

OBSERVADOR DE SEGUNDO ORDEN PARA VELOCIDADES ESPECÍFICAS EN BIOPROCESOS*

Núñez, Sebastián; De Battista, Hernán; Vignoni, Alejandro; Garelli, Fabricio

Laboratorio de Electrónica Industrial, Control e Instrumentación (LEICI),
Dto. de Electrotecnia, Facultad de Ingeniería, (UNLP).
Calle 48 y 116 s/n, La Plata.
sebastian.nuniez@ing.unlp.edu.ar

Palabras clave: bioprocesos; observador no lineal; modo deslizante

1. INTRODUCCIÓN

Los procesos biotecnológicos se aplican en diversas áreas como ser la producción de sustancias de interés (enzimas, proteínas, metabolitos de alto valor agregado, entre otros), para el tratamiento de aguas residuales e incluso en la generación de biocombustibles.

Un problema de control asociado a este tipo de procesos es el de mantener en el microorganismo un estado metabólico deseado [6]. Entre las variables involucradas, las velocidades específicas de consumo y producción de sustancias brindan información sobre la actividad metabólica dentro del biorreactor. Es así que, por ejemplo, ciertos problemas industriales se han podido traducir al problema de regular la velocidad específica de crecimiento del microorganismo (μ) [10]. Sin embargo, las velocidades específicas son por lo general no accesibles y suelen ser funciones no lineales de los estados y de las condiciones de operación. Es por esto que la utilización de observadores que realicen una estimación de estas variables evita los problemas de tener que seleccionar un determinado modelo analítico (con la correspondiente estimación de los parámetros) y a la vez permite agregar información tanto a sistemas de control como al estudio del cultivo [5].

Un resumen relevante de los principales métodos relacionados con estimación de variables y parámetros *on-line* en bioprocesos puede encontrarse en [13]. En particular para velocidades específicas, se han aplicado observadores de diferentes clases como ser observadores asintóticos [2], adaptivos de alta ganancia [1], [5], basados en filtro extendido de Kalman [11], entre otras técnicas.

Otra clase importante de observadores no lineales son los que operan por modo deslizante (MD). En [9] se desarrollaron observadores por MD de primer orden para μ y concentración de sustrato a partir de mediciones de biomasa. Se lograron estimaciones robustas bajo incertidumbres típicas de los modelos y con dinámicas de primer orden.

Posteriormente, en [4] se presentó un observador de μ por MD de segundo orden. Más precisamente, la propuesta es una versión modificada del algoritmo "super twisting", un algoritmo por MD de orden superior presentado en [7]. En este caso, el observador provee una estimación suave con convergencia en tiempo finito y además robusta, respecto a que no asume un modelo particular para μ .

En este trabajo se pretende generalizar la propuesta de [4]. En primer lugar, se demuestra que el observador de segundo orden puede estabilizarse si es aplicado para estimar otras velocidades específicas distintas de μ . En segundo lugar, se formaliza una versión multivariable

*Este trabajo se presentó en 23° Congreso Argentino de Control Automático (AADECA 2012), 3 al 5 de Oct. de 2012, Buenos Aires, Argentina.

que, a partir de m mediciones de variables relacionadas (en general concentraciones), permite estimar m velocidades específicas de producción o consumo de sustancias importantes. El objetivo es entonces obtener más información respecto a la actividad microbiana que ocurre dentro del cultivo. Por tratarse de un observador no lineal por MD de segundo orden, entre las características salientes de la propuesta cabe resaltar: a) convergencia en tiempo finito, b) robustez ya que no asume un modelo matemático particular para cada velocidad específica. Por otro lado, para garantizar convergencia de la estimación debe determinarse una cota superior para la derivada de cada velocidad específica.

El resto del trabajo se organiza de la siguiente manera. En la Sección 2 se desarrolla el observador de segundo orden por MD, se presenta un modelo de estados general para un bioproceso y se formaliza su versión multivariable. La Sección 3 presenta un ejemplo de aplicación donde se estima la velocidad específica de producción de etanol por la levadura *S. cerevisiae* como ilustración del resultado obtenido y la Sección 4 resume las conclusiones del trabajo.

