oxígeno es una acción proporcional integral (PI) en paralelo como se muestra en la ecuación 2.1, ya que garantiza un error nulo en régimen permanente ante cualquier perturbación que es lo esencial para un sistema de primer orden con un segundo polo, proveniente de la dinámica de la sonda de oxígeno expresada en la ecuación 2.2. Además, agregar una acción derivativa al control no es conveniente cuando se posee una señal ruidosa que es el caso de la medición de oxígeno disuelto disponible en el biorreactor.

$$U(s) = \left(k_p + \frac{k_i}{s}\right) E(s) \quad (2.1)$$

$$COD_s(s) = \frac{1}{0.038s + 1} COD_{\%}(s) \quad (2.2)$$

La sintonización de los dos controladores PI está dado por la interpolación de un conjunto de controladores lineales que responden a los cinco puntos de operación establecidos anteriormente para cada variable de control. La idea de la interpolación es poder estimar una función $f(x)$ para un x arbitrario, a partir de la construcción de una curva que une los puntos ya conocidos, asumiendo que el punto arbitrario x se encuentra dentro de los límites de los puntos distinguidos [9].

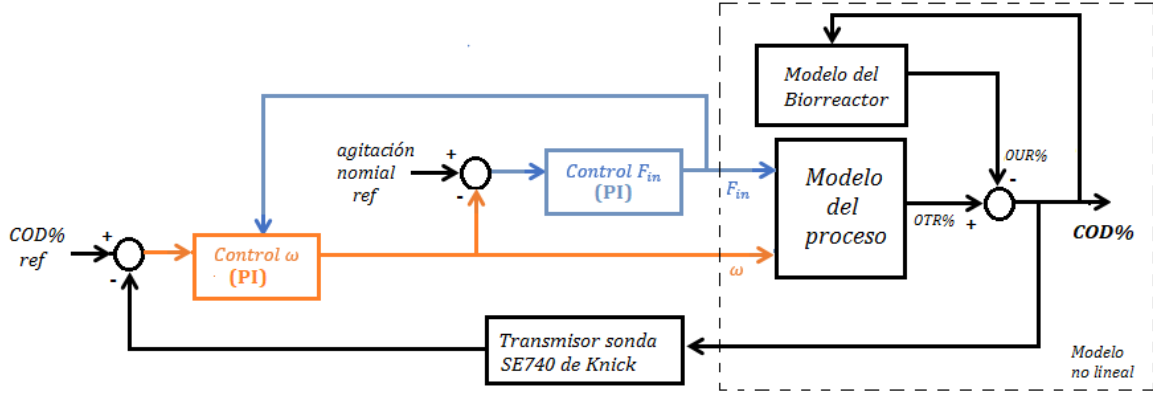


Figura 2.2. Diagrama de bloque del controlador de rango medio modificado.

Para realizar el conjunto de controladores lineales es necesario establecer el punto de equilibrio del COD, el cual se toma cuando las dos fases líquido (medio acuoso) y gaseoso (burbujas) se encuentran en equilibrio, ya que en esta condición la relación de la concentración del gas en el líquido va a mantenerse en un valor constante siendo este el punto más estable del sistema según la ley de Henry [10]. Por tanto, se comprueba la estabilidad asintótica para el modelo planteado en la ecuación 1.17 con el punto de equilibrio establecido en $\overline{COD} = 0$, para ello, se utiliza la función candidata de Lyapunov de la ecuación 2.3 donde al derivar dicha función se demuestra que está siempre va a ser menor que cero, dado que el valor de OUR es muy grande en comparación al del COD como se expresa en la ecuación 2.4, siendo posible concluir que el error de COD tenderá asintóticamente a cero a medida que el tiempo tienda a infinito.

$$v = \frac{1}{2} COD_{\%}(t)^2 \quad (2.3)$$

$$\dot{v} = COD_{\%}(t) * \dot{COD}_{\%}(t) = COD_{\%}(t) * ([a * \omega(t) + b] * [100_{\%} - COD_{\%}(t)] - OUR_{\%}(t))$$

$$\begin{aligned} \dot{v} &= (COD_{\%}(t) * [a * \omega(t) + b] * 100_{\%}) - (COD_{\%}(t)^2 * [a * \omega(t) + b]) - (OUR_{\%}(t) * COD_{\%}(t)) \\ &\quad - (OUR_{\%}(t) * COD_{\%}(t)) \ll 0 \quad \therefore \dot{v} < 0 \end{aligned} \quad (2.4)$$

Teniendo en cuenta lo anterior, se diseñó el conjunto de controladores lineales para la velocidad de agitación por medio de la herramienta Control System Designer de Matlab®, donde cada controlador PI se sintonizó a partir de la función de transferencia planteada en 1.19 la cual varía dependiendo el valor de la constante de F_{in} . Adicional a esto, se agrega la dinámica de la sonda y se coloca como limitación un tiempo de

establecimiento menor a 10 minutos (0.17 h), ya que este valor hace que los controladores PI con F_{in} pequeños (menores a 1 vvm) tengan una mejor estabilidad dado su tiempo de establecimiento alrededor de 9 minutos como se analizó en el capítulo anterior. Las ganancias k_p - k_i obtenidas y los índices de desempeño de cada controlador se muestran en la Tabla 2.1 donde se verifica el cumplimiento del tiempo de establecimiento (T_s) y el máximo pico porcentual (OV), dado que estos índices se ven reflejados en la interpolación. Para más detalle del procedimiento de sintonización de los controladores ver el **Anexo B sección B.1**.

F_{in} (vvm)	k_p	k_i	$T_i = 1/k_i$ (h)	T_s (min)	OV (%)
0.2	3.21	54.56	0.018	8.40	1.61
0.5	5.65	103.03	0.009	9.00	7.55
1.0	4.31	93.55	0.011	8.76	8.56
1.5	3.81	77.63	0.012	3.12	1.87
2.0	2.67	62.17	0,016	4.38	0.15

Tabla 2.1. Características del conjunto de controladores para ω .

Teniendo las ganancias del conjunto de controladores lineales se realiza la interpolación de cada una de ellas, con el propósito de generar un único controlador PI para la velocidad de agitación que manipule todo el rango de operación del flujo entrante de aire (0.2 a 2.0 vvm). La interpolación que se empleó fue de tipo splines cúbicos, la cual genera una función que tenga una primera derivada suavizada y una segunda derivada continua tanto para los intervalos internos como los puntos conocidos, debido a que esta proporciona un excelente ajuste a los puntos tabulados y su cálculo no es excesivamente complejo. Estas ganancias se observan en la Fig. 2.3.

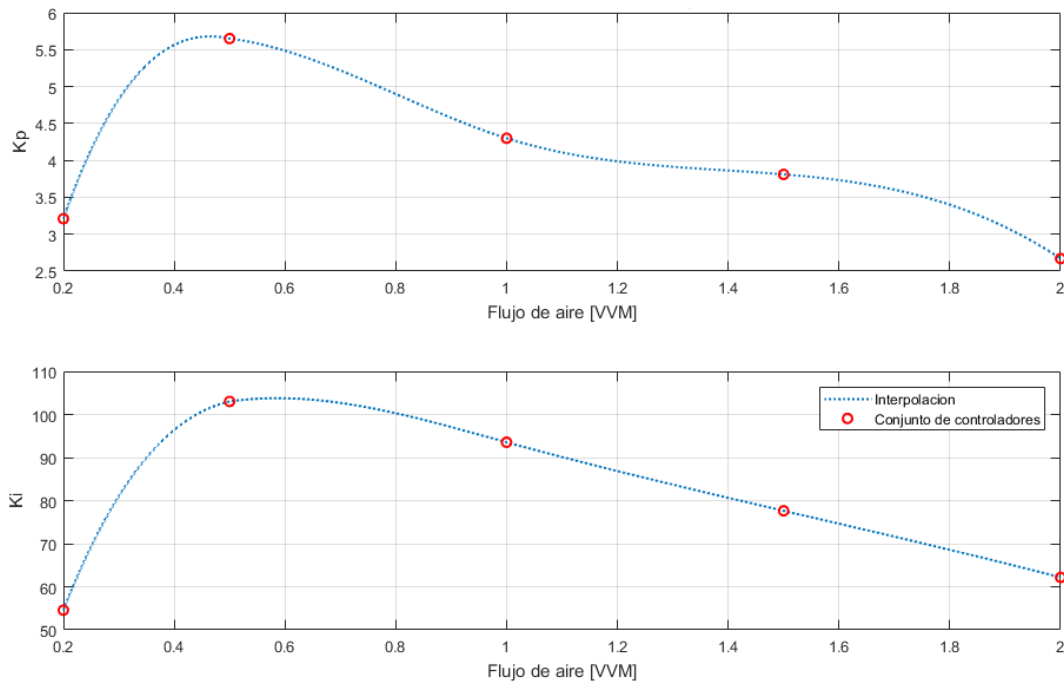


Figura 2.3. Ganancias del controlador PI para la velocidad de agitación.

El segundo controlador PI que manipula F_{in} se sintonizó manualmente para actuar a bajas frecuencias de manera que no interfiriera con el primer controlador, por ende, se estableció que el conjunto de controladores PI tuviera una frecuencia de corte en lazo abierto inferior a 1 rad/h, ya que la frecuencia mínima del controlador primario es de 11 rad/h siendo una década inferior lo más conveniente para no interferir con el control de ω . Asimismo, el valor de la ganancia del integrador debe ser negativa dado que es un compromiso de rendimiento para que no se sature el controlador primario.

Para ello, se realiza el mismo procedimiento del controlador anterior a partir de la función de transferencia que relaciona linealmente el $k_L a$ con F_{in} para diferentes valores constante de ω como se expresa en la ecuación 2.5. Igualmente, en la Tabla 2.2 se muestran los valores de los parámetros a' y b' de dicha relación.

ω (rpm)	a'	b'	R^2
200	1.17	10.58	0,90
500	17.60	19.04	0.99
700	31.49	25.79	0.95
850	39.04	28.54	0.98
950	40.98	29.67	0.99

Tabla 1.4. Aproximación lineal del $k_L a$ con respecto a F_{in} .

$$COD_{\%}(s) = \frac{k_1}{\tau*s+1} F_{in}(s) + \frac{k_2}{\tau*s+1} OUR_{\%}(s) \quad (2.5)$$

Donde:

$$k_1 = \frac{a' * [100\% - \overline{COD}_{\%}]}{a' * \overline{F}_{in} + b'} \quad k_2 = \frac{-1}{a' * \overline{F}_{in} + b'} \quad \tau = \frac{1}{a' * \overline{F}_{in} + b'}$$

Por medio de la herramienta pidtune de Matlab[®] se sintonizó cada controlador PI teniendo en cuenta la limitación en la frecuencia de corte (Wc) que estable aproximadamente el ancho de banda del controlador con la mejor estabilidad posible en lazo abierto, dando como resultado las ganancias k_p - k_i y los índices de desempeño mostrados en la Tabla 2.3.

