

# Open-Loop Dynamic Optimization for Nonlinear Multi-Input Systems. Application to Recombinant Protein Production

María N. Pantano, María C. Fernández, Francisco G. Rossomando y Gustavo J. E. Scaglia

**Abstract**— This paper proposes a novel strategy for dynamic open-loop optimization of multivariable nonlinear systems. The methodology is based on the Fourier series and orthonormal polynomials for the control vector parameterization in a sequential direct solution approach. The advantages of this technique are that a few number of parameters is required for optimization and a smooth control profile is obtained. The proposed strategy is evaluated in the case study of recombinant protein production, that is a nonlinear system with two control actions, the substrate and inhibitor feed flow rate. The algorithms are tested through simulations and the results are compared with those published in the bibliography.

**Index Terms**— Bioreactors, Nonlinear system, Fourier series, Trajectory optimization.

## I. INTRODUCCIÓN

Debido a la rápida evolución de la industria química y biotecnológica, durante los últimos años muchos esfuerzos se han orientado a la optimización y control de procesos continuos, semicontinuos y discontinuos con el fin de minimizar sus costos de producción y aumentar el rendimiento y la productividad [3]. Especialmente, los sistemas batch (discontinuos) y fed-batch (semicontinuos) son en la actualidad objeto de estudio ya que ofrecen características particulares a los procesos, permitiendo optimizar la calidad del producto, los costos de operación y evitando la formación de subproductos no deseados. La optimización y control de estos procesos es un gran desafío desde los años 80s [4] y sigue siendo una temática abierta para la investigación en la actualidad.

Los procesos fed-batch, en general, están caracterizados por modelos no lineales multivariables y son dependientes del tiempo. En éstos, tanto la sobrealimentación como la alimentación insuficiente son perjudiciales para la formación

del producto, por lo tanto, el desarrollo de una estrategia de alimentación adecuada es fundamental, más aún si se trata de bioprocesos [5, 6]. Los bioprocesos, además cuentan con restricciones adicionales relacionadas con la naturaleza de los mismos. Es decir, el entorno de los microorganismos involucrados en dichos procesos es muy delicado, y cualquier cambio brusco en las condiciones de trabajo puede provocar estrés o muerte celular, disminuyendo la productividad.

Una gran variedad de metodologías han sido estudiadas y aplicadas para dar solución a los problemas de control óptimo (OCPs, por sus siglas en inglés). En términos generales, éstas técnicas se pueden clasificar en dos grandes grupos: uno basado en el Principio del Máximo de Pontryagin (PMP) obteniendo una solución analítica, y otro basado en métodos numéricos [7, 8]. Generalmente, estas metodologías se llevan a cabo fuera de línea, ya que no siempre es posible medir las variables del proceso.

La solución analítica consiste en dividir el problema de control óptimo en uno o varios intervalos de tiempo. Luego, para cada intervalo se obtienen las expresiones analíticas para las variables de entrada (continuas y diferenciables entre cada intervalo), las cuales derivan de las condiciones necesarias de optimalidad basadas en el Principio del Máximo de Pontryagin. Una explicación más detallada puede encontrarse en [9]. Como alternativa a la solución analítica, el OCP original se puede resolver mediante métodos numéricos. Varios métodos numéricos se han propuesto en la literatura para resolver OCP y generalmente se clasifican en tres grandes categorías: programación dinámica, enfoques directos y enfoques indirectos [10]. Debido a la capacidad que tienen para manejar sistemas complejos y a gran escala, los métodos directos son cada vez más considerados en diferentes disciplinas industriales [11-13]. Si bien existen varias metodologías directas para la optimización dinámica basada en métodos numéricos, independientemente de la técnica que se utilice, se necesita una estrategia para la parametrización de la acción de control (CVP, por sus siglas en inglés). Ésta es una de las desventajas que se le atribuyen a estos métodos, ya que la exactitud de la solución depende en gran medida de la parametrización seleccionada [9]. Por lo tanto, se requiere de estrategias cada vez más eficientes para CVP.

Cuando se elige la metodología directa secuencial, es decir, solo se parametriza el vector de control (variable de entrada), se debe elegir una estrategia para CVP. Uno de los métodos más empleados es el que implica funciones polinomiales por partes

Este trabajo fue financiado en parte por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y el Instituto de Ingeniería Química (IIQ) de la Universidad Nacional de San Juan.

N. Pantano, Instituto de Ingeniería Química, Universidad Nacional de San Juan (UNSJ), CONICET, Av. Lib. San Martín Oeste 1109, San Juan J5400ARL, Argentina. (e-mail: npantano@unsj.edu.ar).

C. Fernández, Instituto de Ingeniería Química, Universidad Nacional de San Juan (UNSJ), CONICET, Av. Lib. San Martín Oeste 1109, San Juan J5400ARL, Argentina. (e-mail: mcfernandez@unsj.edu.ar).

F. Rossomando, Instituto de Automática, Universidad Nacional de San Juan (UNSJ), CONICET, Av. Lib. San Martín Oeste 1109, San Juan J5400ARL, Argentina. (e-mail: frosoma@inaut.unsj.edu.ar).

G. Scaglia, Instituto de Ingeniería Química, Universidad Nacional de San Juan (UNSJ), CONICET, Av. Lib. San Martín Oeste 1109, San Juan J5400ARL, Argentina. (e-mail: gscaglia@unsj.edu.ar).

(comúnmente llamado *piece-wise* polinomials) [14, 15], donde el vector de control se divide en un número finito de sub-intervalos, en los que cada perfil es descrito por una expresión polinomial de orden  $m$ . De esta manera, las variables de decisión del problema de optimización son: los parámetros  $m+1$  que son los coeficientes de cada polinomio para cada sub-intervalo de tiempo, además del número y la longitud de los sub-intervalos y el orden de los polinomios. Para mayor detalle sobre este procedimiento ver [16]. Las desventajas principales de la parametrización por piezas son: la gran cantidad de parámetros para optimizar y la falta de suavidad y continuidad del perfil óptimo resultante, especialmente cuando se usan polinomios de bajo orden y cuando se trata de más de una acción de control.