2. DESARROLLO DE LA PROPUESTA

Para introducir el concepto de observador por MD de segundo orden comenzamos explicando el caso univariable con su correspondiente análisis de estabilidad. Luego se presenta el modelo de estados general para un bioproceso en cultivo sumergido y se establecen las suposiciones requeridas para aplicar la propuesta. Al final de la sección, se presenta la versión multivariable del observador propuesto.

2.1. Observador de segundo orden: Caso univariable

Dado el sistema

$$\frac{dz}{dt} = r(t)g(t), \quad (1)$$

$$\frac{dr}{dt} = \bar{\rho}\rho(t), \quad (2)$$

el problema planteado es diseñar un observador para $r(t)$, donde $|\rho(t)| \leq 1$ y $\bar{\rho}$ es el valor máximo de la derivada. Además, se supone que $g(t)$ es una función accesible y que existen cotas g_1 y g_2 tales que $0 < g_1 \leq g(t) \leq g_2$. Luego $g(t)$ se descompone convenientemente como $g(t) = \bar{g}(1 + \check{g}v(t))$ donde $\bar{g} = \frac{1}{2}(g_1 + g_2)$, $\check{g} = \frac{g_2 - g_1}{g_2 + g_1}$ y $|v(t)| \leq 1$.

Considerando $u(t) = \bar{g}r(t)$, el sistema (1)-(2) se expresa como

$$\frac{dz}{dt} = (1 + \check{g}v(t))u(t), \quad (3)$$

$$\frac{du}{dt} = \bar{g}\bar{\rho}\rho(t). \quad (4)$$

Ahora, para el sistema (3)-(4) se propone el siguiente observador por modo deslizante de segundo orden:

$$\frac{d\hat{z}}{dt} = (1 + \check{g}v(t))u_1 + u_2, \quad (5)$$

$$\frac{du_1}{dt} = \bar{\rho}\bar{g}\alpha \text{sign}(\hat{z}), \quad (6)$$

$$u_2 = 2\beta|\bar{\rho}\bar{g}\hat{z}|^{1/2} \text{sign}(\hat{z}), \quad (7)$$

$$\hat{r} = u_1/\bar{g}, \quad (8)$$

donde $\hat{z}, u_1 \in \mathbb{R}$ son estados del observador, $\alpha, \beta > 0$ constantes, $\text{sign}(\cdot)$ la función signo y \hat{r} la estimación obtenida de $r(t)$.

En los siguientes párrafos, se plantean expresiones en términos del error del observador y se realizan cambios de coordenadas para llevar el sistema (5)-(8) a una forma que nos permita estudiar sus propiedades.

Sean $\tilde{z} \triangleq z - \hat{z}$, $\tilde{u} \triangleq u - u_1$, se tienen las siguientes expresiones para el error de observación:

$$\frac{d\tilde{z}}{dt} = (1 + \check{g}v(t)) \tilde{u} - u_2, \quad (9)$$

$$\frac{d\tilde{u}}{dt} = \bar{\rho}\bar{g}(\rho(t) - \alpha \text{sign}(\tilde{z})). \quad (10)$$

Ahora, aplicando el cambio de coordenadas $(x_1, x_2) = (u_2/2\beta, \tilde{u})$ se tiene

$$\frac{dx_1}{dt} = \frac{\bar{\rho}\bar{g}}{|x_1|} \left(-\beta x_1 + \frac{1}{2} (1 + \check{g}v(t)) x_2 \right), \quad (11)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{\bar{\rho}\bar{g}}{|x_1|} (\rho(t) \text{sign}(x_1) - \alpha) x_1, \quad (12)$$

donde se usaron las relaciones $\text{sign}(x_1) = \text{sign}(\tilde{z})$, $|x_1| = |\bar{\rho}\bar{g}\tilde{z}|^{1/2}$, $x_1/|x_1| = \text{sign}(x_1)$ y $d|f|/dt = df/dt \text{sign}(f)$.