ω (rpm)	k_p	k_i	$T_i = 1/k_i$ (h)	Wc (rad/h)	MF (deg)
200	0	- 0.000063	15873	0.005	89.975
500	0	- 0.000137	7299	0.008	89.976
700	0	- 0.000143	6993	0.008	89.991
850	0	- 0.000183	5464	0.009	89.993
950	0	- 0.000116	8620	0.007	89.994

Tabla 2.1. Características del conjunto de controladores para F_{in} .

Dado que el OUR se modela con una perturbación, este lleva a que el rango de operación de ω se reduzca haciendo que el error en estado estacionario dependa en gran medida de la ganancia del integrador, por lo tanto, al sintonizar el conjunto de controladores arroja solamente un integrador para cumplir con las

especificaciones definidas. En la Fig. 2.4 se muestra la interpolación de las ganancias para que el controlador de flujo entrante de aire manibre todo el rango de operación de la velocidad de agitación (200 a 950 rpm). Para mayor detalle del proceso ver el *Anexo B sección B.2*.

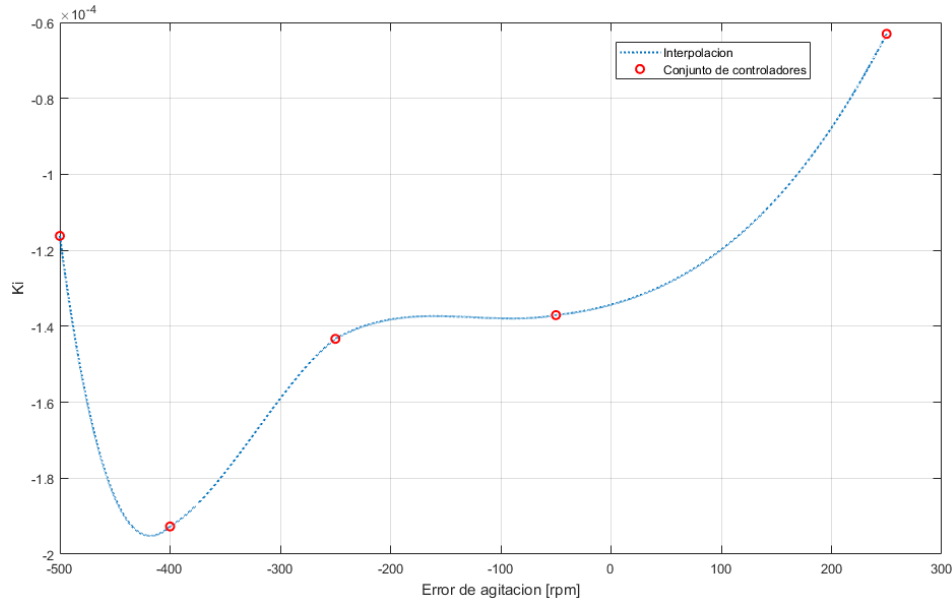


Figura 2.4. Ganancias del controlador PI para el flujo entrante de aire.

Diseñados los dos controladores PI se procede a evaluar la estrategia de control planteada sobre el modelo no lineal como se muestra en la Fig. 2.5. Para lo cual, se tiene en cuenta las siguientes consideraciones:

- 1) La señal de entrada del sustrato se establece en [4], ya que es la óptima para el proceso.
- 2) El tiempo de retardo de los actuadores y sensores es de diez segundos (0.0028 h) como el de muestreo.
- 3) Las condiciones iniciales fueron establecidas por los encargados del cultivo en el IEIM y se comprobó en [5].

$$\begin{aligned} \omega_0 &= 500 \text{ rpm} & X_0 &= 60 \text{ g bio/l} & C_{met0} &= 0 \text{ ml}_{met}/\text{lbio} \\ F_{in0} &= 0.4 \text{ vvm} & P_0 &= 0 \text{ g pro/l} & V_0 &= 1650 \text{ l} \end{aligned}$$

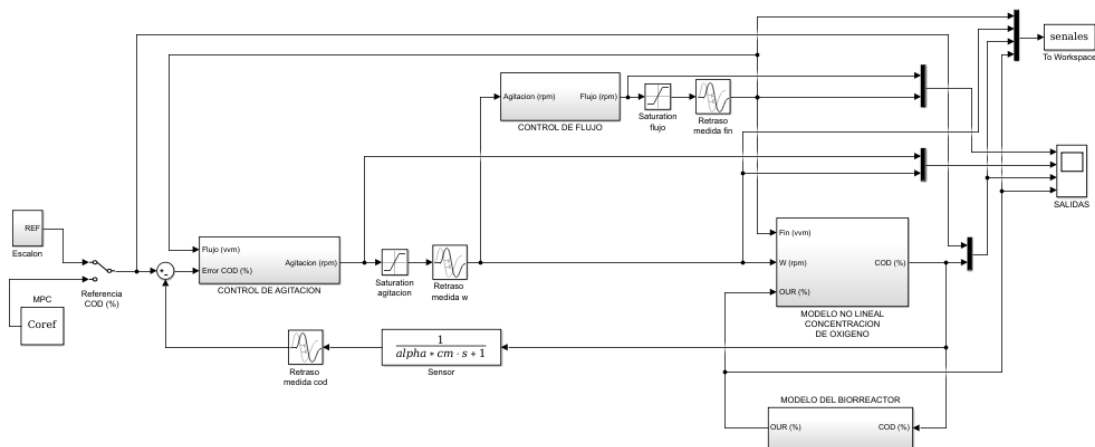


Figura 2.5. Esquema de control para validar el modelo no lineal en simulación.

La Fig. 2.6 muestra el comportamiento de la concentración de oxígeno disuelto que es capaz de seguir la referencia en presencia de la perturbación (OUR), con un máximo sobre pico porcentual de 14.8 % y un máximo tiempo de establecimiento de 20 minutos, como se evidencia no se llegó al tiempo de establecimiento deseado de 5 minutos, dado al comportamiento del OUR. El cual presenta dos fases: una inicial rápida correspondiente a la aclimatación del microorganismo, donde la dinámica del COD debe ser lenta para alcanzar un valor de referencia tan alto (80 %), sino ocasionaría oscilaciones las cuales no son adecuadas para el desarrollo del microorganismo. En la segunda fase la cual es exponencialmente lenta debido a las limitaciones de los nutrientes, es necesario que la dinámica también sea lenta para contrarrestar el efecto del consumo sin que la señal de COD sufra cambios bruscos. Razón por la cual, se prefirió la estabilidad del sistema ante el tiempo de establecimiento deseado.

Por otra parte, el controlador PI del flujo entrante de aire mantiene la señal de control ω por debajo de la saturación haciendo que este opera en toda su región lineal y controle rápidamente los cambios en la señal de error, la cual tiende a cero. Sin embargo, a las 111.4 horas de actividad se alcanza una condición de saturación, ya que se consigue el máximo valor de OUR para regular, y si se bajara el suministro de aire al biorreactor la concentración de oxígeno disuelto disminuye a una tasa equivalente al consumo de oxígeno haciendo imposible lograr la biomasa óptima establecida en [4].

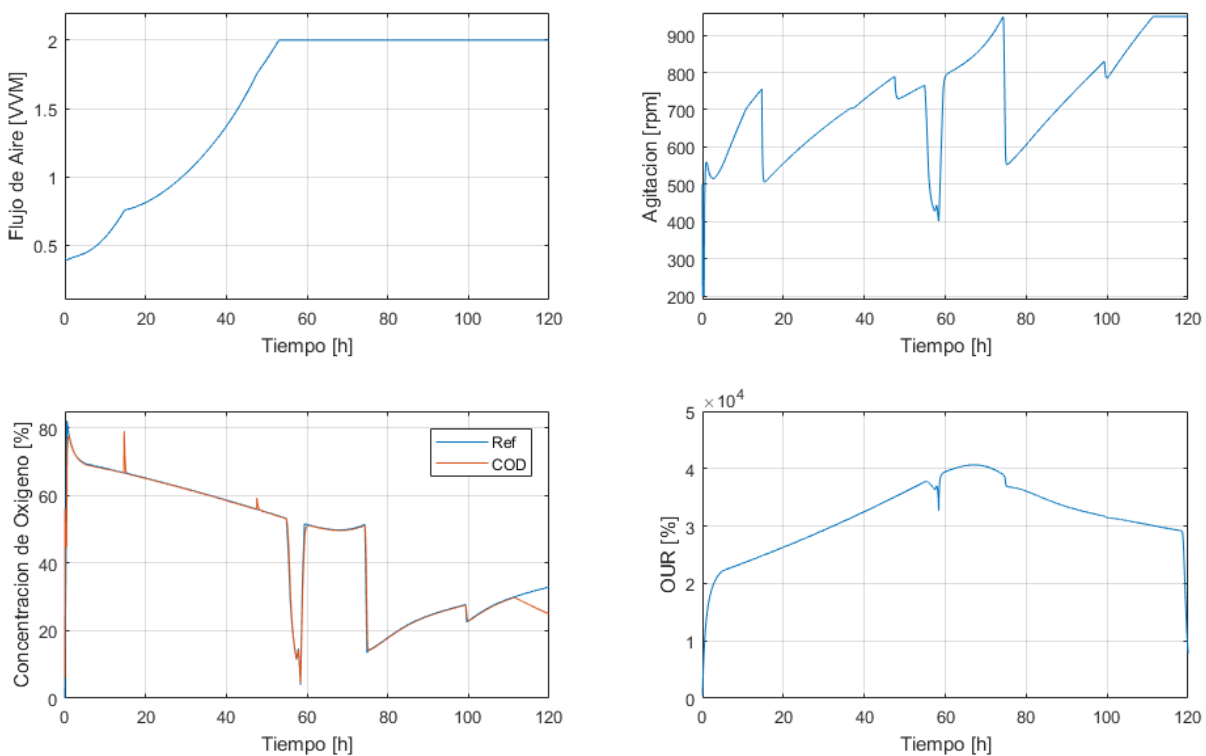


Figura 2.6. Respuesta del controlador de rango medio.

En la Fig. 2.7 se observa el comportamiento de la biomasa y de la proteína cuyo valor máximo es de 159 g_{bio}/l y 1.83 g_{pro}/l correspondientemente, lo cual es óptimo según lo investigado en [4] haciendo que el controlador de rango medio cumpliera su propósito de regular el COD. Cabe resaltar que el volumen máximo alcanzado fue 2,692 L, lo cual hace que no halla derrames o contaminación en el biorreactor.