Otra metodología de CVP está basada en los procedimientos adaptativos. Binder et al. [17], Schlegel et al. [18] y Assassa and Marquardt [19] innovaron en la aplicación de 'wavelets', que permiten obtener una descomposición detallada de las variables discretizadas ajustando automáticamente el tamaño de los elementos discretos al perfil de control. Por otra parte, en los trabajos de Liu et al. [20] y Xiao et al. [21] se propuso un enfoque de CVP basado en refinamiento adaptativo no uniforme, donde el análisis de la pendiente se aplica para refinar o hacer más gruesa la cuadrícula de tiempo, para obtener así un nivel de discretización adecuado con un pequeño número de intervalos de control. Recientemente, de Sousa Santos et al. [22] presentaron un enfoque que no requiere conocimientos previos de la estructura de conmutación del perfil de control y no exige la implementación de las condiciones de optimalidad necesarias, ya que se resuelve numéricamente. Es importante recalcar que, una vez llevada a cabo la optimización fuera de línea se debe diseñar sistemas adecuados de control de seguimiento de perfiles óptimos, tales como control predictivo basado en modelo [23, 24], control basado en álgebra lineal [25-32], control adaptativo [33], entre otros.

Las metodologías de optimización dinámica mencionadas son ampliamente utilizadas y son eficientes cuando se trata de discretización del vector de control. Sin embargo, tienen una desventaja común para la implementación directa en los procesos industriales, especialmente en bioprocesos: los perfiles de operación óptimos obtenidos, a menudo no son uniformes. Esto quiere decir que, de un instante de tiempo a otro, puede haber una variación brusca en la acción de control. Estas variaciones son prácticamente imposibles de implementar en un proceso real, más cuando las acciones de control son por ejemplo: Temperatura, pH, concentración, etc. Desde el punto de vista de los bioprocesos, las variaciones abruptas en la acción de control (alimentación de sustrato, perfil de pH, etc.) pueden llevar a un ambiente inadecuado para los microorganismos, causando un estrés celular que puede afectar seriamente la producción. Otro inconveniente que presentan las técnicas de CVP mencionadas es que se requiere una gran cantidad de parámetros para la optimización. La sobre-parametrización a veces puede causar una falta de precisión que afecta seriamente la calidad del resultado de optimización [19].

De acuerdo a lo expuesto anteriormente, hay dos razones principales para desarrollar una metodología alternativa para

CVP en procesos no lineales multivariables, como son los sistemas batch y fed-batch: por un lado, se necesita que los perfiles óptimos sean continuos y diferenciables, y por otro, minimizar la cantidad de parámetros a optimizar, especialmente cuando se debe optimizar más de un perfil de entrada.

Uno de los procesos fed-batch que ha sido estudiado y documentado en la literatura desde hace décadas es la producción de proteína recombinante, más conocido como el reactor de Lee y Ramírez. Lee y Ramírez [34] desarrollaron un modelo matemático que describe la dinámica del proceso de producción de proteína recombinante. Luego, usaron dicho modelo para obtener una política de control óptima para maximizar la producción de proteínas con una estrategia de alimentación de nutrientes e inductores [35]. Tholudur y Ramírez [36] optimizaron el proceso usando redes neuronales. Por otra parte, Carrasco y Banga [16], emplearon algoritmos adaptativos estocásticos para obtener mejores resultados. Teniendo en cuenta que el índice de rendimiento mostraba una sensibilidad muy baja con respecto a las acciones de control, Tholudur y Ramírez [1] construyeron un modelo de parámetros modificado para aumentar la sensibilidad a las acciones de control. En Balsa-Canto et al. [2] se utilizó la misma función de parámetros para llevar a cabo un control óptimo. Un diseño de control óptimo basado en algoritmos genéticos se presentó en [37] para optimizar el mismo sistema considerando también múltiples variables de control.

El objetivo de este trabajo es encontrar el perfil óptimo para la alimentación de sustrato e inhibidor del proceso de producción de proteínas recombinantes tal que optimice la productividad del mismo, con la particularidad que dichos perfiles sean continuos y diferenciables en todo el intervalo de tiempo, además se pretende emplear una mínima cantidad de parámetros. Para lograr dicho objetivo, se pretende desarrollar una estrategia de optimización dinámica basada en los métodos directos secuenciales. La metodología propuesta para la parametrización de las dos acciones de control consiste en aproximar los vectores de control mediante polinomios. Para manejar la sobre-parametrización y las restricciones de las variables de control, se propone un desarrollo en serie de Fourier de dichos polinomios. La ventaja de emplear Fourier es que, aprovechando las características propias de la serie, se asegura que desarrollando solamente los primeros términos, se obtiene una señal suave y continua, y además se emplean pocos parámetros. Entonces, si es posible obtener los parámetros óptimos de Fourier, de modo que se encuentren los mejores polinomios que parametricen las dos acciones de control, se resuelve el OCP. Por lo tanto, la contribución de este trabajo es el diseño de una novedosa estrategia de optimización dinámica en lazo abierto para sistemas no lineales, cuyas principales ventajas respecto a las técnicas convencionales son:

- Se requiere de pocos parámetros para la optimización. Incluso en sistemas con múltiples entradas.
- Se obtienen acciones de control suaves y continuas.
- No requiere de conocimientos avanzados en matemática.
- Es muy versátil, con gran potencial de aplicación a sistemas de diferente naturaleza.

La metodología propuesta se evalúa en el proceso de

producción de proteína recombinante presentado en [2] y se comparan los resultados. Las simulaciones se llevan a cabo en el entorno de Matlab® y Simulink®, donde se programa el algoritmo de optimización por completo.

