

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE ENGENHARIA QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE PROCESSOS QUÍMICOS

Área de Concentração: DESENVOLVIMENTO DE PROCESSOS QUÍMICOS

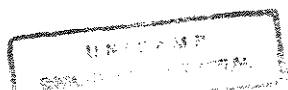
***DINÂMICA E ESTRATÉGIAS DE OTIMIZAÇÃO E CONTROLE
DO PROCESSO DE PENICILINA***

José Alberto Domingues Rodrigues

Orientador: Prof. Dr. Rubens Maciel Filho

CAMPINAS

1996



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE ENGENHARIA QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE PROCESSOS QUÍMICOS

Área de Concentração: DESENVOLVIMENTO DE PROCESSOS QUÍMICOS

***DINÂMICA E ESTRATÉGIAS DE OTIMIZAÇÃO E CONTROLE
DO PROCESSO DE PENICILINA***

José Alberto Domingues Rodrigues

Orientador: Prof. Dr. Rubens Maciel Filho

Tese apresentada à Faculdade de Engenharia Química como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de DOUTOR EM ENGENHARIA QUÍMICA.

CAMPINAS

1996

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA ÁREA DE ENGENHARIA - BAE - UNICAMP

R6 18d Rodrigues, José Alberto Domingues
 Dinâmica e estratégias de otimização e controle do
 processo de penicilina / José Alberto Domingues
 Rodrigues.--Campinas, SP: [s.n.], 1996.

 Orientador: Rubens Maciel Filho.
 Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas
 Faculdade de Engenharia Química.

 1. Controle preditivo. 2. Planejamento experimental.
 3. Oxigênio - Consumo. 4. Penicilina. I. Maciel Filho,
 Rubens. II. Universidade Estadual de Campinas.
 Faculdade de Engenharia Química. III. Título.

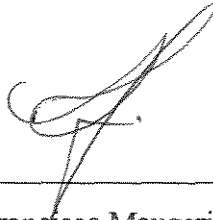
Tese de Doutorado defendida e aprovada, em 18 de dezembro de 1996, pela banca examinadora constituída pelos professores:



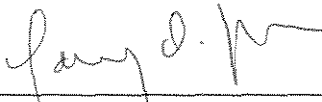
Prof. Dr. Rubens Maciel Filho



Prof. Dr. Everson Alves Miranda



Prof. Dr. Francisco Maugeri Filho



Prof. Dr. Carlos Osamu Hokka



Prof. Dr. Darci Odloak

Esta versão corresponde à redação final da tese de doutorado defendida pelo Engenheiro José Alberto Domingues Rodrigues e aprovada pela comissão julgadora em 18 de dezembro de 1996.

A handwritten signature in black ink, written over a horizontal line. The signature is highly stylized and cursive, appearing to read 'Rubens Maciel Filho'.

Prof. Dr. Rubens Maciel Filho

*" Se não houver frutos,
Valeu a beleza das flores.
Se não houver flores,
Valeu a sombra das folhas.
Se não houver folhas,
Valeu a intensão da semente."*

HENFIL

*" Sonho que se sonha só
É só um sonho que se sonha só
Mas sonho que se sonha junto
É realidade "*

Raul Seixas

A você Patrícia pelo carinho e amor ao longo desses anos.

Prefácio

O trabalho aqui relatado tenta propor uma metodologia de estudo de um processo biotecnológico - produção de penicilina, partindo do conhecimento experimental desse sistema (adquirido no desenvolvimento da dissertação de mestrado) passando para a simulação em computador, a partir da modelagem matemática e análise.

O objetivo foi investigar vários tópicos relacionados à engenharia bioquímica: análise de sensibilidade de variáveis, otimização da produtividade e controle automático de processos, atentando-se sempre a técnica utilizada e sua consequente aplicabilidade à processos físicos reais.

Dessa forma, procurou-se utilizar a metodologia de planejamento experimental, através das técnicas de planejamento fatorial completo e análise de superfície de resposta, algoritmo de otimização dos Poliedros Flexíveis, conceito de função de penalização, além das estratégias de controle convencional, não convencional e avançado.

Nesse desenvolvimento muitas dúvidas conseguiram ser resolvidas através da análise dos resultados obtidos, outras, entretanto, ainda resistem e são colocadas como sugestões de continuidade. De qualquer forma, acredito que este estudo tenha contribuído ao grupo de pesquisa do Laboratório de Otimização, Projetos e Controle Avançado (LOPCA) do Departamento de Processos Químicos da Faculdade de Engenharia Química da UNICAMP e que, a partir daqui, novos trabalhos possam ser desenvolvidos.

Para a conclusão deste objetivo contei com o apoio de diversas pessoas. Inicialmente, gostaria de agradecer ao meu orientador, Prof. Dr. Rubens Maciel Filho, pela confiança depositada e orientação segura ao longo deste trabalho. A banca examinadora também um sincero obrigado pelas correções e sugestões fornecidas.

Todo esse trabalho executado não seria possível sem o agradável ambiente do laboratório. Logo, um agradecimento aos colegas do LOPCA pela convivência e ajuda recebida, em especial a Eduardo Coselli Vasco de Toledo (Urso) - uma grande amizade. Também não poderia esquecer dos colegas do ITAL, que contribuíram para o término dessa tese, em especial ao Dr. Airton Vialta pela compreensão e amizade.

Muito tenho a agradecer ao meu pai e a minha mãe, por todo incentivo incondicional durante a fase inicial da minha vida profissional. À eles o meu sincero muito obrigado. Não posso esquecer das minhas irmãs Roseli e Regina que souberam minimizar uma grande ausência ocorrida.

Um grande obrigado a duas pessoas muito queridas José Maria e Regina Célia, que talvez não tenham a noção do estímulo e ajuda que me forneceram.

Agradeço (agora sem citação de nomes para evitar esquecimentos injustos) o apoio recebido dos colegas da UNICAMP, ITAL e da querida UFSCar.

Queria colocar toda minha gratidão a você Patrícia, por toda felicidade que tem sido nossa relação. A você é dedicado este trabalho.

Ao apoio financeiro recebido durante essa pesquisa da CAPES.

Finalmente, agradeço a Deus por tudo.

José Alberto Domingues Rodrigues

dezembro de 1996

SUMÁRIO

Resumo	i
Abstract	iii
Lista de Figuras	v
Lista de Quadros	viii
Nomenclatura	x
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Motivações e Objetivos	1
1.2 Organização da Tese	2
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	5
2.1 Desenvolvimento Histórico do Controle de Processos	5
2.2 Considerações sobre o Processo de Produção de Antibióticos: Penicilina	6
2.3 Dinâmica de Processos Microbiológicos	10
2.4 Estratégias de Otimização e Controle de Processos Biotecnológicos	17
2.5 Considerações sobre Controle Regulatório de Bioprocessos	31
2.6 Conclusões e Suas Relações Com Este Trabalho	40
3. DINÂMICA DO PROCESSO DE PRODUÇÃO DE PENICILINA	42
3.1 Descrição do Processo	42
3.2 Desenvolvimento do Modelo Matemático	43
3.2.1 Fase de Crescimento	44
3.2.2 Fase de Produção	45
3.2.3 Fatores Comuns às Duas Fases	47
3.2.3.1 Concentração de Oxigênio Dissolvido	47
3.2.3.2 Temperatura	51
3.3 Resultados da Simulação e Análise do Comportamento do Processo	56
3.3.1 Fase de Crescimento	64
3.3.2 Fase de Produção	67
3.4 Análise da Sensibilidade das Variáveis do Processo através de Planejamento Fatorial	70
3.4.1 Fase de Crescimento	71
3.4.2 Fase de Produção	80
3.5 Conclusões	90

4. OTIMIZAÇÃO DA FASE DE PRODUÇÃO DO PROCESSO	91
4.1 Estudo das Características da Fase de Produção através da Análise de Superfície de Resposta	91
4.2 Síntese do Índice de Performance da Produtividade através de Funções de Penalização	97
4.3 Análise do Desempenho de Diferentes Estratégias de Alimentação com Restrições Operacionais	100
4.3.1 Otimização das Condições Operacionais com Vazão Constante	102
4.3.2 Otimização da Vazão de Alimentação	102
4.3.2.1 Vazão de Alimentação como Função Polinomial	104
4.3.2.2 Vazão de Alimentação Independente por Intervalo	106
4.4 Conclusões	112
5. CONTROLE CONVENCIONAL DO PROCESSO DE PRODUÇÃO DE PENICILINA	113
5.1 Definição da Configuração de Controle	113
5.2 Configuração Convencional “Feedback”	115
5.2.1 Introdução	115
5.2.2 Implementação da Malha de Controle no Oxigênio Dissolvido	118
5.2.2.1 Definições da Estrutura de Resolução, Valores Iniciais e Perturbações	118
5.2.2.2 Ajuste dos Parâmetros do Controlador PID pela Técnica de Ziegler-Nichols	120
5.2.2.3 Ajuste dos Parâmetros do Controlador PID pela Minimização do IAE	126
5.2.2.4 Análise das Influências do Período de Amostragem e Tempo Morto na Eficiência do Sistema	130
5.3 Conclusões	134
6. CONTROLES NÃO-CONVENCIONAL E AVANÇADO DO PROCESSO DE PRODUÇÃO DE PENICILINA	136
6.1 Introdução	136
6.2 Implementação de Controle “Feedback-Feedforward” no Oxigênio Dissolvido	138
6.2.1 Introdução ao Controle Antecipatório	139
6.2.2 Fundamentos Teóricos do Algoritmo “Feedback-Feedforward”	141
6.2.3 Análise da Eficiência do Sistema de Controle	143
6.3 Implementação de Controle Preditivo DMC no Oxigênio Dissolvido	148
6.3.1 Introdução ao Controle Preditivo	148
6.3.2 Fundamentos Teóricos do Algoritmo Preditivo DMC	149
6.3.3 Ajuste dos Parâmetros do Controlador DMC	166
6.3.4 Análise das Influências do Período de Amostragem e Tempo Morto na Eficiência do Sistema	176
6.3.5 Otimização das Condições Operacionais em Malha Fechada	179
6.4 Conclusões	182

7. CONCLUSÕES E SUGESTÕES	184
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	187
APÊNDICE A	196

RESUMO

Realizou-se neste trabalho uma investigação acerca da dinâmica e implementação de estratégias de otimização e controle no processo de produção de penicilina.

Inicialmente apresentou-se um modelo determinístico e não-estruturado deste processo para as fases de crescimento e produção, cujos modos de operação foram em batelada e batelada alimentada, respectivamente. Assumiu-se o modelo de crescimento tipo Contois, uma relação em termos de fatores de rendimento entre as velocidades específicas de crescimento, consumo de substrato, demanda de oxigênio e produção, além da existência ponderada dos metabolismos endógeno e de manutenção. Na produção do antibiótico foi considerado a hidrólise de penicilina à ácido penicilóico através de uma cinética de primeira ordem, e inibição de sua formação por excesso de substrato. Quanto à concentração de oxigênio dissolvido, utilizou-se de correlações para a estimativa do coeficiente de transferência de oxigênio, baseando-se na velocidade de agitação, vazão de aeração, e viscosidade aparente como função da concentração celular como forma de quantificar a reologia não Newtoniana do caldo. Procedeu-se o cálculo dos balanços energéticos para o meio fermentativo e sistema de refrigeração, assumindo-se a geração de calor devido ao metabolismo celular e à potência aplicada pela agitação, e as perdas devidas à evaporação causada pela aeração, às trocas com o sistema de refrigeração e à adição de substrato.

O conjunto de equações resultantes foram simuladas através de um algoritmo baseado no método de Runge-Kutta-Gill de 4ª ordem e passo variável. Este modelo mostrou-se capaz de reproduzir os perfis das principais variáveis que quantificam o estado dinâmico do sistema, apresentando uma coerência físico-bioquímica com o comportamento real.

Logo, realizou-se uma investigação acerca da sensibilidade que algumas variáveis consideradas operacionais, possuíam sobre aquelas que caracterizam o sistema ao longo do processo. A estimativa dos efeitos baseou-se na metodologia de planejamento fatorial completo, que se mostrou bastante eficiente para o sistema não estacionário em estudo, fornecendo perfis de efeitos em função do tempo, os quais foram imprescindíveis na realização do estudo de otimização e controle.

A otimização da fase de produção foi feita pela determinação dos valores de concentrações celular inicial e de substrato na vazão de alimentação, bem como a estratégia de adição suplementar de nutrientes, de tal forma a maximizar a produtividade. Ressalta-se a incorporação de restrições ao sistema através de funções de penalização, utilizando-se como metodologia numérica de otimização a técnica dos Poliedros Flexíveis.

O controle do sistema foi inicialmente realizado através da implementação de uma malha convencional “feedback” no oxigênio dissolvido de modo a obter uma operação estável no processo, ajustando-se a lei de controle proporcional-integral, através da metodologia de Ziegler-Nichols, e proporcional-integral-derivativo, através da minimização dos desvios absolutos em relação ao “set-point”. Além disso, foi verificada a acentuada influência que o intervalo de amostragem e tempo morto possuem em relação à estabilidade do sistema.

O estudo acerca do comportamento de configurações não convencional e avançada foi realizada implementando-se as estratégias antecipatória “feedback-feedforward” e preditiva DMC, respectivamente. A adição de uma estrutura antecipatória ao modo convencional “feedback” revelou algumas vantagens quanto à estabilidade, entretanto, as sensibilidades ao período de amostragem e tempo morto continuaram pronunciadas. O controle preditivo DMC, por outro lado, mostrou-se bastante robusto neste aspecto, sendo a metodologia de ajuste dos parâmetros do controlador, baseada nas técnicas de planejamento fatorial completo e análise de superfície de resposta, bastante interessante. Ainda com relação ao controlador DMC, este também se mostrou robusto para lidar com diferentes condições operacionais quando incorporado a um esquema de otimização em malha fechada.

ABSTRACT

In this work was made an investigation about the dynamics and implementation of optimization and control strategies in the penicillin production process.

Initially a deterministic and non-structured model of this process was presented for the growth and production phases, operating in a batch and feed-batch mode. For the model development was considered Contois growth type model, yield coefficients among growth, substrate and oxygen uptake, production specific rates, endogenous and maintenance metabolism. In the antibiotic production was considered hidrolisys from penicillin to peniciloic acid through a first order kinetic and substrate excess product inhibition. In relation to dissolved oxygen concentration the volumetric oxygen transfer coefficient was estimated through correlations based on agitation speed, aeration flow rate, apparent viscosity as a cell concentration function, in order to quantified the non-Newtonian behaviour. The heat balances for the reactant and refrigeration systems were performed considering the heat generation due cell metabolism and the power agitation, and the heat loss due evaporation caused by aeration, refrigeration system changes and substrate adition.

The resulting model was solved by a forth order step variable Runge-Kutta-Gill algorithm. This model was able to reproduce the mainly variables profiles in order to quantified the dynamic behaviour of the system, showing a biochemical coerency in relation to real process.

Then, a study about the sensitivity analysis of some important operating variables was made. The estimation effect procedures was carried out by complete factorial design, and this methodology showed itself much efficient for non-stationary system. With such procedure was possible to obtain effects profiles as a function of time. These profiles are very important to the optimization and control study.

The optimization of the production phase was made through the estimation of the initial cell concentration, substrate concentration in the substrate flow rate, and feed-batch strategy in order to maximize the productivity. To carried out this procedure it was necessary to consider process operating constraints, which were computed in relation to productivity through the concept of penalty functions, using the modified symplex method.

The control of the system was initially made through the feedback strategy implementation in the dissolved oxygen in such way that the operation was stable. For the Ziegler-Nichols methodology the proportional-integral law was accepted for the tuning of parameters. For the minimization of the integral of the absolute error (IAE) methodology the proportional-integral-derivative law was accepted. For both controllers the sample time and dead time influences were analysed.

The study about the non-conventional and advanced strategies were carried out through the implementation of the feedback-feedforward and DMC configurations. The add of an anticipative structure in the conventional feedback mode showed some advantages as stability, however the sample time and dead time sensitivity were still limited for the system performance. The predictive control showed robust, and a new procedure to estimated the parameters of the controller was proposed. It was based on the complete factorial design and response surface analysis, and provided very good results. This controller was robust to deal with different operating conditions when incorporated in a optimization procedure in closed-loop.

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 - Fluxograma do processo de produção de penicilina	8
Figura 2.2 - Diagrama do processo de purificação de penicilina.....	8
Figura 2.3 - Etapas de um processo fermentativo genérico	31
Figura 2.4 - Exemplo de um fermentador controlado por computador.....	32
Figura 3.1 - Perfis das variáveis do processo na fase de crescimento	58
Figura 3.2 - Perfis das variáveis do processo na fase de produção	60
Figura 3.3 -Perfis dos efeitos principais do planejamento fatorial completo da fase de crescimento	74
Figura 3.4 - Perfis dos efeitos principais do planejamento fatorial completo da fase de produção.....	83
Figura 4.1 - Superfície da variável C_p em função de F , S_F , C_{X_0} para o modelo de 2ª ordem	96
Figura 4.2 - Fluxograma do procedimento de otimização do processo de produção de penicilina pelo método dos Poliedros Flexíveis	101
Figura 4.3 - Perfis da vazão de alimentação e concentração de produto para as condições C_0 , C_1 , C_2 e C_3	106
Figura 4.4 - Perfis da vazão de alimentação e concentração de produto para as condições C_0 , C_4 e C_5	109
Figura 4.5 - Perfis das quatro restrições consideradas na otimização para as cinco condições de alimentação	110
Figura 5.1 - Esquema do fermentador utilizado nas fases de crescimento e produção com implementação de controle.....	115
Figura 5.2 - Esquema da configuração de controle “feedback”.....	116

Figura 5.3 - Fluxograma da simulação do processo de produção de penicilina em malha fechada com implementação do algoritmo de controle PID	119
Figura 5.4 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação sem a implementação de malha de controle.....	122
Figura 5.5 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação para o ajuste dos parâmetros do controlador	123
Figura 5.6 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação com o controlador com ação proporcional	124
Figura 5.7 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação com o controlador com ações proporcional e integral	125
Figura 5.8 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação com o controlador com ações proporcional, integral e derivativo	125
Figura 5.9 - Fluxograma do algoritmo de minimização do IAE da malha de oxigênio dissolvido pelo método dos Poliedros Flexíveis	128
Figura 5.10 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação com o controlador PID com parâmetros obtidos pela minimização do IAE.....	130
Figura 5.11 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação para diferentes tempos de amostragem	132
Figura 5.12 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação assumindo tempo morto na determinação da variável medida	133
Figura 6.1 - Estruturas das configurações de controle: (a) “feedback” e (b) “feedforward” ...	139
Figura 6.2 - Representação esquemática do algoritmo de controle “feedback-feedforward” ..	143
Figura 6.3 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação para o controlador com ação proporcional e configuração “feedback-feedforward”	145
Figura 6.4 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação para o controlador com ações proporcional-integral e configuração “feedback-feedforward”	145

Figura 6.5 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação para o controlador com ações proporcional-integral-derivativa e configuração “feedback-feedforward”	146
Figura 6.6 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação para o controlador PID com minimização do IAE e configuração “feedback-feedforward”	146
Figura 6.7 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação para o controlador PID e configuração “feedback-feedforward”: (a) tempo de amostragem 0,2 h; (b) tempo morto 0,1 h.	147
Figura 6.8 - Perfis das variáveis manipulada e controlada para obter o modelo de convolução	151
Figura 6.9 - Representação esquemática do algoritmo de controle DMC.....	154
Figura 6.10 - Fluxograma da simulação do processo de produção de penicilina em malha fechada com implementação do algoritmo de controle DMC.....	167
Figura 6.11 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação para o controlador DMC.....	170
Figura 6.12 - Superfície da variável IAE em função dos parâmetros α e f do controlador DMC	175
Figura 6.13 - Valores observados em função dos valores preditos para o modelo de 2ª ordem.....	176
Figura 6.14 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação para diferentes tempos de amostragens do controlador DMC.....	178
Figura 6.15 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação para diferentes tempos mortos na variável medida do controlador DMC.....	178
Figura 6.16 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação para as condições otimizadas em malha fechada	181

LISTA DE QUADROS

Quadro 3.1 - Parâmetros envolvidos nas equações (3.1) à (3.20).....	48
Quadro 3.2 - Parâmetros envolvidos nas equações (3.21) à (3.33).....	57
Quadro 3.3 - Variáveis operacionais envolvidas na simulação do modelo.....	63
Quadro 3.4 - Níveis dos fatores estudados na fase de crescimento	73
Quadro 3.5 - Matriz de planejamento fatorial completo da fase de crescimento	73
Quadro 3.6 - Níveis dos fatores estudados na fase de produção.....	81
Quadro 3.7 - Matriz de planejamento fatorial completo da fase de produção.....	82
Quadro 4.1 - Níveis dos fatores assumidos no estudo das características da fase de produção	93
Quadro 4.2 - Matriz de planejamento utilizada no estudo das características da fase de produção	94
Quadro 5.1 - Estimativa dos parâmetros do controlador PID segundo método de Ziegler-Nichols.....	121
Quadro 5.2 - Estimativa dos parâmetros do controlador da malha de oxigênio dissolvido	124
Quadro 5.3 - Valores de IAE para as condições de ajuste do controlador da malha de oxigênio dissolvido	129
Quadro 5.4 - Valores de IAE para as condições de diferentes tempos de amostragens no controlador e consideração de tempo morto na determinação da variável medida	133
Quadro 6.1 - Vantagens e desvantagens das configurações “feedback “ e “feedforward”	140
Quadro 6.2 - Níveis dos fatores assumidos no estudo do controlador DMC	169
Quadro 6.3 - Matriz de planejamento fatorial no estudo do controlador DMC.....	171
Quadro 6.4 - Estimativa dos efeitos dos fatores estudados do controlador DMC	173

Quadro 6.5 - Níveis dos fatores assumidos no estudo dos parâmetros do controlador DMC para a minimização do IAE	174
Quadro 6.6 - Matriz de planejamento utilizada no estudo dos parâmetros do controlador DMC para a minimização do IAE.....	175
Quadro 6.7 - Valores de IAE para diferentes tempos de amostragens do controlador DMC	179
Quadro 6.8 - Valores de IAE para diferentes tempos mortos de leitura da concentração de oxigênio dissolvido do controlador DMC.....	179

NOMENCLATURA

Observação: as notações de sub-índices, sobre-índices, vetoriais e matriciais encontram-se no texto pertinente

- A - área superficial para transferência de calor (m^2)
- a - peso da resposta de grau (depende da malha de controle)
- C - ação do controlador na configuração de controle (depende da malha de controle)
- C_i - concentração de inibidor ($g.l^{-1}$)
- C_{iMAX} - concentração máxima de inibidor ($g.l^{-1}$)
- Co_2 - concentração relativa de oxigênio dissolvido (%)
- Co_2^* - concentração de saturação de oxigênio dissolvido no meio ($g.l^{-1}$ ou $mmol O_2.l^{-1}$)
- $Co_{2\ sp}$ - concentração relativa de oxigênio dissolvido de "set-point" (%)
- C_p - concentração de produto ($g.l^{-1}$ ou Unidades Internacionais (Un.). ml^{-1})
- C_{pe} - calor específico da corrente de alimentação ($J.g^{-1} . ^\circ C^{-1}$)
- C_{pj} - calor específico do fluido refrigerante ($J.g^{-1} . ^\circ C^{-1}$)
- C_{pm} - calor específico do meio reacional ($KJ.g^{-1} . ^\circ C^{-1}$)
- C_{pMAX} - concentração máxima de produto ($g.l^{-1}$)
- C_s - concentração de substrato ($g.l^{-1}$)
- C_{ss} - ação do controlador quando o sistema se encontra em regime permanente (depende da malha de controle)
- C_x - concentração celular ($g.l^{-1}$)
- d - distúrbio na configuração de controle (depende da malha de controle)
- D_i - diâmetro do impelidor (m)
- e - erro da variável medida em relação ao "set-point" (depende da malha de controle)
-

-
- Em - constante cinética da fração endógena do metabolismo devido à manutenção ($g.l^{-1}$)
- Ep - constante cinética da fração endógena do metabolismo devido à produção ($g.l^{-1}$)
- F - vazão de alimentação do fermentador ($l.h^{-1}$)
- f - fator de supressão de movimento do algoritmo DMC (adimensional)
- Fj - vazão do fluido refrigerante ($l.h^{-1}$)
- Fm - fração endógena do metabolismo devido à manutenção (adimensional)
- Fp - fração endógena do metabolismo devido à produção (adimensional)
- g - aceleração da gravidade ($m.s^{-2}$)
- h - peso da resposta impulso (depende da malha de controle)
- hw_1 - coeficiente de transferência de calor entre o fluido interno e a parede do tanque ($W.m^{-2}.^{\circ}C^{-1}$)
- hw_2 - coeficiente de transferência de calor entre a parede e o fluido de controle ($W.m^{-2}.^{\circ}C^{-1}$)
- I - índice de performance da fase de produção (g)
- IAE - somatória dos desvios absolutos em relação ao "set-point" (depende da variável)
- J - índice de performance modificado da fase de produção (g)
- K - índice de consistência ($dinas.s^n.cm^{-2}$)
- k - número de amostragem (adimensional)
- K' - constante da equação de Metzner (adimensional)
- ka - número máximo de termos considerados na função de penalização (adimensional)
- Kc - ganho proporcional do controlador "feedback" (depende da malha de controle)
- Kh - constante cinética de hidrólise de penicilina à ácido penicilóico (h^{-1})
- Ki - constante cinética da inibição de formação de penicilina pelo substrato ($g.l^{-1}$)
- K_{La} - coeficiente volumétrico de transferência de oxigênio (h^{-1} ou s^{-1})
- K_M - parâmetro cinético ($g.l^{-1}$)
-

K_{Ma} - parâmetro cinético ($g^{-1}.l$)