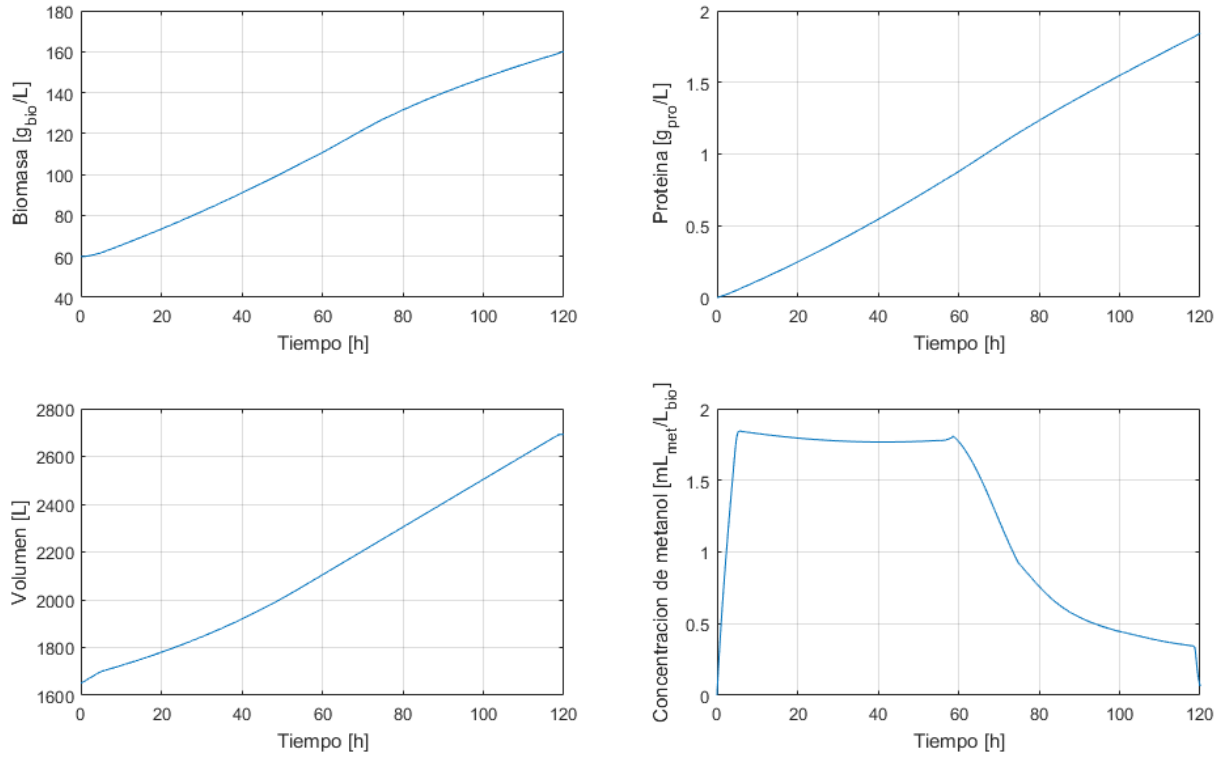


Figura 2.7. Respuesta del crecimiento de biomasa y proteína.

2.2. Control Predictivo basado en Modelos (MPC).

El control predictivo basado en modelos es una técnica de control avanzado para procesos industriales que ha tenido una gran acogida en la última década, la principal ventaja es su capacidad de manejar procesos multivariables y la posibilidad de considerar las limitaciones de los actuadores y demás variables del proceso [11], como es el caso de este trabajo.

El controlador utiliza el modelo matemático lineal para determinar el valor de la señal de control prediciendo las salidas futuras, mediante las salidas pasadas y el estado actual del sistema durante un horizonte de predicción (N_p). Este cálculo se realiza sobre marcha resolviendo un problema de optimización que encuentra una estrategia de control con el mínimo costo posible y que cumpla con todas las restricciones establecidas por el sistema, para lo cual sólo se implementa el primer paso de la estrategia. Luego el estado del sistema es muestreado nuevamente y todos los cálculos se repiten con base al nuevo estado actual, dando lugar a una nueva estrategia control y nuevas predicciones [12].

Para el adecuado desarrollo del MPC es necesario el uso de un modelo explícito del proceso, por tanto, se emplea la técnica de linealización sucesiva, la cual consiste en re-linealizar el modelo no lineal en cada instante de muestreo (ΔT) para proporcionar un modelo lineal que considere las condiciones presentes en el proceso [13]. El esquema de control se muestra en la Fig. 2.8

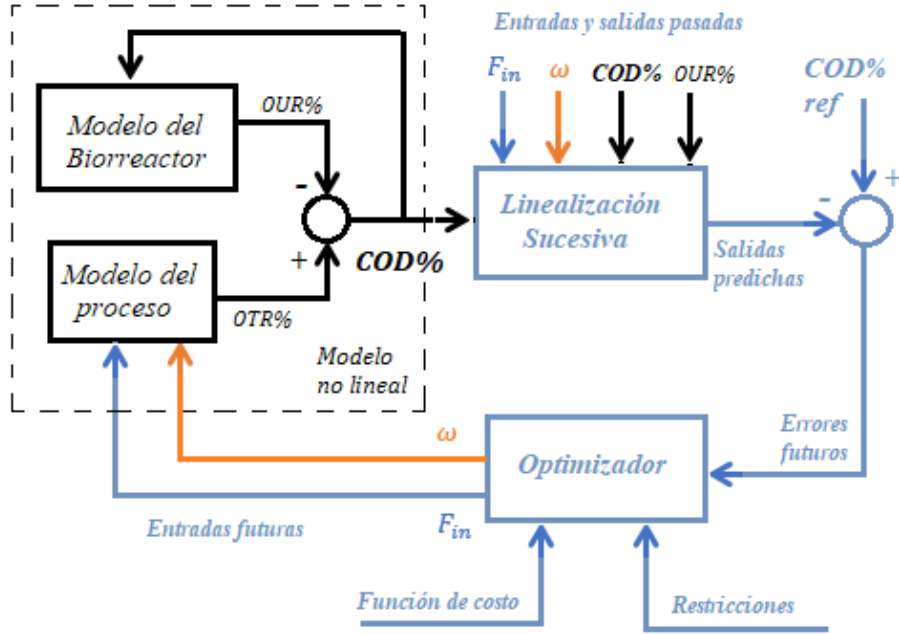


Figura 2.8. Esquema de control del MPC.

Para establecer el modelo de predicción es necesario que el sistema linealizado propuesto este en espacio de estados discreto, sin embargo, las matrices \mathcal{A} y \mathcal{B} dependen del parámetro constante F_{in} como se enuncia en la ecuación 2.6.

$$\begin{aligned} \dot{COD}_{\%}(t) &= \mathcal{A}(F_{in}) COD_{\%}(t) + \mathcal{B}(F_{in}) \omega(t) + \mathcal{B}_d OUR_{\%}(t) \\ y_k &= \mathcal{C} COD_{\%}(t) \end{aligned} \quad (2.6)$$

Donde:

$$\mathcal{A} = -[a(F_{in}) * \bar{\omega} + b] \quad \mathcal{B} = a(F_{in}) * (100\% - \overline{COD}_{\%}) \quad \mathcal{B}_d = -1 \quad \mathcal{C} = 1$$

Por lo cual, se añade una pseudo entrada $\mathcal{F}_{in}(t)$ que está conectada a la variable de control $F_{in}(t)$ logrando que las matrices \mathcal{A} y \mathcal{B} puedan tomar los valores numéricos de los parámetros a y b de acuerdo con la información dada por esta nueva entrada [14] [15]. Para discretizar el espacio de estados se utiliza el método de Tustin que preserva la estabilidad y la posición de cada uno de los puntos correspondientes a la respuesta en frecuencia [16], obteniendo el sistema discreto de la ecuación 2.7.

$$\begin{aligned} COD_{\%k+1} &= \mathcal{A} COD_{\%k} + \mathcal{B} \begin{bmatrix} \omega_k \\ \mathcal{F}_{in_k} \end{bmatrix} + \mathcal{B}_d OUR_{\%k} \\ y_k &= \mathcal{C} COD_{\%k} \end{aligned} \quad (2.7)$$

Para mantener la señal de salida tan cerca como sea posible de la señal de referencia ($\overline{COD}_{\%k}$), se agrega un nuevo estado que utiliza la notación incremental del esfuerzo de control (Δu_k) de la ecuación 2.8 para cada una de las interacciones, con el fin de obtener el sistema aumentado de la ecuación 2.9.

$$u_k = \begin{bmatrix} \omega_k \\ \mathcal{F}_{in_k} \end{bmatrix} \quad \Delta u_k = u_k - u_{k-1} \quad (2.8)$$

$$\underbrace{\begin{bmatrix} COD_{\%k+1} \\ \omega_k \\ \mathcal{F}_{in_k} \end{bmatrix}}_{x+1} = \underbrace{\begin{bmatrix} \mathcal{A} & \mathcal{B} & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}}_A \underbrace{\begin{bmatrix} COD_{\%k} \\ \omega_{k-1} \\ \mathcal{F}_{in_{k-1}} \end{bmatrix}}_x + \underbrace{\begin{bmatrix} \mathcal{B} & 0 \\ 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}}_B \begin{bmatrix} \Delta \omega_k \\ \Delta \mathcal{F}_{in_k} \end{bmatrix} + \underbrace{\begin{bmatrix} \mathcal{B}_d \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}}_{B_1} OUR_{\%k}$$

$$y_k = \underbrace{\begin{bmatrix} \mathcal{C} & 0 & 0 \\ \mathcal{C} \end{bmatrix}}_c \begin{bmatrix} COD_{\%k} \\ \omega_{k-1} \\ \mathcal{F}_{in_{k-1}} \end{bmatrix} \quad (2.9)$$

Por tanto, la ley de control del NMPC está representada por la función de costo que minimiza el error cuadrático medio de la trayectoria de seguimiento y del esfuerzo de control, que está sujeta a las restricciones sobre los límites de las variables manipuladas del proceso como se expresa en la ecuación 2.10. Siendo Q el peso de ponderación del error de seguimiento, al que se le asigna un valor de 1000 para darle prioridad al seguimiento de la referencia, mientras que R penaliza los cambios que se produzcan en las entradas siendo una matriz diagonal de dimensiones 2x2 con un valor de 1, haciendo que las entradas puedan variar su valor rápidamente alcanzado antes la referencia, por lo cual son los parámetros de sintonización de la ley de control.

$$\begin{aligned} \min_{\Delta u_k} \quad & \sum_{i=0}^{N_p-1} Q \|y_{k+i} - \overline{COD}_{\%k+i}\|_2^2 + R \|\Delta u_{k+i}\|_2^2 \\ \text{s. t.} \quad & x_{k+1} = \mathbf{A} x_k + \mathbf{B} \Delta u_k + \mathbf{B}_1 OUR_{\%k} \\ & \Delta u_k = u_k - u_{k-1} \\ & 200 \leq \omega_k \leq 950 \\ & 0.2 \leq \mathcal{F}_{in_k} \leq 2 \end{aligned} \quad (2.10)$$

Para modificar la función de costo y las restricciones de manera que sean función únicamente del esfuerzo de control, se utiliza la expresión de las salidas futuras de la ecuación 2.11 la cual se sustituye en la función de costo establecida en la ecuación 2.10, obteniendo un nuevo problema de optimización cuadrático que depende únicamente de las entradas a calcular como se evidencia en la ecuación 2.12. Para mayor detalle de este proceso de transformación revisar el *Anexo C sección C.1*.

