

Gain-Scheduled Oxygen Concentration Control System for a Bioreactor

H. Arévalo, F. Sánchez, F. Ruiz, *Senior, IEEE*, D. Guerrero, D. Patino, *Member, IEEE*, C.J. Alméciga-Díaz and A. Rodríguez-López

Abstract— This article presents a multi-variable control strategy for the regulation of Dissolved Oxygen Concentration in a stirred laboratory-scale bioreactor. The controller manipulates the airflow and agitation speed in the reactor. Departing from a mechanistic model that relates the manipulated variables and the oxygen transfer coefficient, linearized local models of the process are obtained. It is observed that there is high variability in the process behavior with the operating point. Then, a Gain-Scheduled controller is proposed. The strategy varies the agitation speed employing a PI control law and varies the air flow according to a switching law that detects saturations in the manipulated variables. The proposed strategy is evaluated in simulation and implemented in a real bioreactor. Results show that the strategy is able to regulate the oxygen concentration in a wide range of operating conditions.

Index Terms— Gain-scheduling control, Bioreactor control, Dissolved oxygen control

I. INTRODUCTION

LOS procesos biotecnológicos se fundamentan en la obtención de productos metabólicos útiles a partir de materiales biológicos. La gran mayoría de bioprocesos son operados bajo condiciones no estacionarias en modo de fermentación discontinua (*batch mode*) o fermentación alimentada (*fed-batch mode*), [1].

Una fermentación discontinua puede ser considerada como un sistema cerrado, debido a que se tiene una condición inicial en forma de una solución esterilizada de nutrientes, y a medida que va pasando el tiempo se agrega oxígeno en forma de aire, un agente antiespumante y ácidos o bases para controlar el pH,

Este trabajo fue financiado por la Pontificia Universidad Javeriana mediante los proyectos “Control automático de concentración de oxígeno disuelto (ID 3572)” y “Optimización de la producción de proteínas recombinantes (ID 5501)”.

H. Arévalo, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia, harevalo@javeriana.edu.co.

F. Sánchez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia, sanchez.fredy@javeriana.edu.co.

F. Ruiz, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia, ruizf@javeriana.edu.co.

D. Guerrero, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia, d.guerrero@javeriana.edu.co.

D. Patino, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia, patino-d@javeriana.edu.co.

C.J. Alméciga, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia, cjalmeica@javeriana.edu.co.

A. Rodríguez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia, rodriguez.edwin@javeriana.edu.co.

permitiendo que se lleve a cabo la incubación en condiciones óptimas. Por otro lado, en los procesos alimentados los sustratos se añaden escalonadamente a medida que progresa la fermentación, [2].

Dichos procesos conducen a comportamientos dinámicos muy complejos, que en ocasiones son imposibles de determinar de manera puramente experimental, dado que no permiten asegurar una alta estabilidad y reproductibilidad en los resultados del proceso. Por esta razón, los métodos matemáticos toman un rol importante en el proceso de análisis, ya que la complicada estructura metabólica y su mecanismo de regulación no están comprendidos y estudiados en su totalidad. Por lo tanto, se hace un análisis simplificado del proceso intracelular del microorganismo y de las variaciones al interior del biorreactor producidas por la dinámica del fluido en un sistema multi-fase, [2].

Para el caso particular de este trabajo, el proceso que se controla es la transferencia de oxígeno en un biorreactor. La concentración de oxígeno en el medio de cultivo es uno de los parámetros más importantes en los procesos biotecnológicos, [3, 4, 5]. Este fenómeno consiste en una corriente de aire que genera una serie de burbujas, las cuales se desplazan por el biorreactor por efecto de la velocidad de agitación producida por el giro de una hélice, modificando así la concentración de oxígeno disuelto en el medio. El comportamiento dinámico de este fenómeno ha sido estudiado previamente, con miras al diseño de reactores y al desarrollo de controladores, ver por ejemplo [6, 7].

En trabajos previos se han desarrollado diversas estrategias de control para regular la concentración de oxígeno, no solo en biorreactores, sino también en procesos de tratamiento de aguas residuales, [8]. El problema resulta ser altamente complejo debido a la presencia de dinámicas no lineales, como saturaciones y variabilidad paramétrica.

Entre las técnicas más empleadas se encuentran el control predictivo basado en modelos, utilizado en [9, 10, 11, 12]. Otra técnica de control muy empleada para resolver el problema es el control adaptativo, [13, 3, 14]. También ha sido empleadas técnicas de control inteligente en [15, 13, 16, 17]. En estos trabajos se manipula la velocidad de agitación de la hélice para alterar la transferencia de oxígeno y regular la concentración del mismo.

Una aproximación diferente se presenta en [18]. Allí se expone un controlador con dos variables manipuladas, que modifica la velocidad de agitación y la temperatura del medio para regular la concentración de oxígeno. En esta estrategia,

cuando se alcanza la capacidad máxima de transferencia de oxígeno del biorreactor, la temperatura disminuye para reducir la demanda de oxígeno.

Para compensar los efectos de algunas no-linealidades en el comportamiento del lazo de control es posible emplear estrategias del tipo *Gain-Scheduling*, [19, 20, 21]. Esta estrategia ha sido usada, por ejemplo, en [22] para el control de temperatura en un horno de recalentamiento y en [8] para el control de oxígeno disuelto en plantas de tratamiento de aguas residuales.

En este trabajo, se desarrolla una estrategia de control de concentración de oxígeno para un biorreactor. El controlador regula la concentración de oxígeno por medio de la manipulación de dos variables: flujo de aire entrante y velocidad de agitación de la hélice, logrando mantener un desempeño adecuado en un amplio rango de operación. El sistema está en capacidad de seleccionar un nivel de flujo de aire adecuado para evitar saturación en la transferencia de oxígeno y de ajustar los parámetros del controlador de velocidad de agitación para adaptarse al punto de operación. El artículo está organizado de la siguiente manera, la sección II describe el proceso de transferencia de oxígeno, la sección IV presenta la estrategia de control propuesta, la sección V muestra los resultados obtenidos en simulación y en pruebas experimentales. Finalmente, La sección VI presenta las conclusiones y trabajos futuros.