K_p - constante cinética da inibição da formação de penicilina pelo substrato ($g.l^{-1}$)

$K_{P1}, K_{P2}, K_{P3}, K_{P4}$ - ganhos da função "penalty" (depende da função)

K_s - condutividade térmica da parede do tanque ($W/m.°C$)

K_u - ganho crítico do ajuste do controlador PID (depende da malha de controle)

K_x - parâmetro cinético (adimensional)

L - horizonte de controle do algoritmo DMC (adimensional)

l - espessura da parede do tanque (m)

m - variável manipulada na configuração de controle

M_s - constante de manutenção ($g/g.h$)

N - velocidade de rotação do agitador (rps ou rpm) ou horizonte do modelo do algoritmo DMC (adimensional)

n - índice de comportamento de escoamento (adimensional)

n_l - parâmetro cinético (adimensional)

NP_o - número de potência (adimensional)

NR_{em} - número de Reynolds modificado à fluidos não-Newtoniano (adimensional)

P - quantidade de produto (g)

$P_{1,k}, P_{2,k}, P_{3,k}, P_{4,k}$ - funções de penalização ("penalty functions") (depende da variável)

P_g - potência requerida para a agitação do fluido reagente gaseificado (W)

P_o - potência requerida para a agitação do fluido reagente não gaseificado (W)

P_u - período crítico do ajuste do controlador PID (h)

Q - vazão volumétrica de gás ou de ar de entrada do fermentador ($m^3.s^{-1}$)

Q_{ag} - calor associado à agitação do meio ($KJ.h^{-1}$)

-
- Qamb - calor associado às trocas térmicas com o ambiente (KJ.h^{-1})
- Qevap - calor associado à evaporação de água do fermentador devido à aeração (KJ.h^{-1})
- Qo₂ - demanda de oxigênio ($\text{gO}_2.\text{h}^{-1}$ ou $\text{mmol O}_2.\text{h}^{-1}$)
- qo₂ - demanda volumétrica de oxigênio ($\text{gO}_2.\text{h}^{-1}.\text{l}^{-1}$ ou $\text{mmol O}_2.\text{h}^{-1}.\text{l}^{-1}$)
- Qox - calor associado ao crescimento e manutenção do microrganismo (KJ.h^{-1})
- Qsens - calor associado às correntes fluidas do processo (KJ.h^{-1})
- Qtro - calor associado às trocas térmicas com o sistema de refrigeração (KJ.h^{-1})
- R - horizonte de predição do algoritmo DMC (adimensional)
- S - quantidade de substrato (g) ou variável auxiliar no algoritmo DMC (depende da malha de controle)
- S_F - concentração de substrato na vazão de alimentação do fermentador (g.l^{-1})
- T - temperatura ($^{\circ}\text{C}$)
- t - tempo (h)
- Ta - intervalo de amostragem (h)
- Te - temperatura da vazão de alimentação ($^{\circ}\text{C}$)
- t_f - tempo final do processo (h)
- Tj - temperatura da água de refrigeração ($^{\circ}\text{C}$)
- Tjo - temperatura de entrada da água de refrigeração ($^{\circ}\text{C}$)
- TOL - tolerância utilizada no algoritmo DMC com restrições (depende da malha de controle)
- U - coeficiente global de transferência de calor ($\text{W.m}^{-2}.\text{^{\circ}C}^{-1}$)
- u - variável manipulada (depende da malha de controle)
- V - volume do meio reacional (l)
- Vj - volume da água de refrigeração contida na camisa do fermentador (l)
- X - quantidade material celular (g)
-

y - variável de saída na configuração de controle (depende da malha de controle)

y_m - variável medida na configuração de controle (depende da malha de controle)

y_{SP} - valor de "set-point" (depende da malha de controle)

$Y_{p/s}$ - coeficiente de rendimento entre formação de produto e substrato assimilado (adimensional)

$Y_{x/s}$ - fator de rendimento entre crescimento celular e substrato assimilado (adimensional)

$Y_{x/o}$ - fator de rendimento entre crescimento celular e demanda de oxigênio (adimensional)

z - variável secundária do algoritmo DMC (depende da malha de controle)

Letras gregas

α - parâmetro da trajetória de referência do algoritmo DMC (adimensional)

ΔH_m - calor liberado pelo metabolismo do microrganismo em relação à quantidade de oxigênio assimilado (KJ.mmol^{-1} ou KJ.g^{-1})

ΔT - diferença de temperatura entre o fluido de fermentação e o fluido utilizado para controle de temperatura ($^{\circ}\text{C}$)

Δu - diferença de variável manipulada (depende da malha de controle)

ε - erro ou desvio da configuração de controle (depende da malha de controle)

ϕ - demanda específica de oxigênio (h^{-1})

γ - taxa de deformação (s^{-1})

ρ - densidade do fluido reagente (Kg.m^{-3})

ρ_e - densidade da corrente de alimentação (Kg.m^{-3})

ρ_j - densidade do fluido refrigerante (Kg.m^{-3})

λ_{evap} - calor absorvido pelo ar devido a sua saturação (KJ.m^{-3})

μ - velocidade específica de crescimento celular (h^{-1})

μ_{ap} - viscosidade aparente do fluido reagente (dinas.s.cm^{-2} ou Pa.s)

μ_p - velocidade específica máxima de produção (h^{-1})

μ_{subst} - velocidade específica de crescimento celular fornecida pelo modelo de Contois (h^{-1})

μ_x - velocidade específica máxima de crescimento celular (h^{-1})

μ_{x_0} - parâmetro cinético (h^{-1})

ν_{ap} - viscosidade cinemática aparente do fluido reagente ($\text{m}^2.\text{s}^{-1}$)

π - velocidade específica produção (h^{-1})

σ - velocidade específica de consumo de substrato (h^{-1})

τ_d - ganho derivativo do controlador “feedback” (h)

τ_i - ganho integral do controlador “feedback” (h^{-1})

CAPITULO 1

INTRODUÇÃO

1.1 Motivações e Objetivos

Os processos fermentativos industriais possuem inegável importância tecnológica e econômica, sendo a aplicação e difusão dos conhecimentos da moderna biotecnologia não somente proveitosas como também imprescindíveis à manutenção do bem-estar econômico e da saúde de uma sociedade. Os tipos e quantidades de substâncias produzidos por estes processos e seus elevados preços no mercado confirmam isso, pois embora algumas dessas substâncias possam ser obtidas mais economicamente por desenvolvimento de técnicas de síntese química, outras mais complexas, entretanto, como antibióticos e enzimas, não podem prescindir da atividade dos microrganismos (SCRIBAN, 1985).

O estudo dinâmico de tais processos, através do conhecimento qualitativo dos fatores que influenciam sua operação, é de primordial necessidade com objetivo de obter um desempenho com alta performance e com estabilidade. Com o comportamento complexo e as não-linearidades geralmente presentes nos processos biotecnológicos, devido as interações entre as também complexas transformações bioquímicas e os fenômenos físicos, esta operação estável e com alto desempenho apenas pode ser obtida se estratégias de controle automático ou avançado forem implementadas (ONKEN & WEILAND, 1985; SWARTZ, 1985).

Dentro desse contexto está o processo de produção de penicilina, o qual geralmente utiliza fermentadores tipo tanque agitado e aerado, e microrganismos filamentosos e aeróbios estritos, gerando caldos altamente viscosos e de comportamento reológico tipo pseudoplástico. Daí a necessidade de vigorosa agitação e aeração, ressaltando que a velocidade de agitação fica restrita à valores que não provoquem tensões de cisalhamento suficientes para promoverem a excessiva ruptura dos micélios, o que causaria uma diminuição na produção do processo (SWARTZ, 1985).

Em vista disso, o escopo deste trabalho constou da viabilização de metodologias de análise de sensibilidade de variáveis, otimização da produtividade e implementação de estratégias de controle aplicadas a processos fermentativos operados em modo transiente, especificamente o processo de produção de penicilina. Todo esse desenvolvimento partiu da utilização de um modelo matemático reproduzindo o comportamento real do sistema. Embora o estudo tenha se desenvolvido no plano da simulação numérica, existiu uma preocupação acentuada quanto à coerência físico-bioquímica referente à análise dos resultados obtidos.

Dessa forma, buscou-se o conhecimento desse importante sistema biotecnológico valorizando-se alguns tópicos industrialmente imprescindíveis e que não foram ainda muito explorados, considerando-se o modo de abordagem aqui executado. Neste sentido, através de simulação matemática, objetivou-se as seguintes investigações:

- estudo da sensibilidade das variáveis operacionais, enfatizando o comportamento não estacionário do sistema e, dessa forma, procurar utilizar metodologias de análise que garantam a obtenção desses efeitos ao longo do tempo;
- implementação de estratégias de otimização da produtividade do sistema, procurando utilizar técnicas que simplifiquem o problema, uma vez que este é não estacionário e não linear, possuindo sérias restrições operacionais;
- implementação de estratégias de controle na malha de oxigênio dissolvido, utilizando-se de algoritmos convencional, não convencional e avançado, verificando algumas características na controlabilidade dessa importante variável, principalmente na robustez à variações nos tempos de amostragem e de atraso na leitura da variável medida.

1.2 Organização da Tese

No intuito de se alcançar os objetivos propostos anteriormente, esta tese apresenta a seguinte estrutura:

- no *capítulo 2* é apresentada uma revisão de literatura, onde foram condensadas informações relativas ao desenvolvimento histórico do controle de processos, à

considerações sobre o processo de produção de antibióticos com ênfase ao de penicilina, à dinâmica de processos microbiológicos, às estratégias de otimização e controle de sistemas biotecnológicos, e ao controle regulatório de bioprocessos. Com base nestas informações, definiu-se as metodologias a serem empregadas no intuito de realizar os objetivos propostos, os quais formam os capítulos subsequentes.

- no *capítulo 3* realizou-se a modelagem matemática do processo de produção de penicilina, considerando-se as fases ditas de crescimento e produção, assumindo como quantidades fundamentais crescimento celular, consumo de substrato, demanda de oxigênio, síntese do antibiótico, volume do meio fermentativo, e os balanços energéticos para os sistemas reacional e o de refrigeração. Os modos de operação foram batelada e batelada alimentada, respectivamente. Ainda neste capítulo, através da simulação do modelo pela solução do sistema de equações por um algoritmo de Runge-Kutta de 4ª ordem e passo variável, fez-se uma análise do comportamento dinâmico do processo, verificando-se a influência que as variáveis consideradas operacionais (concentrações celular inicial, de substrato inicial, de substrato na vazão de alimentação, níveis de agitação e aeração, e vazão de adição de nutrientes) exercem sobre o conjunto de variáveis que caracterizam o estado dinâmico do sistema (concentrações celular, de substrato, de oxigênio dissolvido, de produto, demanda de oxigênio, coeficiente volumétrico de transferência de oxigênio, viscosidade aparente, e quantidade de calor gerada pelo sistema). Utilizou-se nesta investigação a técnica de planejamento experimental através da metodologia de planejamento fatorial completo, estimando-se todos os efeitos principais em função do tempo dada a natureza não estacionária desse sistema.

- no *capítulo 4* procedeu-se a determinação das condições operacionais de concentrações celular inicial e de substrato na vazão de alimentação, assim como a estratégia de adição de nutrientes, de tal forma a obter uma operação na fase de produção com o máximo de produtividade, havendo, entretanto, considerações das restrições físico-bioquímicas do sistema (concentrações celular, de substrato e de oxigênio dissolvido, e volume final), utilizando-se do conceito de funções de penalização e do algoritmo de otimização Poliedros Flexíveis.

- *no capítulo 5* realizou-se uma discussão acerca de conceitos gerais sobre controle de bioprocessos, dando-se ênfase à síntese do sistema de controle do processo de produção de penicilina. Na sequência, foi realizado o estudo de implementação de controle discreto no oxigênio dissolvido, com uma configuração “feedback” e lei de controle proporcional-integral-derivativo, utilizando-se das metodologias de Ziegler-Nichols e minimização dos desvios absolutos em relação ao “set-point” pela técnica dos Poliedros Flexíveis, na determinação dos parâmetros do controlador. Além disso, foi analisado os efeitos do intervalo de amostragem do controlador em relação a variável medida, e da introdução de um atraso na leitura desta mesma variável.

- *no capítulo 6* fez-se uma análise do desempenho da configuração de controle “feedback-feedforward” na malha de oxigênio dissolvido, verificando-se a estabilidade do sistema com relação às mudanças no tempo morto de leitura da variável medida e período de amostragem. Além disso, outra estratégia analisada foi a preditiva baseada na matriz dinâmica DMC, ajustando-se os parâmetros de projeto desse controlador pelas metodologias de planejamento fatorial completo e análise de superfície de resposta, considerando-se como função objetivo de estabilidade os desvios absolutos com relação ao “set-point”. Ainda com relação a estratégia DMC, fez-se a otimização das condições operacionais simultaneamente, considerando-se o sistema em malha fechada.

CAPITULO 2

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste capítulo é apresentada uma revisão de literatura, onde foram condensadas informações relativas ao desenvolvimento histórico do controle de processos, à considerações sobre o processo de produção de antibióticos com ênfase ao de penicilina, à dinâmica de processos microbiológicos, às estratégias de otimização e controle de sistemas biotecnológicos, e à controle regulatório de bioprocessos. Com base nestas informações, definiu-se as metodologias a serem empregadas no intuito de realizar os objetivos propostos, os quais formam os capítulos subsequentes.

2.1 Desenvolvimento Histórico do Controle de Processos (LUYBEN, 1990)

A maioria dos processos químicos funcionavam manualmente até meados dos anos 40. Apenas os mais elementares tipos de controladores eram utilizados e, conseqüentemente, muitos operadores eram necessários para garantir a planta em funcionamento seguro e eficaz. Além do mais, normalmente, grandes tanques eram empregados para agir como amortecedores entre as várias unidades da planta, servindo a função de filtrar os distúrbios dinâmicos ocorridos.

Com o crescimento dos custos de mão-de-obra e equipamentos, e com o conseqüente desenvolvimento de processos de alta capacidade e grande desempenho nos fins dos anos 40 e início dos 50, tornou-se não econômico o funcionamento de plantas sem instrumentos de controle automático. Neste estágio, esquemas de controle “feedback” foram implementados mas com poucas considerações no que concerne à dinâmica de processo, pois as técnicas de projeto consistiam somente de aplicações de regras baseadas na experiência.

Nos anos 60, engenheiros químicos iniciaram a aplicação de análise dinâmica e da teoria de controle em processos químicos. A maioria destas técnicas eram adaptadas de trabalhos nos campos da engenharia elétrica e aeroespacial.

O surpreendente crescimento nos custos de energia nos anos 70 forneceram necessidades e incentivos adicionais para a melhoria de efetivos sistemas de controle. Neste sentido, deu-se o projeto de novas unidades e reavaliação de antigas com o intuito de reduzir o consumo de energia, resultando na obtenção de plantas mais complexas com unidades mais integradas, possuindo estas a característica de serem muito interagentes e, conseqüentemente, de comportamento dinâmico muito complexo. Desse fato ocorreram mudanças nos estudos de controle de processos, principalmente pelo desenvolvimento de sistemas de computação digital cada vez mais potentes e com menor custo.

A alta velocidade de processamento e a grande capacidade de estoque de informações possuída pelos computadores digitais, fornecem uma virtual inteligência ilimitada, permitindo a implementação de muitas técnicas de controle avançado.

2.2 Considerações sobre o Processo de Produção de Antibióticos : Penicilina (CRUEGER & CRUEGER, 1984; HERSBACH et al., 1984; LIMA et al., 1975; SWARTZ, 1985)

A maior parte da produção de antibióticos é realizada por via fermentativa. Dos 6.000 antibióticos conhecidos atualmente, daqueles que apresentam aplicações clínicas tem-se que 91 são produzidos comercialmente por via fermentativa, 46 são semi-sintéticos e apenas 2 são por via química. Os microrganismos responsáveis pela síntese dos antibióticos são os fungos e as bactérias.

Em termos mundiais, a produção de antibióticos ultrapassa 100.000 toneladas por ano e as vendas em 1980 atingiram a cifra de 4,2 bilhões de dólares. Em termos nacionais, não se tem até hoje grandes investimentos com relação ao desenvolvimento tecnológico do setor, mostrando em conseqüência disso um quadro de grande dependência estrangeira.

O desenvolvimento de um processo de produção de antibióticos por via biotecnológica pode ser resumido da seguinte forma:

- procura e isolamento de agentes produtores de antibióticos na natureza;

- aprimoramento de microrganismos produtores através de estudos dos processos metabólitos e técnicas de melhoramento genético, assim como melhoria nos métodos de conservação;

- melhoria nos meios de cultura através de estudos das necessidades nutricionais ótimas com relação às fontes de carbono, energia, oxigênio, nitrogênio e outros nutrientes secundários, bem como dos precursores, devido a existência de uma concentração que maximiza a produção do antibiótico;

- desenvolvimento do equipamento de fermentação, evoluindo de um processo em culturas estacionárias para os atuais processos em batelada alimentada, possuindo estes cada vez mais configurações de controle automático nas principais variáveis do processo (temperatura, pH, agitação, concentrações de oxigênio dissolvido e substratos essenciais), aumentando assim a performance do processo;

- melhoria na extração dos antibióticos através do desenvolvimento das técnicas de retirada de sólidos (filtração, centrifugação), extração (solvente), concentração e purificação (cristalização, resinas iônicas), como também da utilização de esquemas de controle automático nestas etapas, com o intuito de obter uma operação estável e com alto desempenho.

Toda essa melhoria pode ser constatada através da produção de penicilina obtida por Fleming em 1928 de 2 Un./mL para as atuais 85.000 Un./mL (1595 Unidades Internacionais equivalem a 1 mg de penicilina G potássica).

O processo de produção, em termos de fluxograma, e purificação, em termos de diagrama, de penicilina estão apresentados nas figuras 2.1 e 2.2, respectivamente.

A produção industrial de penicilina é, na sua maioria, realizada através do processo convencional em tanques agitados e aerados operados em batelada alimentada e que, ainda hoje, são estudados no sentido de obter um desempenho otimizado seja pela implementação de algoritmos de controle, seja pela investigação de níveis operacionais ótimos. Nesse sentido, tem-se o escopo de estabilizar e manter em patamares desejados determinadas variáveis importantes ao bom desempenho do processo (temperatura e concentração de oxigênio dissolvido, por exemplo), como também para se obter estratégias ótimas de operação, principalmente na adição de substratos essenciais à produção do antibiótico.

Por outro lado, também existem estudos para a realização desse processo em reatores ditos não-convencionais (bioreatores tipo torre, por exemplo), na tentativa de minimizar os problemas causados pela acentuada viscosidade que os caldos de fermentação apresentam agravado pelo comportamento reológico não Newtoniano destes. Tais inconvenientes são exemplificados pelos gastos de energia na agitação e aeração dos fermentadores convencionais, e ineficiências nas transferências de calor e massa (oxigênio principalmente). Existem também investigações para a utilização de microrganismos na forma imobilizada, seja natural ou através de suportes como sílica, na tentativa de contornar os problemas operacionais causados pela morfologia dos microrganismos produtores de antibióticos.

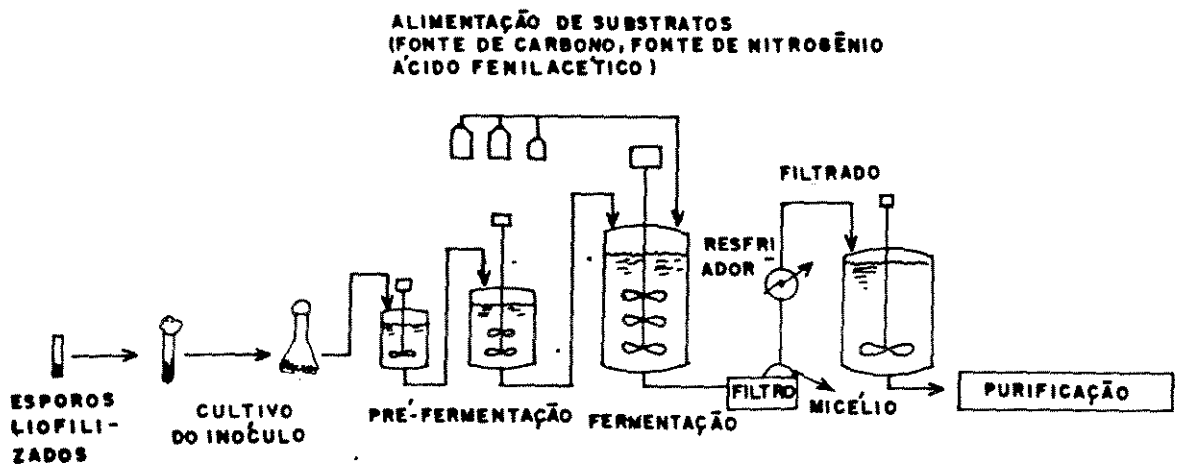


Figura 2.1 - Fluxograma do processo de produção de penicilina (CRUEGER & CRUEGER, 1984).

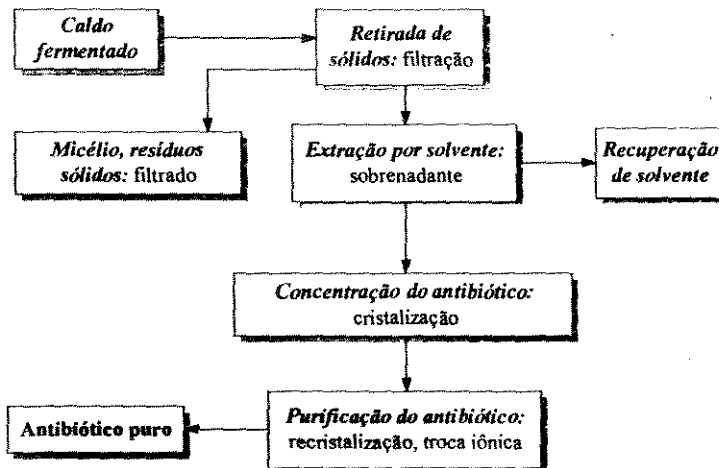


Figura 2.2 - Diagrama do processo de purificação de penicilina (LIMA et al., 1975).

A penicilina é considerada um dos mais importantes compostos farmacêuticos existentes, pois ela e seus derivados são antibacterianos efetivos com poucos efeitos colaterais. Logo, é de fundamental importância o conhecimento acerca do processo produtivo desse antibiótico em todos os níveis, da cepa produtora e técnicas de conservação, passando pelas condições nutricionais, influência de variáveis de operação, até as técnicas de extração e purificação.

Com isso, um estudo dinâmico desse processo, através da modelagem matemática e verificação da sensibilidade das variáveis e parâmetros envolvidos, com uma posterior aplicação de esquemas de controle e otimização para garantir uma operação estável com alta performance, é de fundamental valor pelo conhecimento decorrente e sua possível aplicação em processos industriais.

Quanto ao processo de produção de penicilina, é interessante destacar algumas características:

- o microrganismo produtor tem sido motivo de muitos estudos quanto à melhorias em suas propriedades para a produção de metabólitos. Isso se deve aos conhecimentos atualmente acumulados pela genética microbiana, e da evolução de metodologias de conservação (liofilização, por exemplo), pois quando em estoque o microrganismo deve ter todo o seu metabolismo interrompido;

- as condições nutricionais que o caldo deve fornecer ao microrganismo para que ocorra, da melhor maneira possível, a biossíntese do antibiótico é abordada quanto aos diversos tipos de nutrientes:

- (a) fonte de carbono e energia - a lactose é uma boa fonte devido a sua utilização, por parte do microrganismo, ser lenta e constante, o que maximiza a produção. Entretanto, a glicose ou sacarose também podem ser utilizadas desde que em operações semi-contínuas;

- (b) fonte de nitrogênio - a mais utilizada é a água de maceração de milho (subproduto da indústria do amido), mas existem fontes alternativas como torta de caroço de algodão e farelo de arroz ou trigo;

- (c) fontes de nutrientes secundários - tem-se que fósforo, enxofre, cálcio, magnésio, entre outros, são adicionados na forma de sais;

(d) precursor lateral da cadeia de penicilina - no caso da penicilina G o precursor característico é o ácido fenilacético e seus derivados (fenilacetato de sódio, por exemplo);

- as variáveis de operação do processo possuem grande relevância na estabilidade e desempenho do mesmo. No caso da produção de penicilina G por *Penicillium chrysogenum* tem-se:

(a) temperatura - melhor valor entre 25 à 27 °C;

(b) pH - melhor valor no intervalo entre 6 e 7;

(c) agitação - normalmente o valor de agitação é tal que haja homogeneização do meio bem como uma concentração de oxigênio dissolvido acima de 30% do valor na condição de saturação, entretanto, não pode assumir valores demasiadamente altos pois, nesses casos, ocorreria a ruptura excessiva dos micélios devido a grande tensão de cisalhamento, o que acredita-se diminua a produção do processo;

(d) aeração - geralmente é mantida em torno de 1 vvm (volume de ar igual ao volume de meio de fermentação por minuto);

- as operações de extração e purificação do antibiótico são executadas na seguinte sequência:

(a) filtração - separação da massa celular do meio líquido, geralmente realizada através de filtros rotativos;

(b) extração por solvente - extração da penicilina do sobrenadante através de operações de equilíbrio com solventes orgânicos (acetato de butila, por exemplo) à valores reduzidos de pH (entre 2,5 e 3,0);

(c) purificação - realizada através de tratamento com carvão ativo e cristalização com o intuito de obter um produto altamente puro.

2.3 Dinâmica de Processos Microbiológicos

A modelagem de bioreatores envolve processos de transporte e transformação, e muita atenção é dada para a modelagem da cinética de crescimento e metabolismo de microrganismos. É de grande importância o conhecimento das velocidades com que as transformações se desenrolam e dos fatores que nelas influem (SCRIBAN, 1985).