Dado que $\rho(t), v(t) \in [-1, 1]$, las expresiones (11)-(12) cumplen con la siguiente inclusión diferencial

$$\frac{dx_1}{dt} \in \frac{\bar{\rho}\bar{g}}{|x_1|} \left(-\beta x_1 + \frac{1}{2} (1 + \check{g}\mathcal{U}) x_2 \right), \quad (13)$$

$$\frac{dx_2}{dt} \in \frac{\bar{\rho}\bar{g}}{|x_1|} (\mathcal{U} - \alpha) x_1, \quad (14)$$

donde $\mathcal{U} = [-1, 1]$.

Aplicando la transformación temporal $d\tau/dt = |x_1|^{-1}$, y expresando el resultado en forma matricial se obtiene el sistema lineal variante en el tiempo

$$\frac{d\mathbf{x}}{d\tau} = \bar{\rho}\bar{g}\mathbf{A}(\tau)\mathbf{x}(\tau), \quad (15)$$

$$\mathbf{A}(\tau) = \begin{pmatrix} -\beta & \frac{1}{2} (1 + \check{g}v(\tau)) \\ -(\alpha - \rho(\tau)) & 0 \end{pmatrix}, \quad (16)$$

con $|v(\tau)|, |\rho(\tau)| \leq 1$. La convergencia del sistema (15) para el caso en que $\check{g} = 0$ se demostró en [4], donde además se encontró mediante una función de Lyapunov que se tiene convergencia en tiempo finito en la variable t .

Nótese que si el sistema (15) es estable, entonces se tiene que $(x_1, x_2) \rightarrow (0, 0)$. En las coordenadas de (5)-(8) esto significa que el observador tiende a operar sobre $\tilde{z} = 0$ y así se establece la operación en modo deslizante. Como esto se alcanza en tiempo finito existe un t^* tal que $\hat{z}(t) = z(t) \forall t > t^*$. Luego, por la condición de invariancia [12] se tiene $\tilde{z}(t) \equiv 0$ e igualando las expresiones (3) y (5) se concluye que $\hat{r}(t) = r(t)$ (para esto notar en la expresión (7) que cuando el sistema opera sobre $\tilde{z} = 0$ se tiene $u_2 = 0$).

2.2. Análisis de estabilidad

El estudio de la estabilidad de la matriz (16) $\forall v, \rho \in \mathcal{U}$ se presenta a continuación, donde se sigue un desarrollo análogo al presentado en [4]. La principal diferencia es que ahora, debido al término \check{g} , debe considerarse un politopo de cuatro vértices para definir la inclusión diferencial que incluye a todas las $\mathbf{A}(\tau)$ posibles. Además, los conjuntos de valores de β determinados en función de α quedan parametrizados por los valores de \check{g} .

Proposición 1 Considerando la inclusión diferencial politópica

$$\frac{dz}{dt} = A(t)z, \quad A(t) \in \mathcal{A} \quad (17)$$

con

$$\begin{aligned} \mathcal{A} &= \text{co} \bigcup_i A_i, \quad i = 1, \dots, 4 \\ A_i &= \begin{bmatrix} -\beta & \frac{1}{2}(1 + \check{g}v_i) \\ -(\alpha - u_i) & 0 \end{bmatrix}, \\ u &= \{-1, -1, 1, 1\}, \quad v = \{-1, 1, -1, 1\}. \end{aligned} \quad (18)$$

Entonces, para cada $\alpha > 1$ y $0 < \check{g} < 1$ existen valores positivos para β tal que la expresión (17) es cuadráticamente estable para todo $A(t) \in \mathcal{A}$.