II. EL PROCESO DE TRANSFERENCIA DE OXÍGENO

La concentración de oxígeno disuelto (CO) se define como la cantidad de oxígeno contenido en la fase líquida del medio de cultivo, por unidad de volumen. Usualmente se mide en gL^{-1} . La evolución del CO en la fase líquida de un biorreactor está dada por la ecuación (1) de conservación de masas, donde OTR es la tasa de transferencia desde la fase gaseosa (aire) hasta la fase líquida y OUR es la tasa de absorción de oxígeno por parte de la biomasa,

$$\dot{CO}(t) = OTR(t) - OUR(t). \quad (1)$$

El proceso de transferencia de oxígeno (OTR), consiste en inyectar aire al biorreactor generando un conjunto de burbujas que van de abajo hacia arriba en la fase líquida. Durante el desplazamiento, la diferencia en la concentración de oxígeno entre el gas y el líquido hace que en oxígeno pase de aire a líquido hasta alcanzar el equilibrio, esto se ilustra en la Fig. 1.

El parámetro que define la tasa de transferencia de oxígeno en un biorreactor se denomina coeficiente volumétrico de transferencia de masa ($K_L a$). Este parámetro es característico de cada biorreactor y se ve afectado por el flujo de aire entrante F_{in} (vvm) y la velocidad de agitación ω (rpm), representado mediante la relación

$$K_L a = K_L a(\omega, F_{in}). \quad (2)$$

Por lo tanto, la dinámica que describe el proceso de transferencia de oxígeno al biorreactor está dada por la ecuación (3), donde CO es la concentración de oxígeno actual

en el biorreactor, CO^* es la concentración de oxígeno de saturación y OUR es la tasa de absorción de oxígeno por parte de la biomasa,

$$\dot{CO}(t) = K_L a(t) [CO^* - CO(t)] - OUR(t). \quad (3)$$

Dado que la variable CO solo puede tomar valores entre 0 y CO^* , es conveniente expresar la concentración de oxígeno de forma porcentual, respecto a la saturación. Para esto se divide cada término de la ecuación (3) entre CO^* , que corresponde al 100% de contenido de oxígeno disuelto en el biorreactor, obteniendo la siguiente ecuación,

$$\dot{CO}_{\%}(t) = K_L a(t) [100\% - CO_{\%}(t)] - OUR_{\%}(t). \quad (4)$$

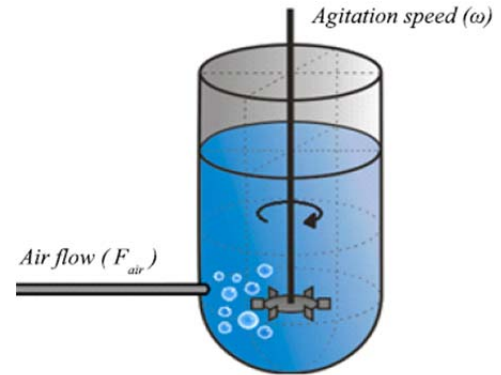


Figura 1. Esquema del proceso de transferencia de oxígeno.

A. Descripción del sistema

Para todos los experimentos se empleó un fermentador 3L Benchtop KLF 2000[®] de Bioengineering A.G. El $CO_{\%}$ se midió con una sonda pO2 de Mettler Toledo Inc. El flujo de aire esta expresado en vvm (volumen de aire por volumen de líquido por minuto) como suele emplearse en procesos discontinuos. Este es regulado por un controlador másico de flujo Smart-Track 100[®] de Sierra Instruments Inc. La velocidad de agitación se expresa en rpm (revoluciones por minuto) y es regulada por un motor trifásico con controlador de frecuencia variable de Unitech A.G. La temperatura es controlada a $28^{\circ}C$ por un controlador automático de Bioengineering A.G. La adquisición de datos se realizó en un sistema CompactRIO de National Instruments, con un tiempo de muestreo de $10 s$. La ejecución de los controladores PI diseñados, así como las máquinas de estados para la selección automática de los controladores y la interfaz gráfica se implementaron en LabVIEW.

B. Modelo lineal

En [6] se presenta una caracterización del proceso de transferencia de oxígeno en el biorreactor en estudio y se muestra que, para condición de flujo constante, existe una relación lineal entre $K_L a$ y ω , de la forma:

$$K_L a(t) = a\omega(t) + b \quad (5)$$

Donde a y b son los parámetros que varían con el nivel de flujo, como se observa en la Tabla I.

TABLA I
PARÁMETROS DEL K_{LA}

1. F_{in} (vvm)	2. a	3. b
4. 0,2	5. 0,05	6. 5,81
7. 0,5	8. 0,104	9. 16,1
10. 1	11. 0,1	12. 19,6
13. 1,5	14. 0,24	15. 43,6

Al incluir la relación lineal entre agitación y coeficiente de transferencia de oxígeno en la ecuación (4), el modelo del proceso resulta ser:

$$CO_{\%}(t) = [a\omega(t) + b] [100\% - CO_{\%}(t)] - OUR_{\%}(t) \quad (6)$$

Dado que la ecuación (6) es no lineal, se realiza un proceso de linealización alrededor de un punto de equilibrio definido por la tripleta

$$\bar{P} = [\bar{CO}_{\%}, \bar{OUR}_{\%}, \bar{\omega}]. \quad (7)$$

El modelo incremental, alrededor de un punto de equilibrio definido por la ecuación (7), obtenido mediante la expansión en series de Taylor de la ecuación (6), resulta ser:

$$\widehat{CO}_{\%}(t) = -[a\bar{\omega} + b] \widehat{CO}_{\%}(t) - \widehat{OUR}_{\%}(t) + a [100\% - \bar{CO}] \widehat{\omega}(t) \quad (8)$$

Posteriormente, se calcula la función de transferencia que relaciona la concentración de oxígeno disuelto con la velocidad de agitación y con la tasa de absorción de oxígeno de la biomasa, obteniendo:

$$\widehat{CO}_{\%}(s) = \frac{k_1}{\tau s + 1} \widehat{\omega}(s) + \frac{k_2}{\tau s + 1} \widehat{OUR}_{\%}(s) \quad (9)$$

Donde:

$$k_1 = \frac{a [100\% - \bar{CO}]}{a\bar{\omega} + b} \quad (\text{Ganancia respecto a agitación})$$

$$k_2 = -\frac{1}{a\bar{\omega} + b} \quad (\text{Ganancia respecto a perturbación})$$

$$\tau = \frac{1}{a\bar{\omega} + b} \quad (\text{Constante de tiempo del sistema})$$

Una vez definida la función de transferencia, se procede a evaluar la respuesta en frecuencia para diferentes puntos de operación, observando como varía la ganancia (k_1) y la constante de tiempo al cambiar el punto de operación, con el propósito de evaluar las variaciones paramétricas y determinar si es posible diseñar un único controlador lineal e invariante con el tiempo que regule el proceso en todas las condiciones de trabajo.