Um aspecto importante a ser considerado no estudo da cinética das fermentações reside no fato de que as concentrações das enzimas, catalisadores das reações que se processam, não se mantêm constantes com o tempo, o que vem a complicar o exame dos problemas envolvidos. Isso pode ser devido a vários fatores, tais como desnaturação desses catalisadores decorrente de condições ambientais pouco favoráveis (temperatura, por exemplo), e aumento da concentração dessas enzimas como consequência da reprodução dos microrganismos responsáveis pelas transformações do processo (a fermentação é autocatalítica). Outro ponto a ser citado é a interdependência dos fatores que contribuem para velocidades das reações, o que aumenta a complexidade dos trabalhos experimentais e das interpretações teóricas correspondentes.

As biotransformações apenas muito raramente podem ser consideradas como reações químicas isoladas e bem definidas. Via de regra a reação de interesse faz parte de um conjunto pouco conhecido de transformações de alta complexidade, desenvolvido pela célula para manter suas atividades vitais nas condições em que se encontra. Deve-se também acrescentar as limitações consideráveis, que ainda ocorrem atualmente, das técnicas experimentais de medida de concentrações seja de células, nutrientes ou produtos (AIBA et al., 1971; BAILEY & OLLIS, 1986; BORZANI et al., 1975; SCRIBAN, 1985).

No estudo da cinética de utilização de substrato, formação de produto e produção de biomassa em culturas celulares considera-se que, quando uma quantidade de microrganismos vivos é adicionada a uma solução aquosa de nutrientes essenciais, a valores de pH e temperatura aceitáveis, os mesmos crescem consumindo nutrientes e produzindo metabólitos (BAILEY & OLLIS, 1986; LIMA et al., 1975).

Os processos de crescimento microbiano de interesse em biotecnologia tem duas diferentes manifestações de acordo com a morfologia das células envolvidas (BAILEY & OLLIS, 1986):

- organismos unicelulares que se dividem quando crescem (caso da maioria das bactérias e das leveduras), isto é, o crescimento está relacionado com o número de células;

- crescimento de fungos e actinomicetos, onde o número e comprimento dos micélios aumentam, isto é, no crescimento há um aumento no tamanho e densidade, mas não necessariamente no número.

Associado a esse crescimento celular estão outros dois processos: assimilação de materiais do meio de cultura e a excreção de produtos a este meio, ambos ocorrendo devido ao metabolismo do microrganismo em questão, sendo a velocidade com que essas reações ocorrem variáveis conforme o estágio de crescimento do microrganismo produtor e sua concentração no meio. O estudo dessas velocidades e dos fatores que nelas influem, tanto qualitativamente quanto quantitativamente, são os objetivos dos estudos cinéticos de processos bioquímicos.

Neste ponto é pertinente algumas considerações sobre o metabolismo microbiano visando a compreensão dos processos bioquímicos. Em termos amplos, pode-se conceituar dois tipos de metabolismos (LIMA et al., 1975):

- metabolismo primário: onde toda a economia da célula está voltada para a transformação, o mais eficiente possível, dos nutrientes do meio em massa viva, não há subprodução de outras substâncias além dos produtos finais, energeticamente esgotados, dos processos de degradação e oxidação dos nutrientes, ou seja, a transformação eficiente dos nutrientes consiste em sua oxidação, visando a obtenção de energia livre armazenável e de precursores, bem como à transformação destes, à custa da energia obtida, em componentes celulares;

- metabolismo secundário: ao contrário do metabolismo primário, basicamente constituído por mecanismos bioquímicos gerais aos seres vivos e responsáveis pela produção eficiente da matéria viva. O metabolismo secundário envolve, além dos mesmos processos gerais, outros mais restritos, que desviam a utilização de nutrientes para a produção de metabólitos secundários. Esses compostos são produzidos às custas dos mesmos metabólitos-chaves que, no metabolismo primário, dão origem aos precursores das macromoléculas.

Os dois processos, isto é, o metabolismo primário de um lado, e a produção de metabólitos secundários por outro, divergem em algum ponto da sequência metabólica geral por

motivos desnecessários no metabolismo primário, razões que foram ditadas, em algumas espécies, pela sobrevivência.

Em síntese, pode-se entender a produção de metabólitos secundários pelos microrganismos como decorrente do ajuste adaptativo às condições nutricionais desfavoráveis à manutenção da vida ou para manter em funcionamento, mesmo precariamente, mecanismos essenciais ao fornecimento de energia e a produção de precursores. Ou ainda, de defeitos genéticos que se traduzem por defeitos metabólicos, sendo neste caso, o metabólito secundário um produto “patológico” produzido por via metabólica que também visa manter em funcionamento os mecanismos essenciais cuja operação eficiente foi perturbada pelo defeito genético. Esses metabólitos podem se acumular no interior das células ou no meio de cultura.

Os modelos cinéticos dos processos microbiológicos, que descrevem quantitativamente as relações entre crescimento celular, formação de produtos, consumo de substratos e as variáveis operacionais através de equações de velocidade de reações, podem ser classificados como estruturados, onde se considera a composição da biomassa, e não-estruturados, onde apenas as variáveis extra-celulares são referidas (BAILEY & OLLIS, 1986). RODRIGUES (1992) fez uma revisão de literatura dos modelos não-estruturados e estruturados considerando também as hipóteses assumidas em cada um e suas respectivas limitações.

Um dos primeiros modelos para o crescimento de microrganismos foi proposto por MONOD (1949), no qual a velocidade específica de crescimento celular é relacionada com a concentração de um substrato essencial.

$$\mu = \mu_x \cdot \frac{C_s}{K_M + C_s} \quad (2.1)$$

CONTOIS (1959) acrescentou ao modelo proposto por Monod a dependência da concentração celular, pois segundo o autor, com o crescimento celular ocorrem limitações à transferência de massa relacionada à substrato e oxigênio, acarretando uma diminuição na velocidade específica de crescimento.

$$\mu = \mu_x \cdot \frac{C_s}{K_x \cdot C_x + C_s} \quad (2.2)$$

Daí em diante muitos estudos tem sido realizados com o objetivo de obter conhecimento acerca do comportamento cinético dos microrganismos. LEVENSPIEL (1980) fez uma série de considerações sobre o modelo de Monod adicionando um termo para relacionar a inibição que o

produto do metabolismo venha a causar no crescimento do próprio microrganismo produtor, aplicando este modelo à vários tipos de fermentadores.

$$\mu = \mu_x \cdot \left(1 - \frac{C_p}{C_{p_{MAX}}}\right)^{n_1} \quad (2.3)$$

Outros autores também apresentam trabalhos analisando o perfil cinético do processo de produção de etanol por via fermentativa (AIBA et al., 1968; LUONG, 1985; HAN & LEVENSPIEL, 1988), sendo este um processo muito especulado devido ao maior conhecimento que se possui em relação as rotas metabólicas que ocorrem nas células produtoras, bem como das condições operacionais mais simples decorrente da própria morfologia apresentada.

$$\mu_x = \mu_{x_0} \cdot e^{(-K_{M_1} \cdot C_p)} \quad (2.4)$$

$$\mu_x = \mu_{x_0} \cdot e^{\left[1 - \left(\frac{C_p}{C_{p_{MAX}}}\right)^{n_1}\right]} \quad (2.5)$$

$$\mu = \mu_x \cdot \left(1 - \frac{C_i}{C_{i_{MAX}}}\right)^{n_2} \cdot \left(\frac{C_s}{C_s + K_{M_2} \cdot \left(1 - \frac{C_i}{C_{i_{MAX}}}\right)}\right) \quad (2.6)$$

Posteriormente, estudos considerando outros bioprocessos com metabólitos secundários foram investigados, devido a grande importância social e, conseqüentemente, tecnológica e econômica que estes apresentam, como é o caso dos antibióticos.

FISHMAN & BIRYUKOV (1974) estudaram o modelo cinético da produção de penicilina e sua utilização em procedimento de otimização. GIONA et al. (1976 a-b) fizeram uma análise cinética do processo de síntese de penicilina em fermentadores semi-contínuos, estudando neste a influência de condições operacionais, verificando que altas concentrações de glicose, e conseqüentemente altas velocidades específicas de crescimento, diminuem a produtividade pois, sob as mesmas condições de aeração, ocorre um decréscimo na concentração de oxigênio dissolvido.

HEIJNEN et al. (1979) aplicaram o método de balanço em combinação com equações cinéticas simples na formulação de um modelo não-estruturado para o processo em batelada alimentada de produção de penicilina, utilizando o modelo de crescimento de Monod, uma cinética de produção de antibiótico como função do crescimento, havendo um termo de redução

assumido como uma hidrólise de penicilina à ácido penicilóico com cinética de primeira ordem em relação à concentração de antibiótico. Através de simulações, os autores observaram a existência de um atraso (fase "lag") no início da produção onde houve apenas crescimento celular, sugerindo a chamada divisão de fases (idiofase e trofofase) do processo, e também uma diminuição na concentração de antibiótico no final deste, devido à diluição do meio decorrente do aumento de volume e também pela própria hidrólise de penicilina. Também é constatado a importância do esquema de alimentação de substrato para a obtenção de uma produção maximizada.

BAJPAI & REUSS (1980,1981) estudaram o processo de formação de penicilina idealizando um modelo onde assumiram a equação de Contois para o crescimento, pois à altas concentrações celulares, onde surgem diversas limitações difusionais, a equação de Monod pode apresentar a constante de saturação muito alta, e uma expressão análoga para a influência de oxigênio dissolvido no crescimento e produção. Quanto à produção de antibiótico os autores utilizam uma cinética de inibição pelo substrato, sendo que para os consumos de substrato e oxigênio uma relação de balanço considerando crescimento, produção e manutenção foi assumida.

NICOLAI et al. (1991) propuseram um modelo não-estruturado para o processo de produção de penicilina em batelada alimentada onde, segundo os autores, algumas inconsistências bioquímicas apresentadas nos modelos de HEIJNEN et al. (1979) e BAJPAI & REUSS (1980) são corrigidas, principalmente quanto ao conceito de utilização dos metabolismos endógeno e de manutenção em relação aos níveis de concentração de substrato, e a relação entre as velocidades específicas de crescimento e produção. Além disso, é assumido a equação de Contois para o crescimento, hidrólise de penicilina à ácido penicilóico através de uma cinética de primeira ordem e inibição da produção por parte do substrato, e uma relação entre as velocidades específicas de crescimento, consumo de substrato e produção.

Um outro aspecto tratado por vários autores (NITHILA & VIRKKUNEN, 1977; RODRIGUES, 1992; RUGGERI et al.,1988) refere-se ao ajuste de modelos que serão utilizados posteriormente em estudos de modelagem, simulação e controle desses mesmos processos bioquímicos.

A investigação de características do processo de produção de antibióticos, quanto às variáveis importantes e seus respectivos valores que venham a fornecer maior desempenho e

estabilidade, é um objeto de grande importância. CALAM & ISMAIL (1980) investigaram alguns fatores do processo da penicilina para posterior utilização em estratégias de otimização, com ênfase ao cálculo da curva de crescimento através da quantidade de dióxido de carbono presente no gás de saída do fermentador, fazendo uso de um modelo baseado na idade das células para indicar a produção do antibiótico, e o efeito da diluição no processo em termos de melhoria das condições de transferência de oxigênio e, conseqüentemente, na produção.

SUIDJAM & METZ (1981) estudaram a influência da velocidade de crescimento e tensão de cisalhamento sobre a morfologia do *Penicillium chrysogenum*, concluindo a não influência do pH e da pressão parcial de oxigênio na morfologia, proporcionalidade entre comprimento efetivo das hifas e velocidade de crescimento, e a influência da tensão de cisalhamento na morfologia de uma maneira inversamente proporcional, considerando-se velocidade de agitação e comprimento das hifas.

HEGEWALD et al. (1981) verificaram a baixa estabilidade conectada à alta produtividade no processo de produção de penicilina, decorrente de peculiaridades inerentes ao sistema e não de perturbações externas. Segundo os autores, um acúmulo na quantidade de sacarose durante o processo acarreta um maior crescimento e, conseqüentemente, maior demanda de oxigênio e uma menor produção. Uma diminuição na velocidade de transferência de oxigênio, através de perturbações no valor do coeficiente volumétrico de transferência de oxigênio, compromete a produção do processo, sendo este comprometimento variável conforme a intensidade e o período do distúrbio ocorrido. Por fim, o aumento da quantidade de sacarose no início do processo aumenta a produção até um certo ponto, onde ocorre uma diminuição brutal no valor da concentração do antibiótico.

SMITH et al. (1990) verificaram o efeito da agitação na morfologia e produção de penicilina, concluindo que uma maior velocidade de rotação promove uma maior quebra das hifas, diminuindo a produtividade do sistema. Neste mesmo trabalho, foram estudados ainda critérios de ampliação de escala, para relacionar a influência de condições operacionais em diferentes tamanhos de fermentadores.

YAMANE & SHIMIZU (1984) discutiram muitos aspectos importantes da técnica em batelada alimentada aplicada à processos biotecnológicos, ressaltando o efeito da diluição do meio provocada pela alimentação, acarretando uma diminuição na concentração celular e, conseqüentemente, na viscosidade, o que é de grande utilidade prática no caso de processos onde

a alta viscosidade limita a transferência de massa de maneira crucial, como no exemplo da produção de penicilina, ao que se refere à dissolução de oxigênio no meio de cultura.

2.4 Estratégias de Otimização e Controle de Processos Biotecnológicos

Processos microbiológicos são regulados pelas atividades bioquímicas dos microrganismos e pelas condições do meio. Esses dois tipos de fatores interagem, entretanto, em tecnologia de fermentação, e somente as condições ambientais podem ser controladas diretamente. As variáveis como pH, pressão parcial de oxigênio e concentração de nutrientes criam um ambiente que influencia a atividade metabólica da célula. O objetivo do controle de processos, portanto, é criar um ambiente bastante favorável para a cultura, para que esta venha a maximizar sua atividade metabólica (BAILEY & OLLIS, 1986).

Parâmetros de controle podem ser agrupados em duas grandes categorias: parâmetros físicos (como temperatura, pressão, vazões de gás e alimentação de substrato) e químicos (como pH e oxigênio dissolvido). Os parâmetros físicos são independentes da atividade celular, enquanto que os parâmetros químicos refletem a atividade enzimática, induzindo o aparecimento ou desaparecimento de compostos como, por exemplo, massa celular, substratos, metabólitos (ONKEN & WEILAND, 1985).

Da mesma forma que em processos químicos, o controle de processos fermentativos pode ser realizado de dois modos inteiramente distintos: convencional e avançado. Com os métodos de controle convencionais somente as variáveis que podem ser monitoradas diretamente são controladas. Usualmente os valores de "set-point" são mantidos constantes durante o processo, independente do estado fisiológico da cultura, que muda durante o desenvolver da fermentação. Esses equipamentos de controle são na sua maioria do tipo "feedback", bem conhecidos do controle de plantas químicas.

Em contraste a estas técnicas clássicas, o controle avançado oferece possibilidades adicionais e mais vantajosas, ao mesmo tempo que mantém variáveis individuais à valores constantes pré-estabelecidos. Para este último propósito, um computador possui a vantagem de poder implementar algoritmos de controle altamente sofisticados, adaptados especificamente para o comportamento da resposta do sistema. Outra grande aplicação consiste da implementação de

técnicas de otimização do processo tendo o auxílio do computador para realizar, com os dados do processo e as condições do mercado em termos de custos, cálculos de maximização de lucros e efetuar mudanças no “set-point” do processo, chamado controle supervisão (STEPHANOPOULOS, 1984).

Processos bioquímicos, especialmente fermentações, são geralmente muito mais complexos que processos químicos. Primeiro, processos bioquímicos são altamente sensíveis mesmo para pequenas mudanças nas condições operacionais (tais como temperatura, pH ou concentração de substrato). Outro motivo é que os catalisadores bioquímicos, as chamadas enzimas, usualmente possuem um estreito intervalo para as suas atividades ótimas, ao mesmo tempo que, sob condições não muito longe do ótimo, podem ser desnaturadas irreversivelmente. Portanto, desvios das condições ótimas ou adequadas podem causar prejuízos para as culturas de microrganismos, uma vez que estes constituem sistemas com muitas enzimas diferentes. Deve-se ressaltar que a possível adaptação do microrganismo às mudanças ambientais pode, no entanto, não equivaler às condições ótimas do processo (SCRIBAN, 1985).

Nos processos enzimático ou microbiológico, o sistema reagente é caracterizado por um grande número de parâmetros, a maioria deles interagindo de vários modos. Os computadores são muito úteis no controle e otimização de processos bioquímicos, pois podem executar várias tarefas necessárias ao longo do desenvolvimento do processo, tais como: aquisição de dados, estimação de parâmetros, controle, modelagem e otimização do processo.

Otimização é um termo utilizado com diferentes significados. Em engenharia química e em bioengenharia, quando usado com respeito à processos, significa operar o processo em condições ótimas incluindo a pesquisa desta condição. Do ponto de vista de processos industriais, este ótimo será obtido com informações econômicas no fim de uma operação, embora muito frequentemente um objetivo mais diretamente conectado com o processo seja utilizado, tal como máxima produtividade. A seleção de tal função objetivo implica num estreito relacionamento com a lucratividade do processo. Então, operar um processo no ponto ótimo significa operá-lo a um extremo da função objetivo. Para este propósito, a dependência desta função objetivo com as variáveis do processo devem ser conhecidas. Este conhecimento pode ser obtido pelo modelo do processo.

Desde que sistemas reais, e em particular sistemas bioquímicos, são extremamente complexos, o conhecimento destes e os modelos para sua descrição serão sempre incompletos, ao

mesmo tempo que em muitos casos é desnecessário ou não aceitável utilizar modelos complicados, pois um modelo mais simples é suficiente (ONKEN & WEILAND, 1985).

De uma forma geral, os modelos matemáticos podem ser classificados em dois grupos (HIMMELBLAU & BISCHOFF, 1968):

- **determinístico** - obtidos a partir de balanços fundamentais de massa, momento e energia, sendo que cada parâmetro representa de fato a variável do processo;
- **probabilístico** - obtidos através de tratamentos estatísticos à dados experimentais.

Os modelos probabilísticos possuem a vantagem de não necessitarem de uma análise fenomenológica do processo, tal qual realizado quando da formulação dos modelos determinísticos. Entretanto, não possibilitam a verificação de teorias e hipóteses físico-químicas e sua consequente extrapolação, como o que ocorre nos modelos determinísticos.

Os processos fermentativos envolvem uma complexa interação entre células e seu ambiente. O controle “feedback” é necessário pois, em processos reais, existem variações na qualidade do inóculo e matérias-primas bem como perturbações que levam à variações na performance do processo.

Importantes parâmetros de performance incluem: concentração de produto, produtividade, fatores de rendimento e qualidade do produto. Em alguns processos, outros fatores também são importantes: manutenção do crescimento celular, evitar a síntese de produtos que degradam enzimas e prevenir a formação de produtos contaminantes. Estratégias de controle são projetadas para manipular o meio baseadas em variáveis observáveis macroscopicamente e não em parâmetros intracelulares que diretamente afetam o metabolismo (modelos não-estruturados).

Projeto de controle de processos requer um bom modelo, leis de controle e uma apropriada seleção das estratégias de controle que manipulam as variáveis do processo para alcançar os objetivos apropriados no tempo correto. Além disso, quando uma mudança na ação de controle é necessária, é importante reconhecer o apropriado evento no tempo para fazer a mudança. Frequentemente, este evento é difícil de detectar entre os ruídos do processo.

Uma característica dos processos fermentativos é que pode haver uma sequência de objetivos intermediários que tenham diferentes finalidades, isto é, rápido crescimento na formação de bioprodutos, limitação ou excesso de nutrientes, por exemplo. Encontrar estes

objetivos demanda uma sequência de estratégias de controle que mudam com o tempo. Por exemplo, alcançar uma alta concentração celular pode ser um objetivo inicial durante a fase de crescimento, e então obter uma alta produtividade torna-se o objetivo somente durante a fase de produção (ONKEN & WEILAND, 1985).

Fermentação em batelada alimentada tem sido utilizada com sucesso para superar mecanismos regulatórios celulares, tal como repressão catabólica e indução pelo produto. Através de adição contínua de nutrientes (como fontes de carbono, nitrogênio, enxofre, precursores, por exemplo) para uma demanda balanceada, sua concentração no bioreator é mantida à valores baixos. Enquanto projeto de estratégias de fermentação em função das necessidades de nitrogênio, enxofre e fosfato não tenham ainda recebido muita atenção, estratégias de adição de fontes de carbono e precursores são rotinas. Suplementação de nutrientes é necessária em fermentações para evitar valores excessivos de concentração celular e fornecer quantidades suficientes de substrato para ocorrer um consumo racional (YAMANE & SHIMIZU, 1984).

O controle da concentração da fonte de carbono é extremamente importante para alcançar os vários objetivos do processo. O sucesso da estratégia de controle da adição da fonte de carbono depende da variável de controle escolhida. Muitas dessas estratégias são baseadas num modelo (geralmente empírico) que interrelaciona a variável observável do processo e a concentração da fonte de carbono. Um importante conceito é combinar um controlador “feedforward” que pode antecipar a demanda da cultura com controle “feedback” para corrigir os desvios da trajetória desejada.

Estudos anteriores no controle de fermentações focavam na aquisição de dados e estratégias de controle baseadas no pH ou oxigênio dissolvido. Utilizando-se teoria de fermentação em batelada alimentada, o controle das velocidades específicas de crescimento e de consumo de oxigênio foram implementados. A alimentação de glicose (ou outra fonte de carbono) é geralmente a variável de controle que tinha relação com a performance. Por exemplo, no crescimento de levedura de panificação, a produção de etanol fornece uma indicação de uma mudança no metabolismo fermentativo. Então, mantém-se a cultura no metabolismo respiratório reduzindo a vazão de alimentação de glicose quando ocorre a produção de etanol. Isto é uma manipulação indireta do meio que influenciará no metabolismo celular. Entretanto, enquanto a privação da fonte de carbono reduziria os níveis de etanol, não necessariamente eliminaria a causa de sua produção (O'CONNOR et al., 1992).

Um dos problemas com a técnica da batelada alimentada é a necessidade do conhecimento da demanda de nutriente. Esta demanda é uma função da concentração celular e do fator de rendimento entre células e nutriente. Técnicas de medidas de concentração celular tem atingido um progresso limitado. Para se sobrepor a este problema, vários esquemas de estimação tem sido propostos, sendo a maioria destes baseados em balanço material. Alguns são baseados em modelos utilizando teoria de estimação clássica, isto é, utilização do filtro Kalman para estimar a concentração de células. Algumas técnicas incorporam modelos de balanço material com estimadores de estado (ONKEN & WEILAND, 1985).

Fermentação em batelada alimentada é o modo mais comum de operar fermentadores quando o controle da concentração de um nutriente chave é necessário. Este tipo de procedimento se racionaliza quando tem-se a demanda do microrganismo para os nutrientes que estão sendo alimentados. Uma aproximação seria seguir um esquema de alimentação fixo (controle em malha aberta) projetado para antecipar as necessidades (por exemplo, vazão constante, linearmente ou exponencialmente crescente ou decrescente). Outra aproximação é utilizar o modelo conceitual de crescimento balanceado para determinar a velocidade de adição de nutriente (O'CONNOR et al., 1992).

As investigações acerca de estratégias de otimização e controle em processos biotecnológicos tem se ampliado muito nos últimos anos, sendo bastante diverso os tópicos abordados pelos vários autores.

SIEGELL & GADEN Jr. (1962) estudaram como o nível de oxigênio dissolvido em sistemas de fermentação era afetado por: vazão de ar de entrada, grau de agitação e pressão parcial de oxigênio nesta vazão de ar de entrada.

STANISKIS & LEVISAUSKAS (1984) implementaram um algoritmo de controle adaptativo num processo semi-contínuo maximizando a formação de produto baseado num modelo auto-ajustado, verificando que a principal dificuldade na realização da modelagem dinâmica está relacionada à determinação "on-line" dos parâmetros do modelo adaptativo.

Um dos objetivos da utilização de computadores para processos fermentativos é encontrar o controle ótimo do processo. Entretanto, este objetivo somente é realizado se for possível ultrapassar os seguintes problemas: carência de sensores adequados para as variáveis do processo, constituição de um modelo biológico para o controle do processo, entendimento da dinâmica do sistema e escolha de técnicas de otimização para sistemas biológicos. Em seu trabalho,

GALLEGOS & GALLEGOS (1984) estudaram o problema da implementação, num computador, de leis de controle sem a medida de todas variáveis de estado de um processo de fermentação contínua.

STEPHANOPOULOS & SAN (1984) fizeram um resumo da identificação “on-line” de bioreatores para medidas em tempo real. Esses mesmos autores, fazem uma aplicação numérica desta metodologia (SAN & STEPHANOPOULOS, 1984). Balanços elementares e macroscópicos são utilizados na determinação da velocidade de crescimento, e técnicas de estimativas das variáveis de estado e dos parâmetros não conhecidos são empregados.

A maioria dos processos de crescimento microbiano são não-lineares por natureza, sendo este fato refletido pela não-linearidade de quase todos os modelos sugeridos em literatura. Métodos para identificação, validação e discriminação de modelos tem sido desenvolvidos para sistemas que envolvam reações químicas em geral. Um método de identificação “feedback”, como é chamado, é o mais sensível teste de modelos dinâmicos não-lineares, sendo facilmente implementado e extremamente perspicaz para modelos com estrutura não-linear através da determinação dos parâmetros envolvidos. O'NEIL & LYBERATUS (1986) aplicaram esta técnica à processos de crescimento microbiano.