Observación La inclusión diferencial politópica se dice cuadráticamente estable si existe una función $V(z) = z^T P z$, $P \succ 0$ que decrece sobre cualquier trayectoria no nula de (17). Dado que $\dot{V}(z) = z^T (A^T(t)P + PA(t))z$, una condición necesaria y suficiente para estabilidad cuadrática es

$$\begin{aligned} P &\succ 0, \\ A^T(t)P + PA(t) &\prec 0 \quad \forall A(t) \in \mathcal{A}. \end{aligned} \quad (19)$$

Esta condición es equivalente a determinar si existe una matriz de Lyapunov P común a todos los vértices del politopo \mathcal{A} , es decir tal que verifique las siguientes restricciones

$$\mathcal{F} = \left\{ \begin{array}{l} P \succ 0 \\ Q_i \triangleq -(A_i^T P + P A_i) \succ 0 \end{array} \right\} \quad (20)$$

con $i = 1 \dots 4$. Ahora las matrices A_1, A_2, A_3 y A_4 se reescriben en una forma conveniente:

$$A_i = \beta A_0 + A_i^*, \quad (21)$$

para $i = 1 \dots 4$ donde

$$\begin{aligned} A_0 &= \begin{bmatrix} -1 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad A_1^* = \begin{bmatrix} 0 & \frac{1}{2}(1 + \check{g}) \\ -(\alpha - 1) & 0 \end{bmatrix}, \quad A_2^* = \begin{bmatrix} 0 & \frac{1}{2}(1 + \check{g}) \\ -(\alpha + 1) & 0 \end{bmatrix}, \\ A_3^* &= \begin{bmatrix} 0 & \frac{1}{2}(1 - \check{g}) \\ -(\alpha - 1) & 0 \end{bmatrix}, \quad A_4^* = \begin{bmatrix} 0 & \frac{1}{2}(1 - \check{g}) \\ -(\alpha + 1) & 0 \end{bmatrix}. \end{aligned}$$

La existencia de una matriz P para cualquier $\alpha > 1$ y $0 < \check{g} < 1$ puede determinarse analizando la factibilidad del siguiente problema de autovalores generalizado (GEVP) en P y β [3]:

$$\begin{aligned} \text{mín} \quad & \beta \\ \text{s.t.} \quad & P \succ 0, \quad \beta > 0, \quad \mathcal{F}^*, \end{aligned} \quad (22)$$

donde $\mathcal{F}^* = \{ (A_i^{*T} P + P A_i^*) + \beta (A_0^T P + P A_0) \prec 0; \}$ con $i = 1 \dots 4$. El problema de autovalores generalizados es un problema cuasi-convexo. En este caso, se puede resolver aplicando un algoritmo de bisección en β y determinando si es factible la desigualdad matricial lineal (LMI) resultante. Para esto, se hace una grilla que cubra los valores de α y \check{g} deseados y se resuelven las LMI. En este caso se utilizó el software YALMIP [8]. La Fig. 1 muestra el conjunto de valores de α y β para los cuales el problema LMI es factible parametrizado con los valores de \check{g} . Es decir, dado un valor \check{g} , para todos los puntos por encima de la curva correspondiente, la expresión (17) es cuadráticamente estable.

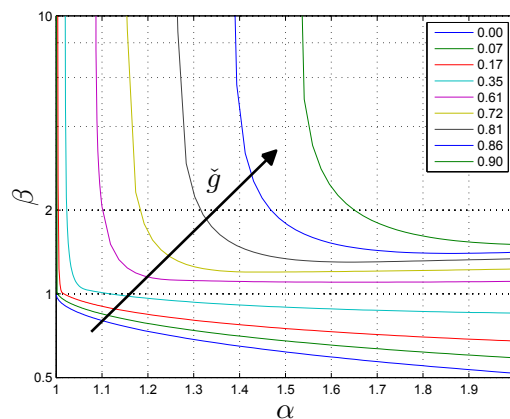


Figura 1: Límite inferior de β para los cuales la expresión (17) es estable cuadráticamente.