Este trabajo se organiza en diferentes secciones. En la Sección II se presenta el modelo matemático del proceso en estudio. La Sección III plantea el problema de optimización dinámica para dicho proceso. En la Sección IV se detallan los fundamentos matemáticos de la estrategia propuesta. La estrategia basada en Fourier se aplica al caso de estudio en la sección V. En la Sección VI se muestran y discuten los resultados obtenidos. Finalmente, las conclusiones se presentan en la Sección VII.

## II. CASO DE ESTUDIO: PRODUCCIÓN FED-BATCH DE PROTEÍNA RECOMBINANTE. REACTOR DE LEE-RAMÍREZ

El modelo matemático del caso en estudio se toma de Tholudur y Ramírez [1]. Aunque es simple, puede describir muy bien la dinámica del bioproceso.

El funcionamiento del bioreactor fed-batch, teniendo en cuenta dos variables de control (caudal de alimentación de nutrientes e inductores) se describe con el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\left. \begin{aligned} \dot{x}_1 &= u_1 + u_2 \\ \dot{x}_2 &= x_2 \mu - \frac{u_1 + u_2}{x_1} x_2 \\ \dot{x}_3 &= \frac{u_1 N}{x_1} - \frac{u_1 + u_2}{x_1} x_3 - \frac{\mu}{Y} x_2 \\ \dot{x}_4 &= x_2 R - \frac{u_1 + u_2}{x_1} x_4 \\ \dot{x}_5 &= \frac{u_2 I}{x_1} - \frac{u_1 + u_2}{x_1} x_5 \\ \dot{x}_6 &= -K_1 x_6 \\ \dot{x}_7 &= K_2 (1 - x_7) \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

Las variables de estado son:

- $x_1$  [L]: volumen del bioreactor,
- $x_2$  [g/L]: densidad de células,
- $x_3$  [g/L]: concentración de nutrientes,
- $x_4$  [g/L]: concentración de proteínas,
- $x_5$  [g/L]: concentración del inductor,
- $x_6$  (adimensional): factor de choque del inductor en la tasa de crecimiento celular,
- $x_7$  (adimensional): factor de recuperación del inductor en la tasa de crecimiento celular.

Las variables manipuladas o entradas al sistema son:  $u_1$  [L/h], caudal de alimentación de sustrato y  $u_2$  [L/h], caudal de alimentación de inductor. Los parámetros cinéticos son:

$$\mu = \left( \frac{\mu_{\max} x_3}{K_{CN} + x_3 \left( 1 + \frac{x_3}{K_S} \right)} \right) \left( x_6 + x_7 \frac{K_{CI}}{K_{CI} + x_5} \right)$$

$$R = \left( \frac{f_{\max}^0 x_3}{K_{CN} + x_3 \left( 1 + \frac{x_3}{K_S} \right)} \right) \left( \frac{f_I^0 + x_5}{K_I + x_5} \right) \quad (2)$$

$$K_1 = K_2 = \frac{k_{11} x_5}{K_{IX} + x_5}$$

El conjunto de parámetros del modelo ha sido validado por varias simulaciones y pruebas experimentales desarrolladas por Tholudur y Ramírez [1]. La concentración de nutrientes en la alimentación es  $N$  (g/L),  $I$  (g/L) es la concentración de inductor en la corriente de alimentación,  $Y$  es el coeficiente de rendimiento. Además,  $\mu$  es la velocidad específica de crecimiento y  $R$  es la velocidad de producción de proteínas.

Las condiciones iniciales que se utilizan para las simulaciones se muestran en la Tabla I y los valores de las concentraciones iniciales de sustrato e inductor además de algunos parámetros del modelo se pueden observar en la Tabla II. Para más detalle de parámetros y modelo ver [1].

TABLA I  
CONDICIONES INICIALES PARA LAS VARIABLES DE ESTADO [G/L].

$x_{1,0}$	$x_{2,0}$	$x_{3,0}$	$x_{4,0}$	$x_{5,0}$	$x_{6,0}$	$x_{7,0}$
1.00	0.10	40.0	0.01	0.01	1.00	0.01

TABLA II  
CONCENTRACIONES DE ALIMENTACIÓN Y PARÁMETROS [1].

$N$ [g/L]	100.00	$K_{CN}$ [g/L]	14.350
$I$ [g/L]	4.0000	$K_{IX}$ [g/L]	0.0340
$Y$	0.5100	$f_{\max}^0$ [h <sup>-1</sup> ]	0.2330
$k_{11}$ [h <sup>-1</sup> ]	0.0900	$f_I^0$ [g/L]	0.0005
$\mu_{\max}$ [h <sup>-1</sup> ]	1.0000	$K_I$ [g/L]	0.0220
$K_{CI}$ [g/L]	0.2200	$K_S$ [g/L]	111.50

El tiempo final del proceso es  $t_f = 10h$  y el tiempo de muestreo empleado en las simulaciones es  $t_s = 0,1h$ .

Es importante aclarar que el sistema es positivo y las variables de control no están normalizadas. Además, todas las variables del sistema se pueden medir o calcular, algunas en línea ( $x_1$ ,  $x_3$ ,  $x_5$ ,  $x_6$  y  $x_7$ ) y otras fuera de línea ( $x_2$  y  $x_4$ ).

## III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE CONTROL ÓPTIMO.

El problema de optimización dinámica para la producción fed-batch de proteína recombinante es el siguiente:

Encontrar los perfiles de operación para las dos acciones de control disponibles ( $u_1$  y  $u_2$ ), tal que se maximice la productividad del proceso dada por la siguiente expresión:

$$\max [J_L] = \max [x_4(t_f)x_1(t_f)] \quad (3)$$

sujeto a las restricciones de igualdad dadas por el modelo matemático (1), y las siguientes restricciones de desigualdad:  $0 \leq u_1 \leq I$  y  $0 \leq u_2 \leq I$ . Es importante aclarar, que el planteamiento que se presenta en este trabajo coincide con el propuesto en [2] a fin de poder comparar ambos resultados.