A necessidade de controle computacional em processos biotecnológicos com a finalidade de melhorar a qualidade do produto ou otimizar a eficiência da produção está se tornando cada vez mais evidente. O controle computacional de variáveis tal como temperatura ou pH tem se tornado uma rotina, mas aplicações de controle em tempo real para variáveis biológicas tal como concentrações de substrato, biomassa e produto estão se desenvolvendo lentamente. Existem duas razões para isso: processos biológicos básicos, compreendidos como biotecnológicos, e sua dinâmica estão iniciando seu entendimento, envolvendo organismos vivos com comportamento dinâmico fortemente não-linear e não-estacionário; e em segundo lugar, existe uma carência, na maioria dos casos, de sensores à baixo custo capazes de efetuar medidas “on-line” de parâmetros bioquímicos, requeridos para implementação de estratégias de controle computacional com alta performance.

As estratégias para controle computacional de variáveis biológicas tais como concentrações de substrato, células e produto podem ser classificados, de um modo geral, em três categorias:

- àquelas que consideram modelos biológicos estruturados;
- àquelas que consideram modelos tipo "caixa-preta", entretanto, devido a não-linearidade e não-estabilidade destes processos, não é possível enfatizar qualquer propriedade de convergência destes algoritmos de controle, sendo seu desempenho de difícil análise;
- àquelas baseadas num modelo matemático não-linear simples do processo fermentativo e que não requer nenhuma expressão analítica para a velocidade específica de crescimento. RENARD et al. (1988) desenvolveram um algoritmo de controle adaptativo utilizando este tipo de estratégia para o processo de digestão anaeróbica.

CHU & CONSTANTINIDES (1988) realizaram a modelagem do processo de produção de cefalosporina C utilizando um modelo não-estruturado, e posteriormente aplicaram o princípio máximo de Pontryagin para prever os perfis de pH e temperaturas ótimos para a produção do antibiótico, uma vez que as condições ótimas de crescimento e produção dos processos biotecnológicos de síntese de metabólitos secundários são diferentes.

GOOCHEE et al. (1989) implementaram um algoritmo DMC modificado em um sistema bioquímico de cultivo de duas culturas competitivas.

Um modelo matemático para a operação em estado não-estacionário de um reator de células imobilizadas para a fermentação de etanol, considerando simultaneamente difusão e reação do substrato em produto bem como crescimento celular, foi proposto por NAKASAKI et al. (1989).

No estudo de estratégias de controle ótimo de processos fermentativos, tem-se como restrições: a concentração máxima de biomassa onde a transferência de oxigênio fica limitada, e o máximo de concentração de substrato para evitar reações laterais. Devido a estas restrições e a natureza singular do problema, a obtenção de soluções completas é difícil. SAN & STEPHANOPOULOS (1989) utilizaram a concentração de substrato na vazão de alimentação como variável de controle na solução que primeiro determina a concentração ótima de substrato no reator e, posteriormente, o perfil de concentração ótimo na alimentação, no processo de produção de penicilina em batelada alimentada. WU et al. (1985) realizaram um estudo análogo para um processo que utilizava levedura de panificação.

CHATTAWAY & STEPHANOPOULOS (1989) apresentam um algoritmo para detectar o surgimento de contaminantes durante fermentações em batelada e batelada alimentada, utilizando um estimador adaptativo.

Um estudo teórico e experimental aplicado à utilização de modernas técnicas adaptativas no controle do processo de fermentação alcoólica foi realizado por VIGIÉ et al. (1990) num reator multi-estágios, onde o principal objetivo de controle foi a concentração de substrato na vazão de saída.

BREUSEGEM & BASTIM (1990) investigaram o perfil de temperatura ótimo com o intuito de maximizar a produção de biomassa final, considerando a restrição de que a proporção entre duas populações de microrganismos fosse fixa, utilizando o modelo de fermentação láctica.

O'NEIL & LIBERATOS (1990) fizeram a identificação dinâmica de uma cultura de levedura num meio limitado por glicose, utilizando três tipos de experimentos: estado estacionário, resposta dinâmica frente à uma perturbação degrau, e identificação "feedback". THIBAUT et al. (1990) utilizaram algoritmos computacionais de redes neurais para a modelagem dinâmica de bioprocessos, aplicando o modelo dinâmico neural para a predição de variáveis de fermentação, comparando este método com as técnicas mais tradicionais.

SHEPPARD & COOPER (1990) implementaram um algoritmo de controle "feedback" a uma cultura bacteriana. Um algoritmo de controle adaptativo foi desenvolvido por LEE et al. (1991), considerando a concentração de oxigênio dissolvido num bioreator, assumindo a dinâmica do eletrodo de oxigênio dissolvido com atraso, cujo modelo do sistema com dois parâmetros variantes no tempo foram utilizados para relacionar a concentração de oxigênio no meio com duas variáveis manipuladas: vazão de ar e velocidade de agitação. Os parâmetros desse modelo foram estimados "on-line" usando o método recursivo baseado no critério dos mínimos quadrados. Um filtro Kalman estendido foi utilizado para remover os efeitos de resíduos das medidas de oxigênio dissolvido e então melhorar a performance de controle.

KURTANJEK (1991) estudou um método para otimização multidimensional de fermentadores em batelada alimentada utilizando a técnica de colocação ortogonal na resolução das equações diferenciais. RENARD et al. (1991) e WILLIAMS et al. (1986) utilizaram esquemas de controle adaptativo nos processos de tratamento anaeróbico de águas residuárias e de fermentação alcoólica, respectivamente.

Modernos desenvolvimentos na eletrônica tem permitido não somente o uso de controladores PID mas também a incorporação de uma forma de controle adaptativo. Os controladores PID foram desenvolvidos para sistemas lineares onde mostraram excelente desempenho. Entretanto, vários estudos tem examinado a performance de malhas de controle PID “feedback” para controlar fermentações em batelada alimentada, indicando que os parâmetros do controlador tem de ser ajustados de acordo com mudanças na dinâmica do sistema. Existe, portanto, a necessidade de algoritmos especiais para controlar processos não-lineares com parâmetros variando com o tempo.

DANTIGNY & LAKRORI (1992) utilizaram um novo controlador no qual a razão entre o valor de “set-point” e a saída opera como base para o elemento não-linear deste algoritmo, e a potência desta razão é utilizada como um auto-ajuste de parâmetros.

O'CONNOR et al. (1992) estudaram uma metodologia para o projeto e estimação de estratégias de controle de bioprocessos, manipulando o fornecimento de nutrientes com a demanda, variando-o com as condições metabólicas e a fase da fermentação. Para melhorar o desempenho de processos biotecnológicos, estratégias de controle “feedback-feedforward” com medidas analíticas “on-line” são desenvolvidas para regular determinadas variáveis afim de maximizar os objetivos de controle, como no estudo de SAKATO & TANAKA (1992).

As estratégias de controle ditos “knowledge-based” de processos fermentativos é uma promissora área de estudo com finalidade de solucionar os problemas de controle associados com os complexos processos bioquímicos (ALFAFARA et al., 1993; KONSTANTINOV & YOSHIDA, 1992-a).

No projeto e operação de fermentadores operados em batelada alimentada inclui-se a determinação da estratégia de alimentação ótima no sentido de maximizar a produção (CAZZADOR, 1988), cujo esquema de otimização pode estar baseado no princípio máximo de Pontryagin (LIM et al., 1986), programação não-linear, e com a utilização das chamadas funções de penalização (“penalty functions”) para manipular as restrições fazendo uso de programação dinâmica iterativa (LUUS, 1993).

LUONG & VOLESKY (1982) na tentativa de estimar indiretamente a concentração de biomassa em processos fermentativos através de sua relação com a geração de calor, postularam a

proporcionalidade entre ambos, independentemente do microrganismo, mas em função do substrato utilizado, ressaltando-se que as culturas investigadas eram bactérias.

Embora não aplicado à processos fermentativos, SONG et al. (1984) exploraram várias características do controlador adaptativo auto-ajustável. MONTAGUE et al. (1986) investigaram a aplicação da estimativa de estado e do controle adaptativo auto-ajustável no processo de produção de penicilina em batelada alimentada. Neste, um filtro Kalman foi utilizado para prever a concentração celular a partir da velocidade de produção de dióxido de carbono, sendo a vazão de alimentação de açúcar a variável manipulada. KALOGERAKIS et al. (1986) propuseram um simples sistema de controle aplicado à um fermentador contínuo com células imobilizadas, com o intuito de aumentar a produtividade de penicilina.

JUTAN & RODRIGUEZ (1987) aplicaram os conceitos de controle paramétrico para projetos de desacopladores e controladores em fermentador batelada, assumindo o objetivo de estabilizar a temperatura. DOCHAIN & PAUSS (1988) estudaram a estimativa da velocidade de crescimento “on-line” em processos fermentativos para aplicações em monitoramento de sistemas e em controle automático a fim de otimizar a eficiência da produção.

O algoritmo de controle PID ainda é largamente utilizado industrialmente devido a sua simplicidade, tendo apenas parâmetros a ajustar com uma estrutura fixa, e sua habilidade em satisfazer a maior parte das necessidades de controle de processos. JUTAN (1989) apresentou um novo algoritmo não-linear, denominado PI(D), que mantém a simplicidade do algoritmo tradicional, mas é hábil para atuar frente à perturbações no “set-point” e na carga. LEE & SUNG (1993) compararam dois métodos de identificação para calibração de controladores PID.

FISCHER (1991) fez uma revisão dos recentes desenvolvimentos na área de controle de processos por computador, ressaltando os algoritmos avançados, tais como: controle com modelo interno (IMC), controle com modelo preditivo (MPC) e controle adaptativo, ilustrando a evolução que esta tecnologia obteve passando das tradicionais estratégias para as modernas, multivariáveis e baseadas em modelo. Neste tópico, CHYLLA Jr. & ÇINAR (1990) estudaram a síntese de controladores baseados em modelo, mais especificamente controle com modelo interno (IMC), analisando sua performance e robustez; McINTOSH et al. (1991) trabalharam com o controlador preditivo adaptativo generalizado (GPC) verificando seu desempenho frente à perturbações de grande magnitude; BEQUETTE (1991) testou uma estratégia de controle preditiva e não-linear (NLPC); GUPTA (1993) investigou a aplicação do algoritmo preditivo DMC em modelos SISO e

MIMO quanto à estabilidade e robustez; KATENDE & JUTAN (1993) desenvolveram um controlador PID auto-ajustável.

BREUSEGEM et al. (1991) estudaram a predição “on-line” de variáveis de fermentação utilizando técnicas de redes neurais. Ainda com relação à utilização desta metodologia, MEGAN & COOPER (1992) aplicaram-na em controle adaptativo de processos.

No tocante aos bioprocessos, acredita-se historicamente que o aumento na produtividade pode ser relacionado às melhorias ocorridas nas cepas produtoras e nos meios de fermentação. Entretanto, benefícios potenciais são dedicados à aplicação de técnicas de controle. A habilidade de controlar bioprocessos em situações ótimas com precisão e de modo automático é de interesse para as bioindústrias, desde que haja redução nos custos e aumento da produção, mantendo a qualidade dos produtos. Porém, deve ser notado que o projeto de sistemas de controle de bioreatores possui algumas dificuldades:

- carência de modelos matemáticos precisos que descrevam o crescimento celular e a produção de metabólitos;
- a natureza não-linear e dinâmica desses sistemas operados em batelada e batelada alimentada;
- carência de sensores confiáveis, que possam detectar variáveis de estado importantes “on-line”;
- as lentas respostas dos processos, em particular para as concentrações celulares e de metabólitos.

Para lidar com os dois primeiros problemas, o sistema de controle deve ser robusto para incertezas no modelo com a habilidade de rejeitar perturbações. Para o terceiro problema, sensores “on-line” efetivos são limitados, de modo que há a necessidade de projetar estimadores de estados e parâmetros baseados nas variáveis disponíveis. No quarto caso, a resposta lenta é contornada com o uso de algum tipo de controle preditivo. SHIMIZU (1993) fez um resumo desses problemas, mostrando várias estratégias de controle eficientes com suas aplicações à bioprocessos.

Sistemas de controle de processos incluem ajustes nos parâmetros do controlador de modo a facilitar a operação do processo frente às alterações que inevitavelmente ocorrem interna

ou externamente ao processo. Tipicamente este ajuste é realizado após o sistema de controle ser instalado, utilizando metodologias apropriadas. Se as condições do processo mudam significativamente, então o controlador deve ser reajustado afim de se obter controle satisfatório. Atualmente, existe grande interesse em sistemas de controle adaptativo que automaticamente ajustam os parâmetros do controlador para compensar mudanças no processo e no meio.

Controle adaptativo fornece uma técnica sistemática e flexível para lidar com incertezas, não-linearidades e o comportamento dinâmico dos parâmetros do processo. Consequentemente, sistemas de controle adaptativo oferecem benefícios potenciais significativos para problemas de processos com comportamento complexo, onde a planta é pouco entendida ou as mudanças ocorrem de modo imprevisível. SEBORG et al. (1986) fizeram uma pesquisa bastante interessante e completa acerca das estratégias de controle adaptativo, descrevendo as qualidades, limitações e exemplos desta moderna configuração.

DAOUTIDIS & KRAVARIS (1989) apresentaram uma metodologia de síntese de controladores ditos “feedforward-state feedback” para uma classe de sistemas SISO não-lineares. YU (1989) apresentou uma técnica de projeto ótima para controladores SISO multivariáveis.

O controlador PID é ainda largamente utilizado na indústria química devido a sua robustez e facilidade de operação, além de motivos históricos. Muitas metodologias de calibração são recomendadas para esta classe de controladores, dentre estas as mais tradicionais são o método de resposta frequencial em malha fechada proposto por ZIEGLER & NICHOLS (1942), e o método da curva de reação do processo em malha aberta proposto por COHEN & COON (1953). Neste sentido, CHEN (1989) também estudou um método de identificação “on-line” e calibração de controladores, comparando-o com outros métodos.

KRAVARIS & SOROUSH (1990) realizaram a síntese de um controlador não-linear para processos multivariáveis que transforma a resposta do sistema em malha fechada em linear, considerando a entrada e saída deste. Ainda com relação a processos não-lineares, DAOUTIDIS et al. (1990) aplicaram um tipo de controle “feedforward-feedback” à processos MIMO cujo comportamento dinâmico é descrito por um modelo em “state-space”, assumindo um reator de polimerização como exemplo. HENSON & SEBORG (1990) descreveram uma metodologia para linearização de modelos tipo entrada-saída.

MENEWATT & BALACHANDER (1991) descreveram uma estrutura de controle alternativa para um bioreator contínuo. Neste mesmo tipo de processo, HENSON & SEBORG (1991) propuseram uma estratégia de controle com modelo interno (IMC).

Controle preditivo não-linear (NLPC) é uma estratégia efetiva para controlar processos não-lineares com atraso na resposta. SISTU & BEQUETTE (1991) discutiram importantes questões desta configuração, com ênfase em reatores CSTR com uma estrutura de modelo e parâmetros incertos. CHANG et al. (1992) realizaram o projeto de uma estrutura de controle DMC, dita melhorada, para processos não-lineares.

O controlador multivariável modular (MMC) representa uma metodologia de projeto baseada na solução de problemas de otimização multi-objetivo utilizando a estratégia de programação “lexicographic goal”. MEADOWCROFT et al. (1992) introduziram o conceito de MMC, analisando suas características estáticas, e propuseram uma metodologia específica para o projeto desta classe de controladores em estado estacionário.

Uma das limitações dos sistemas baseados no conhecimento para diagnosticar e supervisionar é a carência de mecanismos temporais adequados. A maioria destes sistemas são projetados para operar com valores reais das variáveis do processo e, algumas vezes, com suas derivadas. Tal capacidade, entretanto, nem sempre é suficiente para identificar alguns fenômenos dinâmicos complexos, que em muitos casos apresentam uma característica própria no comportamento do processo, expresso em formas temporais características das variáveis relacionadas.

Embora durante a supervisão manual os operadores dependam fortemente dessas formas características como capazes de elucidar esses fenômenos, sua utilização não é considerada seriamente por projetistas desses sistemas de controle. KONSTANTINOV & YOSHIDA (1992-b) propuseram uma metodologia para análise qualitativa das formas temporais de variáveis de bioprocessos contínuos, projetadas para serem embutidas em sistemas baseados em conhecimento em tempo real.

MUSKE & RAWLINGS (1993) discutiram os conceitos de controle preditivo com modelo linear de um modo teórico baseados na análise de estabilidade, horizonte infinito e regulador quadrático linear, considerando um modelo de planta em “state-space” para representar sistemas multivariáveis estáveis e instáveis.

A maioria dos algoritmos de controle avançados não-lineares necessitam do modelo do processo a ser controlado. Infelizmente, a maioria dos processos da indústria química são não-lineares, e os modelos fundamentais que os descrevem são limitados. Logo, ocorre a justificativa da identificação e controle de sistemas não-lineares através de dados de entrada e saída disponíveis.

HERNANDEZ & ARKUN (1993) introduziram o modelo polinomial ARMA, analisando sua estabilidade e inversibilidade com vistas à aplicação em controladores preditivos não-lineares, discutindo questões de implementação, estimação de estado e parâmetros.

Ultimamente tem-se o desenvolvimento de metodologias para a estimativa de variáveis que são de difícil medida "on-line" nos processos industriais. Mesmo havendo técnicas disponíveis, um elemento comum é o uso do conhecimento do processo na forma de um modelo do sistema. No caso de bioprocessos, embora uma elevada quantidade de modelos exista na literatura, o uso destes em esquemas de estimativa em escala industrial é limitado. Várias são as razões que podem ser identificadas para justificar este baixo nível de utilização. De particular significância é a incerteza que existe em quantificar a performance de sistemas e os erros dos modelos dos processos. O nível de incerteza do modelo pré-definido, juntamente com o conhecimento obtido durante a fermentação, serve para ditar a estrutura do estimador. MASSIMO et al. (1992) consideraram várias estratégias de estimativas e contrastes e, através de aplicações industriais, analisando as características de suas performances e utilidade.

KULKARNI et al. (1991) apresentaram um método de projeto de controladores IMC para sistemas SISO, aplicando-o a um sistema de neutralização cujo objetivo de controle é manter o valor de pH do efluente à uma valor pré-determinado frente à perturbações.

JOHNSON (1993) fez uma revisão na literatura acerca da teoria do controle Gaussiano-Linear-Quadrático (LQG) no ajuste de processos químicos ou físicos na indústria, tendo apresentado os inconvenientes bem como os recentes progressos desta estratégia e sua implementação, com posterior comparação com outras configurações. DEFAYE et al. (1993) realizaram o controle de temperatura em reatores operados em batelada alimentada conforme um algoritmo preditivo-adaptativo, de modo a contornar os problemas de instabilidade presentes neste tipo de operação.

O controle de reatores em batelada é mais difícil de realizar do que o controle de processos contínuos, devido a não ocorrência natural do estado estacionário. De fato, a dinâmica

de um processo em batelada é essencialmente dependente do tempo. Reguladores PID, que se ajustam bem a manter um "set-point" fixo, frequentemente falham ao controlarem processos em batelada, onde são necessários equipamentos que consigam trabalhar, sem ajuste, à diferentes condições.

2.5 Considerações sobre Controle Regulatório de Bioprocessos

A figura 2.3 representa esquematicamente as diversas etapas de um processo fermentativo. O meio de fermentação, convenientemente preparado para fornecer ao microorganismo responsável pelo processo os nutrientes de que necessita, é com frequência esterilizado com o objetivo de se eliminarem microrganismos contaminantes indesejáveis. No fermentador, esse meio recebe o inóculo, suspensão do microorganismo capaz de garantir a fermentação do meio em condições econômicas. O processo de fermentação é, então, controlado (temperatura, pH, agitação, concentração de nutrientes etc) de modo a manter condições favoráveis à ação do microorganismo.

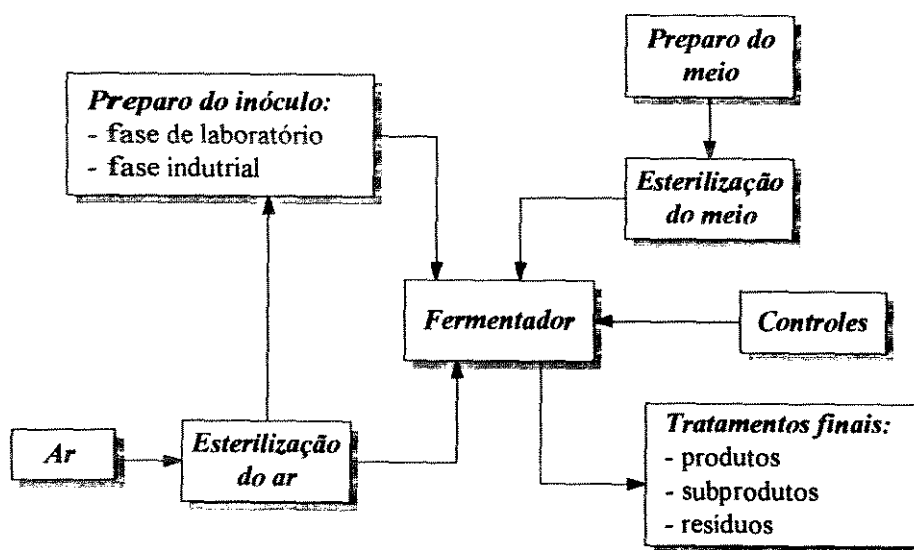


Figura 2.3 - Etapas de um processo fermentativo genérico (BORZANI et al., 1975).

Quando o processo é aeróbio, como no caso do processo de produção de penicilina, há necessidade de fornecer ar quase sempre esterelizado ao sistema. Completada a fermentação, o líquido é encaminhado aos tratamentos finais, com vistas à separação de produtos e subprodutos, e ao tratamento de resíduos (BORZANI et al., 1975).

Notação:

- 1- Fermentador
- 2- Câmara para controle de temperatura
- 3- Agitador
- 4- Dispersor de ar
- 5- Medida de pressão
- 6- Detector de espuma
- 7- Sensor de pH
- 8- Eletrodo de oxigênio dissolvido
- 9- Sensor de temperatura
- 10- Entrada de vapor
- 11- Saída de ar
- 12- Motor com velocidade variável
- 13- Medidor de O₂
- 14- Medidor de CO₂
- 15- Água gelada
- 16- Vapor
- 17- Saída da água da camisa
- 18- Saída do meio de fermentação
- 19- Ar
- 20- Nutrientes
- 21- Ácido / base
- 22- Antiespumante
- 23- Computador do processo
- 24- Console de operação
- 25- Memória
- 26- Impressora
- 27- Interface

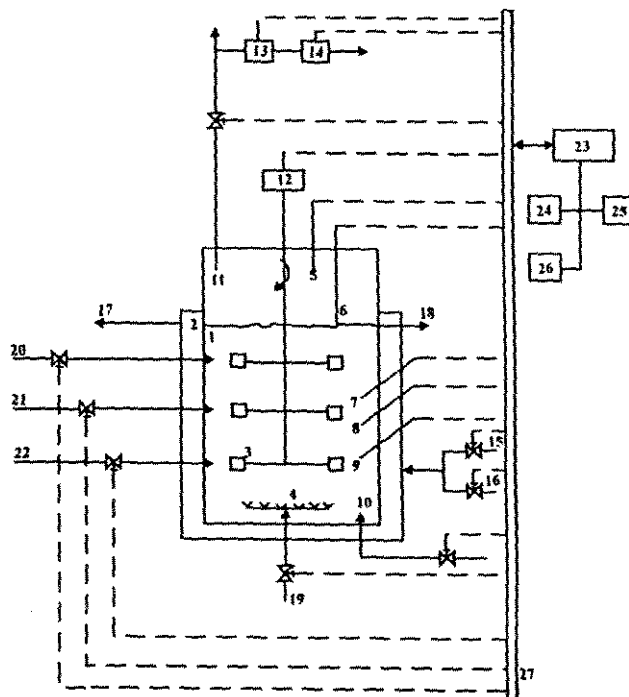


Figura 2.4 - Exemplo de um fermentador controlado por computador (ONKEN & WEILAND, 1985).

A figura 2.4 mostra um exemplo de fermentador controlado por computador, onde pressão, temperatura, pH, oxigênio dissolvido, vazão de ar de entrada, composição do ar de saída, e formação de espuma são continuamente medidos e controlados, utilizando as vazões de ar de entrada e saída, vapor e água fria, dosagem de ácido e base, alimentação de nutrientes, e dosagem de antiespumantes como variáveis manipuladas. O enchimento e esterilização do fermentador é realizado com controle sequencial. O diagrama não é completo, pois não contém os equipamentos de alarme, mas mostra as características essenciais de um fermentador controlado por computador numa planta de produção (ONKEN & WEILAND, 1985).

Os seguintes pontos devem ser considerados no desenvolvimento de um controlador (STEPHANOPOULOS, 1984):

- a estrutura dos processos químicos/bioquímicos tem se tornado cada vez mais complexas, devido a melhor administração de energia e matérias-primas. Como consequência, o projeto de sistemas de controle para plantas completas constitui agora o ponto de interesse para engenharia, preferencialmente que projeto de controladores para simples unidades de processamento. Além disso, o projeto de um sistema de controle tem se tornado intimamente relacionado com o projeto do próprio processo;

- projetar um sistema de controle implica na identificação dos objetivos de controle, seleção das variáveis medidas e manipuladas apropriadas, bem como a determinação das malhas conectando estas, e na investigação das leis de controle convenientes;

- o rápido desenvolvimento de computadores digitais tem revolucionado a prática de controle de processos químicos/bioquímicos e tem permitido a implementação industrial de estratégias de controle avançadas.

Durante sua operação, uma planta química/bioquímica deve satisfazer vários requisitos impostos pelos projetistas e por condições técnicas, econômicas e sociais, na presença de influências externas variáveis (perturbações); entre esses requisitos tem-se segurança, especificação da produção, leis ambientais, restrições operacionais e econômicas (LUYBEN, 1990).

Todos esses requisitos ditam a necessidade do monitoramento contínuo da operação de uma planta química/bioquímica e a intervenção externa (controle) para garantir a satisfação dos objetivos operacionais. Isto é conseguido através do arranjo racional de equipamentos e intervenção no modo de operação que juntos constituem o sistema de controle.