2.3. Modelo de estados de bioprocesos

Una amplia gama de bioprocesos que involucran n compuestos en m reacciones, realizados en tanque agitado, pueden representarse por el siguiente modelo de estados [2]

$$\frac{d\xi}{dt} = \mathbf{K}\mathbf{G}(t)\mathbf{r}(\xi) - D(t)\xi + \mathbf{F}(t) - \mathbf{Q}(\xi), \quad (23)$$

donde $\xi \in \mathbb{R}^n$ es el vector de estados, $\mathbf{K} \in \mathbb{R}^{n \times m}$ es una matriz de coeficientes pseudo-estequiométricos, $\mathbf{G}(t) \in \mathbb{R}^{m \times m}$ es una matriz diagonal, $\mathbf{r}(\xi) \in \mathbb{R}^m$ es el vector de velocidades específicas, $D(t) \in \mathbb{R}_+$ la velocidad de dilución, $\mathbf{F}(t) \in \mathbb{R}^n$ el flujo de entrada (de los distintos sustratos) y $\mathbf{Q}(\xi) \in \mathbb{R}^n$ considera el intercambio con la fase gaseosa.

Nuestro objetivo es plantear un observador robusto para las velocidades $[r_1, \dots, r_m]$. Consideremos que se tienen m mediciones del vector ξ reacomodadas en un vector z , esto es $z = [\xi_1, \dots, \xi_m]^T$ y sean $\mathbf{K}_m, \mathbf{G}_m \in \mathbb{R}^{m \times m}$ las correspondientes submatrices de \mathbf{K} y $\mathbf{G}(t)$, respectivamente. Además, $\mathbf{F}_m, \mathbf{Q}_m$ son la partición de \mathbf{F} y \mathbf{Q} , respectivamente. Ahora se tiene un sistema reducido de la forma

$$\frac{dz}{dt} = \mathbf{K}_m \mathbf{G}_m \mathbf{r}(z) - Dz + \mathbf{F}_m - \mathbf{Q}_m, \quad (24)$$

$$\left| \frac{dr_i}{dt} \right| \leq \bar{\rho}_i, \quad (25)$$

para el cual extendemos el desarrollo previo a una versión multivariable. Asumimos que

- existen m mediciones de concentraciones disponibles,
- la matriz \mathbf{K}_m es conocida y no singular,
- se conoce una cota para las derivadas de las m reacciones a estimar,
- las entradas \mathbf{F}_m y el intercambio con fase gaseosa \mathbf{Q}_m (si hubiera) son conocidos.

2.4. Observador de segundo orden: Caso multivariable

De forma similar a como se descompuso $g(t)$ en el desarrollo univariable, se asume que se tienen matrices diagonales \mathbf{G}_1 y \mathbf{G}_2 tal que $0 < \mathbf{G}_1 \leq \mathbf{G}_m(t) \leq \mathbf{G}_2$ y se definen $\mathbf{G}_o = (\mathbf{G}_1 + \mathbf{G}_2)/2$, $\Delta\mathbf{G} = (\mathbf{G}_2 - \mathbf{G}_1)/2$ y $\delta = \|\mathbf{G}_o^{-1} \Delta\mathbf{G}\|_\infty$.

Sea \hat{z} el vector que estima a $z(t)$, se define el vector auxiliar:

$$\sigma = (\mathbf{K}_m \mathbf{G}_o \mathbf{R})^{-1} (z - \hat{z}). \quad (26)$$

Además, sea la matriz diagonal $\mathbf{R} = \text{diag}\{\bar{\rho}_i\}$ tal que $\left\| \mathbf{R}^{-1} \frac{d\mathbf{r}}{dt} \right\|_{\infty} \leq 1$ y sean las funciones $SIGN(\cdot): \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^m$, $ABS(\cdot): \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^{m \times m}$, definidas como:

$$SIGN(\sigma) = \text{col}(\text{sign}(\sigma_i)), \quad (27)$$

$$ABS(\sigma) = \text{diag}\{|\sigma_i|\}. \quad (28)$$

La versión multivariable del observador (5)-(8) para el sistema (24)-(25) es:

$$\frac{d\hat{z}}{dt} = \mathbf{K}_m (\mathbf{G}_m \mathbf{R} \mathbf{u}_1 + 2\beta \mathbf{G}_o \mathbf{R} \mathbf{u}_2) - D\hat{z} + \mathbf{F}_m - \mathbf{Q}_m, \quad (29)$$

$$\frac{d\mathbf{u}_1}{dt} = \alpha SIGN(\sigma), \quad (30)$$

$$\mathbf{u}_2 = (ABS(\sigma))^{1/2} SIGN(\sigma), \quad (31)$$

$$\hat{\mathbf{r}} = \mathbf{R} \mathbf{u}_1. \quad (32)$$

Con el cambio de coordenadas $(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) = (\mathbf{u}_2, \mathbf{R}^{-1} \mathbf{r} - \mathbf{u}_1)$, se llega a la siguiente inclusión diferencial (análoga de (13)-(14)):

$$\begin{aligned} \frac{d\mathbf{x}}{dt} \in & \begin{pmatrix} [ABS(\mathbf{x}_1)]^{-1} & 0 \\ 0 & [ABS(\mathbf{x}_1)]^{-1} \end{pmatrix} \cdot \\ & \cdot \begin{pmatrix} -2\beta \mathbf{I}_m & \mathbf{I}_m + \delta \mathbf{U}_m \\ -(\alpha \mathbf{I}_m - \mathbf{U}_m) & 0 \end{pmatrix} \mathbf{x}, \end{aligned} \quad (33)$$

con \mathbf{U}_m matriz diagonal tal que $\|\mathbf{U}_m\|_{\infty} \leq 1$.

A partir de lo desarrollado en la Proposición 1, es inmediato probar que existen valores de α y β positivos para los cuales el observador multivariable es estable cuadráticamente.

Nuevamente, cuando el sistema opera en modo deslizante, la condición de invariancia implica $\sigma \equiv 0$, entonces se tiene t^* tal que $\hat{z}(t) = z(t) \forall t > t^*$ e igualando las expresiones (24) y (29) se concluye que $\hat{\mathbf{r}}(t) = \mathbf{r}(t)$ (notar en (31) que cuando el sistema opera sobre $\sigma = 0$ la matriz $ABS(\sigma)$ es la matriz nula y luego $\mathbf{u}_2 = 0$).

3. EJEMPLO DE APLICACIÓN

El ejemplo consiste en estimar la velocidad específica de producción de etanol (q_e) por una cepa de levadura *S. cerevisiae* en un bioproceso continuo utilizando mediciones de concentración de biomasa y etanol. A partir del balance de materia se obtiene el siguiente modelo de estados

$$\frac{dx}{dt} = \mu x - \frac{F}{v} x, \quad (34)$$

$$\frac{de}{dt} = q_e x - \frac{F}{v} e, \quad (35)$$

donde x y e son las concentraciones de biomasa y etanol respectivamente. F es el flujo y v es el volumen del cultivo. En estos procesos el flujo de entrada es igual al flujo de salida y así la operación resulta a volumen constante. El cociente F/v se denomina dilución (D).

El bioproceso se inicializa con una etapa batch, es decir sin caudales de entrada y salida aplicados. En esta primera etapa, la biomasa inicial crece consumiendo cierta cantidad de

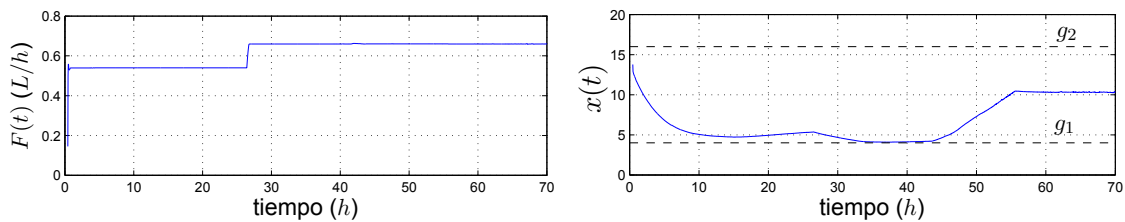


Figura 2: Izq: Perfil temporal de $F(t)$ aplicado en el bioproceso continuo. Der: Concentración de biomasa.

sustrato agregada al inicio del proceso. Luego de que el microorganismo consume totalmente el sustrato inicial (glucosa) la concentración de biomasa alcanza el valor inicial para la etapa siguiente. A partir de ese momento se manipula $F(t)$ a fin de alcanzar el nivel de operación deseado en modo continuo. En estos procesos se espera alcanzar estado estacionario, donde resulta $\mu = D$ como puede deducirse de la ecuación (34).