#### IV. ESTRATEGIA BASADA EN FOURIER PARA LA PARAMETRIZACIÓN DE LA ACCIÓN DE CONTROL. FUNDAMENTOS

La hipótesis de esta estrategia que fue diseñada en un principio por Pantano et. al [38], se basa en que existe un perfil óptimo de control y que éste puede ser representado por una función que pertenece al espacio de Hilbert  $L_2 [0; t_f]$ , donde  $t_f$  es un valor finito y conocido, correspondiente al tiempo final de reacción.

Para el espacio de Hilbert, el producto interno entre dos funciones  $x, y \in L_2 [0; t_f]$ , está definido como [39]:

$$\langle x, y \rangle = \int_0^{t_f} x(t)y(t)dt \quad (4)$$

y la norma al cuadrado, queda definida como:

$$\|x\|^2 = \langle x, x \rangle = \int_0^{t_f} x(t)x(t)dt \quad (5)$$

$$\|y\|^2 = \langle y, y \rangle = \int_0^{t_f} y(t)y(t)dt$$

Por lo tanto, por la definición básica de un espacio, la función óptima de control puede ser obtenida a través de una combinación lineal de los elementos de la base perteneciente a  $L_2 [0; t_f]$ . Dos bases que pertenecen a dicho espacio son, por un lado, la base trigonométrica de Fourier:

$$A = \left\{ 1, \cos\left(\frac{2\pi}{t_f}t\right), \sin\left(\frac{2\pi}{t_f}t\right), \cos\left(\frac{4\pi}{t_f}t\right), \sin\left(\frac{4\pi}{t_f}t\right), \dots \right\} \quad (6)$$

y la base polinómica:

$$B = \{p_0, p_1, p_2, p_3, \dots\} \quad (7)$$

donde  $p_i$ , para  $i = \{1, 2, 3, \dots\}$  son polinomios ortogonales obtenidos por un proceso de ortogonalización de Gram-Schmidt de  $B_0 = \{1; t; t_2; t_3, \dots\}$ , cuyos valores son conocidos y dependen del tiempo final, con:

$$\langle p_i, p_j \rangle = \begin{cases} 1 & i = j \\ 0 & i \neq j \end{cases}; \forall i, j \in \{0, 1, 2, \dots\} \quad (8)$$

Entonces, si se asume que el perfil óptimo de control,  $u(t)$ , está caracterizado por una función continua, ésta puede ser aproximada por una combinación lineal de la base polinomial B:

$$\tilde{u}(t) = c_0 p_0 + c_1 p_1 + c_2 p_2 + \dots + c_l p_l \quad (9)$$

donde  $\tilde{u}(t)$  es la aproximación,  $c_i$  son los polinomios constantes y  $l$  es el orden del polinomio. Sin embargo, al intentar aproximar la función con un polinomio, es probable que ocurra una sobre-parametrización (demasiados parámetros para lograr la aproximación), y además, sea difícil manejar las restricciones de la acción de control. Por lo tanto, la clave de la metodología propuesta es hacer un desarrollo en serie de

Fourier para  $\tilde{u}(t)$ , es decir, una combinación lineal de la base de Fourier (6) que aproxime a  $\tilde{u}(t)$ . De esta manera, se aprovechan las características particulares que tiene la serie de Fourier, que son:

- Cualquier función continua por partes se puede aproximar por una combinación lineal de la base de Fourier.
- Cuando la función a aproximar es suave se requieren pocos parámetros, es decir, con los primeros términos de la serie se logra alcanzar más del 85% de la energía de la señal.
- Regulando los parámetros, se puede acotar la señal para manejar las restricciones.

Entonces, empleando Fourier se requiere una mínima cantidad de parámetros, además se puede acotar la señal.

El desarrollo en serie de Fourier para el polinomio  $\tilde{u}(t)$ , se puede expresar como:

$$u(t) \cong d_0 + \sum_{k=1}^m \left[ \underbrace{r_k \cos\left(\frac{2k\pi}{t_f}t\right)}_{w_k} + \underbrace{q_k \sin\left(\frac{2k\pi}{t_f}t\right)}_{v_k} \right] \quad (10)$$

donde,  $d_0, r_k, q_k$  son los coeficientes de Fourier, y  $m$  es el número de términos seno y coseno considerados.

De esta manera, si es posible obtener los parámetros óptimos de Fourier, tal que se encuentre el mejor vector de control  $\tilde{u}(t)$  entonces el OCP está resuelto. Ahora, el problema es encontrar dichos parámetros, por lo tanto, se deberá emplear algún algoritmo de búsqueda y optimización de parámetros, como por ejemplo: algoritmos genéticos, colonia de hormigas, etc. (ver [40, 41]).

Para poder calcular los coeficientes del polinomio (9) a partir de los coeficientes de Fourier, se combinan las ecuaciones (9) y (10), y se despejan los coeficientes  $c_i$ , quedando:

para un polinomio de primer orden,

$$c_0 = \frac{d_0}{p_0}, \quad (11)$$

para uno de Segundo orden,  $l=1$ , se agrega,

$$c_1 = q_1 \frac{\langle v_1, v_1 \rangle}{\langle p_1, v_1 \rangle}, \quad (12)$$

para  $l=2$ , se agrega,

$$c_2 = r_1 \frac{\langle w_1, w_1 \rangle}{\langle p_2, w_1 \rangle} \quad (13)$$

Se puede ver, que los coeficientes del polinomio no son incógnitas, ya que pueden calcularse a partir de los parámetros de Fourier, los cuales son las únicas variables de decisión en este problema de optimización dinámica. Es importante aclarar que el orden del polinomio (9) dependerá de la forma cualitativa de la acción de control, si es una señal suave, con un polinomio de primer o segundo orden se logrará una buena aproximación y serán necesarios de tres a cinco parámetros de Fourier solamente. En cambio, si se trata de una acción de control que presente cambios bruscos, será necesario aumentar el orden del

polinomio y se requerirán de cinco a nueve parámetros de Fourier.