Existem três classes gerais de problemas que necessitam de sistema de controle: suprimir a influência de perturbações externas, assegurar a estabilidade de um processo químico e otimizar a performance deste. Além disso, pode ser citado a utilização de sistemas de controle acoplados com algoritmos de otimização que tenham capacidade de gerar patamares ótimos de operação (STEPHANOPOULOS, 1984).

Quanto aos aspectos de projeto de um sistema de controle de processos tem-se a classificação das variáveis envolvidas (STEPHANOPOULOS, 1984):

- variáveis de entrada: denotam os efeitos dos arredores no processo

- manipuladas: variáveis ajustadas;
- distúrbios: variáveis não ajustadas;
- variáveis de saída: denotam os efeitos do processo nos arredores
 - medidas;
 - não medidas.

Levando-se em conta de que a configuração de controle é a estrutura de informação que é utilizada para conectar as medidas disponíveis com as variáveis manipuladas disponíveis pode-se classificar as configurações de controle em (LUYBEN, 1990):

(a) *clássicas*:

- convencional: “feedback”;
- não-convencional: “feedforward”, inferencial, cascata, seletiva, “split-range”;

(b) *avançadas*:

- preditiva: MAC, DMC, GPC etc;
- adaptativa: MRAC, STR etc;
- robusta: IMC etc.

A fim de analisar o comportamento de um processo químico e executar aplicações como simulação, controle, projeto e otimização, necessita-se de uma representação matemática dos fenômenos físicos e bioquímicos que ocorrem no sistema obtida através de um modelo matemático. Consequentemente para o projeto de controladores, a modelagem não é um passo trivial, pois podem surgir dificuldades como o não entendimento dos fenômenos que estão ocorrendo, falta de precisão nos valores dos parâmetros envolvidos no modelo, e dificuldade de resolução de modelos grandes e complexos.

Os tipos de modelos mais adequados são os determinísticos, isto é, aqueles baseados num conjunto fundamental de quantidades dependentes, cujos valores descrevem o estado natural do sistema, e num conjunto de equações resultantes da aplicação dos princípios de conservação nestas quantidades (massa, energia e momento), sendo estas equações descritas em termos de variáveis que podem ser medidas e que agrupadas convenientemente formam as quantidades fundamentais. Logo estas equações de estado com as variáveis de estado associadas constituem o

modelo do processo, que descrevem o comportamento dinâmico ou estático do mesmo (HIMMELBLAU & BISCHOFF, 1968).

Estes modelos baseados em variáveis de estado podem ser transformados em outros tipos de modelos, os chamados modelos entrada-saída, nos quais se representam diretamente as relações de causa e efeito no sistema de processamento. Neste tipo de modelos encontram-se os modelos forçados, isto é, supõem-se que o processo se comporte de acordo com algum modelo, dentre eles: 1ª ordem, 2ª ordem, ordem superior, inclusão de tempo morto, resposta inversa, adiantamento, entre outros (LUYBEN, 1990).

O projeto efetivo de controladores depende fortemente de quão bem conhecida é a dinâmica do processo a ser controlado. A confiança exagerada no modelo do processo pode constituir em um problema no projeto de controle, pois muito frequentemente os processos são mal entendidos e seus parâmetros imprecisamente conhecidos. Em tais casos, esses modelos, estruturados em princípios básicos, são bastante inadequados para descrever as características dinâmicas dos processos reais (SEBORG et al., 1989), sendo necessário a constante adaptação de seus parâmetros para melhor descrever o processo (McGREAVY & MACIEL FILHO, 1993).

Além disso, mesmo havendo um bom modelo inicial para o processo controlado, ele pode não ser suficiente para um controle efetivo durante uma longa operação. Isto se deve basicamente a duas razões: processos bioquímicos são geralmente não-lineares, apresentando um comportamento complexo; estes mesmos processos apresentam uma estrutura não-estacionária, isto é, suas características mudam com o tempo independente de serem mantidas constantes as condições operacionais. Daí, a contínua pesquisa em novas configurações de controle para controlar essas dificuldades e obter, dessa forma, a controlabilidade dos mais diversos sistemas (ONKEN & WEILAND, 1985; MINIM & MACIEL FILHO, 1996).

Outro ponto a ser considerado diz respeito a identificação de processos, que pode ser utilizada para construir um modelo empírico confiável do sistema em questão. De um modo geral, esta técnica consiste em supor que o processo é descrito por uma equação ou conjunto de equações específicas (algébricas e/ou diferenciais), estimando-se os valores dos parâmetros envolvidos através do ajuste, por algum critério de otimização de alguma função objetivo (por exemplo, mínimos quadrados), dos dados experimentais obtidos pela perturbação pré-especificada do sistema. Embora limitada pela característica experimental do modelo ajustado, a identificação de processos apresenta uma qualidade bastante flexível, possibilitando uma análise

segura do ajuste efetuado dentro do intervalo considerado para o processo sem requerer elevada compreensão dos fenômenos envolvidos no estudo (LUYBEN, 1990).

As configurações de controle podem ser para processos com uma simples saída controlada, requerendo uma simples entrada manipulada, denominado sistemas SISO. Entretanto, os processos químicos usualmente possuem duas ou mais saídas controladas, requerendo duas ou mais variáveis manipuladas, denominado sistemas MIMO. Nestes tipos de sistemas existem mais que uma possível configuração de controle a ser implementada. Assim deve ser decidido entre as variáveis medidas e manipuladas disponíveis, quais devem ser conectadas afim de se obter a melhor configuração de controle para os objetivos pretendidos (NEWELL & LEE, 1989).

Com o avanço nos sistemas de computação, o controle de processos caminha cada vez mais para o uso de computadores na realização de tarefas, tais como: aquisição de dados, cálculo de variáveis manipuladas, implementação de ações de controle etc. Logo, esses sistemas de controle manipulam sinais discretos no tempo e não mais sinais contínuos, o que faz surgir outros tópicos a serem considerados como, por exemplo, a forma e intensidade com que são feitas as amostras dos sinais (pois o sistema físico em si continua sendo contínuo no tempo), o modo pelo qual sinais contínuos são reconstituídos a partir de sinais discretos (no intuito da execução da ação de controle final), bem como os modelos utilizados pelos controladores, por estes necessitarem de tratamento matemático diferenciado devido à própria característica digital apresentada. Também muita consideração tem sido feita com relação à instrumentação dos sistemas bioquímicos para implementação de esquemas de controle digitais (STEPHANOPOULOS, 1984).

Como mencionado anteriormente o controle de um processo é realizado para satisfazer três objetivos (NEWELL & LEE, 1989):

- manter a operação segura;
- manutenção da operação estável;
- manutenção de condições ótimas de operação.

O primeiro objetivo (operação segura) é geralmente satisfeito através da adição de sistemas específicos de controle, tais como alarmes. O terceiro objetivo (operação ótima) é usualmente satisfeito pela aplicação de métodos programados de otimização “on-line” e “off-line”.

Sistemas de malha de controle simples geralmente objetivam satisfazer o segundo objetivo, que é manter a operação estável. Neste trabalho é desenvolvido uma metodologia que utiliza informações dinâmicas para projetar o sistema de controle considerando a malha de controle “feedback”, podendo-se modificar o projeto resultante para produzir melhores sistemas, tais como algoritmos avançados.

Processos bioquímicos não operam de modo estável por si próprios, pelo contrário, são dinâmicos por natureza, operando de acordo com os balanços dinâmicos de massa e energia, e estão sujeitos a numerosos distúrbios. Os distúrbios vem de variações na alimentação, mudanças ambientais etc.

Pode-se observar o seguinte (NEWELL & LEE, 1989):

- controle completo do processo envolveria idealmente o controle de todas variáveis de estado. Isto é raramente possível pelos seguintes motivos:

- impossibilidade técnica ou econômica de obter a medida de todas variáveis a serem controladas;

- o grande número de variáveis manipuladas ou graus de liberdade;

- malhas de controle que são possíveis podem ser impraticáveis devido as interações com outras malhas;

- os graus de liberdade definem o número máximo de malhas de controle possíveis;

- os efeitos dos distúrbios e das variáveis manipuláveis não escolhidas no processo devem ser minimizados.

Uma vez formulado os objetivos de controle tem-se uma sequência lógica para projetar um sistema de controle, a saber:

- selecionar as variáveis controladas;

- selecionar as variáveis manipuladas para cada variável controlada;

- verificar as interações entre as malhas de controle, isto é, interações entre as variáveis controladas e entre estas e as variáveis manipuladas;

- reduzir os efeitos das variáveis independentes remanescentes (distúrbios e variáveis manipuláveis não escolhidas);
- manter o controle de massa primeiro e depois o energético.

O esquema descrito anteriormente não pode ser completado em apenas uma tentativa e usualmente várias iterações são necessárias, frequentemente envolvendo uma reestimação do projeto do processo (NEWELL & LEE, 1989):

(a) Seleção das variáveis controladas - o número de variáveis de estado para qualquer processo é usualmente grande, mesmo para um processo simples. Como discutido anteriormente, o controle de toda variável de estado não é possível e/ou necessário. Logo, a seleção das variáveis de estado a serem controladas deve ser feita.

Os seguintes itens devem ajudar nesta seleção:

- variáveis de estado que não são auto-controladas;
- variáveis de estado que, embora auto-controladas, podem exceder restrições de equipamento ou do processo;
- variáveis de estado que, embora auto-controladas, podem interagir seriamente com outras;
- variáveis de estado que possuam uma relação direta com a qualidade do produto, ou afetem-na fortemente;
- variáveis de estado que possuam características estáticas e dinâmicas favoráveis (relação com a variável manipulada).

Esta análise é limitada a sistemas SISO, entretanto, controladores não-interagentes ou métodos de controle multivariáveis podem ser usados para controlar processos que exibem sérias interações entre variáveis.

(b) Seleção das variáveis manipuladas - uma vez que um número de variáveis de estado foram escolhidas para serem controladas, é necessário selecionar o mesmo número de variáveis manipuladas.

O pareamento das variáveis manipuladas com as variáveis controladas foi primeiramente discutido de uma maneira quantitativa por Bristol (BRISTOL apud NEWELL & LEE, 1989)

utilizando o método da matriz de ganho relativo. Este método, embora útil, torna-se não prático para grandes sistemas, e mais importante, apenas considera informações em estado estacionário. JOHNSTON & BARTON apud NEWELL & LEE (1989) revisaram métodos alternativos e desenvolveram um método que incorpora informações dinâmicas. JOHNSTON et al. apud NEWELL & LEE (1989) também examinaram a questão do pareamento das variáveis manipuladas e controladas utilizando somente informações estruturais em oposição aos dados quantitativos de causa e efeito.

Os seguintes itens formam a base na qual a seleção é feita:

- ação direta: onde é possível, escolher a variável diretamente envolvida no balanço em consideração, e não uma que age indiretamente;
- sensibilidade: o valor do ganho entre as variáveis manipulada e controlada deve ser tão maior quanto possível;
- velocidade de resposta: qualquer atraso associado com a possível variável manipulada deve ser a menor possível com relação à constante de tempo da variável de estado;
- interações com outros balanços: deve ser minimizado;
- reciclando os distúrbios: é possível escolher uma corrente de saída que elimina os distúrbios ou uma corrente que é projetada para absorver distúrbios. Correntes de entrada efetivamente reciclam os distúrbios e devem ser evitadas.

Em casos simples é possível encontrar uma variável independente que satisfaça todos estes critérios, mas em geral isso não é possível. A importância relativa de cada condição deve ser considerada e o melhor compromisso selecionado como a variável manipulada. Ainda assim, quando o passo seguinte do exame do processo global é realizado, pode ser necessário selecionar uma variável menos favorável para um particular estado, mas razoável em termos gerais.

(c) *Interações entre malhas de controle* - a análise das interações entre as malhas de controle depende da dinâmica do processo e da influência relativa de cada malha.

(d) *Variáveis independentes remanescentes* - uma vez selecionadas as variáveis controladas e manipuladas, as variáveis independentes remanescentes devem ser cuidadosamente

examinadas. Se estas são uma possível fonte de distúrbio, alguma ação é necessária para reduzir o impacto destes distúrbios no sistema de controle. Isto pode ser feito de três modos:

- modificação no projeto ou arranjo dos equipamentos;
- instalação de malhas de controle;
- especificação de procedimentos operacionais.

Nota-se a estreita relação existente entre o projeto e o controle de processos, sendo uma tendência atual a unificação destas atividades para a interação dos respectivos profissionais, promovendo assim a síntese de plantas mais racionais e, conseqüentemente, mais econômicas e seguras.

2.6 Conclusões e Suas Relações Com Este Trabalho

Através desta revisão bibliográfica foi possível delinear todas as metodologias a serem utilizadas para, dessa forma, obter os objetivos propostos no início deste trabalho.

Na formulação de um modelo matemático que consiga reproduzir o comportamento real do processo de produção de penicilina, verificou-se a maior facilidade, e conseqüente aplicação, de modelos determinísticos e não estruturados baseados em fatores de rendimento entre as velocidades específicas e uma produção inibida por excesso de substrato. Entretanto, não foi encontrado modelos que lidam com as dinâmicas de crescimento celular, consumo de substrato, produção do antibiótico, demanda de oxigênio e concentração de oxigênio dissolvido, com estimativa do coeficiente volumétrico de transferência de oxigênio como função de variáveis operacionais e de estado. Portanto, o modelo proposto neste estudo tentará reunir todas estas características, objetivando uma representação do sistema o mais próximo possível da realidade, tomando-se os parâmetros de literatura.

Uma vez validado este modelo proposto, através da análise dos perfis das principais variáveis de estado, será verificado a sensibilidade entre as variáveis de estado e operacionais com o objetivo final da implementação de estratégias de otimização e controle.

Por ser este um processo de natureza não estacionária e não linear, verificou-se na literatura uma ausência de estudos que quantificam as interações entre as variáveis envolvidas em função do tempo. Portanto, esta estimativa será realizada utilizando-se de planejamento

experimental através da técnica de planejamento fatorial completo, pois dessa forma, a análise será realizada de modo multivariável.

Na sequência, será executado a otimização da fase de produção, utilizando-se das variáveis operacionais que mais influem na produtividade. Neste assunto, existem alguns trabalhos na literatura que lidam essencialmente com a estratégia de alimentação, utilizando algoritmos de otimização complexos. Logo, o procedimento de maximização da produção tentará manipular outras variáveis operacionais além da vazão de alimentação, considerando impreterivelmente as restrições físicas do sistema no intuito de validar o resultado obtido. O algoritmo de otimização tratará este modelo não estacionário e não linear com restrições de modo bastante simples através do conceito de funções de penalização e do método dos Poliedros Flexíveis.

Definido o modo de operação da fase de produção será realizado o controle da concentração de oxigênio dissolvido. Os trabalhos de literatura encontrados não utilizam um modelo matemático com as características do desenvolvido neste estudo. Além disso, estratégias não convencionais antecipatórias e avançadas preditivas foram pouco exploradas em sistemas fermentativos, principalmente, produção de penicilina. Portanto, será realizado uma comparação entre as configurações PID convencional, “feedback-feedforward” e DMC, analisando-se vários procedimentos de ajuste de parâmetros do controlador, influência dos tempos de amostragem e de atraso na leitura da variável medida sobre o índice de performance.

Quanto ao controlador DMC especificamente, será proposto uma metodologia sistemática de ajuste de seus parâmetros, baseado nas técnicas de planejamento fatorial completo e análise de superfície de resposta, uma vez que na literatura este ajuste se baseia principalmente em análises qualitativas, ressaltando-se que a maioria dos trabalhos foram desenvolvidos para sistemas contínuos, não sendo encontrado nenhum que tratasse de sistemas batelada ou batelada alimentada.

Desta forma, a partir dos objetivos propostos no início deste trabalho, tomando-se as informações contidas na literatura, definiu-se mais especificamente os vários tópicos a serem abordados e que, conseqüentemente, formarão o corpo desta tese.

CAPITULO 3

DINÂMICA DO PROCESSO DE PRODUÇÃO DE PENICILINA

Neste capítulo realizou-se a modelagem matemática do processo de produção de penicilina, considerando-se as fases ditas de crescimento e produção, assumindo como quantidades fundamentais crescimento celular, consumo de substrato, demanda de oxigênio, síntese do antibiótico, volume do meio fermentativo, e os balanços energéticos para os sistemas reacional e o de refrigeração. Os modos de operação foram batelada e batelada alimentada, respectivamente. Ainda neste capítulo, através da simulação do modelo resolvido por algoritmo do tipo Runge-Kutta de 4ª ordem e passo variável, fez-se uma análise do comportamento dinâmico do processo, verificando-se a influência que as variáveis consideradas operacionais (concentrações celular inicial, de substrato inicial, de substrato na vazão de alimentação, níveis de agitação e aeração, e vazão de adição de nutrientes) exercem sobre o conjunto de variáveis que caracterizam o estado dinâmico do sistema (concentrações celular, de substrato, de oxigênio dissolvido, de produto, demanda de oxigênio, coeficiente volumétrico de transferência de oxigênio, viscosidade aparente, e quantidade de calor gerada pelo sistema). Utilizou-se nesta investigação a técnica de planejamento experimental através da metodologia de planejamento fatorial completo, estimando-se todos os efeitos principais em função do tempo dada a natureza não estacionária desse sistema.

O conhecimento do comportamento do processo em questão é de fundamental importância para posteriores estudos, tanto de controle quanto de otimização e projeto. Logo, a modelagem matemática através de um conjunto de equações que consiga reproduzir os perfis das variáveis de interesse é de grande valia, uma vez que permite a realização de investigações acerca dos fenômenos físicos e bioquímicos através de simulações, dispensando ou minimizando a realização de trabalhos experimentais.

3.1 Descrição do Processo

O processo de produção de penicilina pode ser dividido em duas fases: a fase de crescimento e a fase de produção propriamente dita.

A fase de crescimento é a fase na qual o objetivo é o aumento da massa celular para, desta forma, obter quantidade suficiente de microrganismo de modo a tornar viável a fase seguinte. Tem-se o processo operando em batelada, com uma quantidade inicial considerável de substrato e outros nutrientes secundários, e uma pequena quantidade inicial de microrganismos (inóculo). A fluidodinâmica é a de um reator descontínuo ideal, perfeitamente agitado com densidade constante, havendo uma contínua aeração do sistema. As condições do meio como pH, temperatura e concentração de oxigênio dissolvido devem ser tais a manter o metabolismo microbiano funcionando no ponto ótimo.

Obtida a uma massa celular desejável, parte-se para a etapa seguinte: a fase de produção, onde ocorre a formação da substância de interesse - a *penicilina*.

A fase de produção se caracteriza por manter as condições operacionais da fermentação tais que a penicilina comece a ser sintetizada. O processo é realizado em batelada alimentada com relação ao substrato, uma vez que é de primordial interesse a manutenção de quantidades residuais mínimas desse substrato no caldo de fermentação, sendo este um fator crucial para a produção do antibiótico, pois é percebido que o microrganismo começa efetivamente a produzir esta substância quando se encontra em condições de carência nutricional. Também nesta etapa o processo é aeróbio, com a fluidodinâmica sendo descrita por mistura perfeita e densidade constante, sendo as condições do meio relevantes à estabilização do metabolismo no ponto ótimo, principalmente no tocante à concentração de oxigênio dissolvido, pH e temperatura, além dos nutrientes considerados secundários e o precursor.

3.2 Desenvolvimento do Modelo Matemático

O modelo não-estruturado proposto é baseado em considerações bioquímicas, com o intuito de contribuir para o melhor entendimento do processo em questão, o que facilitará a posterior implementação de algoritmos de otimização e controle, dado a consistência fenomenológica adquirida em suas hipóteses metabólicas.

As considerações assumidas para o desenvolvimento do modelo proposto são esquematizadas a seguir, para as fases de crescimento e produção, bem como na consideração da quantidade de oxigênio dissolvido e temperatura, comuns à ambas as fases.

3.2.1 Fase de Crescimento

(a) A velocidade específica de conversão de substrato à biomassa é fixada como sendo a equação cinética proposta por Contois (CONTOIS, 1959), pois esta se mostra mais adequada para processos onde, com o aumento da concentração celular ocorrem limitações difusionais com relação à transferência de massa, havendo a necessidade da variação da constante de saturação da equação, sendo o caso de sistema de fermentação com fungos típico desta ocorrência (BAJPAI & REUSS, 1980);

(b) Nesta fase não se considera nem o conceito de metabolismo endógeno nem o de manutenção, pois devido ao tempo reduzido com que esta etapa ocorre e as condições do meio apresentadas, não é verificado a necessidade de assumir estes mecanismos (RODRIGUES, 1992);

(c) A demanda, ou velocidade de necessidade, específica de oxigênio por parte do microrganismo é assumida como sendo proporcional à velocidade específica de crescimento, considerando-se um fator de rendimento entre ambas análogo àquele da conversão de substrato à células, enfatizando que nesta fase não foi assumido a demanda de oxigênio devido aos metabolismos endógeno e/ou manutenção, nem devido a produção de antibiótico, justificando-se com base nos mesmos motivos do item anterior (RODRIGUES, 1992);

(d) A produção específica de penicilina não foi considerada neste ponto, pois tem-se evidências que na fase de crescimento, onde a concentração de substrato é considerável na maior parte do processo, a síntese do antibiótico, caso ocorra, é mínima (RODRIGUES, 1992).

Logo, o modelo proposto apresenta o seguinte conjunto de equações, entre cinéticas e de balanço:

$$\frac{dX}{dt} = \mu \cdot X \quad (3.1)$$

$$\frac{dS}{dt} = -\sigma \cdot X \quad (3.2)$$

$$Q_{O_2} = \phi \cdot X \quad (3.3)$$

$$\mu = \mu_{\text{substr}} = \mu_x \cdot \frac{C_s}{K_x \cdot C_x + C_s} \quad (3.4)$$

$$\sigma = \frac{\mu}{Y_{X/S}} \quad (3.5)$$

$$\phi = \frac{\mu}{Y_{X/O}} \quad (3.6)$$

$$C_x = \frac{X}{V} \quad C_s = \frac{S}{V} \quad q_{O_2} = \frac{Q_{O_2}}{V} \quad (3.7)$$

3.2.2 Fase de Produção

(a) A velocidade específica de conversão de substrato à biomassa também é fixada como sendo a equação proposta por Contois, principalmente por ser nesta etapa do processo que ocorre a maior influência da concentração celular, causando as limitações difusionais citadas, dado o maior tempo de duração (BAJPAI & REUSS, 1980);

(b) Existe uma gradativa transição entre os metabolismos de manutenção e endógeno como função da concentração de substrato, sendo que para concentrações desse substrato tendendo a zero o metabolismo endógeno é requerido, e para altos valores de concentração o metabolismo requerido é o de manutenção. Além disso, é possível ajustar a fração endógena para certos valores de concentração usando, tão poucos quanto possíveis, parâmetros adicionais, afim de evitar complicações desnecessárias no estudo de estimação de parâmetros (NICOLAI et al., 1991);

(c) A demanda específica de oxigênio, nesta etapa, continua sendo considerada como proporcional ao crescimento, mas também considera-se a proporcionalidade entre esta demanda e o consumo de substrato devido aos metabolismos endógeno e/ou manutenção bem

como devido à síntese do antibiótico, assumindo novamente os fatores de rendimento entre massa celular, oxigênio e substrato assimilados;

(d) Evidências bioquímicas sugerem que a biossíntese de penicilina pode estar sujeita a repressão por glicose. Embora o mecanismo exato, isto é, repressão ou inibição, não seja conhecido ainda, foi escolhida o modelo cuja velocidade específica de produção apresenta uma cinética de inibição pelo substrato. Além disso, foi considerado no modelo a hidrólise de penicilina à ácido penicilóico conforme uma cinética de primeira ordem com relação à penicilina (NICOLAI et al., 1991).

Logo, o modelo proposto apresenta o seguinte conjunto de equações, entre cinéticas e de balanço:

$$\frac{dX}{dt} = \mu \cdot X \quad (3.8)$$

$$\frac{dS}{dt} = -\sigma \cdot X + F \cdot S_F \quad (3.9)$$

$$\frac{dP}{dt} = \pi \cdot X - K_h \cdot P \quad (3.10)$$

$$\frac{dV}{dt} = F \quad (3.11)$$

$$Q_{O_2} = \phi \cdot X \quad (3.12)$$

$$\mu_{\text{substr}} = \mu_x \cdot \frac{C_s}{K_x \cdot C_x + C_s} \quad (3.13)$$

$$\mu = \mu_{\text{substr}} - Y_{X/S} \cdot \left\{ Fm \cdot Ms + \frac{Fp \cdot \pi}{Y_{P/S}} \right\} \quad (3.14)$$

$$\sigma = \frac{\mu_{\text{substr}}}{Y_{X/S}} + Ms \cdot \{1 - Fm\} + \pi \cdot \left\{ \frac{1 - Fp}{Y_{P/S}} \right\} \quad (3.15)$$

$$\phi = \frac{\mu_{\text{substr}} + Y_{X/S} \cdot \left[Ms \cdot \{1 - F_m\} + \pi \cdot \left\{ \frac{1 - F_p}{Y_{P/S}} \right\} \right]}{Y_{X/O}} \quad (3.16)$$

$$\pi = \mu_p \cdot \frac{Cs}{Kp + Cs + \frac{Cs^2}{Ki}} \quad (3.17)$$

$$F_m = e^{\left(\frac{-Cs}{Em} \right)} \quad (3.18)$$

$$F_p = e^{\left(\frac{-Cs}{Ep} \right)} \quad (3.19)$$

$$Cx = \frac{X}{V} \quad Cs = \frac{S}{V} \quad q_{O_2} = \frac{Q_{O_2}}{V} \quad (3.20)$$

Os valores dos parâmetros envolvidos nestas equações são resumidos no quadro (3.1).

3.2.3 Fatores Comuns às Duas Fases

Além das equações mostradas anteriormente, particulares de cada fase, tem-se duas considerações que são comuns à ambas as fases: o perfil de concentração de oxigênio dissolvido e o perfil de temperatura.