En la Fig. 2 se observa un conjunto de posibles respuestas en frecuencia para una condición de flujo de 0.5 vvm, dada una variación en la velocidad de agitación desde 200 rpm hasta 900 rpm y en la $CO_{\%}$ desde 10% hasta 90%. En esta figura se puede apreciar que, para esta condición de flujo, la ganancia del proceso varía más de 40dB según el punto de operación, y el ancho de banda se desplaza más de una década.

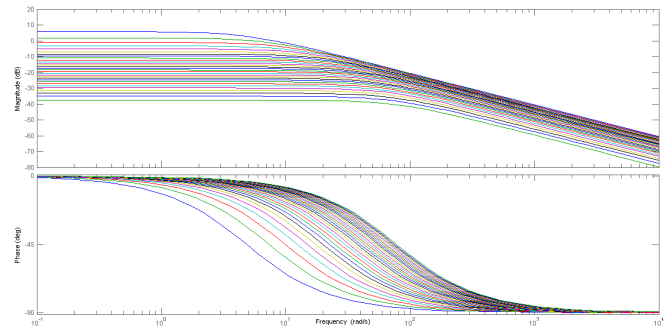


Figura 2. Respuesta en frecuencia de la función de transferencia entre ω y $CO_{\%}$ para $F_{in}=0.5$ vvm, al variar el punto de operación.

De igual modo, en la Tabla II se exponen los valores mínimos y máximos de la ganancia k_1 y del polo ($-1/\tau$) para las distintas condiciones de flujo. En esta se observa la diferencia entre los valores máximos y mínimos de los parámetros del modelo lineal. La ubicación del polo entre todas las condiciones varía más de una década, mientras que la ganancia presenta variaciones de más de dos órdenes de magnitud. Estas variaciones no permiten que un solo controlador lineal e invariante con el tiempo garantice un desempeño adecuado en todas las condiciones de operación.

TABLA II
VALORES MÍNIMOS Y MÁXIMOS DEL POLO Y LA GANANCIA PARA CADA CONDICIÓN DE FLUJO

F_{in} (vvm)	Polo Min	Polo Max	k_1 Min	k_1 Max
0,2	- 5,031	- 42,970	0,012	0,969
0,5	- 4,839	- 78,129	0,014	1,947
1	- 9,627	- 111,897	0,013	1,365
1,5	- 4,305	- 172,235	0,014	5,014

Para limitar el rango de variación de los parámetros del sistema se hizo necesario reducir los límites de operación para facilitar el proceso de diseño del controlador. Por lo cual, los límites de operación considerados para el diseño del sistema de control están definidos desde 500 rpm hasta 900 rpm para la velocidad de agitación, ya que a 200 rpm no se genera una transferencia de oxígeno considerable y para la $CO_{\%}$ desde 10% hasta 50%, dado que una concentración de oxígeno superior al 50% es difícilmente alcanzable en la práctica.

III. ARQUITECTURA DE CONTROL

En esta sección se propone una arquitectura de control que permite compensar la alta variabilidad de los parámetros del sistema al modificar el punto de operación. Para ello, se toman como referencia las técnicas *Gain-Scheduling* [19] y control por sobre-mando [21], planteando un esquema que combine ambas ideas.

Para una condición de operación fija, la arquitectura de control que mejor se ajusta al proceso de transferencia de oxígeno descrita en la ecuación (9), es una acción Proporcional-Integral (PI), ya que se tiene un proceso estable de primer orden más un segundo polo debido a la dinámica de la sonda de medición. Esta estrategia garantiza error nulo en régimen permanente ante cualquier perturbación. Además, agregar una acción derivativa al controlador no es conveniente

cuando se posee una señal ruidosa, que es el caso de la medida de oxígeno disponible.

Definidas las características del controlador “local”, para un punto de equilibrio dado, se procede a definir el esquema de conmutación para realizar la selección automática del controlador dependiendo de la condición actual del sistema.

A. Selección automática de controladores

En la Fig. 3 se presenta el esquema general del lazo de control para la concentración de oxígeno en el biorreactor. En esta se observan cuatro bloques importantes: una máquina de estados para la selección de la condición de flujo (bloque azul claro), un subsistema que determina el controlador a emplear dependiendo de la condición de operación del sistema (bloque naranja), un bloque para permite simular perturbaciones por consumo de oxígeno (bloque violeta) y el bloque que representa la dinámica no-lineal del proceso de trasferecia de oxígeno (bloque rojo), además del bloque de la dinámica de la sonda (amarillo) y la señal de referencia (verde).

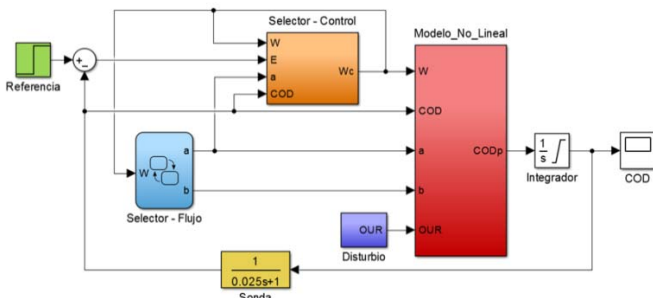


Figura 3. Esquema general del lazo de control automático para la concentración de oxígeno del biorreactor.

B. Máquina de estados para selección de condición de flujo

La primera etapa a diseñar corresponde a una máquina de estados que determina el nivel de flujo de aire necesario para mantener el sistema en operación lineal. Al aumentar el flujo aplicado se modifica el coeficiente de transferencia de oxígeno $K_L a$ y en consecuencia los valores de a y b de la aproximación línea, ecuación (5). Considerando que la máxima velocidad de agitación es de 899 rpm , a medida que se aumenta F_{in} es posible alcanzar mayores valores de OTR .

Al inicio de un cultivo la concentración de biomasa, y por ende la tasa de absorción de oxígeno, es baja, por esto el estado inicial de flujo se fija en $0,2 \text{ vvm}$. En esta condición de flujo, según la Tabla I, la sensibilidad de la transferencia de oxígeno con la agitación es baja ($a=0.05$).

Una vez la velocidad de agitación alcanza su valor máximo de 899 rpm se realiza una conmutación, aumentando el flujo de aire a $0,5 \text{ vvm}$. Esto permite doblar la sensibilidad de la transferencia de oxígeno con la agitación ($a=0.104$), ver Tabla I.