$$y_k = S_y x_{o_k} + M_y \Delta u_k + M_b OUR_{\%k} \quad (2.11)$$

Donde:

$$S_y = \begin{bmatrix} C A \\ C A^2 \\ \vdots \\ C A^{N_p-1} \end{bmatrix} \quad M_b = \begin{bmatrix} C B_1 \\ C A B_1 \\ \vdots \\ C A^{N_p-1} B_1 \end{bmatrix} \quad M_y = \begin{bmatrix} C B & 0 & \dots & 0 \\ C A B & C B & \ddots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ C A^{N_p-1} B & C A^{N_p-2} B & \dots & C B \end{bmatrix}$$

$$\begin{aligned} \min_{\Delta \mathbf{u}_k} \quad & \Delta \mathbf{u}_k^T (\mathcal{R} + \mathbf{M}_y^T \mathcal{Q} \mathbf{M}_y) \Delta \mathbf{u}_k + 2(\mathbf{S}_y \mathbf{x}_{o_k} + \mathbf{M}_b \text{OUR}_{\%k} - \widetilde{\text{COD}}_{\%k})^T \mathcal{Q} \mathbf{M}_y \Delta \mathbf{u}_k \\ \text{s. t.} \quad & \mathbf{M}_u \Delta \mathbf{u}_k \leq \mathbf{U}_{lim} \end{aligned} \quad (2.12)$$

Donde:

$$\mathbf{M}_u = \begin{bmatrix} 1 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & 1 \\ -1 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & -1 \end{bmatrix} \quad \mathbf{U}_{lim} = \begin{bmatrix} u_{max} \\ u_{max} - u_o \\ \vdots \\ u_{max} - u_{N_p-2} \\ -u_{min} \\ -u_{min} + u_o \\ \vdots \\ -u_{min} + u_{N_p-2} \end{bmatrix} \quad \begin{aligned} u_{max} &= \begin{bmatrix} 950 \\ 2 \end{bmatrix} \\ u_{min} &= \begin{bmatrix} 200 \\ 0.2 \end{bmatrix} \end{aligned}$$

Donde \mathcal{Q} y \mathcal{R} son matrices semidefinidas positivas que penalizan las desviaciones de la señal de salida a la referencia y de las variaciones de las entradas, respectivamente, como se muestra en la ecuación 2.13.

$$\mathcal{Q} = \begin{bmatrix} Q & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & Q \end{bmatrix}_{nN_p \times nN_p} \quad \mathcal{R} = \begin{bmatrix} R & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & R \end{bmatrix}_{rN_p \times rN_p} \quad \begin{aligned} r &\in \mathbb{R}^{\Delta u} \\ n &\in \mathbb{R}^x \end{aligned} \quad (2.13)$$

El tiempo de muestreo para sistemas con dinámicas lentas conviene elegir intervalos de control con tiempos elevados, ya que se reduce considerablemente el costo computacional, adicional a esto, los tiempos de muestreo pequeños no mejorarían el seguimiento de la referencia ni la calidad de la respuesta del sistema. Por tanto, se escoge en base al tiempo de establecimiento del sistema, de manera que el tiempo de muestreo sea equivalente a 20 intervalos de control y más rápido que el establecido en el control de metanol [5], por lo que se ha asignado un ΔT de 0.2 minutos (0.0033 h). El horizonte de predicción es el intervalo de tiempo futuro dentro del cual se consideran las desviaciones futuras de la salida respecto a la referencia, cuanto mayor sea el N_p más se adelantará el sistema a cambios futuros en la referencia. Por ende, se elige acorde con el tiempo de establecimiento a 20 veces el tiempo muestreo dando un valor de 4. La elección de los parámetros de sintonización se ha llevado a cabo de acuerdo con las recomendaciones en [17].

En contraste con lo anterior se crea el Algoritmo 1 donde se definen los pasos que se deben dar para el controlador MPC. La solución del problema de optimización cuadrática se lleva a cabo por medio de la función *quadprog* de Matlab®.

Algoritmo 1. Controlador MPC para la concentración de oxígeno disuelto.

- 1: Se inicia el proceso, fijando todos los parámetros de sintonización del controlador ($N_p, \Delta T, \mathbf{Q}, \mathbf{R}$).
 - 2: Se fijan las condiciones iniciales del proceso.
 - 3: Se obtiene el valor del estado actual del sistema.
 - 4: Se linealiza el modelo y se discretiza.
 - 5: Se estima el nuevo valor del estado \mathbf{x}_k .
 - 6: Se encuentran las matrices del modelo de predicción ($\mathbf{S}_y, \mathbf{M}_y, \mathbf{M}_b$).
 - 7: Se resuelve el problema de optimización cuadrática, obteniendo el $\Delta \mathbf{u}_k$ óptimo.
 - 8: Se calcula la entrada de la iteración actual $\mathbf{u}_k = \mathbf{u}_{k-1} + \Delta \mathbf{u}_k$ y se envía la señal a la planta.
 - 9: Se vuelve al punto 3 hasta que se termine el proceso.
-

Con el fin de evaluar el desempeño del controlador MPC diseñado, se realiza la simulación en Matlab® como se ve en la Fig. 2.9 teniendo en cuenta las mismas tres consideraciones de la estrategia de control anterior, a partir del código mostrado en el *Anexo C sección C.2* que sigue el Algoritmo 1.

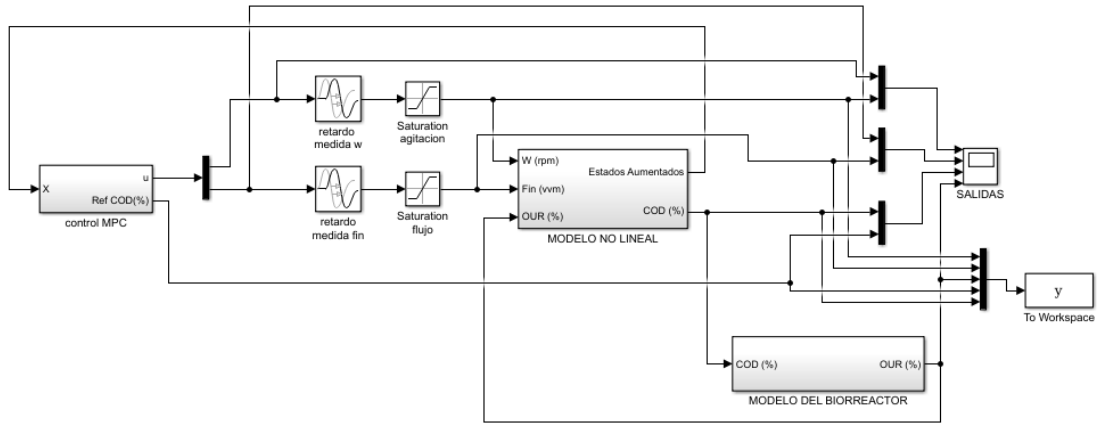


Figura 2.9. Esquema de control para validar el modelo no lineal en simulación.

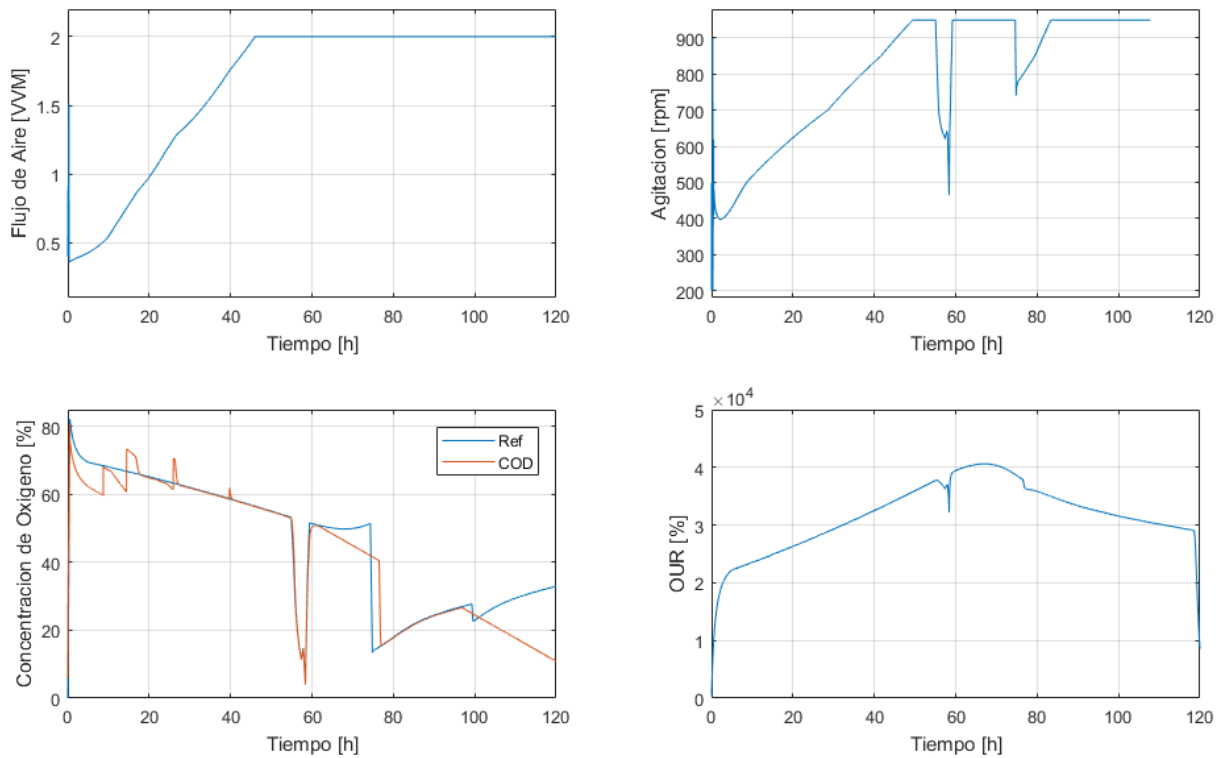


Figura 2.10. Respuesta del controlador MPC.

El resultado se presenta en la Fig. 2.10 donde se observa el comportamiento de la concentración de oxígeno disuelto que tiene un máximo sobre pico porcentual de 15.3 % y un tiempo de establecimiento máximo de 25 minutos, como se analizó en la estrategia de control anterior no es posible lograr un T_s de 5 minutos, ya que la dinámica del sistema es demasiado lenta para omitir la perturbación del consumo en este lapso de

tiempo. Acorde con lo anterior, en las primeras diez horas el controlador no es capaz de alcanzar el punto máximo del COD de referencia, dado que se requiere un F_{in} elevado lo que genera un aumento en el consumo de energía, para lo que no se obtiene un valor óptimo de las entradas. Otro punto crucial es cuando se satura el sistema en las noventa horas donde se pierde por completo el seguimiento de la referencia, haciendo que la biomasa y proteína bajen considerablemente como se muestra en la Fig. 2.11.