#### V. PARAMETRIZACIÓN BASADA EN FOURIER. REACTOR DE LEE-RAMÍREZ.

El procedimiento para llevar a cabo la parametrización basada en Fourier de las dos acciones de control, caudal de alimentación de sustrato y caudal de alimentación de inhibidor, se puede resumir en los siguientes pasos:

- 1- Elegir el número de términos de Fourier que se tomarán en cuenta para aproximar el polinomio. En este caso, al tratarse de dos señales de control suaves y continuas, con un término seno y coseno ( $m=1$ ) se puede obtener una buena aproximación, por lo tanto, el número de variables de decisión es  $n=3$ , es decir,  $d_0$ ,  $r_1$  y  $q_1$  de acuerdo a (10).
- 2- Mediante un algoritmo de optimización, por ejemplo, algoritmo de colonia de hormigas o algoritmos genéticos, generar una matriz de parámetros de Fourier. Esta matriz  $A_{N \times n}$  está compuesta por  $N$  conjuntos de  $n$  parámetros, llamados "individuos".
- 3- Luego, es necesario realizar el cambio de base para encontrar los polinomios de la base  $B$  (7), teniendo en cuenta que el intervalo de tiempo para el reactor de Lee y Ramírez es  $[0, 10h]$ . Se obtienen así los polinomios ortogonales  $p_0, p_1, p_2, \dots, p_l$  por medio de un proceso de ortogonalización de Gram Schmidt en el intervalo de tiempo  $[0, 10h]$ .
- 4- Se elige un polinomio de segundo grado,  $l=2$  para la aproximación, es decir, se considera que el perfil óptimo para cada una de las acciones de control está bien representado por un polinomio de segundo orden. Entonces:

$$\tilde{u}_1(t) = c_{0,1}p_0 + c_{1,1}p_1 + c_{2,1}p_2 \quad (14)$$

$$\tilde{u}_2(t) = c_{0,2}p_0 + c_{1,2}p_1 + c_{2,2}p_2 \quad (15)$$

donde, los coeficientes  $c_{0,1}$ ,  $c_{1,1}$  y  $c_{2,1}$  son los correspondientes a la aproximación de la primera acción de control, el caudal de alimentación del sustrato. Los coeficientes  $c_{0,2}$ ,  $c_{1,2}$  y  $c_{2,2}$  son los correspondientes a la aproximación de la segunda acción de control, el caudal de alimentación del inhibidor. Dichos coeficientes se calculan empleando los parámetros de Fourier previamente generados, mediante las ecuaciones (11), (12) y (13) respectivamente.

- 5- Una vez calculados  $\tilde{u}_1(t)$  y  $\tilde{u}_2(t)$ , se resuelve el sistema de ecuaciones (1) y se calcula el índice  $J$  (3). Este paso se lleva a cabo para cada polinomio aproximado con los individuos generados en el paso 2.
- 6- Se comparan los diferentes índices obtenidos para cada individuo y se ejecuta un algoritmo de optimización para los parámetros generados en el punto 2, tal que se encuentre el mejor conjunto de parámetros que aproxime las acciones de control y se optimice  $J$ . La metodología de optimización de parámetros que se propone en este trabajo se trata de un algoritmo híbrido que combina el método de Montecarlo con algoritmos genéticos, en el cual, con el

primero se genera una población inicial de individuos, luego se seleccionan los mejores y finalmente se refina ese grupo de individuos seleccionados a través de algoritmos genéticos. Mediante una codificación directa, se llevan a cabo las operaciones típicas del algoritmo, es decir, selección, mutación y cruzamiento. Para mayor detalle de la metodología, ver [41].

- 7- Finalmente, los pasos 5 y 6 se repiten hasta lograr la convergencia del algoritmo. De esta manera, se encuentra el mejor polinomio que representa cada acción de control óptima que maximiza la función objetivo (3).

#### VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se mencionó anteriormente, este caso de estudio tiene la particularidad de presentar dos variables manipuladas. Por lo tanto, se deben parametrizar dos vectores de control. El tiempo final de reacción es  $t_f=10h$ .

Teniendo en cuenta que se emplearon 6 parámetros para la parametrización de la acción de control y que se utilizó la estrategia basada en algoritmos genéticos para la optimización de dichos parámetros, el índice de rendimiento que se obtuvo fue  $J=6.0401g$ , con  $x_4(t_f)=3.1807g/L$  y  $x_1(t_f)=1.8990L$ .

Para evaluar los resultados de la optimización basada en Fourier, se ha llevado a cabo una comparación con trabajos previamente publicados. Se ha realizado una simulación en lazo abierto alimentando el proceso con el perfil óptimo de control que obtuvieron [2], quienes brindaron la información de dichos perfiles para ser empleada en el entorno de Simulink® y Matlab®. En su trabajo, utilizaron las sensibilidades de segundo orden para obtener gradientes exactos y Hessianos para la función objetivo del modelo de proceso dinámico. El valor del índice de rendimiento que obtuvieron fue  $J=5.9911g$ , con  $x_4(t_f)=3.1468g/L$  y  $x_1(t_f)=1.9039L$ . Es válido aclarar, que para la obtención de dichos resultados se emplearon 40 discretizaciones para cada acción de control, es decir, 80 parámetros en total.