3.2.3.1 Concentração de Oxigênio Dissolvido

Quanto ao perfil de oxigênio dissolvido no meio de fermentação, este é obtido fazendo-se um balanço de oxigênio, considerando-se o mesmo consumido devido a demanda metabólica por parte do microrganismo presente no processo e àquele dissolvido no meio, sendo este proporcional ao gradiente de concentração de oxigênio na fase líquida. A constante de

proporcionalidade, o chamado coeficiente volumétrico de transferência de oxigênio, é tido como função da geometria do fermentador (como razão entre o tamanho das aletas e diâmetros do tanque e do impelidor, tipo de impelidor, tipo de dispersor etc), condições operacionais (como velocidade de agitação e vazão de ar de entrada) e das propriedades físicas e morfológicas do caldo (como viscosidade aparente e densidade), sendo o meio, no caso em questão, de comportamento não Newtoniano com características de pseudoplástico (AIBA et al., 1971).

Quadro 3.1 - Parâmetros envolvidos nas equações (3.1) à (3.20) (NICOLAI et al., 1991; RODRIGUES, 1992).

$\mu_x = 0.11 \text{ h}^{-1}$
$K_x = 0.006 \text{ g/g}$
$\mu_p = 0.00506 \text{ h}^{-1}$
$K_p = 0.0001 \text{ g/l}$
$K_i = 0.1 \text{ g/l}$
$K_h = 0.01 \text{ h}^{-1}$
$M_s = 0.029 \text{ g/g.h}$
$Y_{x/s} = 0.47 \text{ g/g}$
$Y_{p/s} = 1.2 \text{ g/g}$
$Y_{x/o} = 1.72 \text{ g/g}$
$E_m = 1.0 \text{ g/l}$
$E_p = 1.0 \text{ g/l}$

Logo, a equação de balanço toma a forma:

$$\frac{d[Co_2 \cdot (Co_2 \cdot V)]}{dt} = -\phi \cdot X + K_{La} \cdot Co_2^* \cdot (1 - Co_2) \cdot V \quad (3.21)$$

sendo K_{La} o coeficiente de transferência de oxigênio, função da velocidade de rotação, vazão de aeração, fatores geométricos, e propriedades físicas.

Ressalta-se que é usual a concentração de oxigênio dissolvido ser expressa em termos relativos da concentração de saturação (denotada pelo asterisco).

Esta equação é de fundamental importância para a aplicação de estratégias de controle com respeito à manutenção de quantidades pré-determinadas de oxigênio dissolvido, relativas ao valor de saturação, superiores a 30%, valor considerado limite mínimo para o bom andamento do processo em termos de comportamento metabólico. Além disso, existe uma outra restrição no sentido de se evitar o excesso de agitação, devido a acentuada ruptura causada nos micélios, o que acredita-se diminuir a produção (SMITH et al., 1990).

O parâmetro chave nos esquemas de controle é justamente o coeficiente volumétrico de transferência de oxigênio. Entretanto, em implementações práticas, o valor desse parâmetro é estimado, seja através da medida da velocidade de respiração, seja através de outras variáveis observáveis fazendo uso de métodos de estimação, como o filtro Kalman por exemplo, pois pela própria natureza desse fator, que resume uma série de diferentes e complexos mecanismos de transferência de massa afim de tornar a equação de balanço mais simples, a sua predição por meio de correlações é de difícil realização, principalmente quando o fluido em questão possui características reológicas não Newtonianas (TAGUCHI, 1971).

Para se ter uma idéia da dificuldade de ajuste de correlações que permitam a obtenção desse parâmetro, considera-se que, inicialmente, este seja função da velocidade de agitação, vazão de fluxo de ar e conseqüentemente, das propriedades físicas do meio, além da geometria do fermentador, tipo de dispersor de ar e tipo de impelidor por ora esquecidos. No caso de fluidos não-Newtonianos a viscosidade aparente, uma das propriedades físicas mais importantes, é função da morfologia do microrganismo, concentração celular e também da velocidade de agitação.

Outro ponto a ser destacado, é que a velocidade de agitação influencia o coeficiente via a magnitude de potência aplicada, que por sua vez é função da vazão de fluxo de ar e da viscosidade aparente do caldo. Portanto, nota-se o grau de dificuldade que é encontrar correlações precisas para a estimativa deste parâmetro dado a interação entre as variáveis de interesse, principalmente considerando que esta deve ter sido ajustada à caldos de fermentação no processo de produção de penicilina, não Newtoniano por natureza, fornecendo uma estrutura não linear às expressões (AIBA et al., 1971).

Neste sentido, o método de estimativa do coeficiente volumétrico de transferência de oxigênio aqui utilizado, foi dividido em quatro etapas: determinação da viscosidade aparente do caldo, determinação da potência aplicada sem aeração, determinação da potência aplicada com aeração e, finalmente, determinação do coeficiente de transferência propriamente dito.

A viscosidade aparente foi estimada com base em duas equações. Àquela utilizada por METZNER et al. (1961) para o cálculo da taxa de cisalhamento em tanques agitados para fluidos com comportamento pseudoplástico (sendo $K' = 11,5$):

$$\gamma = K' \cdot N \quad (3.22)$$

O cálculo da viscosidade aparente, baseada na lei da potência (AIBA et al., 1971), com os valores dos índices de consistência e comportamento ajustados por BADINO Jr. et al. (1994) adaptada aos dados de BADINO Jr. (1991) em função da concentração celular, para caldos de fermentação de penicilina pode-se ser dada por (μ_{ap} em Pa.s):

$$\begin{aligned} \mu_{ap} &= K \cdot \gamma^{n-1} \\ K &= 1,30 \cdot Cx^{1,02} \\ n &= 0,39 \end{aligned} \quad (3.23)$$

A potência aplicada ao fluido de fermentação sem aeração foi determinada pela metodologia proposta por METZNER et al. (1961), através da função que relaciona o número de Reynolds modificado (NRem) à fluidos não Newtonianos com o número de potência (NPo). Ressalta-se que esta função foi inicialmente ajustada à fluidos Newtonianos pelo trabalho de RUSHTON et al. (1950a-b):

$$N \mathbf{Rem} = \frac{Di^2 \cdot N \cdot \rho}{\mu_{ap}} \quad (3.24)$$

$$NPo = \frac{Po}{N^3 \cdot Di^5 \cdot \rho} \quad (3.25)$$

Neste ponto, observa-se que o tanque agitado deve possuir as relações geométricas fixas por Rushton, assumindo-se um tanque análogo àquele utilizado por BADINO Jr. (1991) em estudos de agitação e aeração em processo de produção de penicilina, com volume útil de 20 litros e volume inicial de 12 litros (isto é, as dimensões e características desse tanque serão às utilizadas neste trabalho). O valor da densidade do caldo também foi determinado por BADINO Jr. (1991). Logo, através do número de Reynolds modificado, pela relação proposta por Metzner (havendo neste caso uma interpolação numérica), determina-se o número de potência, e conseqüentemente, o valor da potência aplicada ao caldo sem aeração.

Na determinação da potência requerida para a agitação do caldo de fermentação com aeração, utilizou-se da correlação do tipo proposta por MICHEL & MILLER (1962) ajustada no trabalho de BADINO Jr. (1991):

$$P_g = 1,09 \cdot \left[\frac{Po^2 \cdot N \cdot D_i^3}{Q^{0,56}} \right]^{0,44} \quad (3.26)$$

Finalmente, a determinação do coeficiente volumétrico de transferência de oxigênio foi feita com base na correlação proposta por ZLOKARNIK (1978), também ajustada por BADINO Jr. (1991):

$$K_L a \cdot \frac{V}{Q} = 0,07 \cdot \left[\frac{P_g}{Q \cdot \rho \cdot (v_{ap} \cdot g)^{2/3}} \right]^{0,48} \quad (3.27)$$

No apêndice A estão contidas as razões geométricas assumidas por RUSHTON et al. (1950 a-b), as dimensões do tanque de fermentação do trabalho de BADINO Jr. (1991), e a função proposta por METZNER et al. (1961), bem como o número de Reynolds modificado à fluidos não Newtoniano em função do número de potência .

3.2.3.2 Temperatura

Outro ponto comum às duas fases de fermentação é o perfil de temperatura. Sejam simples ou complicados, quase todos os processos fermentativos precisam de controle de temperatura. Para efetuar isto, a adição ou remoção de calor deve ser cuidadosamente manejada.

A transferência de calor é normalmente simples em pequenos reatores. Porém, a medida que os processos aumentam de escala, a remoção de calor e o controle de temperatura tornam-se fatores importantes de projeto. Como resultado, a necessidade de transferência de calor pode gerar um aumento substancial nos custos de capital e de operação. A seguir serão discutidos os balanços globais de calor gerado e a capacidade do bioreator para remover este calor. Serão consideradas as fermentações líquidas e mecanicamente agitadas.

Todos os processos biológicos geram calor e o trocam com o ambiente. Para manter condições isotérmicas é necessário que as perdas e ganhos de calor estejam dinamicamente balanceadas. A seguinte equação apresenta uma descrição geral desse balanço, considerando o processo em batelada alimentada com densidade constante:

$$\left(V \cdot \rho \cdot C_{pm} \right) \frac{dT}{dt} = Q_{ox} + Q_{ag} - Q_{evap} - Q_{sens} - Q_{amb} - Q_{tro} \quad (3.28)$$

Pode-se notar que o lado direito da equação tem que ser igual a zero para que a temperatura da fermentação se mantenha constante. Q_{ox} descreve o calor associado ao crescimento e manutenção do organismo, assim como à formação do produto. Em fermentações rápidas e de grande escala este termo pode tornar-se a maior fonte de calor. Q_{ag} leva em conta o calor que é adicionado ao sistema para promover mistura e transporte de massa. Os outros quatro termos representam perdas de calor. Q_{evap} , Q_{sens} e Q_{amb} são os de menor importância; o primeiro descreve as perdas de calor pela evaporação da água no gás borbulhado; o segundo considera as mudanças de temperatura do equipamento ou, incremento de calor, devido às correntes fluidas que entram e saem do reator com temperaturas diferentes às da fermentação; e o terceiro, trocas de calor entre o fermentador e o ambiente. Finalmente, Q_{tro} considera a influência das redondezas. Normalmente leva em conta o calor ganho e perdido pelos fluidos usados para o controle de temperatura ou pelo ar que circunda o fermentador. Este é o termo que usualmente se controla para compensar os outros tal que permita manter constante a temperatura da fermentação.

O próximo ponto a ser mencionado consta da avaliação das fontes e das perdas de calor. A primeira e frequentemente mais importante fonte de calor é aquela produzida pelo próprio microrganismo. Esta pode ser medida diretamente ou estimado por correlações, através da velocidade de consumo de oxigênio em fermentações aeróbias, ou por balanços de energia no organismo e suas vizinhanças, onde é realizado um balanço estequiométrico usando o calor de combustão dos substratos, células e produtos.

Considerando o primeiro método de estimativa, COONEY et al. (1968) mostraram que, para fermentações aeróbias, aproximadamente 460 KJ de calor foram liberados por cada mole de oxigênio consumido. ERICKSON et al. (1978) demonstraram teoricamente que 113 KJ são liberados por cada mole de elétrons que é transferido de substratos para receptores de elétrons. Como 1 mmol de oxigênio molecular pode receber 4 mmoles de elétrons, o valor teórico concorda bem com as observações de Cooney. Portanto, se a velocidade de consumo de oxigênio da fermentação é estimada, a velocidade de liberação de calor associada com o metabolismo aeróbio pode ser calculada.

Outra das maiores fontes de calor é aquela liberada na agitação da fermentação, que é estimada através do conhecimento da potência fornecida a um tanque sob agitação.

Na avaliação das perdas de calor, tem-se àquelas devido à evaporação, devido ao calor sensível ganho pelo equipamento ou pelas correntes de alimentação, o calor transferido entre o equipamento e o ambiente, e o calor transferido pelas vizinhanças. O calor perdido por evaporação pode ser significativo, especialmente quando o ar injetado é seco durante o processo de compressão. Esta perda pode ser calculada pela mudança de entalpia do ar ao passar através do fermentador. Usualmente o ar se satura com água, embora isto deva ser comprovado experimentalmente. A mudança de entalpia é então multiplicada pela vazão de fornecimento de ar para determinar a perda líquida de calor por evaporação assim como o calor sensível ganho pelo gás borbulhado. Referindo-se ao calor da mudança de entalpia, tem-se os seguintes valores tabelados (PERRY & CHILTON, 1973):

$$\Delta H_{\text{vap}} (\text{água}, 25 \text{ }^\circ\text{C}) = 2,405 \cdot 10^6 \text{ J/Kg vapor}$$

$$\rho (\text{ar}, 25 \text{ }^\circ\text{C}, 1 \text{ atm}) = 1,19 \text{ Kg ar/m}^3 \text{ ar.}$$

Assumindo na entrada ar seco e na saída ar saturado à 25 °C e 1 atm, através de carta psicrométrica,

$$H(\text{umidade absoluta}) = 0,022 K_{\text{vapor}}/\text{Kg ar.}$$

Logo,

$$\lambda_{\text{vap}} = \Delta H_{\text{vap}} \cdot \rho \cdot H = 2,267 \cdot 10^8 \text{ (J/h)(m}^3/\text{s)}^{-1}.$$

Os balanços de entalpia também são usados para determinar os incrementos de calor provocados pelas correntes de alimentação à temperaturas diferentes da temperatura de fermentação. Este termo é usualmente pequeno em comparação com os outros. O calor sensível ganho pelo equipamento também é usualmente desprezível na fermentação, e portanto o equipamento em contato com a fermentação, é mantido a uma temperatura constante. O calor trocado entre o caldo de fermentação contido no bioreator e o ambiente, pelos mecanismos de convecção e radiação, embora também desprezíveis, podem ser quantificados através de equações tipo lei de Newton de resfriamento. Entretanto este termo fica sem significado quando o fermentador é encamisado ou isolado, apenas valendo quando o equipamento de transferência de calor é, por exemplo, do tipo serpentina e as paredes do tanque não são isoladas.

O último termo da equação de balanço é o que geralmente é mais controlado, ou seja, a quantidade de calor trocado com as vizinhanças. Este é o termo que predominantemente balanceia as fontes de calor e permite o controle da temperatura. A magnitude da troca deve ser cuidadosamente regulada em equipamento existente e acuradamente estimada na hora de projetar o equipamento. A capacidade de remover calor da fermentação deve ser maior que a capacidade potencial das fontes de calor. Usualmente, o controle de temperatura é realizado fazendo passar um fluido por uma camisa instalada ao redor do tanque de fermentação.

A quantidade de calor trocado é calculada por uma equação geral de transferência de calor, de acordo com o tratamento de BAILEY & OLLIS (1986):

$$Q_{\text{tro}} = U \cdot A \cdot \Delta T \quad (3.29)$$

onde ΔT é calculado como a diferença da temperatura global média do fluido de fermentação e a média logarítmica da temperatura do fluido de controle.

Para troca de calor com a camisa externa assume-se que a parede do tanque se aproxima de uma parede plana (o efeito da curvatura é pequeno) e o coeficiente global de transferência de calor pode ser estimado por:

$$\frac{1}{U} = \frac{1}{h_{w1}} + \frac{1}{K_s} + \frac{1}{h_{w2}} \quad (3.30)$$

Métodos para o cálculo de coeficientes de transferência de calor para fluxo turbulento dentro da camisa são recomendados por PERRY & CHILTON (1973). Os coeficientes do lado do tanque são mais difíceis de estimar, principalmente quando o fluido em questão possui propriedades reológicas não Newtonianas, pois o coeficiente, que é função das propriedades morfológicas do caldo, tem seu valor alterado quando as condições operacionais, como velocidade de agitação, são variadas. Entretanto, PERRY & CHILTON (1973) também apresentam métodos para a estimativa desse coeficiente.

Logo, as equações envolvidas neste item são resumidas a seguir, sendo que no cálculo de Q_{tro} , o fluido refrigerante é assumido isotérmico no interior da camisa, e Q_{sens} faz sentido apenas para a fase em batelada alimentada (o significado de cada variável e parâmetro está contido na nomenclatura):

$$\begin{aligned} (V \cdot \rho \cdot C_{pm}) \frac{dT}{dt} &= Q_{ox} + Q_{ag} - Q_{evap} - Q_{sens} - Q_{tro} \\ Q_{ox} &= \Delta H_m \cdot Q_{O_2} \\ Q_{ag} &= P_g \cdot 0,92 \\ Q_{evap} &= Q \cdot \lambda_{vap} \\ Q_{sens} &= F \cdot \rho_c \cdot C_{p_c} \cdot (T - T_e) \\ Q_{tro} &= U \cdot A \cdot (T - T_j) \end{aligned} \quad (3.31)$$

Para a operação isotérmica se efetuar, deve-se ter uma refrigeração, que neste caso ocorre através da troca de calor pela camisa do reator, a qual circula água a uma temperatura constante. O modelo de transferência de calor na camisa do fermentador é esquematizado a seguir.

O calor trocado entre o fermentador e a camisa pode ser equacionado da seguinte forma:

$$Q_{\text{tro}} = U.A.(T - T_j) \quad (3.32)$$

sendo U o coeficiente de transferência global de calor entre o caldo de fermentação e fluido refrigerante, A a área de troca térmica, T e T_j as temperaturas do mosto e do fluido refrigerante, respectivamente.

Fazendo-se um balanço de energia na camisa, tem-se modelo de transferência de calor do lado do sistema de refrigeração:

$$(V_j \rho_j C_{p_j}) \frac{dT_j}{dt} = F_j \rho_j C_{p_j} (T_{j_0} - T_j) + Q_{\text{tro}} \quad (3.33)$$

Observa-se que a variável manipulável no caso de controle de temperatura pode ser tanto o fluxo de refrigerante quanto sua temperatura de entrada na camisa.

Os valores dos parâmetros envolvidos nestas equações são resumidos no quadro (3.2).

Logo, através da observação da estrutura do modelo construído, pode-se verificar que o objetivo pretendido foi utilizar expressões que, mesmo tendo a sua exatidão limitada devido ao próprio tipo de processo, que é complexo e carece de um estudo completo em todos os níveis, contenham coerência física e bioquímica de modo a permitir uma maior compreensão sobre esse sistema.

3.3 Resultados da Simulação e Análise do Comportamento do Processo

A partir do modelo matemático desenvolvido, é possível a realização de um estudo sistemático acerca do comportamento do processo de produção de penicilina, uma vez que sistema proposto está baseado em considerações bioquímicas de tal forma a ser o mais consistente possível com a realidade.

Dessa forma, através de simulações, pelo exposto anteriormente e variando-se as condições operacionais, pode-se obter várias características e sensibilidades do sistema, sendo

isso de grande interesse para obter informações sobre o sistema. Além disso, é possível a verificação das variáveis mais importantes com o objetivo do controle e/ou otimização de outras, tal como a produtividade ou pico de demanda de oxigênio, no caso em questão.

Quadro 3.2 - Parâmetros envolvidos nas equações (3.21) à (3.33).

$Co_2^* = 0,23 \text{ mmol } O_2/l = 7,36 \text{ mg/l}$ (SCHUMPE et al., 1978; QUICKER et al., 1981)
$\phi.X = \text{calculada por (3.3) ou (3.12)}$
$K' = 11,5$
$Di = 0,12 \text{ m}$
$g = 9,81 \text{ m/s}^2$
$C_{pm} = C_{pe} = C_{pj} = 4180 \text{ J/Kg} \cdot ^\circ\text{C}$ (VOGEL, 1983)
$Q(O_2) = \text{calculado por (3.3) ou (3.12)}$
$\Delta H_m = 460 \text{ KJ/mol } O_2 = 14,375 \text{ KJ/g} O_2$ (COONEY et al., 1968)
$P_g = \text{calculado por (3.26) com } 92\% \text{ eficiência}$ (VOGEL, 1983)
$\rho = \rho_e = \rho_j = 1000 \text{ Kg/m}^3$
$\lambda_{vap} = 2,267 \cdot 10^8 \text{ (J/h)(m}^3/\text{s)}^{-1}$
$U = 80 \text{ BTU/h} \cdot \text{ft}^2 \cdot ^\circ\text{F} = 1,63 \cdot 10^6 \text{ J/h} \cdot \text{m}^2 \cdot ^\circ\text{C}$ (VOGEL, 1983)
$A = p \cdot 0,275 \cdot 0,4 = 0,346 \text{ m}^2$ (BADINO Jr., 1991)
$V_j = 0,346 \cdot 0,02 = 6,92 \text{ l}$ (BADINO Jr., 1991)
$T_{jo} = 10,0 \text{ } ^\circ\text{C}$
$T_e = 30,0 \text{ } ^\circ\text{C}$

Neste sentido, nas figuras 3.1 e 3.2 estão contidos os perfis dessas principais variáveis de interesse ao processo de produção de penicilina, para as fases de crescimento e produção, respectivamente.

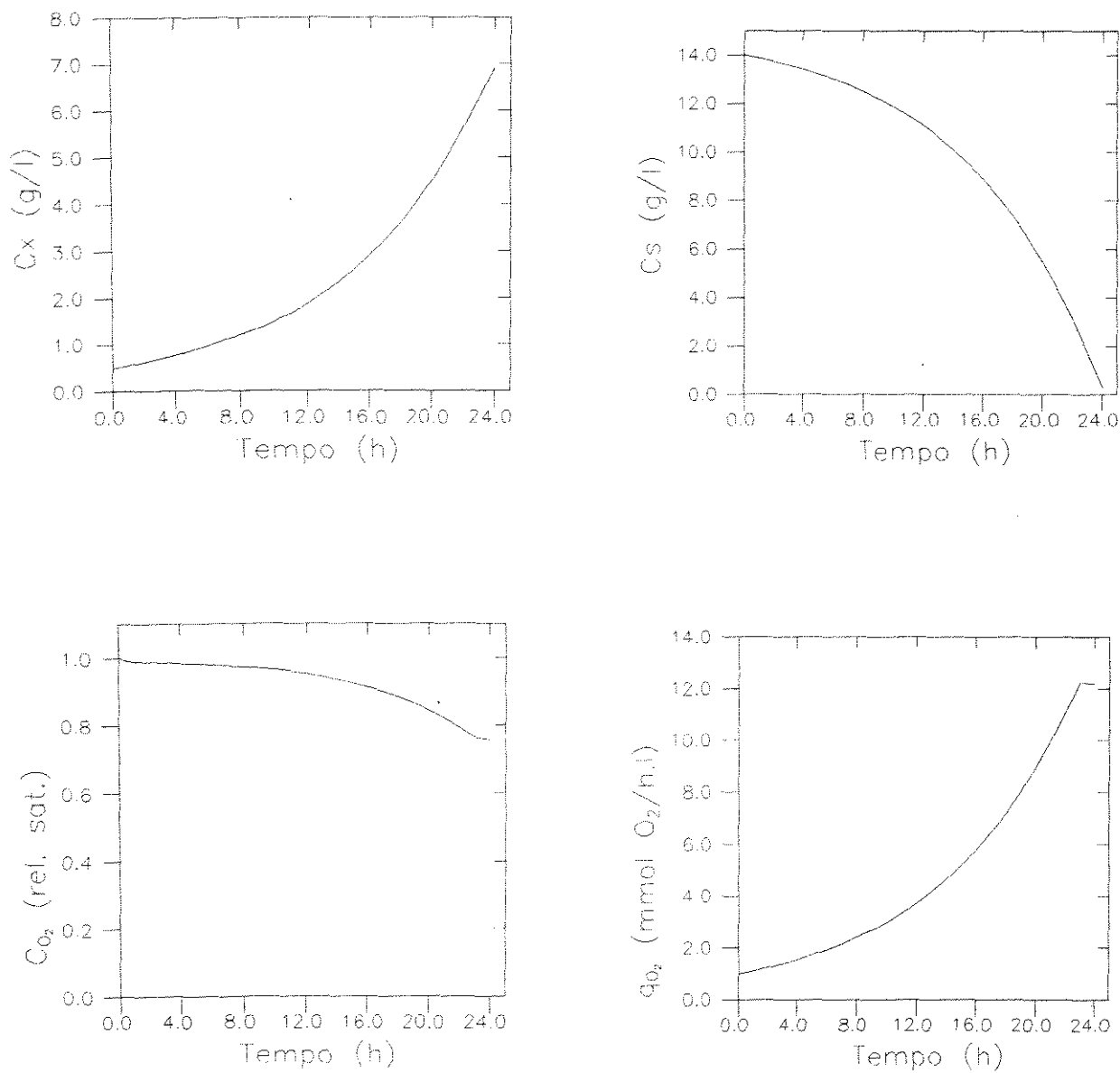


Figura 3.1 - Perfis das variáveis do processo na fase de crescimento. (Continua)