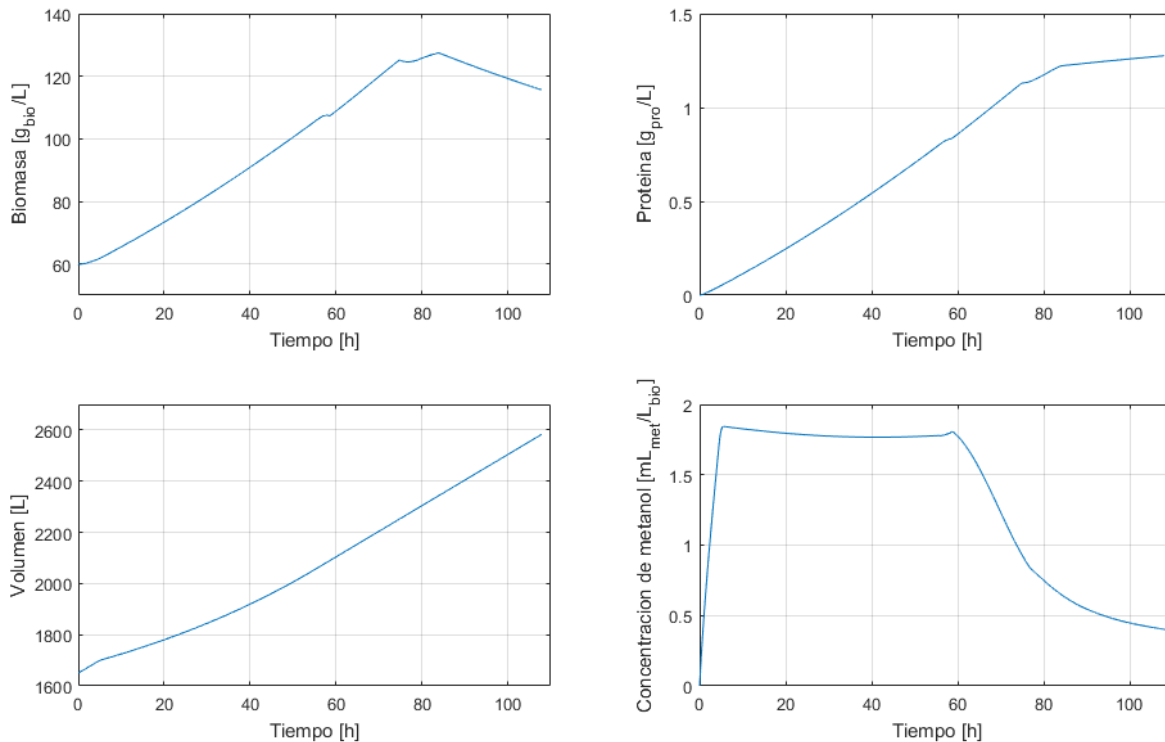


Figura 2.11. Respuesta del crecimiento de biomasa y proteína.

Por otro lado, se analiza que el controlador MPC es correcto para procesos con dinámicas lentas, ya que este tipo de controladores permiten reducir los tiempos muertos entre la actuación y la respuesta del sistema, tomando la decisión en función de la evaluación previa del sistema.

2.3. Comparación y selección de la estrategia de control.

Para realizar el adecuado análisis de las dos estrategias de control se enumeran las ventajas y desventajas de cada una, teniendo en cuenta los siguientes aspectos: estabilidad, costo computacional, implementación en la planta e índices de desempeño, los cuales están comprendidos en el gráfico comparativo de la Fig. 2.12. Dichos aspectos son determinantes en este trabajo para seleccionar la estrategia de control.

Para el caso del controlador de rango medio las ventajas son:

- Al tener dos controladores SISO en el procedimiento de diseño de la estrategia, los controladores se pueden ajustar de manera convencional e implementar más fácil en el software desarrollado en LabView.

- Mejora la estabilidad y eficiencia del proceso tipo MISO.
- Utiliza la dinámica rápida del controlador primario (ω) para regular el proceso a través del controlador secundario (F_{in}) evitando que se sature en los cambios bruscos de la referencia.
- Presenta mejores índices de desempeño que el controlador MPC, logrando cumplir eficientemente el objetivo específico del trabajo.

Y las desventajas son:

- Cuando se llega a la saturación del sistema solo se puede esperar que baje el consumo del microorganismo o se adicione algún agentes que lo haga, pero no por manipulación directa del controlador.
- La interpolación cuenta simplemente con cinco condiciones de operación haciendo que la eficiencia del método no sea tan alta.

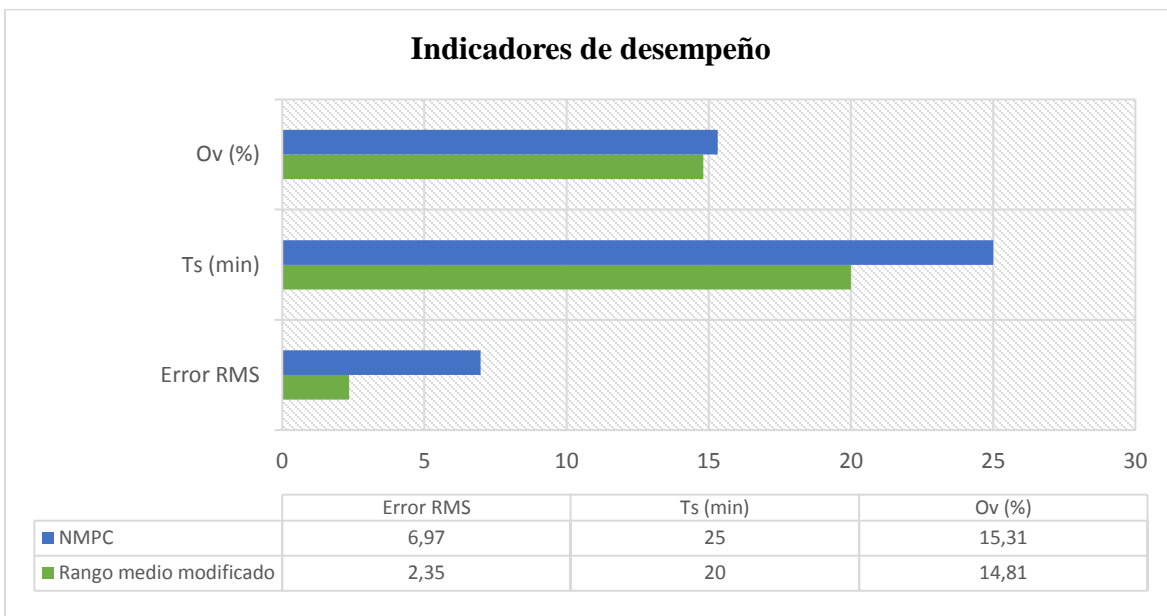


Figura 2.12. Comparación entre las dos estrategias de control.

Para el otro caso de estudio correspondiente al controlador MPC las ventajas son:

- Tiene la capacidad de anticipar acontecimientos futuros y tomar acciones de control consecuente.
- Las señales de control encontradas se ajustan a los rangos definidos en el análisis dinámico garantizando condiciones óptimas.
- Logra mantener la estabilidad del sistema ante la perturbación del sistema.
- A pesar del alto sobre pico porcentual logra mantener un tiempo de establecimiento inferior a la media hora.

Y las desventajas son:

- El inconveniente principal con esta estrategia es que se requiere un modelo del proceso con alta fiabilidad para conseguir un sistema de control mucho más estable.

- El costo computacional es mayor al proporcionado por el controlador de rango medio.
- La implementación de esta estrategia requiere una gran sincronía con el controlador de metanol propuesto en [5], ya que se utiliza el estimador de biomasa para predecir el consumo del microorganismo.

Para concluir, las dos estrategias de control mejoran la estabilidad y trabajan en un rango de operación más amplio que el control de Gain Scheduling diseñado en [3], igualmente, su implementación es más sencilla ya que no se necesitan máquinas de estado ni la sintonización de dieciséis controladores SISO. Por tanto, la estrategia que se seleccionó fue el controlador de rango medio para la implementación en el sistema real, dado que tiene las mayores ventajas en este proceso.

CAPÍTULO 3

Implementación de la estrategia de control.

En este capítulo se explica el esquema de control implementado en el software de LabView® y el protocolo de pruebas que se siguió para comprobar la veracidad del controlador seleccionado en el capítulo dos en la planta real (Biorreactor del IEIM), teniendo en cuenta las demás estructuras del programa.

Para implementar la estrategia de control seleccionada de rango medio, se creó una estructura *While* como se muestra en la Fig. 3 en el host del programa desarrollado previamente en LabView®, donde se encuentran los dos controladores PI y las condiciones iniciales del sistema. Estas aplicaciones se irán realizando hasta que la condición de repetición sea “false” que está dada por el comando de activación del controlador de oxígeno disuelto de la interfaz gráfica. Dentro de este bucle se tiene un *Timer* para que el *While* se repita cada 500 milisegundos, dando espacio a las demás estructuras del programa.

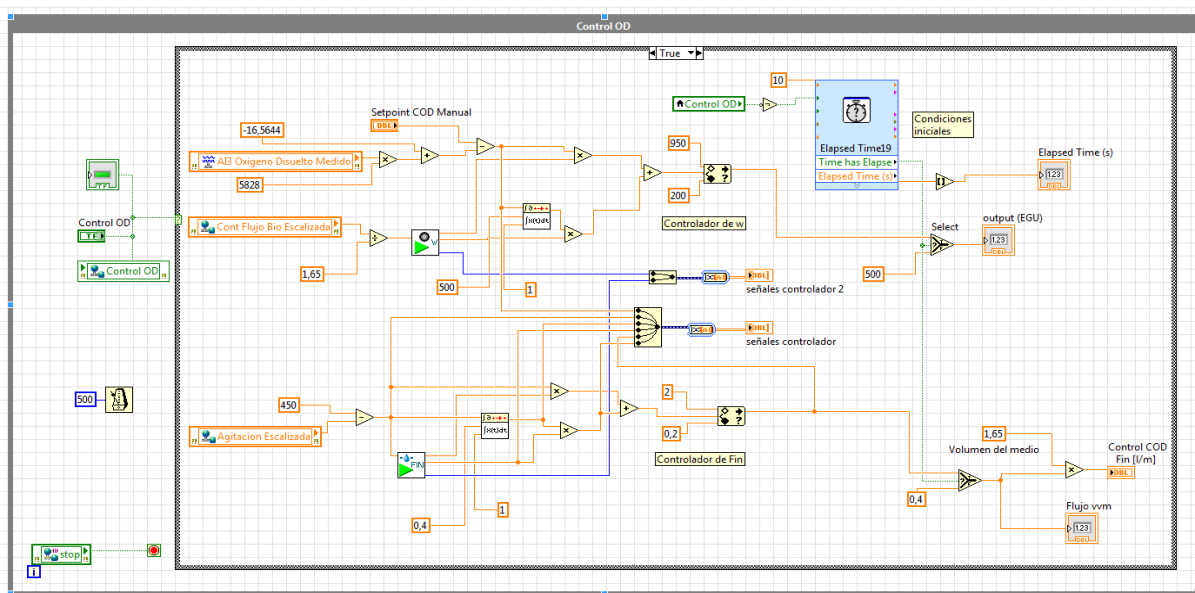


Figura 3. Esquema de control implementado en LabView®.