Luego de efectuada la conmutación se da un tiempo de espera de 18 min , tiempo prudente para garantizar la estabilización del sistema. En seguida se reactiva la supervisión de la agitación, buscando nuevamente una condición de saturación. Cuando se detecta esta condición se realiza un nuevo incremento de flujo de aire. Esta dinámica se repite para las otras dos condiciones (1 vvm y $1,5 \text{ vvm}$) e igualmente para el sentido contrario (desde $1,5 \text{ vvm}$ hasta $0,2$

vvm), cuando la tasa de absorción de oxígeno está disminuyendo, aunque la señal de control debe alcanzar su valor mínimo en 500 rpm , para inducir una conmutación.

C. Subsistema para la selección de lazo de control PI

Para el diseño de los controladores locales se establecieron cuatro regiones de operación para cada condición de flujo entrante, como se observa en la Fig. 4. Las regiones dependen de los límites mínimos y máximos de la velocidad de agitación y de $CO\%$. De modo que, al tener cuatro condiciones de flujo a la entrada del sistema, se deduce que se dispone de un total de dieciséis posibles condiciones de operación del proceso.

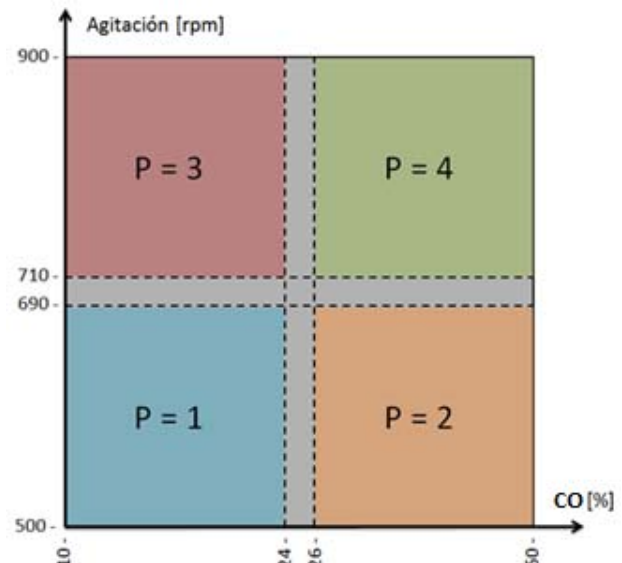


Figura 4. Regiones de operación para una condición de flujo entrante e intervalos de histéresis.

El bloque Selector-Control en la Fig. 3 corresponde a un esquema de selección para escoger uno de los dieciséis controladores para una condición de operación particular, este se muestra en la Fig. 5. En este subsistema se pueden diferenciar cuatro bloques importantes, que se detallan a continuación.

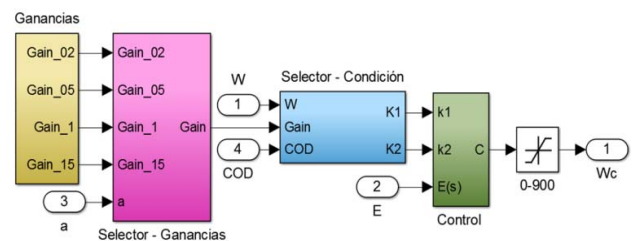


Figura 5. Esquema del subsistema para la selección del controlador.

- (i) Bloque de ganancias (amarillo): En este bloque se encuentran almacenadas todos los valores de ganancias para cada uno de los dieciséis controladores diseñados.
- (ii) Bloque de selección de ganancias por condición de flujo (magenta): Se implementa una máquina de estados con el fin de seleccionar el controlador activo, dada una condición de flujo de aire, a partir del parámetro a de entrada.
- (iii) Bloque de selección de ganancias por condición de operación (azul): A partir de las regiones establecidas anteriormente, se desarrolla una máquina de estados para

seleccionar los parámetros del controlador PI que satisfagan la condición de operación actual, determinada por el valor de CO_2 y la velocidad de agitación.

- (iv) Esquema del controlador PI (verde): El bloque recibe la señal de error y los parámetros del controlador para ejecutar la ley de control PI.

La función de transferencia de cada controlador PI se expresa en la ecuación (10) donde K es la ganancia del controlador y Z es la posición del cero.

$$PI(s) = k_p + \frac{k_i}{s} = \frac{k_p s + k_i}{s} = k_1 \left(\frac{1 + k_2 s}{s} \right) = K \left(\frac{s - Z}{s} \right) \quad (10)$$

Según las pruebas realizadas con el esquema de control de la Fig. 6, diseñar menos de dieciséis controladores para cumplir con todos los casos de operación no es posible, dado que la incertidumbre paramétrica no permite garantizar una respuesta transitoria con un tiempo de establecimiento menor a 10 minutos, requerimiento del proceso de inducción de la cepa.

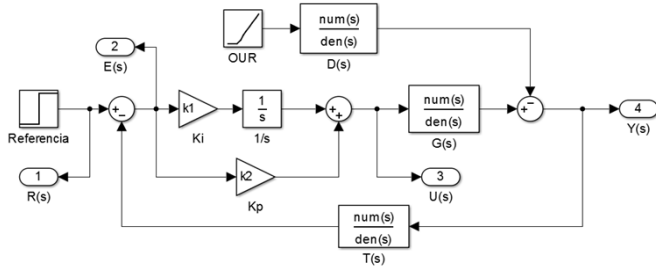


Figura 6. Esquema de control para el diseño de los controladores.

En la Tabla III se muestran las características de desempeño de los dieciséis controladores, junto con su ganancia y la posición del cero de la acción de control.

IV. EVALUACIÓN EN SIMULACIÓN

Una vez diseñado el sistema de control automático, se procede a verificar su funcionamiento en simulación, buscando que el sistema siga correctamente varias señales de referencia y que conmute de manera adecuada dependiendo de la región de operación.

Para la prueba realizada se aplica una perturbación en OUR, ecuación (3), generada como una señal creciente escalonada tipo rampa, muestreada cada dos horas, como se observa en la Fig. 7. Esta representa la absorción continua y creciente de oxígeno a medida que aumenta la biomasa en el medio de cultivo. El objetivo de la prueba es evaluar la robustez del sistema ante perturbaciones constantes y crecientes, corroborando así el funcionamiento adecuado de los diferentes esquemas de conmutación, tanto para los controladores como para la condición de flujo a la entrada.