3.1. Resultados

En la forma (1)-(2) se tiene que $g(t) = x(t)$, $r(t) = q_e(t)$. Entonces puede considerarse $g_1 = x_{min}$ (valor mínimo estimado para la etapa en la cual se aplicará el observador) y $g_2 = x_{max}$ (el valor máximo esperado de concentración de biomasa).

El observador se aplicó en un cultivo continuo de volumen $v = 3 L$, para muestras de x y e adquiridas cada 120 seg. Se consideró $g_1 = 4 g/L$ y $g_2 = 16 g/L$. El observador se sintonizó con parámetros seleccionados de la Fig. 1. En particular para $\check{\gamma} = 0,60$, se seleccionaron $\alpha = 1,3$, $\beta = 1,2$. Como cota de \dot{q}_e se seleccionó $\bar{\rho} = 0,25$.

El perfil de alimentación aplicado y los valores de biomasa medidos se presentan en la Fig. 2. Los caudales aplicados de 0,54 y 0,66 L/h se corresponden con valores de dilución de 0,18 y 0,22 h^{-1} respectivamente.

En la Fig. 3 (izq.) se presentan los valores medidos de etanol y la estimación $\hat{e}(t)$ que realizó el observador. En el zoom de la Figura puede observarse la convergencia del observador propuesto, cuya condición inicial fue $\hat{e}(t_0) = 1,5 g/L$, a la señal $e(t)$. En la Fig. 3 (der.) se muestra la estimación $\hat{q}_e(t)$ de la velocidad específica de producción de etanol $q_e(t)$ y la superficie

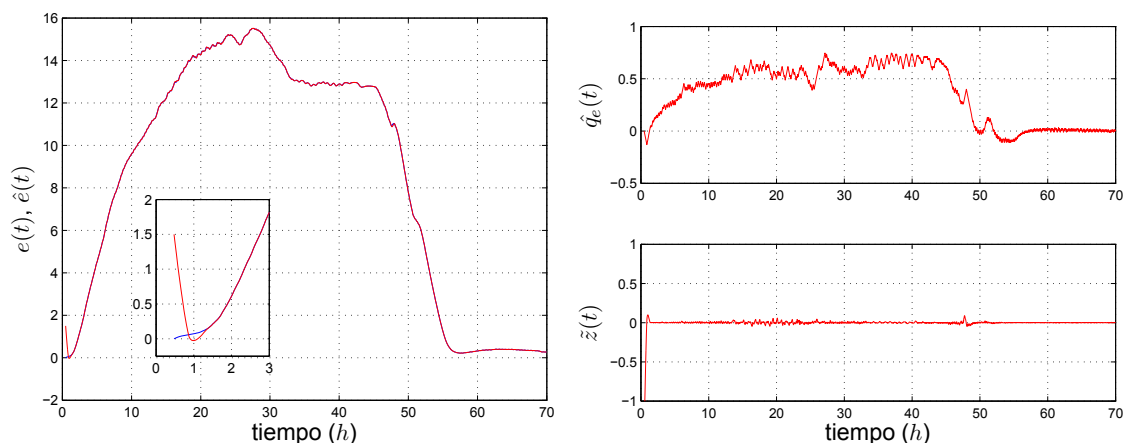


Figura 3: Izq: Evolución temporal de $e(t)$ (azul), $\hat{e}(t)$ (rojo). Der: Velocidad específica neta de producción de etanol estimada $\hat{q}_e(t)$ y superficie de conmutación $\tilde{z}(t)$.

de conmutación \tilde{z} . El conocimiento *on-line* de $q_e(t)$ agrega información respecto del proceso. En particular para *S. cerevisiae* permite estimar la suma de la producción de etanol por vía respiro-fermentativa y el consumo del mismo de forma oxidativa.