Los controladores PI se efectuaron de acuerdo a la estructura de la ecuación 3.1, donde se utilizó un bloque de integración predefinido en LabView® para integrar en cada segundo el error de seguimiento de forma numérica. En cuanto a las ganancias k_p y k_i se desarrolló un VI para cada controlador como se observa en las Fig. 3.1 y 3.2, donde se encuentra una estructura tipo *mathScript* con la interpolación del conjunto de controladores como se explicó en el capítulo dos. Cabe aclarar que la sintonización de los controladores PI se realizó en horas, por lo que su implementación en la planta real de la ganancia k_i debe dividirse en 3600 para que la parte integral este en términos de segundos. Adicional a esto, se colocó un limitante en la salida de los controladores por seguridad del sistema.

$$PI = k_p * e(t) + k_i * \int e(t) dt \quad (3.1)$$

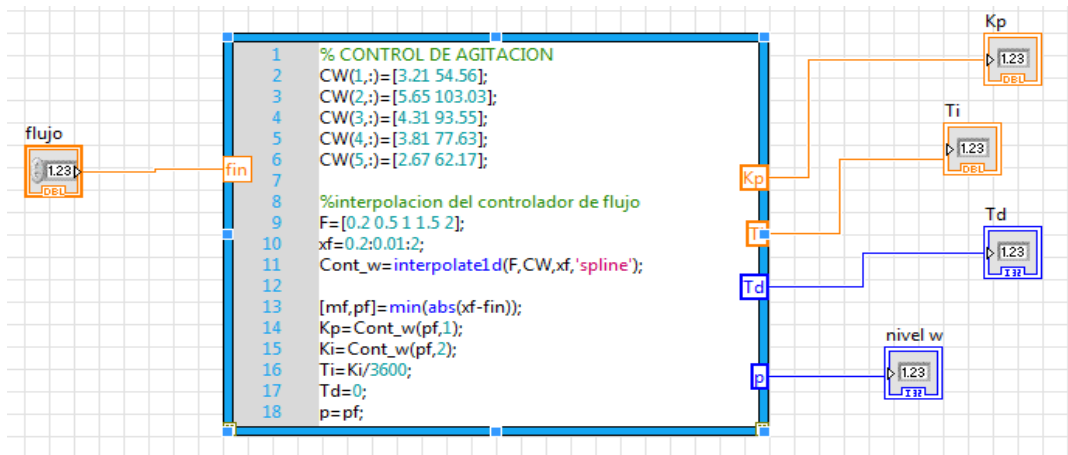


Figura 3.1. Esquema de las ganancias del controlador de agitación (agitación.VI).

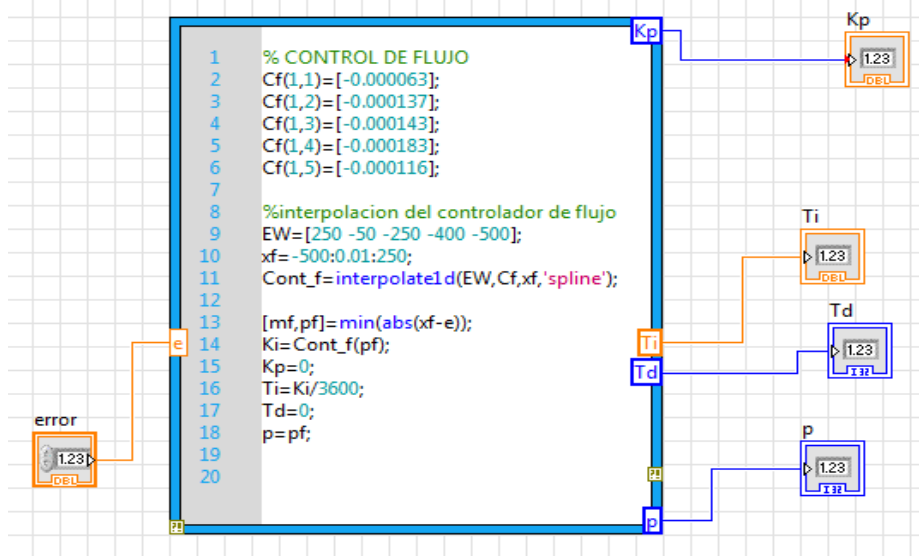


Figura 3.2. Esquema de las ganancias del controlador de flujo entrante de aire (flujo.VI).

Como se mencionó anteriormente, se implementó una aplicación para las condiciones iniciales del sistema con el fin de asegurar un arranque adecuado del controlador de COD, para ello, se utilizó el bloque *Elapsed Time* que especifica cuanto tiempo debe transcurrir para establecer un “True” y dar así comienzo al controlador de rango medio. En este caso se escogió diez segundos, ya que es lo que tarda en actuar la válvula y el motor.

3.1. Protocolo de pruebas

Para validar el funcionamiento del controlador de rango medio diseñado e implementado en el programa de LabView®, se decidió realizar dos pruebas en el biorreactor del IEIM: Una en agua destilada para comprobar el adecuado funcionamiento de los actuadores ante la ley de control y que fuera capaz de superar

perturbaciones (realizadas experimentalmente dado que no hay consumo), y la otra en el cultivo (con los microorganismos) para tener un resultado concreto del funcionamiento de dicho controlador y analizar adecuadamente los índices de desempeño.

La prueba en agua destilada tuvo una duración de 34 minutos, para la cual se colocó un setpoint de 86 % con el fin de comprobar si el controlador es capaz de alcanzarlo y estabilizarse en este valor ante la perturbación de consumo, sin ocasionar un esfuerzo en la válvula de entrada de aire y en el motor de la velocidad de agitación, ya que una de las limitantes del control Gain Scheduling de [3] era que su punto máximo de operación correspondía al 50 %. La perturbación de consumo fue estimada a partir de la biomasa con un valor fijo de $1.8 \text{ ml}_{\text{met}}/L_{\text{bio}}$ para la concentración de metanol, dado que este valor no cambia en este lapso de tiempo en una operación real.

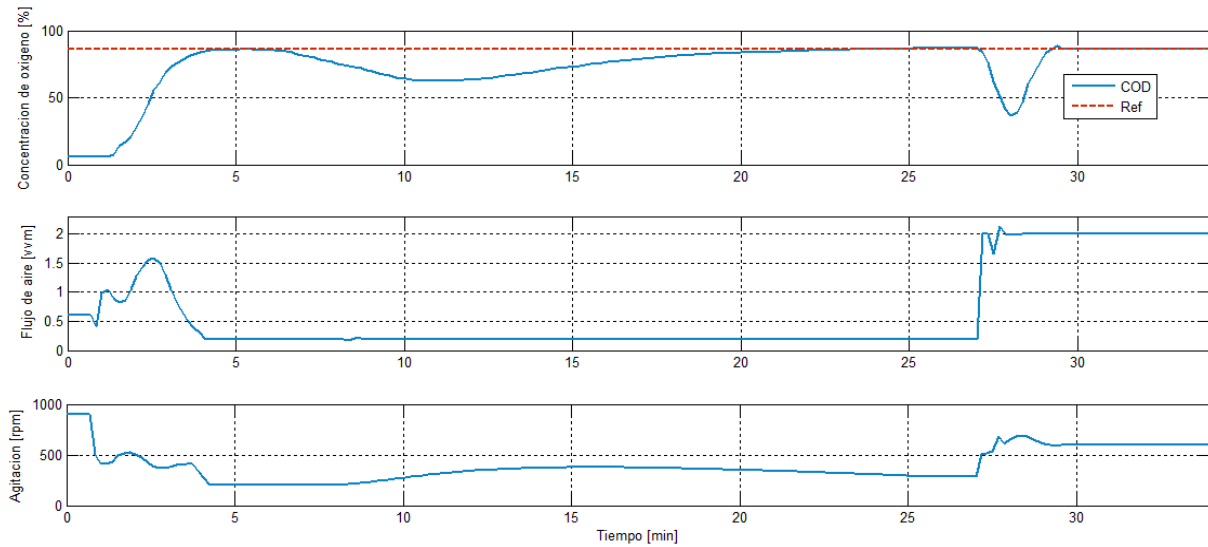


Figura 3.3. Respuesta del sistema en agua destilada.

En la Fig. 3.3 se observa el comportamiento de la concentración de oxígeno disuelto con sus respectivas señales de control donde la velocidad de agitación trata de mantenerse en su valor nominal de 450 rpm, identificando que esta variable no llega a saturarse gracias al controlador PI del flujo entrante de aire que cambia acorde al error de la velocidad de agitación como se muestra en la Fig. 3.4.

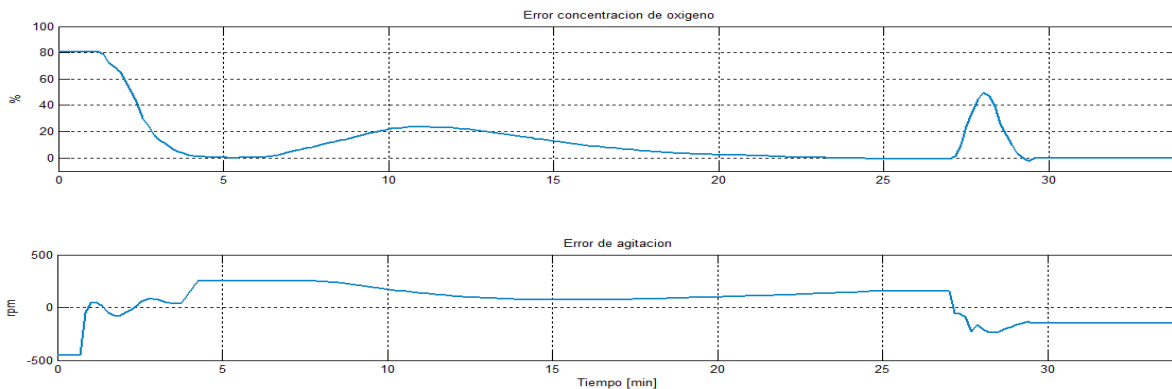


Figura 3.4. Errores del controlador en agua destilada.

Comprobado el funcionamiento de los actuadores a partir de las variables de control, se analiza la estabilidad del sistema donde el controlador responde rápidamente y vuelve al valor de setpoint ante la perturbación de consumo. Por tanto, el rango de operación de la concentración de oxígeno disuelto aumenta aproximadamente un 40 %, haciendo que el controlador de rango medio diseñado sea efectivo.