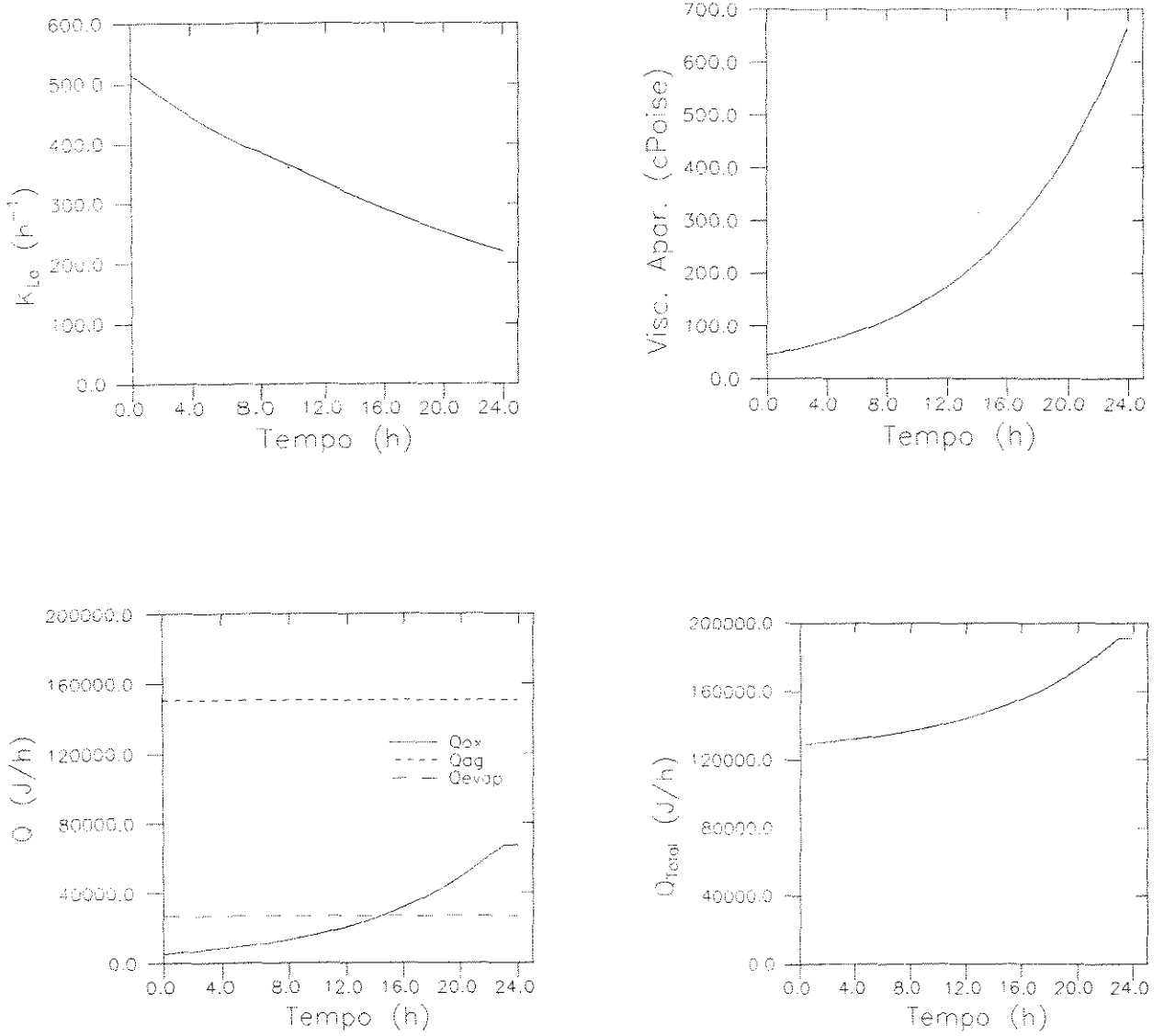


Figura 3.1 - Perfis das variáveis do processo na fase de crescimento. (Continuação)

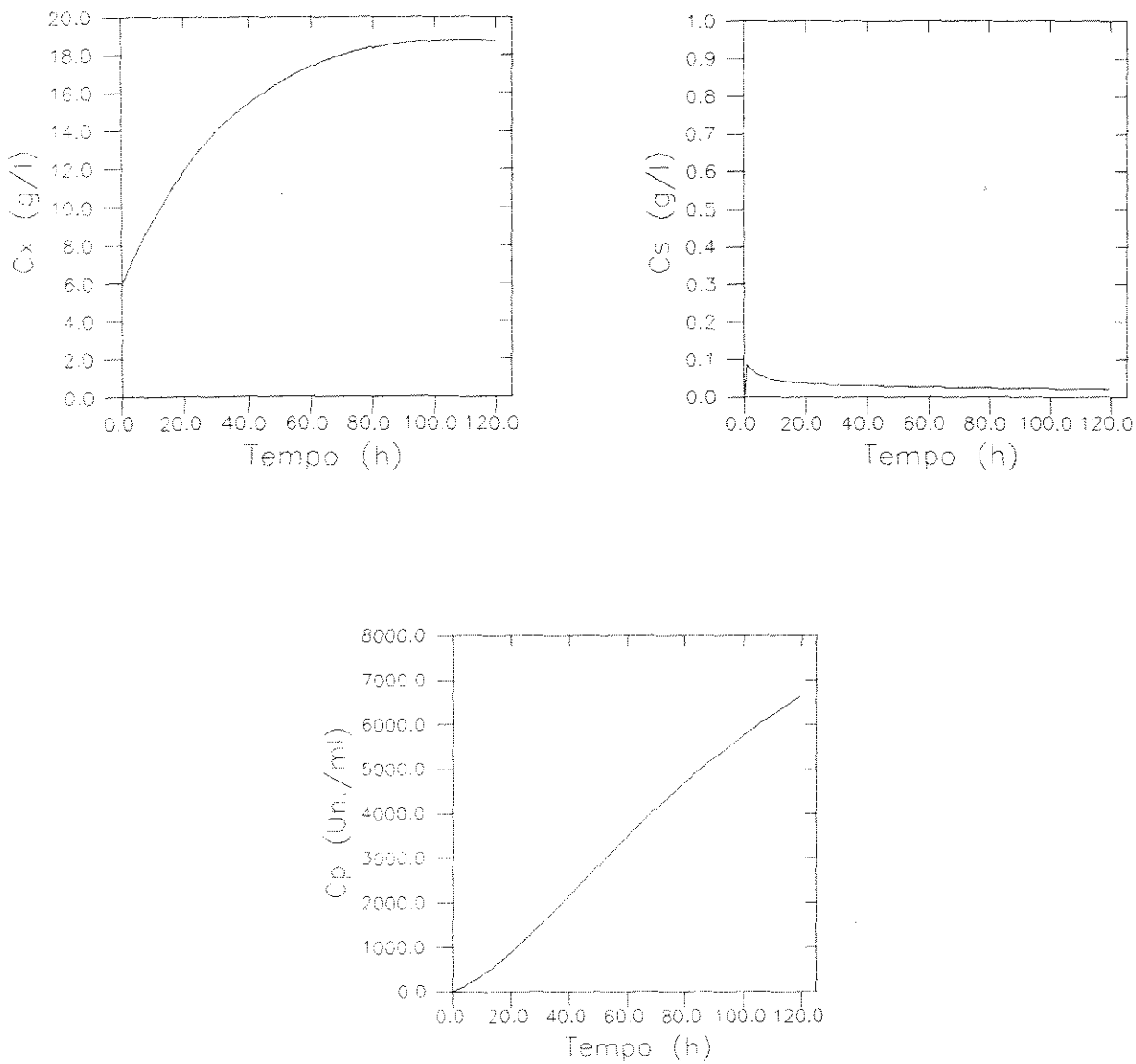


Figura 3.2 - Perfis das variáveis do processo na fase de produção. (Continua)

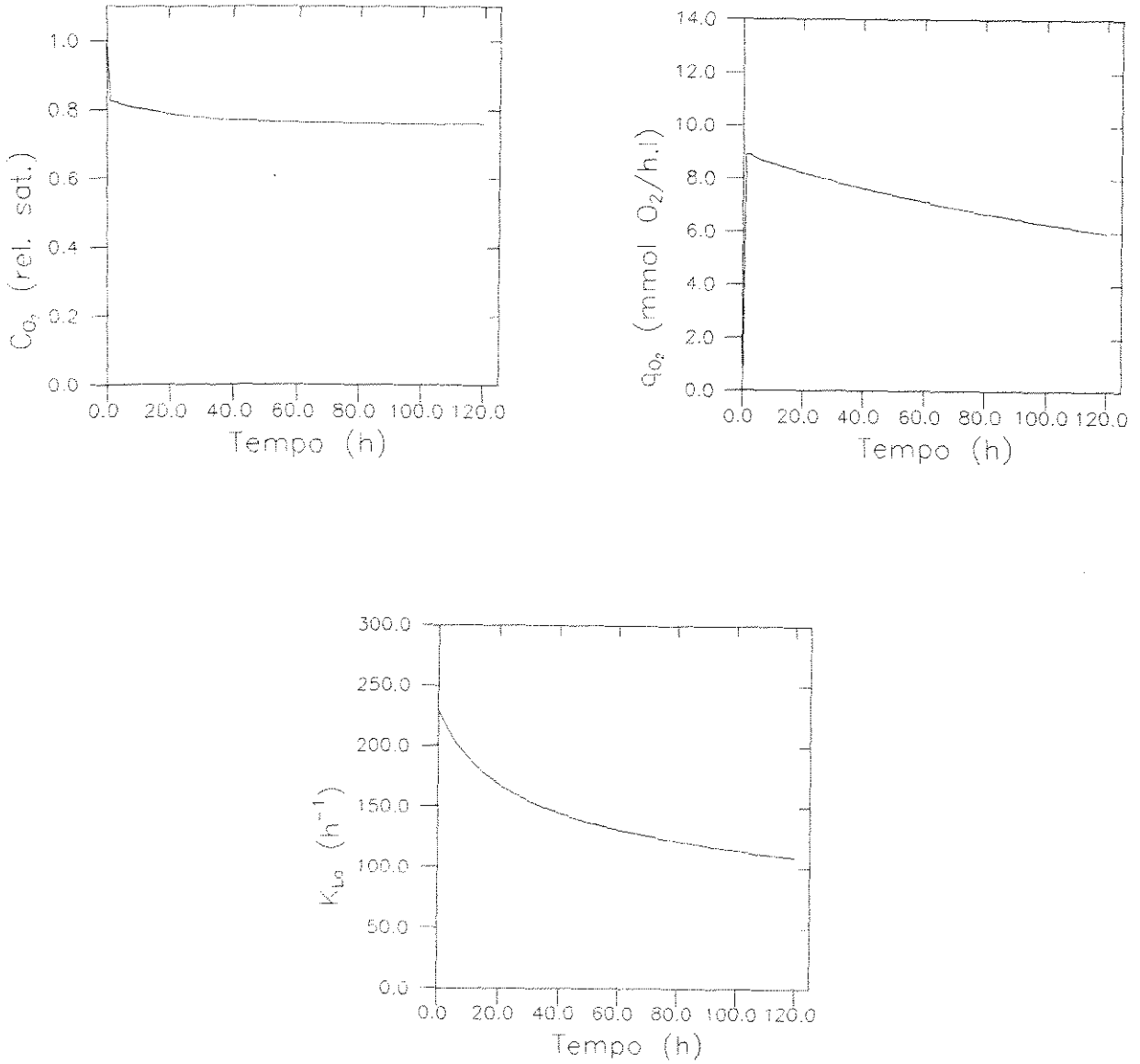


Figura 3.2 - Perfis das variáveis do processo na fase de produção. (Continua)

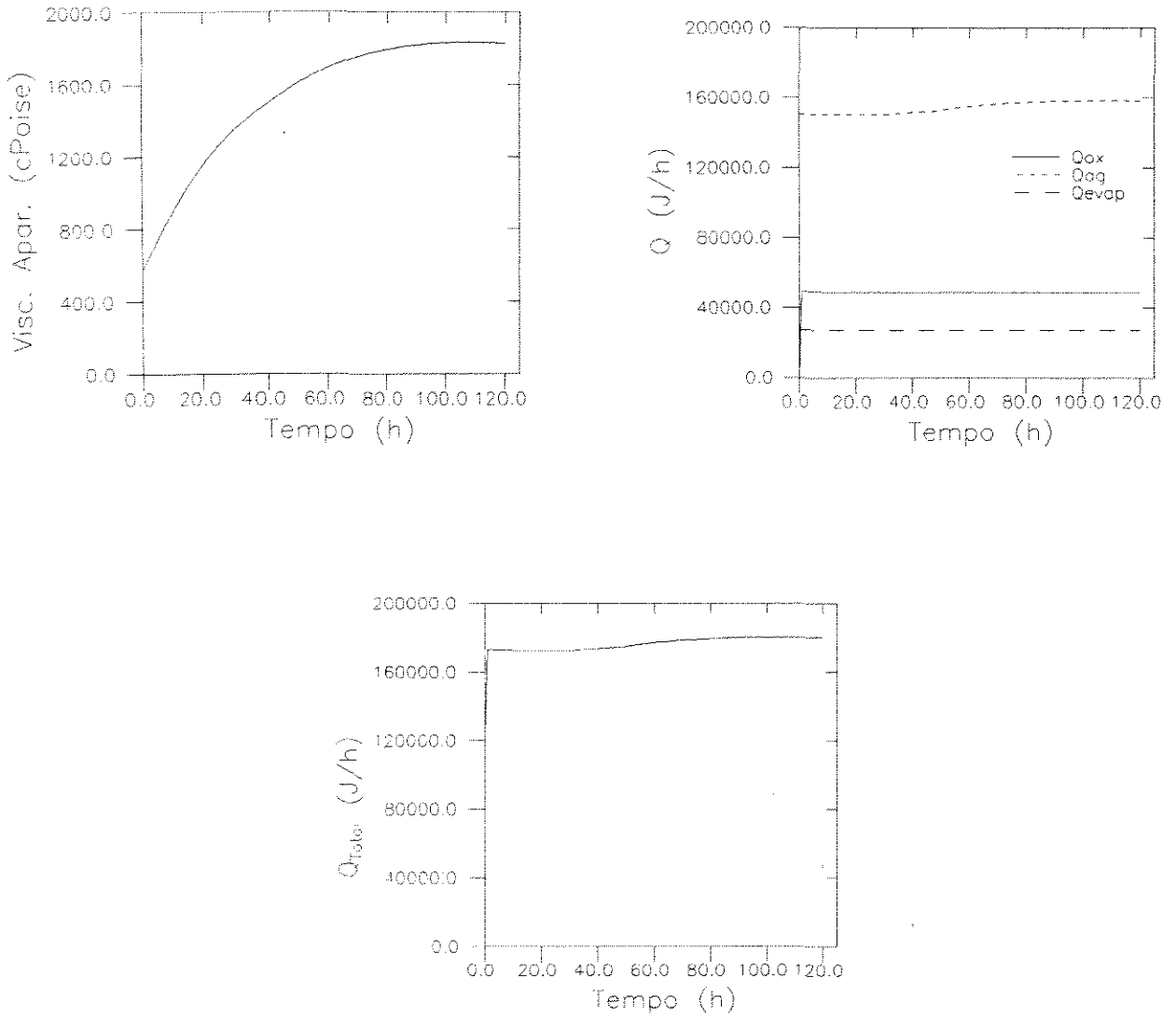


Figura 3.2 - Perfis das variáveis do processo na fase de produção. (Continuação)

Quadro 3.3 - Variáveis operacionais envolvidas na simulação do modelo.

Fase de crescimento:

tempo inicial = 0 h

tempo final = 24 h

passo inicial de integração = 0,001

precisão de integração = 0,00001

concentração celular inicial = 0.5 g/l

concentração inicial de substrato = 14.0 g/l

volume = 12 l

concentração relativa inicial de oxigênio = 100%

velocidade de rotação = 400 rpm

vazão de aeração = 7,2 l/min

Fase de produção:

tempo inicial = 0 h

tempo final = 120 h

passo inicial de integração = 0,001

precisão de integração = 0,00001

concentração celular inicial = 6,0 g/l

concentração inicial de substrato = 0 g/l

concentração inicial de produto = 0 Un./ml

volume inicial = 12 l

volume final = 18 l

concentração relativa inicial de oxigênio = 100%

vazão de alimentação de substrato = 0,05 l/h

concentração de substrato na vazão de alimentação = 250,0 g/l

velocidade de rotação = 400 rpm

vazão de aeração = 7,2 l/min

Estes perfis foram obtidos através de resolução numérica das equações (3.1) à (3.33), utilizando-se de um algoritmo baseado no método de Runge-Kutta-Gill de 4ª ordem e passo variável, implementado em linguagem FORTRAN num microcomputador compatível com IBM-PC 486.

Ressalta-se que nesta etapa do trabalho considerou-se o sistema adiabático, com o intuito de avaliar os ganhos e perdas de calor devido aos mecanismos internos do fermentador, quais sejam, metabolismo microbiano, devido à agitação, e resultante da evaporação do meio pela aeração. Logo as equações (3.32) e (3.33) foram excluídas nesta etapa. Os parâmetros necessários à resolução são aqueles contidos nos quadros (3.1) e (3.2), e as variáveis operacionais bem como os valores iniciais estão contidos no quadro (3.3).

Na sequência, comentar-se-á as características de cada perfil especificamente, ressaltando-se as implicações qualitativas e quantitativas que os mesmos acarretam no processo como um todo.

3.3.1 Fase de Crescimento

Os perfis das variáveis de interesse à fase de crescimento são mostrados na figura 3.1, cuja observação leva os seguintes comentários:

(a) concentração de células (C_x): observa-se a ocorrência de um crescimento celular contínuo e relativamente pronunciado, sendo este comportamento relevante para esta etapa cujo objetivo é a obtenção da maior quantidade de massa microbiana possível.

(b) concentração de substrato (C_s): nota-se que o consumo de substrato também se realiza de um modo contínuo e relativamente pronunciado, verificando-se uma quantidade residual no meio ao término do processo bastante reduzida (C_s menor que 0.5 g/l), o que é muito interessante pois, além da maior eficiência de conversão de substrato à material celular pretendida nesta fase, a quantidade desse nutriente na próxima etapa é obrigatoriamente muito baixa para a realização da síntese do antibiótico.

(c) demanda de oxigênio (q_{O_2}): verifica-se um consumo de oxigênio crescente ao longo do processo devido ao aumento da concentração celular, ocorrendo uma estabilização ao término deste devido à redução ocorrida, neste ponto, na quantidade de substrato presente no meio. Ressalta-se que a continuidade do processo por mais algum tempo acarretaria em uma redução brusca do perfil de respiração devido ao esgotamento do substrato, o que do ângulo do processo não seria interessante e por conseguinte deve ser evitado. Ainda, deve-se observar a importância desse perfil no processo de penicilina, pois sendo este estritamente aeróbio, a possibilidade da predição da demanda de oxigênio é de suma importância ao cálculo da quantidade de oxigênio que o equipamento deve dissolver no meio, pois uma falta deste composto prejudicaria irreversivelmente a produção na fase seguinte.

(d) concentração relativa de oxigênio dissolvido (CO_2): ocorre uma diminuição na concentração relativa à concentração de saturação de oxigênio dissolvido no meio devido ao aumento na demanda de oxigênio diretamente ocasionado pelo crescimento celular e, como será discutido adiante, indiretamente pelo aumento da viscosidade aparente do caldo que acarreta uma diminuição no coeficiente de transferência de oxigênio. Isto é, ocorre um aumento no consumo e paralelamente uma diminuição no fornecimento de oxigênio. Esta variável torna-se, em termos de monitoramento do processo, a principal variável a ser considerada, pois seu valor sofre a restrição de não ser inferior à 30%, de modo que não haja prejuízos bioquímicos irreversíveis ao microrganismo em questão em termos de produtividade.

(e) viscosidade aparente (Visc. Apar.): observa-se um pronunciado aumento nesta variável, devido ao contínuo crescimento do microrganismo, que, devido a sua morfologia, torna a viscosidade maior e, conseqüentemente, a transferência de oxigênio mais difícil. Neste ponto, ressalta-se que, segundo o modelo adotado (equação 3.23), o crescimento celular torna o caldo com uma maior viscosidade aparente, fato esse comprovado pela relação existente entre o índice de consistência e a concentração celular, entretanto, sem afetar o comportamento reológico do meio, devido a constância do índice de comportamento.

(f) coeficiente de transferência de oxigênio (K_{La}): verifica-se uma acentuada diminuição no valor desta quantidade, o que é devido ao aumento da viscosidade ditado pelo

crescimento celular. Esta é a variável que, em termos de engenharia, deve ser controlada de modo efetivo, seja pelo ajuste da velocidade de agitação ou da vazão de aeração, afim de tornar o processo suficiente em termos de oxigênio dissolvido, haja visto que deve ser mantido um equilíbrio entre a demanda e o fornecimento desta substância, pelo microrganismo e equipamento, respectivamente.

(g) quantidade de calor (Q e Q_{total}): considerando-se o processo adiabático, verifica-se um aumento na quantidade de calor total liberada (sendo o sistema exotérmico), devido ao aumento da contribuição do calor metabólico liberado, sendo este crescente dado o aumento da velocidade de respiração acarretada pelo crescimento celular, ocorrendo uma estabilização no término do processo no mesmo período em que ocorre a estabilização da demanda de oxigênio, dada a exaustão do substrato presente no meio.

Pode-se também observar que a principal fonte de calor, em termos absolutos, é aquela devido à agitação, embora constante, pois neste ponto a velocidade de agitação não foi variada. A perda de calor devido à evaporação do meio pelo ar que flui no fermentador é da mesma ordem de grandeza do calor liberado pela oxidação do substrato (metabolismo microbológico), sendo constante pela não variação da vazão de aeração.

Ressalta-se que mesmo havendo essa mudança na quantidade de calor liberada, esse sistema, assim como a maioria dos processos bioquímicos, não possui o comportamento energético crítico, isto é, a ordem de grandeza do calor que deve ser trocado com o sistema de refrigeração não possui uma magnitude tal que exija grandes dispositivos de transferência de calor, entretanto, esse equipamento de controle de troca térmica e, conseqüentemente, de temperatura, deve ser muito eficiente de modo a haver uma manutenção dessa variável em intervalos muito fechados ($\pm 0,1$ °C).

Neste ponto é destacada a importância do projeto da configuração de controle de temperatura, dada a necessidade de avaliação das fontes e perdas de calor para o dimensionamento do sistema de troca térmica (por camisa instalada ao redor do fermentador, como no caso em questão) e das variáveis manipuláveis (como vazão e temperatura de entrada do fluido refrigerante, sendo este geralmente água fria).

3.3.2 Fase de Produção

Os perfis das variáveis de interesse à fase de produção são mostrados na figura 3.2, cuja observação leva aos seguintes comentários:

(a) concentração das células (C_x): observa-se uma concentração celular crescente mas, ao contrário da forma que este perfil se apresentou na fase anterior, existe a tendência à estabilização, que ocorre de uma maneira efetiva ao longo de todo o processo e principalmente com a aproximação do término deste. Ressalta-se que mesmo neste ponto está havendo o crescimento celular, pois sendo esta fase operada em batelada alimentada, o volume do meio de fermentação é variante no tempo. Do ponto de vista de engenharia isso é interessante, pois com a estabilização do crescimento, além da manutenção da viscosidade aparente à valores pelo menos não crescentes, acredita-se que haja um direcionamento, por parte do microrganismo responsável pelo processo, de utilização do substrato adicionado para a produção do antibiótico, o que eleva a eficiência de conversão do processo de substrato assimilado à produto formado, objetivo principal desta etapa.

(b) concentração de substrato (C_s): observa-se que a adição do nutriente realizada através da vazão de alimentação é tal que a concentração desta variável permanece à patamares bastante reduzidos, o que também é aconselhável do ponto de vista de engenharia, uma vez que é devido a esse reduzido fornecimento e, conseqüente baixo acúmulo de nutriente, que ocorre a estabilização do crescimento, devido à manutenção de condições nutricionais muito limitadas, o que acredita-se aumentar a produtividade do processo, ou seja, o aumento da produção ocorre com a imposição de condição de carência nutricional, no sentido de uma assimilação lenta do substrato pelo microrganismo. Isto é pretendido com a operação no modo de batelada alimentada, cuja implicação direta com o crescimento seria uma tendência à sua estabilização.

(c) demanda de oxigênio (q_{O_2}): verifica-se uma demanda acentuada de oxigênio no início do processo devido ao maior acúmulo de substrato verificado neste intervalo, entretanto, ocorre uma diminuição progressiva dessa necessidade de oxigênio uma vez que a adição controlada de substrato promove um crescimento ponderado, que por sua vez acarreta uma

demanda também restrita de oxigênio. Iste é operacionalmente interessante, uma vez que reduz a quantidade de oxigênio que deve ser fornecida ao meio pelo sistema de aeração e agitação. Porém, deve ser mencionado que mesmo ocorrendo uma diminuição nos valores de respiração por parte do microrganismo produtor, constata-se uma demanda de oxigênio ainda assim considerável comparado com a fase de crescimento (na fase de produção necessitou-se em média de 7 mmol O₂/h.l, sendo que o pico de consumo da fase de crescimento chegou a 12 mmol O₂/h.l). Logo, o fornecimento de oxigênio mesmo nesta fase ainda é um ponto de muita atenção e preocupação em relação à operação do processo.

(d) concentração relativa de oxigênio dissolvido (CO₂): observa-se uma abrupta diminuição desta variável no início do processo decorrente do pico de demanda de oxigênio ocorrido neste mesmo intervalo, entretanto, com a redução desta demanda, é verificada uma tendência à estabilização no valor desta concentração. Mais uma vez é ressaltado a importância que esta quantidade possui no monitoramento da operação do processo, pois principalmente nesta fase, seu valor possui a restrição citada na fase anterior (superior à 30 % em relação à saturação).

(e) concentração de penicilina (C_p): verifica-se a ocorrência de um atraso para o início da produção do antibiótico, sendo este ponto justificável por uma série de motivos desencadeados pelo acúmulo inicial de substrato um pouco mais pronunciado, inibindo a formação de produto ao mesmo tempo que promove o crescimento. Esse fato é interessante, pois na formulação do modelo, embora não tenha sido feita nenhuma consideração explícita com relação a este atraso inicial, as equações cinéticas de crescimento, consumo de substrato e produção bem como as respectivas equações de balanço reproduzem esse comportamento ocorrido na prática.

Esta característica é justificável pela adaptação por parte do microrganismo às novas condições as quais lhe submetem nesta etapa, ou pela possível divisão metabólica intrínseca entre idiofase e trofofase, questionável do ponto de vista bioquímico, uma vez que esta divisão não é considerada inerente ao microrganismo e sim como função apenas da quantidade residual de nutriente, isto é, devido a carência nutricional. Entretanto, neste estudo este acúmulo ocorre devido à necessidade de um crescimento inicial do microrganismo anteceder um decaimento no acúmulo de substrato para então iniciar a produção de modo efetivo, em outras palavras, para

haver a produção efetiva não deve haver acúmulo de substrato, que por sua vez apenas é eliminado após um período inicial de crescimento.