En la Fig. 1 se muestran los perfiles óptimos de las dos acciones de control. En línea continua, empleando la técnica basada en Fourier y en línea discontinua, utilizando información de segundo orden para obtener gradientes exactos y Hessianos [2]. Se considera que las señales son similares, presentando mayor suavidad-continuidad aquellas que se obtuvieron empleando Fourier para CVP.

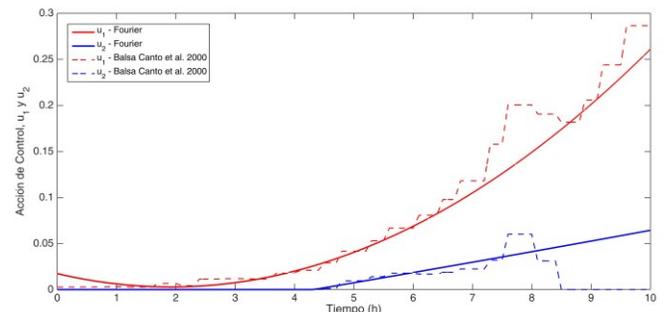


Fig. 1. Perfiles óptimos para las variables manipuladas del proceso de proteína recombinante, reactor de Lee-Ramírez [2].

El perfil óptimo de concentración de proteínas se puede observar en la Fig. 2. Nuevamente, la línea continua

corresponde a la estrategia de Fourier, y la línea discontinua a [2]. Se puede ver un comportamiento similar del sistema en ambos casos.

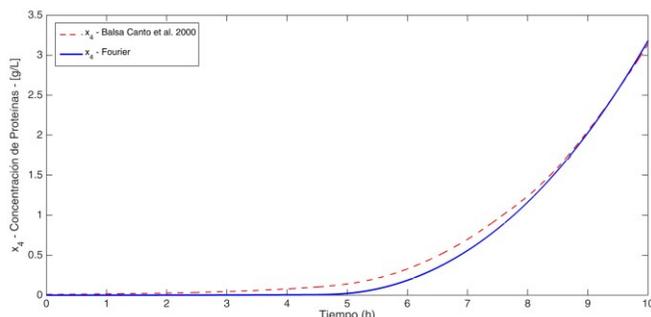


Fig. 2. Perfil óptimo de concentración de proteína, reactor de Lee-Ramírez [2].

Los perfiles para las acciones de control y la concentración de biodiesel obtenidos empleando la estrategia basada en Fourier para la parametrización de la acción de control, son similares a aquellos informados por [2], con la particularidad de requerir solo 6 parámetros frente a 80, para la optimización del proceso.

En conclusión, la estrategia propuesta en este trabajo se puede resumir en los siguientes ítems:

- Existe un perfil óptimo de control que puede ser representado por una señal continua o continua por partes.
- Cualquier función continua o continua por partes pertenece al espacio de Hilbert  $L_2 [0; t_f]$ .
- Dicha función se puede construir a través de una combinación lineal de las bases que pertenecen al espacio.
- Dos bases que pertenecen al espacio de Hilbert  $L_2 [0; t_f]$  son la base de Fourier y la base polinómica.
- El perfil óptimo de control puede ser descrito por un polinomio, el cual a su vez tiene su desarrollo en serie de Fourier.
- Si el perfil a optimizar es suave, por ende, de baja frecuencia, la mayor parte de la energía de la señal estará representada por el desarrollo de los primeros términos de la serie de Fourier.
- Optimizando los parámetros de Fourier se obtiene el polinomio que representa el perfil óptimo de la acción de control.

De esta manera se logra una optimización dinámica que tiene la ventaja de emplear una mínima cantidad de parámetros y además tiene un gran potencial para extender su aplicación a sistemas de diferente naturaleza.

## VII. CONCLUSION

En este trabajo se presenta una estrategia basada en la serie de Fourier para la parametrización de la acción de control del proceso de producción de proteína recombinante, que tiene dos acciones de control disponibles para optimizar el sistema. La metodología se evaluó a través de simulaciones y en comparación con los resultados disponibles en la literatura, la propuesta actual proporciona perfiles óptimos con índices de rendimiento similares, con la ventaja de usar solo seis parámetros en lugar de 80 que se emplearon en el trabajo previo. Además, se obtuvieron dos perfiles de control suaves y continuos, que son directamente aplicables a un proceso real y

muy propicios para bioprocesos, evitando estrés celular. Se considera que la metodología propuesta representa una alternativa prometedora para la solución de problemas de control óptimo, especialmente cuando se debe optimizar más de una acción de control.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET) por financiar este proyecto, y al Instituto de Ingeniería Química (IIQ) de la Universidad Nacional de San Juan (UNSJ) por su continua colaboración.