4. CONCLUSIONES

Se propuso un observador por modo deslizante de segundo orden para la estimación de velocidades específicas en bioprocesos con la correspondiente extensión al caso multivariable. A diferencia de trabajos anteriores, la propuesta no se restringe solo a estimar velocidades específicas de crecimiento de microorganismos sino que es aplicable a otras sustancias. Sus propiedades salientes son convergencia en tiempo finito y robustez respecto a no asumir un modelo particular para cada reacción.

Si bien como ejemplo de aplicación se estimó la velocidad específica de producción de etanol por una levadura en un cultivo continuo, la propuesta también puede aplicarse a otros modos de operación (batch, batch alimentado) y para otros microorganismos produciendo otras sustancias de interés. La utilización de observadores como el aquí propuesto agrega conocimiento sobre el estado metabólico del microorganismo y podría combinarse con otra información disponible *on-line* para mejorar la performance de los sistemas de control que se aplican a estos procesos.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado por proyectos de ANPCyT (PICT-2011-0888), CONICET (PIP 112-2011-00361) y UNLP (I164).

REFERENCIAS

- [1] G. Bastin and D. Dochain. On-line estimation of microbial specific growth rates. *Automatica*, 22(6):705 – 709, 1986.
- [2] G. Bastin and D. Dochain. *On-line Estimation and Adaptive Control of Bioreactors*. Elsevier, 1990.
- [3] S. Boyd, L. El Ghaoui, E. Feron, and V. Balakrishnan. *Linear Matrix Inequalities in System and Control Theory*, volume 15 of *Studies in Applied Mathematics*. SIAM, 1994.
- [4] Hernán De Battista, Jesús Picó, Fabricio Garelli, and Alejandro Vignoni. Specific growth rate estimation in (fed-)batch bioreactors using second-order sliding observers. *J. of Process Control*, 21(7):1049 – 1055, 2011.
- [5] M. Farza, K. Busawon, and H. Hammouri. Simple nonlinear observers for on-line estimation of kinetic rates in bioreactors. *Automatica*, 34(3):301 – 318, 1998.
- [6] Anna Marya Jobé, Christoph Herwig, Martin Surzyn, Bernhard Walker, Ian Marison, and Urs von Stockar. Generally applicable fed-batch culture concept based on the detection of metabolic state by on-line balancing. *Biotechnology and Bioeng.*, 82(6):627–639, 2003.
- [7] A. Levant. Robust exact differentiation via sliding mode technique. *Automatica*, 34(3):379–384, 1998.
- [8] J. Löfberg. Automatic robust convex programming. *Optimization methods and software*, 27(1):115–129, 2012.
- [9] J. Picó, H. De Battista, and F. Garelli. Smooth sliding-mode observers for specific growth rate and substrate from biomass measurement. *J. of Process Control*, 19(8):1314 – 1323, 2009.

- [10] H. Ren and J. Yuan. Model-based specific growth rate control for *Pichia pastoris* to improve recombinant protein production. *J Chem Technol Biotechnol*, 80:1268–1272, 2005.
- [11] Hiroshi Shimizu, Takeichiro Takamatsu, Suteaki Shioya, and Ken-Ichi Suga. An algorithmic approach to constructing the on-line estimation system for the specific growth rate. *Biotechnology and Bioeng.*, 33(3):354–364, 1989.
- [12] V.Y. Utkin, J. Guldner, and J. Shi. *Sliding Mode Control in Electromechanical Systems*. Taylor & Francis, London, 1st edition, 1999.
- [13] Ch. Venkateswarlu. Advances in monitoring and state estimation of bioreactors. *Journal of Scientific & Industrial Research*, 63:491–498, 2004.