En la Fig. 8 se observa la señal de CO_2 obtenida para una referencia del 50%. De esta se puede concluir que el sistema es capaz de seguir la referencia en presencia de la perturbación descrita anteriormente.

Igualmente, en la Fig. 9 se observan las señales de control que corresponden a la agitación (arriba) y flujo de entrada (abajo), identificando que durante la prueba se generan tres conmutaciones en el flujo de aire, siempre aumentando el flujo

a medida que crece la demanda de oxígeno. A lo largo de toda la prueba se observa que el controlador de agitación garantiza estabilidad en el lazo gracias a la conmutación de sus

TABLA III
CARACTERÍSTICAS DE LOS DIECISÉIS CONTROLADORES DISEÑADOS PARA CADA CONDICIÓN DE OPERACIÓN

Flujo (vvm)	Caso	K	Z	Tiempo de establecimiento (min)	OV (%)
0,2	1	80	-16	4,58	0,67
	2	175	-32	4,47	1,89
	3	140	-18	5,14	1,57
	4	286	-35	5,43	0
0,5	1	74	-28	4,72	1,63
	2	211	-36	2,69	1,44
	3	126	-30	5,23	1,77
	4	397	-33	2,17	1,72
1,0	1	95	-31	3,07	1,95
	2	200	-50	3,80	1,76
	3	162	-33	3,60	1,50
	4	378	-47	3,43	1,60
1,5	1	92	-32	2,25	1,02
	2	220	-47	3,01	1,11
	3	169	-33	2,18	1,99
	4	363	-55	3,54	1,98

parámetros, según las condiciones de operación presentes en el sistema, ver la Fig. 5.

Sin embargo, transcurrido un tiempo aproximado de 30 horas la salida del sistema se desvía de la referencia dado que se alcanza una condición de saturación. En ese momento las variables manipuladas alcanzan sus límites, ω de 900 rpm y F_{in} de 1.5 vvm. Por lo tanto, no es posible aumentar la transferencia de oxígeno al medio (OTR) en la ecuación (1), mientras que la perturbación OUR continúa aumentando, lo que causa un descenso en la concentración de oxígeno.

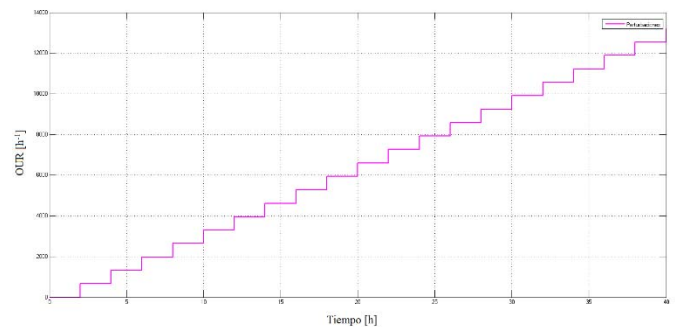


Figura 7. Señal de perturbación empleada en la prueba simulada.

V. VALIDACIÓN EN EL SISTEMA REAL

Para realizar las pruebas en el sistema real se desarrollaron algunos ajustes al esquema de control. En primer lugar, se amplió el intervalo de histéresis de las regiones de operación para evitar cambios rápidos en las ganancias del controlador. Se ajustaron los tiempos de espera en las transiciones de las máquinas de estado de acuerdo con el comportamiento del

cultivo y se estableció un mínimo de agitación de 300 rpm para garantizar la integridad de los microorganismos. Asimismo, se introdujo en el esquema general el paso de control de manual a automático, debido a que en la etapa de crecimiento de la cepa no se requiere de una acción de control.

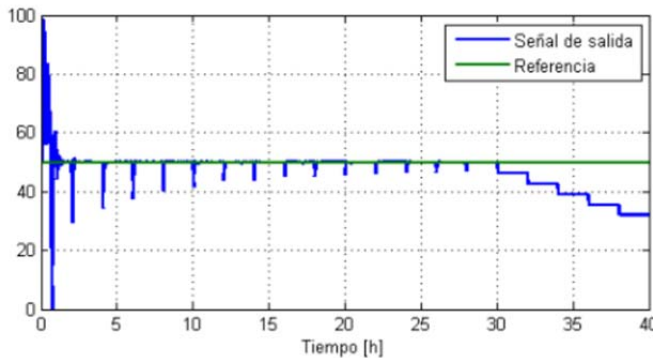


Figura 8. Comportamiento de la concentración de oxígeno disuelto durante la prueba simulada para una referencia de CO_2 del 50%.

El cultivo se inicia con una condición inicial de 100% de CO_2 , la cual va disminuyendo a medida que la biomasa aumenta. Una vez finalizada la etapa de crecimiento, se inicia la etapa de inducción (producción de proteína) en la que sí es útil la regulación del CO_2 , en esta fase del cultivo se activa el sistema en control. Se realizan dos pruebas con diferentes señales de referencia de CO_2 .

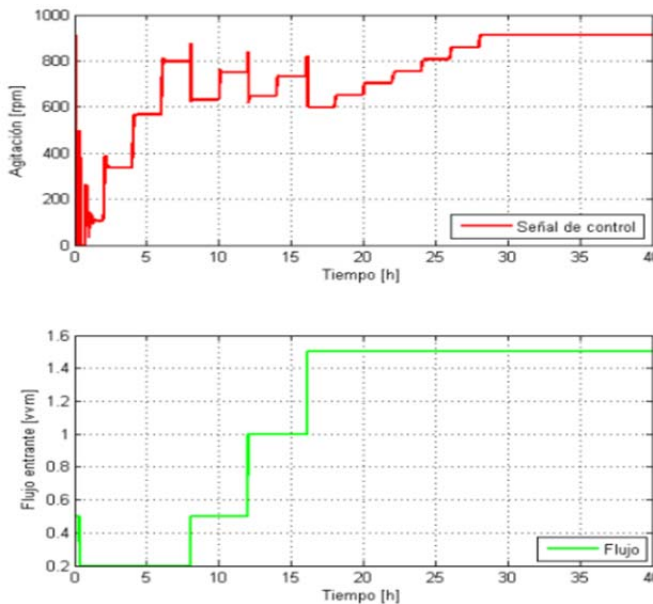


Figura 9. Comportamiento de las señales de control durante la prueba simulada para una referencia de CO_2 del 50%. Agitación (arriba) y Flujo de aire (abajo).