## REFERENCIAS

- [1] A. Tholudur and W. F. Ramirez, "Obtaining smoother singular arc policies using a modified iterative dynamic programming algorithm," *International Journal of Control*, vol. 68, pp. 1115-1128, 1997.
- [2] E. Balsa-Canto, J. R. Banga, A. A. Alonso, and V. S. Vassiliadis, "Efficient optimal control of bioprocesses using second-order information," *Industrial and Engineering Chemistry Research*, vol. 39, pp. 4287-4295, 2000.
- [3] M. S. Croughan, K. B. Konstantinov, and C. Cooney, "The future of industrial bioprocessing: Batch or continuous?," *Biotechnology and bioengineering*, vol. 112, pp. 648-651, 2015.
- [4] H. S. Shin and H. C. Lim, "Maximization of metabolite in fed-batch cultures: Sufficient conditions for singular arc and optimal feed rate profiles," *Biochemical Engineering Journal*, vol. 37, pp. 62-74, 2007.
- [5] J. Lee, S. Y. Lee, S. Park, and A. P. J. Middelberg, "Control of fed-batch fermentations," *Biotechnology Advances*, vol. 17, pp. 29-48, 1999.
- [6] S. Rómoli, G. J. E. Scaglia, M. E. Serrano, S. A. Godoy, O. A. Ortiz, and J. R. Vega, "Control of a Fed-Batch Fermenter Based on a Linear Algebra Strategy," *Latin America Transactions, IEEE (Revista IEEE America Latina)*, vol. 12, pp. 1206-1213, 2014.
- [7] K. Y. Rani and V. R. Rao, "Control of fermenters—a review," *Bioprocess Engineering*, vol. 21, pp. 77-88, 1999.
- [8] A. S. Soni and R. S. Parker, "Closed-loop control of fed-batch bioreactors: A shrinking-horizon approach," *Industrial & engineering chemistry research*, vol. 43, pp. 3381-3393, 2004.
- [9] B. Srinivasan, S. Palanki, and D. Bonvin, "Dynamic optimization of batch processes: I. Characterization of the nominal solution," *Computers & Chemical Engineering*, vol. 27, pp. 1-26, 2003.
- [10] P. Drag, K. Styczeń, M. Kwiatkowska, and A. Szczurek, "A review on the direct and indirect methods for solving optimal control problems with differential-algebraic constraints," in *Recent Advances in Computational Optimization*, ed: Springer, 2016, pp. 91-105.
- [11] M. Bartl, P. Li, and L. T. Biegler, "Improvement of state profile accuracy in nonlinear dynamic optimization with the quasi-sequential approach," *AIChE Journal*, vol. 57, pp. 2185-2197, 2011.
- [12] L. T. Biegler, "An overview of simultaneous strategies for dynamic optimization," *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, vol. 46, pp. 1043-1053, 2007.
- [13] M. Rocha, R. Mendes, O. Rocha, I. Rocha, and E. C. Ferreira, "Optimization of fed-batch fermentation processes with bio-inspired algorithms," *Expert Systems with Applications*, vol. 41, pp. 2186-2195, 2014.
- [14] J. A. Jaleel, A. Benny, and D. K. Daniel, "Adaptive and neural pH neutralization for strong acid-strong base system," in *Global Trends in Intelligent Computing Research and Development*, ed: IGI Global, 2014, pp. 496-515.
- [15] V. S. Vassiliadis, R. W. Sargent, and C. C. Pantelides, "Solution of a class of multistage dynamic optimization problems. 1. Problems without path constraints," *Industrial & Engineering Chemistry Research*, vol. 33, pp. 2111-2122, 1994.
- [16] E. F. Carrasco and J. R. Banga, "Dynamic optimization of batch reactors using adaptive stochastic algorithms," *Industrial & engineering chemistry research*, vol. 36, pp. 2252-2261, 1997.
- [17] T. Binder, L. Blank, H. G. Bock, R. Bulirsch, W. Dahmen, M. Diehl, et al., "Introduction to model based optimization of chemical processes on moving horizons," in *Online optimization of large scale systems*, ed: Springer, 2001, pp. 295-339.

- [18] M. Schlegel, K. Stockmann, T. Binder, and W. Marquardt, "Dynamic optimization using adaptive control vector parameterization," *Computers & Chemical Engineering*, vol. 29, pp. 1731-1751, 2005.
- [19] F. Assassa and W. Marquardt, "Dynamic optimization using adaptive direct multiple shooting," *Computers & Chemical Engineering*, vol. 60, pp. 242-259, 2014.
- [20] P. Liu, G. Li, X. Liu, and Z. Zhang, "Novel non-uniform adaptive grid refinement control parameterization approach for biochemical processes optimization," *Biochemical engineering journal*, vol. 111, pp. 63-74, 2016.
- [21] L. Xiao, P. Liu, X. Liu, Z. Zhang, Y. Wang, C. Yang, et al., "Sensitivity-based adaptive mesh refinement collocation method for dynamic optimization of chemical and biochemical processes," *Bioprocess and biosystems engineering*, vol. 40, pp. 1375-1389, 2017.
- [22] L. de Sousa Santos, K. M. F. de Souza, M. R. Bandeira, V. R. R. Ahón, F. C. Peixoto, and D. M. Prata, "Dynamic optimization of a continuous gas lift process using a mesh refining sequential method," *Journal of Petroleum Science and Engineering*, vol. 165, pp. 161-170, 2018.
- [23] L. Chang, X. Liu, and M. A. Henson, "Nonlinear model predictive control of fed-batch fermentations using dynamic flux balance models," *Journal of Process Control*, vol. 42, pp. 137-149, 2016.
- [24] S. Craven, J. Whelan, and B. Glennon, "Glucose concentration control of a fed-batch mammalian cell bioprocess using a nonlinear model predictive controller," *Journal of Process Control*, vol. 24, pp. 344-357, 2014.
- [25] M. C. Fernández, M. N. Pantano, E. Serrano, and G. Scaglia, "Multivariable Tracking Control of a Bioethanol Process under Uncertainties," *Mathematical Problems in Engineering*, vol. 2020, 2020.
- [26] M. Cecilia Fernández, M. Nadia Pantano, F. G. Rossomando, O. Alberto Ortiz, and G. J. Scaglia, "State estimation and trajectory tracking control for a nonlinear and multivariable bioethanol production system," *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, vol. 36, pp. 421-437, 2019.
- [27] M. C. Fernández, S. Rómoli, M. N. Pantano, O. A. Ortiz, D. Patiño, and G. J. Scaglia, "A New Approach for Nonlinear Multivariable Fed-Batch Bioprocess Trajectory Tracking Control," *Automatic Control and Computer Sciences*, vol. 52, pp. 13-24, 2018.
- [28] M. N. Pantano, M. C. Fernández, M. E. Serrano, O. A. Ortiz, and G. J. E. Scaglia, "Tracking Control of Optimal Profiles in a Nonlinear Fed-Batch Bioprocess under Parametric Uncertainty and Process Disturbances," *Industrial & Engineering Chemistry Research*, vol. 57, pp. 11130-11140, 2018/08/15 2018.
- [29] M. N. Pantano, M. E. Serrano, M. C. Fernández, F. G. Rossomando, O. A. Ortiz, and G. J. Scaglia, "Multivariable Control for Tracking Optimal Profiles in a Nonlinear Fed-Batch Bioprocess Integrated with State Estimation," *Industrial & Engineering Chemistry Research*, vol. 56, pp. 6043-6056, 2017.
- [30] M. N. Pantano, M. C. Fernández, M. E. Serrano, O. A. Ortiz, and G. J. E. Scaglia, "Trajectory Tracking Controller for a Nonlinear Fed-batch Bioprocess," *Revista Ingeniería Electrónica, Automática y Comunicaciones ISSN: 1815-5928*, vol. 38, p. 78, 2017.
- [31] M. C. Fernández, M. N. Pantano, R. A. F. Machado, O. A. Ortiz, and G. J. Scaglia, "Nonlinear multivariable tracking control: application to an ethanol process," *International Journal of Automation and Control*, vol. 13, pp. 440-468, 2019.
- [32] M. C. Fernández, M. N. Pantano, S. Rómoli, H. D. Patiño, O. A. Ortiz, and G. J. Scaglia, "An algebra approach for nonlinear multivariable fed-batch bioprocess control," *International Journal of Industrial and Systems Engineering*, vol. 33, pp. 38-57, 2019.
- [33] W. Wu, S.-Y. Lai, M.-F. Jang, and Y.-S. Chou, "Optimal adaptive control schemes for PHB production in fed-batch fermentation of *Ralstonia eutropha*," *Journal of Process Control*, vol. 23, pp. 1159-1168, 2013.
- [34] J. Lee and W. F. Ramirez, "Mathematical modeling of induced foreign protein production by recombinant bacteria," *Biotechnology and bioengineering*, vol. 39, pp. 635-646, 1992.
- [35] J. Lee and W. F. Ramirez, "Optimal fed-batch control of induced foreign protein production by recombinant bacteria," *AIChE Journal*, vol. 40, pp. 899-907, 1994.
- [36] A. Tholudur and W. F. Ramirez, "Optimization of Fed-Batch Bioreactors Using Neural Network Parameter Function Models," *Biotechnology Progress*, vol. 12, pp. 302-309, 1996.
- [37] D. Sarkar and J. M. Modak, "Optimization of fed-batch bioreactors using genetic algorithm: multiple control variables," *Computers & Chemical Engineering*, vol. 28, pp. 789-798, 2004.
- [38] M. N. Pantano, M. C. Fernández, O. A. Ortiz, G. J. Scaglia, and J. R. Vega, "A Fourier-based control vector parameterization for the