La segunda prueba correspondiente al cultivo que tuvo una duración de 6 horas cuyo setpoint es la referencia óptima establecida en la Fig. 2 proveniente del controlador MPC diseñado en [5], sin embargo, esta señal se realizó de forma manual dado que se presentó inconvenientes en la ejecución de este controlador. El resultado del controlador de rango medio se muestra en la Fig. 3.5 donde se logra un seguimiento de la referencia con un error en estado estable aproximadamente nulo. Para cuantificar este resultado se realiza la simulación con esta nueva señal de referencia como se muestra en la Fig. 3.6.

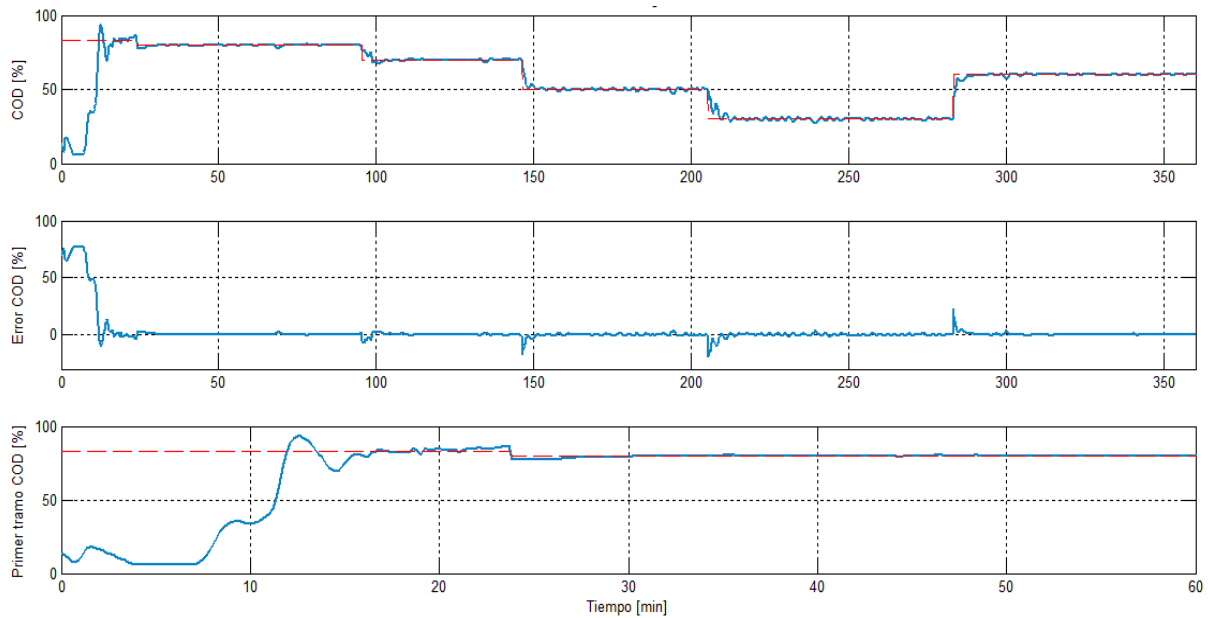


Figura 3.5. Respuesta de la concentración de oxígeno disuelto en el cultivo.

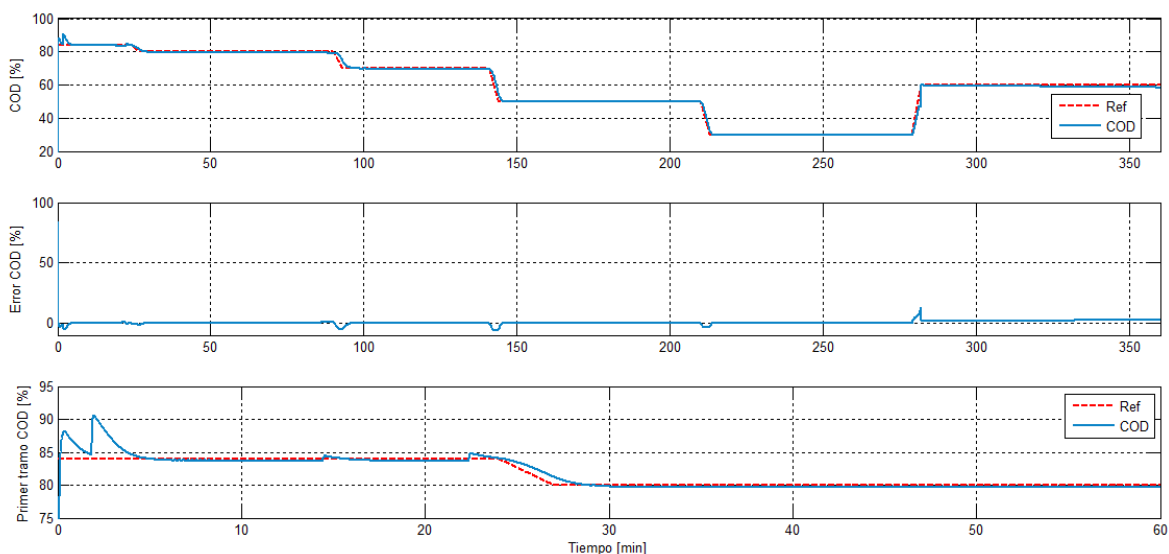


Figura 3.6. Respuesta de la concentración de oxígeno disuelto en simulación.

En la primera hora de cultivo se muestra que el seguimiento no es exacto y alcanza un error significativo, ya que una cantidad elevada de oxígeno en la etapa inicial motiva al microorganismo a consumir una mayor parte, haciendo que el controlador no puede contrarrestar este efecto tan rápido como se contempló en la simulación (cinco minutos), sin embargo, se demostró que una vez pase este efecto el controlador sigue la referencia con una estabilidad aceptable sin afectar la producción de biomasa y proteína.

	Ts (min)	OV (%)	T. retardo (min)	Error RMS (%)
Cultivo	13	12	0.25	2.02
Simulación	17	13.7	0.3	2.2

Tabla 3.1. Índices de desempeño del controlado en el cultivo.

Los índices de desempeño se muestran en la Tabla 3.1 los cuales son menores a lo estipulado en la simulación como se expone en la Fig. 3.7, logrando que el controlador diseñado cumpliera con la mayoría de las restricciones. Una de las posibles razones de esto, se debe a la aproximación del consumo (OUR) realizada en simulación, ya que no se tuvieron en cuenta ciertos factores externos que intervienen en esta variable. Hay que mencionar que el tiempo de establecimiento no llegó a ser menor a los cinco minutos por lo que se explicó en el capítulo dos, pero si disminuyó considerablemente concluyendo que el controlador fue efectivo en el cultivo.

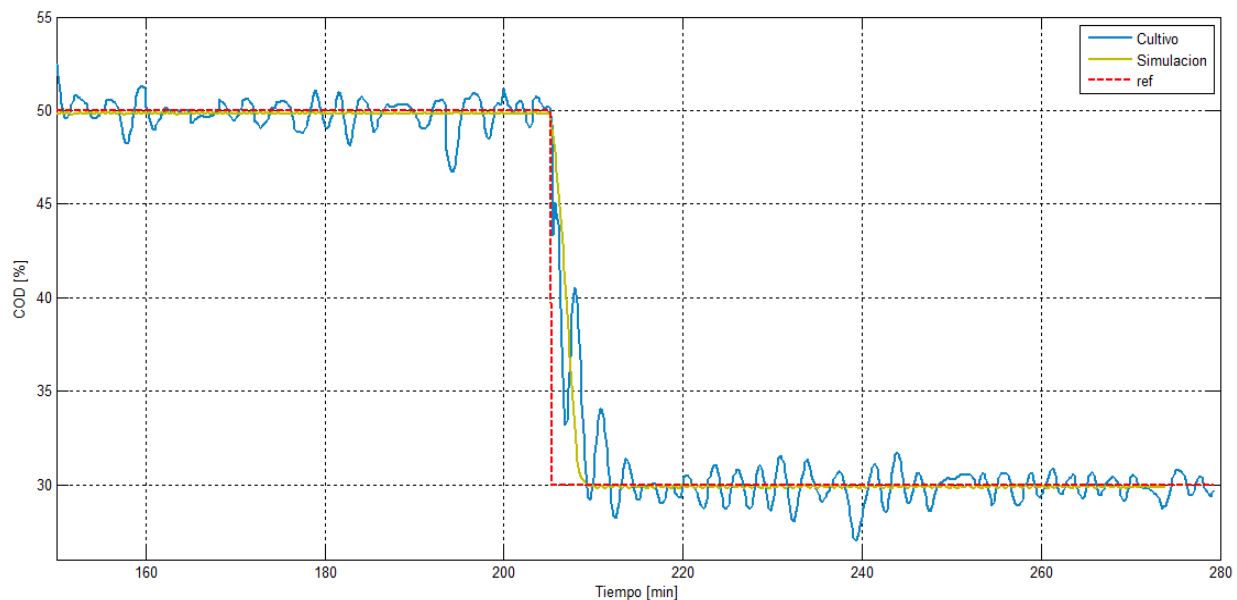


Figura 3.7. Respuesta de la concentración de oxígeno disuelto en simulación.

Por otra parte, el flujo entrante de aire sube rápidamente a valores cercanos al punto de saturación (2 vvm) siendo este inferior a lo contemplado en simulación como se observa en la Fig. 3.9, donde se concluye que la estimación del consumo de oxígeno es menor. Razón por la cual, en simulación el controlador de velocidad de agitación genera un mayor esfuerzo haciendo que ω oscile en su valor nominal y alcance su punto de saturación (950 rpm) a los 280 minutos, sin embargo, en el cultivo se consigue que el controlador primario de velocidad de agitación no se sature y opere cerca de su valor nominal como se muestra en la Fig. 3.8.

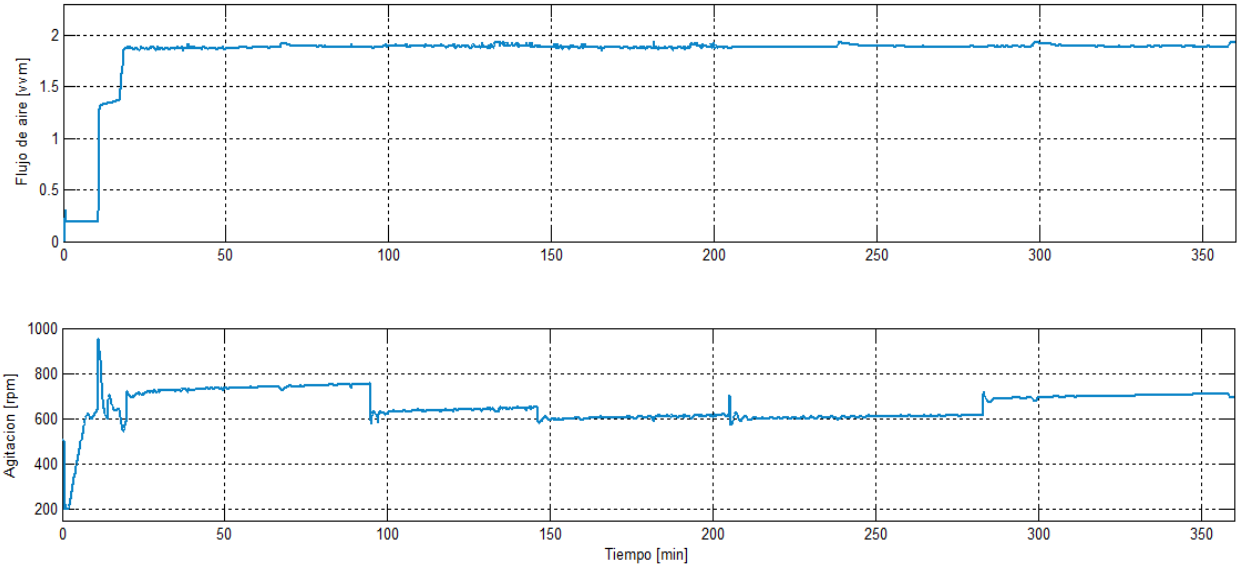


Figura 3.8. Variables de control en el cultivo.