En la primera prueba se realiza una variación tipo paso en la señal de referencia, entre 7% y 5%. La Fig. 10 muestra el comportamiento de la concentración de oxígeno y la Fig. 11 muestra las señales manipuladas y el controlador activo.

Al inicio de la prueba se observa una oscilación grande en el oxígeno durante los primeros 5 minutos, hasta que la máquina de estados conmuta el controlador activo y se logra estabilizar la CO_2 transcurridos aproximadamente 8 minutos.

El sistema permanece estable con una CO_2 del 7% hasta que se realiza un cambio de referencia a los 23 minutos. Ante el cambio tipo paso, la CO_2 responde con un sobre-impulso

del 15% y un tiempo de establecimiento de 5 minutos, este comportamiento es cercano al esperado según el diseño y a lo observado en simulación. Durante esta prueba la máquina de estados no generó conmutaciones en el flujo de aire.

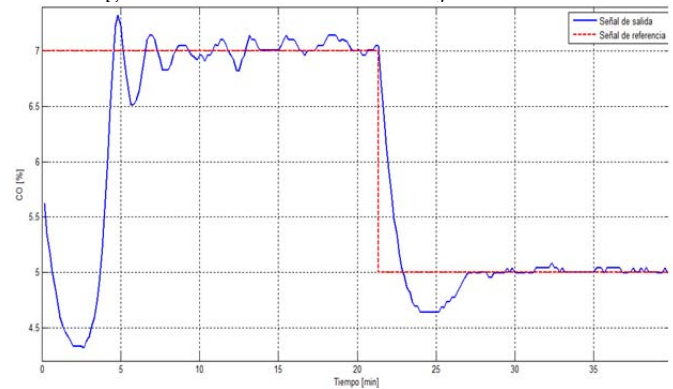


Figura 10. Comportamiento de la concentración de oxígeno disuelto durante la primera prueba experimental.

En la segunda prueba se somete el sistema a una entrada de referencia tipo pulso y a una perturbación de OUR. La Fig. 12 muestra el comportamiento de la concentración de oxígeno y la Fig. 13 muestra las señales manipuladas y el controlador activo.

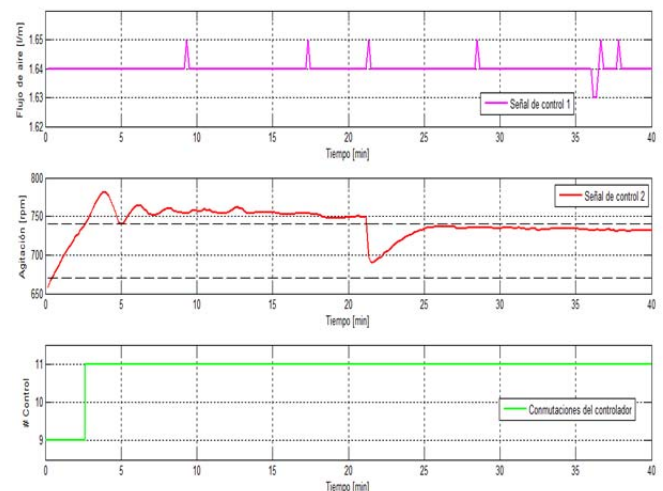


Figura 11. Comportamiento de las señales de control durante la primera prueba experimental. Flujo de aire (arriba), Agitación (Centro) y controlador activo (abajo).

La prueba inicia con una referencia del 5% y transcurridos 4 minutos se eleva al 12%. 16 minutos más adelante se regresa al 5%. Finalmente, luego de 38 minutos se suspende el suministro de alimento (glicerol) al microorganismo, esto conlleva a una desaceleración del metabolismo y en consecuencia una reducción del consumo de oxígeno (OUR), ver Fig. 12.

Se observa que al aumentar la referencia al 12% en el minuto 4, la máquina de estados aumenta el flujo de aire y selecciona el controlador PI correspondiente. Sin embargo, el controlador no logra estabilizar la concentración de oxígeno. Además, se presentan dos cambios adicionales de controlador activo debido a la oscilación en la agitación. Esto ocurre cuando ω se sale de la banda de operación delimitada por las líneas negras discontinuas en la Fig. 13.

Una vez se reduce la referencia al 5% trascurridos 20 minutos, se presenta un nuevo cambio de controlador, pero no de flujo de aire debido a que la agitación no alcanza las 500 rpm. En estas condiciones el lazo alcanza equilibrio, mostrando un sobre-impulso del 15% y un tiempo de establecimiento de 16 minutos. Esta respuesta es mucho más lenta de lo esperado según las especificaciones de diseño y el comportamiento en simulación, indicando alta variabilidad en el comportamiento de la transferencia de oxígeno.

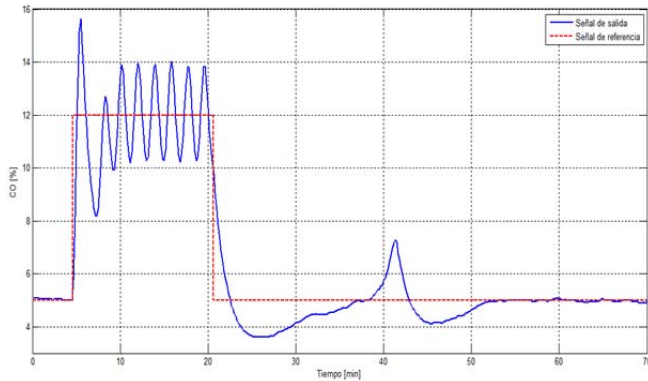


Figura 12. Comportamiento de la concentración de oxígeno disuelto durante la segunda prueba experimental.

En el minuto 38 se genera una perturbación en la tasa de absorción de oxígeno, esto se logra suspendiendo el flujo de alimento al bioreactor. Al reducirse el OUR, ver ecuación (1), la CO% aumenta hasta alcanzar un 7%. En la fig. 13 se observa que el controlador actúa reduciendo la agitación y la salida nuevamente alcanza a la señal de referencia en 14 minutos. Durante el transitorio la máquina de estados realiza un cambio de controlador cuando la agitación supera el nivel de conmutación (línea negra discontinua en la Fig. 13). Nótese que en este caso la conmutación de controlador no genera oscilaciones en la concentración de oxígeno ni en la agitación.