optimization of nonlinear dynamic processes with a finite terminal time," *Computers & Chemical Engineering*, vol. 134, p. 106721, 2020.

- [39] E. Kreyszig, *Introductory functional analysis with applications* vol. 1: wiley New York, 1978.
- [40] A. M. C. A. Marin, J. A. H. R. J. Hernand, and J. A. J. B. J. Jimenez, "Tuning Multivariable Optimal PID Controller for a Continuous Stirred Tank Reactor Using an Evolutionary Algorithm," *IEEE Latin America Transactions*, vol. 16, pp. 422-427, 2018.
- [41] C. Fernández, N. Pantano, S. Godoy, E. Serrano, and G. Scaglia, "Optimización de Parámetros Utilizando los Métodos de Monte Carlo y Algoritmos Evolutivos. Aplicación a un Controlador de Seguimiento de Trayectoria en Sistemas no Lineales," *Revista Iberoamericana de Automática e Informática industrial*, vol. 16, pp. 89-99, 2019.



**First A. Nadia Pantano** received the Chemical Engineering degree from the National University of San Juan - Argentina, in 2008. Then the Doctorate in Chemical Engineering - Mention Clean Processes degree from the National University of San Juan - Argentina, in 2019. At this time, she is dedicated to process engineering, specifically to optimization and control of multivariable non-linear processes. Her main research interests include modeling, optimization, and trajectory tracking control of biochemical processes.



**Second A. Cecilia Fernández** received the Food Processing Engineering degree from the National University of San Juan - Argentina, in 2014. Then the Doctorate in Chemical Engineering - Mention Clean Processes degree from the National University of San Juan - Argentina, in 2019. At this time, she is dedicated to process engineering, specifically to optimization and control of multivariable non-linear processes. Her main research interests include modeling, state estimation, and trajectory tracking control of biochemical processes.



**Third A. Francisco Rossomando** was born in San Juan, Argentina. He received the electronic engineering degree and the master degree in engineering from the Universidad Nacional de San Juan (UNSJ), Argentina, in 1997 and 2002, respectively. From 2002 to 2006, he worked on his doctorate degree at the Universidad Federal of Espirito Santo (ES-Brazil); with a thesis on the modelling and control of hot rolling mills. He also completed an executive MBA in administration and management in science and technology at the Getulio Vargas Foundation (Brazil) He is currently associate researcher of the National Council for Scientific and Technical Research of Argentina (CONICET), at the Universidad Nacional de San Juan (UNSJ) His main interests are algorithms for tracking trajectories, nonlinear and adaptive control theory, and mechatronical and industrial process.



**Forth A. Gustavo Scaglia** received the Ing. degree in Electronic Engineering with orientation in Control Systems from the National University of San Juan, Argentina, in 1999, and the Ph.D in Control Systems from the Institute of Automatic Control at the Instituto de Automática, Argentina in 2006, his work was about a new tracking trajectories algorithms. He is a Research Fellow of the Council for Scientific and Technological Research, Argentina, since 2011. He leads different technological projects and his current scientific research at the Engineering Chemical Institute from National University of San Juan. His main interests are algorithms for tracking trajectories, nonlinear and adaptive control theory, and mechanical and chemical process.