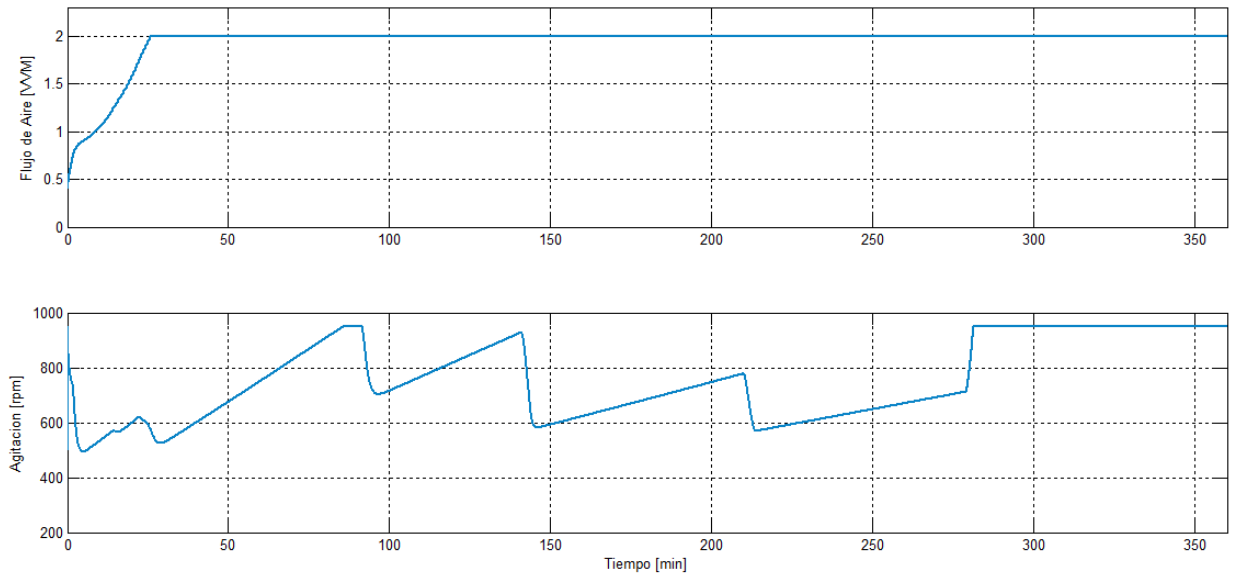


Figura 3.9. Variables de control en simulación.

Conclusiones.

El objetivo de este trabajo fue desarrollar una estrategia de control para la concentración de oxígeno disuelto en un biorreactor que fuera capaz de manipular dos variables de control, flujo entrante de aire y velocidad de agitación, con el fin de que el sistema siguiera una señal de referencia con la mejor estabilidad posible, mejorando así el controlador Gain Scheduling diseñado en [3].

Por lo cual, se implementó una nueva sonda de oxígeno SE 740 de knick que da una respuesta más rápida (aproximadamente de 20 segundos) y certera, logrando que la señal medida de la concentración de oxígeno disuelto ingresada en la estrategia de control en tiempo real sea más estable que con la sonda anterior. Para escoger dicha estrategia de control se halló el modelo determinístico del proceso de transferencia de oxígeno a partir de los datos experimentales generados en el biorreactor del IEIM con la nueva sonda, donde se obtuvo un modelo con un índice FIT superior al 90 % aproximándose al sistema real.

Tras analizar el proceso de transferencia de oxígeno y tener en cuenta que el sistema a controlar es MISO (múltiples entradas única salida), y que requiere de un proceso de linealización alrededor de diferentes puntos de operación para tener un modelo lineal se consideró relevante la utilización de un control avanzado, ya que permite tener una menor variabilidad y mantener las variables de control en las regiones de operación establecidas por las limitaciones físicas del biorreactor. Razón por la cual, se eligió el controlador de rango medio con una modificación de dependencia y el controlador MPC.

A partir de los resultados en simulación de los dos controladores se puede concluir que el diseño planteado tiene varios aspectos sobresalientes, en el caso del control de rango medio se obtuvo un sobre pico porcentual de 14.81 %, un error rms de 2.35 y un tiempo de establecimiento de 20 minutos, el cual no cumplió con lo deseado de 5 minutos pero se consideró aceptable, dado que no fue posible conseguir un mejor tiempo de establecimiento que mantuviera la estabilidad y omitiera la perturbación de consumo. Igualmente, se demostró que al seguir la señal de referencia que optimiza la producción de proteína de [4] con estos índices de desempeño se logra maximizar este parámetro que es el objetivo final del proyecto de investigación de instituto y del CEPIT. Para el otro caso de estudio correspondiente al controlador MPC se obtuvo respuestas muy similares, sin embargo, presentó inconvenientes con los cambios en la señal de referencia producidos a las 60 horas de producción, haciendo que la biomasa y proteína bajen considerablemente de su punto máximo.

Al analizar estos resultados se concluyó que la mejor estrategia es el controlador de rango medio, ya que satisface la mayor cantidad de requerimientos establecidos en los objetivos de este trabajo. Al implementar dicha estrategia en LabView® se hizo de manera sencilla y funcional dándole una ventaja adicional.

Para validar el comportamiento de este controlador se realizó dos pruebas una en agua destilada para verificar el adecuado funcionamiento de los actuadores ante la ley de control, la cual fue satisfactoria identificando que el esquema de control implementado mantiene la estabilidad del sistema ante la perturbación de consumo (estimada). La segunda prueba fue con el microorganismo *Pichia pastoris* en cultivo donde se logró el adecuado seguimiento de la señal de referencia con el mínimo error en estado estable, asimismo, se obtuvo un sobre pico porcentual de 12 %, un error rms de 2.02 y un tiempo de establecimiento de 13 minutos, los cuales son menores a lo estipulado en la simulación.

A partir de lo mencionado anteriormente, se puede concluir que el controlador de rango medio diseñado está en la capacidad de manejar por completo los rangos de operación de las variables de control, así como de regular la concentración de oxígeno disuelto desde el 10 % hasta el 86 % mejorando el controlador Gain Scheduling.

Por último, se proponen trabajos futuros como la implementación de sensores virtuales para la biomasa y el consumo (OUR) que darían una mejor aproximación en el modelo determinístico, otro sería mejorar el optimizador del control MPC para poder implementarlo en el biorreactor y validar realmente cuál de los dos controladores es mejor en un cultivo.

Bibliografía.

- [1] O. Johnsson, D. Sahlin, J. Linde, G. Lidén y T. Hägglund, «A mid-ranging control strategy for non-stationary processes and its application to dissolved oxygen control in a bioprocess,» *ELSEVIER, Control Engineering Practice*, 2015.
- [2] M. Jamilis, «Modelización, monitoreo y control en procesos para producción de bioplásticos,» UNiversidad Nacional de la Plata, La Plata, Argentina, 2016.
- [3] F. Sánchez y H. Arévalo, «Sistema de control multivariado para la concentración de oxígeno disuelto en un biorreactor,» *Pontificia Universidad Javeriana*, 2014.
- [4] D. Martínez, «Optimización de proteínas recombinantes en *Pichia pastoris* basada en un modelo in silico,» *Pontificia Universidad Javeriana*, Bogotá, Colombia, 2014.
- [5] M. Díaz, «Controlador MPC en línea para la regulación de metanol y oxígeno disuelto en un biorreactor,» *Pontificia Universidad Javeriana*, Bogotá, Colombia, 2016.
- [6] C. Smith y A. Corripio, *Principles and Practice of Automatic Process*, New York: Wiley.: 2nd Edition, 1997.
- [7] A. Lopez, H. Piquet, D. Patino, R. Diez y X. Bonnin, «Parameters identification,» *IEEE Trans. Plasma Sci*, vol. 41, n° 8, p. 2335–2342, 2013.
- [8] A. Ertunc, «Self-tuning control of dissolved oxygen concentration in a batch bioreactor,» *Food and Bioproducts Processing*, 2009.
- [9] Universidad de los Andes, «uniandes,» 2015. [En línea]. Available: <http://www.prof.uniandes.edu.co/~gprieto/classes/compufis/interpolacion.pdf>. [Último acceso: 3 Mayo 2018].
- [10] R. Erazo y J. Cárdenas, «Determinación experimental del coeficiente de transferencia de oxígeno en un biorreactor batch,» *Springer. Bioprocess Biosyst Eng.*, vol. 4, n° 2, pp. 22-27, 2001.
- [11] D. Tejerina, R. Martí, D. Navia y C. d. Prada, «Programación de controlador predictivo en ECOSIMPRO e implementación en la planta de distribución de oxígeno,» *Universidad Técnica Federico Santa María*, Santiago, Chile, 2015.
- [12] C. Gutierrez, «Diseño y simulación de control predictivo para suspensión Macpherson activa,» *Pontificia Universidad Javeriana*, Bogotá, 2014.

- [13] I. Guerra, «Multivariable predictive control with instantaneous linearization and input targets,» *Revista Colombiana de Tecnologías de Avanzada*, vol. 2, n° 20, pp. 72-79, 2012.
- [14] J. Lofberg, «Minimax approaches to robust model predictive control,» Linköping University, 2003.
- [15] «Linear Parameter-Varying Modeling and Control Synthesis Methods,» [En línea]. Available: [file:///C:/Users/estudiante/Downloads/9781447150398-c2%20\(4\).pdf](file:///C:/Users/estudiante/Downloads/9781447150398-c2%20(4).pdf). [Último acceso: 3 Junio 2018].
- [16] L. Ramos, «Sistemas digitales de control en tiempo discreto,» 2007.
- [17] S. Serrano, «Control predictivo basado en modelos para un robot móvil,» Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, 2016.
- [18] G. Rodríguez, «Modelo para la corrección del error asociado a las mediciones de oxígeno disuelto con sensores ópticos durante la determinación del KLa en agua limpia,» Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, 2015.