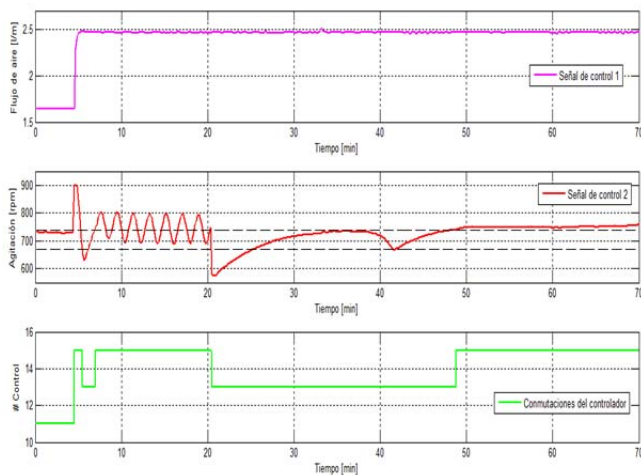


Figura 13. Comportamiento de las señales de control durante la segunda prueba experimental. Flujo de aire (arriba), Agitación (Centro) y controlador activo (abajo).

VI. CONCLUSIONES

En este artículo, se propone una estrategia tipo *gain-scheduling* para la regulación de la concentración de oxígeno disuelto en un biorreactor. El controlador manipula la

velocidad de agitación y el flujo de aire mediante una máquina de estados que evita que el proceso de transferencia de oxígeno entre en saturación. Además, la velocidad de agitación se controla mediante una estrategia proporcional-integral, cuyos parámetros se ajustan de acuerdo con el punto de operación del sistema.

Los controladores lineales locales fueron sintonizados a partir de modelos linealizados del sistema en diversos puntos de operación y los puntos de conmutación fueron seleccionados a partir de las variaciones dinámicas causadas por las incertidumbres paramétricas. Se verificó que la variabilidad del modelo es muy alta y no es posible obtener un modelo lineal que lo describa en todas las condiciones de operación.

La estrategia de control fue evaluada en simulación y de forma experimental en un bioreactor de tres litros. En las pruebas simuladas sobre el modelo no lineal del proceso el lazo de control mostró un comportamiento adecuado, garantizando una correcta conmutación en el flujo de aire y seleccionando adecuadamente el controlador activo.

Los resultados obtenidos en el sistema real muestran que el algoritmo de control funciona de manera adecuada, realizando cambios de flujo de aire cuando se satura la agitación y logra seguir referencias tipo paso por debajo del 10% de CO. Además, es capaz de compensar perturbaciones causadas por variaciones metabólicas en el cultivo.

El controlador presentó dificultades para alcanzar equilibrio cuando la referencia es superior al 10%. Esto puede ser causado por errores en el modelo de transferencia de oxígeno para concentraciones altas. Es importante considerar que la aplicación al sistema real se está realizando sobre un organismo vivo que puede manifestar respuestas que se escapan a lo contemplado en el modelo.

Como trabajo futuro se desarrollarán estrategias de control robusto y adaptativo, que estén en capacidad de tolerar variaciones en el comportamiento del microorganismo, causadas por factores como la falta de alimento o el estrés generado por las condiciones ambientales.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] J. Nielsen, J. Villadsen, and G. Liden., *Bioreaction Engineering Principles*, 2nd ed., New York: Plenum Publishing Co., 2002.
- [2] J. Ingham, I. Dunn, E. Heinzle, J. Prenosil, and J. Snape, *Chemical Engineering Dynamics: An Introduction to Modelling and Computer Simulation*, 3rd ed., Wiley-VCH, 2007.
- [3] Constantino Diaz, Pierre Dieu, Claude Feuillerat, Philippe Lelong, Marc Salomé, «Simultaneous adaptive predictive control of the partial pressures of dissolved oxygen (pO₂) and dissolved carbon dioxide (pCO₂) in a laboratory-scale bioreactor.» *Journal of Biotechnology*, vol. 52, n° 2, pp. 135-150, 1996.
- [4] S. Rómoli, A. Amicarelli, O. Ortiz, G. Scaglia, F. di Sciascio., «Nonlinear control of the dissolved oxygen concentration integrated with a biomass estimator for production of *Bacillus thuringiensis* δ -endotoxins.» *Computers & Chemical Engineering*, vol. 93, n° 4, pp. 13-24, 2016.
- [5] M. Carcamo et al., «Effective Dissolved Oxygen Control Strategy for High-Cell-Density Cultures.» *IEEE Latin America Transactions*, vol. 12, n° 3, pp. 389-394, 2014.
- [6] F. Ruiz, F. Sanchez, H. Arevalo, J. Alméciga-Díaz, A. Rodríguez-López., "A set membership approach to oxygen transport modeling with unmodeled dynamics," in *Automatic Control (CCAC), 2015 IEEE 2nd Colombian Conference on*, Manizales, Colombia, 2015.

- [7] A. Amicarelli, F. di Sciascio, J. Toibero, H. Alvarez, «Including dissolved oxygen dynamics into the bt delta endotoxin production process model and its application to process control.» *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, vol. 27, n° 1, pp. 41-62, 2010.
- [8] C. Vlad, S. Caraman, D. Carp, V. Minzu and M. Barbu,, «Gain Scheduling control of dissolved oxygen concentration in a wastewater treatment process.» *20th Mediterranean Conference on Control & Automation (MED)*, pp. 860-865, 2012.
- [9] A. Alzate, A. Amicarelli, L. Gmez, F. di Sciascio;, «Model based predictive strategy for dissolved oxygen control applied to a batch bioprocess.» *XVI Workshop on Information Processing and Control (RPIC)*, pp. 1-5, 2015.
- [10] C. Diaz, P. Dieu, C. Feuillerat, P. Lelong, M. Salome, «Adaptive predictive control of dissolved oxygen concentration in a laboratory-scale bioreactor.» *Journal of Biotechnology*, vol. 43, n° 1, pp. 21-32, 1995.
- [11] M. Sadeghassadi, C. J. B. Macnab and D. Westwick,, «Dissolved oxygen control of BSM1 benchmark using generalized predictive control.» *IEEE Conference on Systems, Process and Control (ICSPC)*, pp. 1-6, 2015.
- [12] H.-G. Han, J.-F. Qiao, Q.-L. Chen, «Model predictive control of dissolved oxygen concentration based on a self-organizing rbf neural network.» *Control Engineering Practice*, vol. 20, n° 4, pp. 465-476, 2012.
- [13] S. Mirghasemi, C. J. B. Macnab and A. Chu,, «Dissolved oxygen control of activated sludge bioreactors using neural-adaptive control.» *IEEE Symposium on Computational Intelligence in Control and Automation (CICA)*, pp. 1-6, 2014.
- [14] Ertunc, S., Akay, B., Boyacioglu, H., & Hapoglu, H, Self-tuning control of dissolved oxygen concentration in a batch bioreactor. *Food and Bioproducts Processing*, 2009.
- [15] Jujun Ruan, Chao Zhang, Ya Li, Peiyi Li, Zaizhi Yang, Xiaohong Chen, Mingzhi Huang, Tao Zhang,, «Improving the efficiency of dissolved oxygen control using an on-line control system based on a genetic algorithm evolving FWNN software sensor.» *Journal of Environmental Management*, vol. 187, n° 1, pp. 550-559, 2017.
- [16] W. T. Fu, J. F. Qiao, G. T. Han and X. Meng,, «Dissolved oxygen control system based on the T-S fuzzy neural network.» *International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)*, pp. 1-7, 2015.
- [17] K. Duzinkiewicz, M. A. Brdys, W. Kurek and R. Piotrowski,, «Genetic Hybrid Predictive Controller for Optimized Dissolved-Oxygen Tracking at Lower Control Level.» *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, vol. 17, n° 5, pp. 1183-1192, 2009.
- [18] Velut, L. de Maré, P. Hagander, «Bioreactor control using a probing feeding strategy and mid-ranging control.» *Control Engineering Practice*, vol. 15, n° 2, pp. 135-147, 2007.
- [19] Naus, Ir. G.J.L., Gain scheduling. *Robust Design and Automated Tuning of Automotive Controllers*, Eindhoven, 2009.
- [20] Plazas, E. J. Avella and R. A., «Design of a Gain Scheduling Control Based on Linear Matrix Inequalities for a Dynamic System.» *IEEE Latin America Transactions*, vol. 10, n° 2, pp. 1459-1465, 2012.
- [21] Wilson J. Rugh, J. Shamma, *Research on gain scheduling – Survey Paper*, Baltimore, 1999.
- [22] O. Benitez Gonzalez, R. Rivas Perez, V. Feliu Batlle, L. P. Sanchez Fernandez and L. A. Sanchez Perez, «Fuzzy Gain Scheduled Smith Predictor for Temperature Control in an Industrial Steel Slab Reheating Furnace.» *IEEE Latin America Transactions*, vol. 14, n° 11, pp. 4439-4447, 2016.



Hugo Arévalo es ingeniero electrónico de la Pontificia Universidad Javeriana de la ciudad de Bogotá del 2015. En el 2014 se vinculó al grupo de investigación CEPIT como testista con el proyecto titulado “Sistema de control multivariado para la concentración de oxígeno disuelto en un biorreactor”. En la actualidad se desempeña

como ingeniero regional de redes inalámbricas en Husein Technologies Co Ltda., soportando proyectos en el área de redes Wireless alrededor de toda Latinoamérica. Sus intereses están relacionados con el control automático de plantas y procesos, diseño de sistemas digitales, técnicas de optimización aplicadas a problemas de ingeniería y redes inalámbricas.



Fredy Sánchez es ingeniero electrónico de la Pontificia Universidad Javeriana del 2015. Durante el 2014 se vinculó al grupo de investigación CEPIT (Control, electrónica de potencia y gestión de la innovación tecnológica) formando parte del proyecto de investigación titulado “Optimización de la producción de proteínas recombinantes”. Actualmente, se desempeña como trabajador independiente en el área de seguridad electrónica y automatización. Sus intereses están relacionados con el control de procesos, automatización y seguridad electrónica.



Fredy Ruiz es ingeniero electrónico de la Pontificia Universidad Javeriana (2002) y magister en ingeniería de la misma Universidad (2006). Recibió el título de PhD. en ingeniería informática y de control en el Politécnico di Torino en Italia (2009). Fue profesor visitante de la Universidad de California, Berkeley en el 2013. Actualmente es profesor asociado en la Facultad de Ingeniería de la Pontificia Universidad Javeriana. Sus intereses de Investigación incluyen técnicas basadas en datos para control y estimación, con aplicaciones en sistemas de energía, biotecnología y robótica.



Diana Guerrero recibió su título de ingeniera electrónica en la Pontificia Universidad Javeriana de Colombia sede Bogotá en 2016. Actualmente, está realizando sus estudios de magister en la misma universidad y forma parte del proyecto de investigación “Optimización de la producción de proteínas recombinantes” del grupo CEPIT. Sus intereses de investigación incluyen técnicas de control avanzado para procesos industriales, sistemas de manufactura, técnicas de optimización, automatización industrial y biotecnología.



Diego Patino recibió su título de ingeniero electrónico en la Universidad Nacional de Colombia sede Manizales en 2003. Obtuvo su título de magister de la Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia en 2004. El grado de PhD. en control automático lo recibió en el 2009 de la Universidad de Nancy, Francia. Actualmente, es profesor de tiempo completo de la Pontificia Universidad Javeriana en Bogotá, Colombia. También es director del grupo de investigación de control, electrónica de potencia y gestión de la innovación tecnológica (CEPIT) y presidente del capítulo colombiano de control de IEEE. Sus intereses principales

incluyen los sistemas dinámicos híbridos, convertidores de potencia, control no lineal, sistemas de energía y robótica para la inspección.



Carlos Javier Alméciga-Díaz es químico farmacéutico de la Universidad Nacional de Colombia (2002) y doctor en ciencias biológicas de la Pontificia Universidad Javeriana (2009). Actualmente, es profesor asociado de la Facultad de Ciencias de la Pontificia Universidad Javeriana y Director del Instituto de Errores Innatos del Metabolismo (IEIM) de esta misma universidad. Sus intereses de investigación se centran en la aplicación de la biotecnología para el desarrollo de alternativas terapéuticas para errores innatos del metabolismo incluyendo la producción de proteínas recombinantes en microorganismos y terapia génica. Ha trabajado también en la aplicación de herramientas bioinformáticas para ampliar el conocimiento sobre las bases moleculares de este grupo de enfermedades.



Alexander Rodríguez-López recibió el título de licenciado en química en la Universidad Distrital Francisco José de Caldas en 2008. Actualmente, está terminando estudios de doctorado en ciencias biológicas en la Pontificia Universidad Javeriana en Bogotá, Colombia, donde también es profesor del departamento de química. Sus intereses principales de investigación incluyen biotecnología aplicada a investigación en biomedicina; biología molecular; ingeniería genética; biología de sistemas y bioinformática; bioprocesos y bioquímica.