De qualquer forma, este fato é uma característica interessante a ser considerada do ponto de vista de engenharia, para procurar condições operacionais tais que haja a diminuição deste intervalo para assim, maximizar a produção.

Após esse período inicial, o perfil de concentração de produto é continuamente crescente ao longo do processo, havendo, entretanto, uma tendência no final deste à estabilização, mesmo que muito discreta, justificável pela acentuada hidrólise de penicilina à ácido penicilóico ocorrido ao seu término quando a concentração de penicilina atinge níveis elevados, agravado pelo aumento de volume do sistema.

(f) viscosidade aparente (Visc. Apar.): observa-se um aumento no valor desta no início do processo quando acontece o crescimento celular em maior intensidade, sendo seguida de uma tendência à estabilização quando este crescimento também se reduz de magnitude. Isto se deve ao fato da relação direta existente entre concentração celular e comportamento reológico do ponto de vista de índice de consistência. Este comportamento é interessante, pois com a manutenção da viscosidade, o processo de transferência de oxigênio, já dificultado pelo alto valor da concentração celular e conseqüentemente da viscosidade aparente, é ao menos amenizado, no sentido das dificuldades à dissolução do oxigênio pelo menos se estabilizar. Deve ser ressaltado também a influência benéfica que o aumento do volume do meio reacional, ocasionado pela adição suplementar de substrato, ocorrida nesta fase, exerce para conter o aumento da viscosidade aparente do caldo.

(g) coeficiente de transferência de oxigênio (K_{La}): verifica-se também nesta fase uma acentuada diminuição no valor desta variável, agravado ao fato de seu valor inicial ser bastante reduzido, quando comparado àquele do início da fase de crescimento. Estes fatos evidenciam a relação entre o valor desse coeficiente e os níveis de concentração celular através da viscosidade aparente. Novamente comenta-se os cuidados que a operação do fermentador requer no sentido do controle dos níveis de oxigênio dissolvido através do ajuste deste coeficiente, uma vez que nesta etapa as condições são mais severas, tanto a nível de transferência física pelo equipamento quanto da demanda por parte do microrganismo.

(h) quantidade de calor (Q e Q_{total}): verifica-se a não variação do calor perdido devido à evaporação do meio pela aeração no bioreator, pois não houve variação da vazão de aeração. Entretanto, mesmo mantendo-se a velocidade de agitação constante, observa-se um suave aumento no valor do calor ganho devido à agitação, sendo isto justificável pela variação ocorrida, neste período, na viscosidade aparente. Esta influi neste parâmetro através da potência requerida à agitação pela relação entre o número de Reynolds e número de Potência, devendo ter atingido tal magnitude de forma a deslocar a relação entre esses adimensionais para a região não constante da curva (ver apêndice A, figura A.2), fato esse não ocorrido até então.

O calor ganho devido ao metabolismo microbiano apresentou um brusco crescimento inicial, dado o pico de demanda de oxigênio ocorrido neste intervalo, seguido de uma estabilização ao longo do tempo, dado ao resultado dos processos de diminuição da demanda de oxigênio e aumento de massa celular, que ocorrem de tal forma a anularem na média seus efeitos globais.

Dessa forma a quantidade de calor total apresentou, após um brusco crescimento inicial, um comportamento estável ao longo de todo processo, ressaltando-se que a ordem de grandeza das três quantidades que nesta etapa do trabalho compõem o balanço energético (assumido como adiabático) são as mesmas daquelas encontradas na fase de crescimento, sendo por conseguinte, o processo na fase de produção exotérmico de modo análogo, exigindo um suave, mas preciso, sistema de controle de temperatura.

3.4 Análise de Sensibilidade das Variáveis do Processo através de Planejamento Fatorial

Um dos problemas mais comuns em estudos de sistemas é a determinação da influência de uma ou mais variáveis sobre uma outra variável de interesse, em outras palavras, tem-se um certo número de fatores atuando sobre o sistema em estudo, produzindo um certo número de respostas. O sistema é considerado como uma função desconhecida cuja atuação sobre as variáveis de entrada (fatores) produz como saída as variáveis observadas. É importante notar que os fatores, isto é, as variáveis controladas, tanto podem ser qualitativas como quantitativas e,

dependendo do problema, pode haver mais de uma resposta de interesse, que por sua vez também podem ser tanto quantitativas como qualitativas.

Tendo definido os fatores e respostas de interesse para o sistema a ser investigado, deve-se definir claramente o objetivo do estudo (seja ele experimental ou através de simulações do modelo), porque isso determinará que tipo de planejamento deve ser utilizado.

Neste ponto tem-se um tipo particular de planejamento experimental, o planejamento fatorial de dois níveis. Planejamentos deste tipo são de grande utilidade em investigações preliminares, quando se deseja saber se determinados fatores tem ou não influência sobre a resposta, e não se está preocupado ainda com uma descrição muito rigorosa dessa influência.

O método de planejamento fatorial consiste em selecionar um número fixo de níveis e então executar experimentos com todas as possíveis combinações destes. Geralmente faz-se um planejamento fatorial com 2 níveis (nível -1 e nível +1) em relação a um estado padrão (nível 0 ou ponto central) para cada variável. Assim, para "n" variáveis envolvidas no estudo, o número de experimentos que devem ser realizados para investigar todas as combinações possíveis é igual a 2^n .

Com o intuito de estimar o erro experimental associado aos ensaios, são realizados três ensaios nas condições correspondentes às intermediárias entre os dois níveis atribuídos a cada variável (nível 0), entretanto, em estudos que envolvem a utilização apenas de modelos e técnicas de simulação matemática, e não experimentos, não é possível a estimativa desse erro.

Com os resultados obtidos do planejamento fatorial é possível calcular os efeitos principais e de interação das variáveis de interesse (fatores) sobre as respostas, determinando assim quais são os efeitos mais significativos e o seus respectivos modos de influenciar as respostas (RODRIGUES, 1993).

Dessa forma, realizou-se uma análise de sensibilidade de variáveis do processo de produção de penicilina para as fases de crescimento e produção, utilizando-se a metodologia de planejamento fatorial completo, cuja descrição específica acerca de sua sistemática e, conseqüentemente, procedimento de cálculo dos efeitos, são mostrados de uma forma muito clara em BOX et al. (1978) e BARROS NETO et al. (1995).

3.4.1 Fase de Crescimento

O planejamento fatorial completo para a fase de crescimento visou a determinação dos efeitos principais que as seguintes variáveis:

- concentração celular inicial (C_{x0})
- concentração inicial de substrato (C_{s0})
- velocidade de agitação
- vazão de aeração

exercem sobre os perfis das variáveis:

- concentração celular
- concentração de substrato
- demanda de oxigênio
- concentração relativa de oxigênio dissolvido
- viscosidade aparente
- coeficiente de transferência de oxigênio
- quantidade total de calor gerado.

Por apresentar uma natureza essencialmente dinâmica, dado o modo de operação em batelada, esses efeitos foram determinados em função do tempo, isto é, procedeu-se ao cálculo do perfil dos efeitos entre as variáveis citadas anteriormente ao longo do processo de crescimento.

No quadro (3.4) estão contidos os níveis assumidos aos fatores estudados, isto é, as variáveis cujos efeitos seriam determinadas. No quadro (3.5) está a matriz de planejamento fatorial completo para a fase de crescimento, ressaltando-se a existência de 16 condições diferentes de simulações, uma vez que foram selecionadas 4 variáveis cujos efeitos serão estimados.

Cada simulação foi realizada de maneira análoga àquela do item anterior, apenas diferindo na condição específica de estudo do planejamento fatorial. Os resultados obtidos, isto é, o perfil dos efeitos das variáveis em estudo sobre as principais variáveis do processo são mostrados na figura 3.3.

Quadro 3.4 - Níveis dos fatores estudados na fase de crescimento.

Variável	Nível inferior (-1)	Nível superior (+1)	Ponto central (0)
Cx_0 (g/l)	0,2	0,8	0,5
Cs_0 (g/l)	12,0	16,0	14,0
Agitação (rpm)	300	500	400
Aeração (l/min)	3,6	10,8	7,2

Quadro 3.5 - Matriz de planejamento fatorial completo da fase de crescimento.

Ensaio	Cx_0	Cs_0	Agitação	Aeração
1	-1	-1	-1	-1
2	+1	-1	-1	-1
3	-1	+1	-1	-1
4	+1	+1	-1	-1
5	-1	-1	+1	-1
6	+1	-1	+1	-1
7	-1	+1	+1	-1
8	+1	+1	+1	-1
9	-1	-1	-1	+1
10	+1	-1	-1	+1
11	-1	+1	-1	+1
12	+1	+1	-1	+1
13	-1	-1	+1	+1
14	+1	-1	+1	+1
15	-1	+1	+1	+1
16	+1	+1	+1	+1

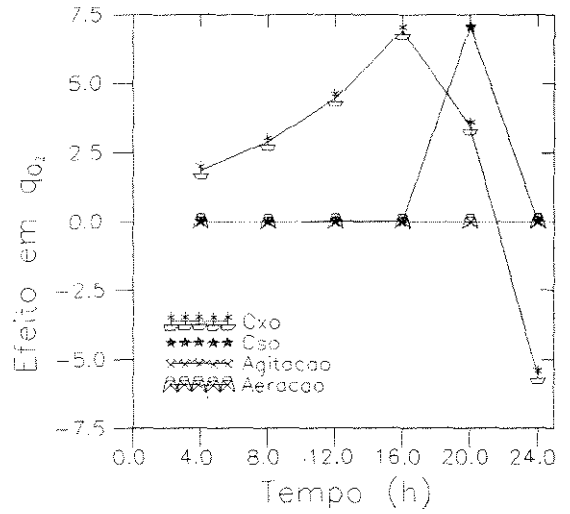
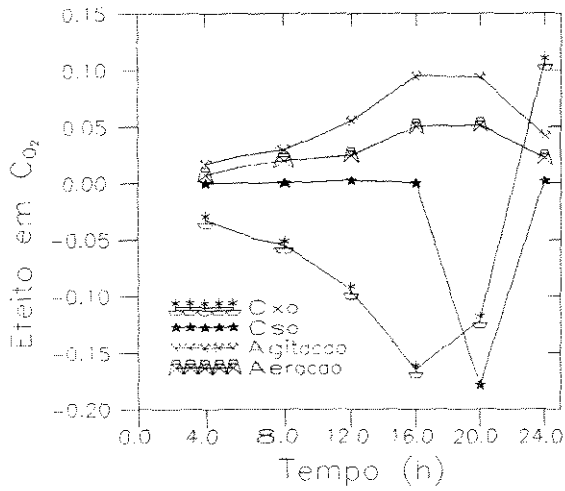
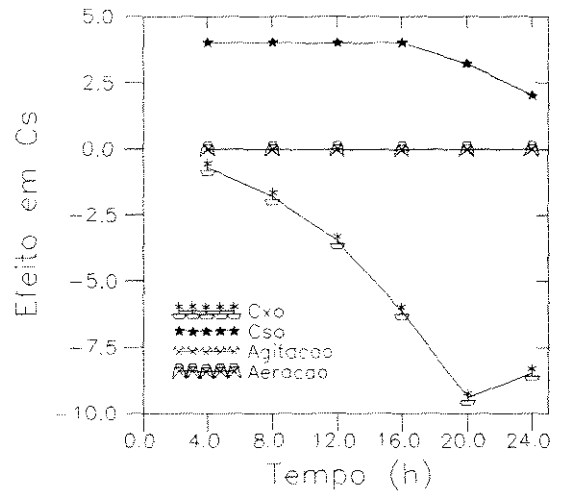
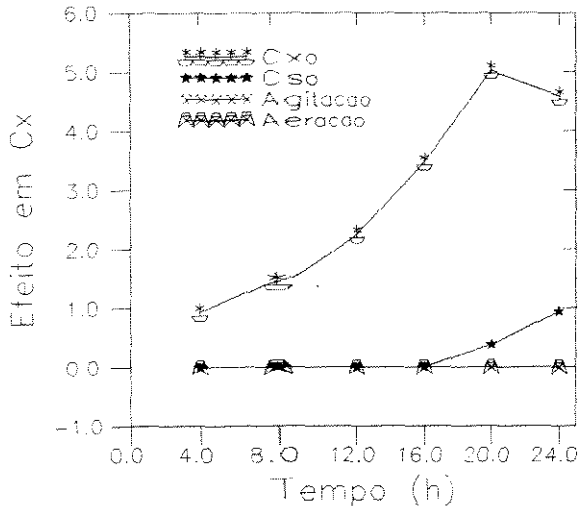


Figura 3.3 - Perfis dos efeitos principais do planejamento fatorial completo da fase de crescimento. (Continua)

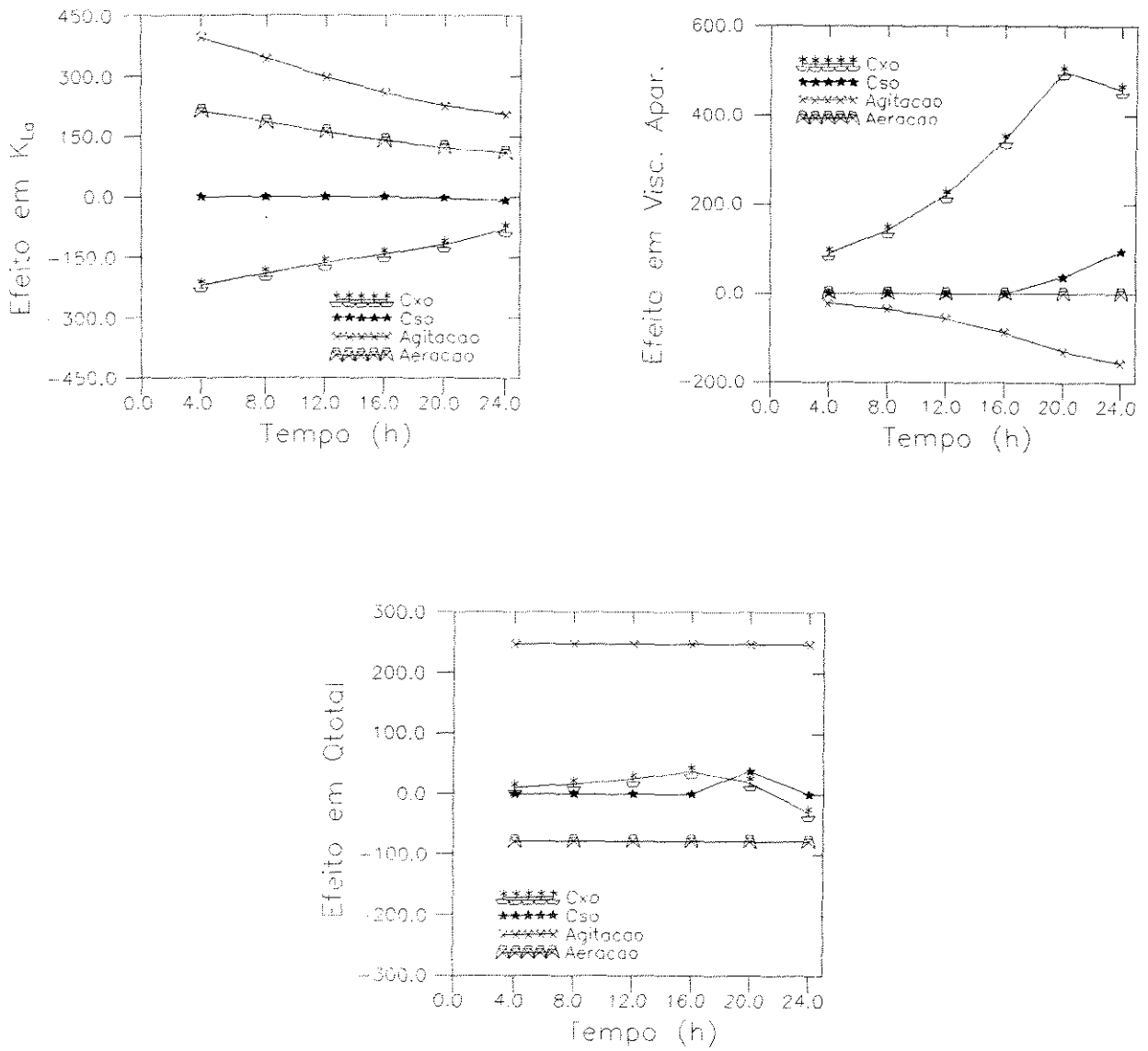


Figura 3.3 - Perfis dos efeitos principais do planejamento fatorial completo da fase de crescimento. (Continuação)

Na **continuação** serão discutidos individualmente as características específicas que cada fator exerce sobre as respectivas variáveis, fazendo-se dessa forma, uma análise da sensibilidade que cada variável importante ao processo possui em relação aos fatores analisados.

(a) Efeito na concentração celular:

- Cxo: fator muito influente, agindo de modo direto, isto é, quanto maior o seu valor maior o **valor** da concentração celular obtida, mostrando um aumento dessa influência ao longo do processo, decaindo apenas quando Cso assume um aumento de influência, ponto no qual o substrato **tende** a limitar o processo de crescimento;

- Cso: fator pouco influente, agindo de modo direto, apenas exercendo uma participação no fim do processo, quando a concentração de substrato tende a atingir valores críticos, pois é aí que seu valor torna-se decisivo, limitando dessa forma o crescimento;

- agitação: não apresentou influência;

- aeração: não apresentou influência.

Logo, **verifica-se** a maior sensibilidade que a concentração celular sofre por parte de Cxo, fato esse lógico dentro das características do processo. Quanto a menor, mas presente influência de Cso ao final do processo, tem-se como consequência que a concentração de substrato exerce sobre a concentração celular por limitar esta neste momento, devendo portanto, também ser considerada.

(b) Efeito na concentração de substrato:

- Cxo: fator muito influente, agindo de modo inverso, isto é, quanto maior o seu valor menor o valor da concentração de substrato, decaindo seu efeito no fim do processo, quando a concentração de substrato limita o processo;

- Cso: fator pouco influente no início e muito influente no final, quando é o substrato o fator limitante do sistema, agindo de modo direto;

- agitação: não apresentou influência;

- aeração: não apresentou influência.

Logo, verifica-se a considerável influência que C_{x0} e C_{s0} exercem, cujos modos são lógicos dentro das características do processo, sendo a primeira mais influente no início e a segunda no final, devido a troca de importância dos fatores limitantes no sistema, devendo ambas serem consideradas.

(c) Efeito na demanda de oxigênio:

- C_{x0} : fator muito influente ao longo de todo processo, agindo de modo direto e crescente na quase totalidade (que é fisicamente coerente) invertendo-se ao final deste, fato esse inconsistente mas explicado por haver neste intervalo um crescimento, mesmo que de menor intensidade, havendo, entretanto, uma estabilização na respiração, o que levou ao cálculo do efeito ser inverso;

- C_{s0} : fator pouco influente ao longo de todo processo, apenas tornando-se significativo quando a influência de C_{x0} decai, pois neste ponto, o nível de concentração de substrato torna-o fator limitante e, conseqüentemente, principal influente, mas ao final deste decai novamente. Assim existe um máximo de influência no intervalo em que a concentração de substrato é essencial à determinação do valor da respiração;

- agitação: não apresentou influência;

- aeração: não apresentou influência.

Logo, observa-se a maior influência de C_{x0} ao longo de todo processo, apenas surgindo a influência de C_{s0} no final deste, mas decaindo em seguida, entretanto, esse período é aquele que determina o pico de respiração, o que leva a conclusão da necessidade de consideração dos dois fatores.

(d) Efeito na concentração relativa de oxigênio dissolvido:

- Cxo: fator muito influente, agindo de modo inverso e crescente ao longo de quase todo processo, invertendo-se no final deste, sendo isso decorrente do que acontece com a influência desse fator sobre a respiração;

- Cso: seu perfil no início é nulo seguido de um pico inverso na região de grande intensidade de respiração, onde a concentração de substrato limita o sistema em relação a essa respiração, sendo decorrência do que ocorre no perfil da demanda de oxigênio;

- agitação: possui um efeito menor que os anteriores mas presente, agindo de modo direto, possuindo um máximo na região onde ocorre o pico de respiração, intervalo no qual sua atuação é bastante necessária;

- aeração: possui um perfil de efeito análogo à agitação, mas de menor intensidade, o que confere ao fator anterior, dentre os dois, uma maior importância.

Logo, verifica-se a influência de Cxo e Cso como decorrência dos perfis dos efeitos na respiração, dado a relação existente entre essas duas variáveis, mas surge uma interessante e lógica influência da agitação e aeração, sendo o efeito da primeira dominante em detrimento ao efeito da segunda.

(e) Efeito na viscosidade aparente:

- Cxo: possui um efeito muito intenso, agindo de modo direto e crescente, havendo apenas um decaimento ao término do processo devido à limitação do crescimento que ocorre neste ponto dado a exaustão de substrato;

- Cso: possui um efeito nulo em quase todo o processo aparecendo apenas no final deste, mesmo assim de modo discreto, novamente explicado pela limitação que a concentração do substrato exerce;

- agitação: possui um efeito menor que Cxo, agindo de modo inverso e crescente ao longo de todo o processo, sendo isto devido ao comportamento reológico do caldo de fermentação, não Newtoniano tipo pseudoplástico;

- aeração: não apresentou influência.

Logo, verifica-se a influência direta de C_{xo} e inversa da agitação nesta variável, o que está fisicamente coerente, sendo a primeira mais intensa. Quanto à influência da aeração, conclui-se que o modelo não considerou o efeito da aeração na viscosidade, isto é, a estimativa desta está baseada num modelo sem aeração.

(f) Efeito no coeficiente de transferência de oxigênio:

- C_{xo} : possui efeito significativo, agindo de modo inverso e decrescente, explicado pela própria decorrência do comportamento em relação à viscosidade;
- C_{so} : não apresentou influência;
- agitação: possui um efeito muito intenso, agindo de modo direto e decrescente, devido à relação física que esse fator possui quanto à transferência de oxigênio;
- aeração: possui efeito significativo, agindo de modo direto e decrescente, devido, da mesma forma que o anterior, à relação física com a troca de oxigênio entre as fases gasosa e líquida.

Logo, verifica-se a influência direta da agitação e aeração, e inversa de C_{xo} , fisicamente coerentes, sendo a primeira a mais intensa que as demais. O fato de todos os efeitos serem decrescentes dá-se ao efeito de estabilização que o coeficiente apresenta ao término do processo independentemente dos fatores. Dessa forma, caracteriza-se muito precisamente o sistema quanto a forma de escolha da variável manipulável, para uma futura implementação de configuração de controle para manutenção do nível de oxigênio dissolvido, o que também é ratificado analisando-se os perfis dos efeitos na concentração relativa de oxigênio dissolvido e viscosidade aparente, decorrentes e interrelacionados com a variável em questão.

(g) Efeito no calor total:

- C_{xo} : possui efeito discreto, agindo de modo direto e crescente em quase todo o processo, invertendo-se no final dado a relação direta que o calor gerado pelo metabolismo apresenta com relação à respiração e ao calor total;

- C_{x0} : possui efeito nulo em quase todo processo, apresentando um pico de influência direta no final deste, onde a concentração de substrato apresenta um nível crítico, pois o efeito desse fator também está diretamente relacionado ao calor metabólico e, por conseguinte, à respiração;

- agitação: possui efeito muito significativo, agindo de modo direto e constante, devido a relação direta entre a contribuição do calor liberado pela agitação do fluido com o valor da quantidade de calor total;

- aeração: possui efeito significativo, agindo de modo inverso e crescente, devido, da mesma forma que os anteriores, da relação, neste caso inversa, entre o valor da quantidade de calor perdido pela evaporação do meio com o calor total.

Logo, verifica-se o maior efeito da agitação e aeração sobre o calor total, apresentando C_{x0} um efeito discreto, o que caracteriza o sistema como mais sensível às mudanças nas condições operacionais de agitação e aeração em detrimento das mudanças bioquímicas, quanto a uma possível implementação de configuração de controle de temperatura.

3.4.2 Fase de Produção

O planejamento fatorial completo para a fase de produção visou a determinação dos efeitos principais que as seguintes variáveis:

- concentração celular inicial (C_{x0})
- velocidade de agitação
- vazão de aeração
- vazão de alimentação suplementar de substrato (F)
- concentração de substrato nesta vazão suplementar (S_F)

exercem sobre os perfis das variáveis:

- concentração celular
- concentração de substrato
- concentração de produto
- demanda de oxigênio

- concentração relativa de oxigênio dissolvido
- viscosidade aparente
- coeficiente de transferência de oxigênio
- quantidade total de calor gerado.

Por também apresentar uma natureza essencialmente dinâmica, dado o modo de operação em batelada alimentada, esses efeitos foram determinados em função do tempo, isto é, procedeu-se ao cálculo do perfil dos efeitos entre as variáveis citadas anteriormente ao longo do processo de crescimento.

No quadro (3.6) estão contidos os níveis assumidos aos fatores estudados, isto é, as variáveis cujos efeitos seriam determinadas. No quadro (3.7) está a matriz de planejamento fatorial completo para a fase de crescimento, ressaltando-se a existência de 32 condições diferentes de simulações, uma vez que foram selecionadas 5 variáveis a terem seus efeitos estimados.

Quadro 3.6 - Níveis dos fatores estudados na fase de produção.

Variável	Nível inferior (-1)	Nível superior (+1)	Ponto central (0)
Cx_0 (g/l)	4,0	8,0	6,0
Agitação (rpm)	300	500	400
Aeração (l/min)	3,6	10,8	7,2
F (l/h)	0,04	0,06	0,05
S_F (g/l)	200	300	250

Cada simulação foi realizada de maneira análoga àquela do item anterior, apenas diferindo na condição específica de estudo do planejamento fatorial. Os resultados obtidos, isto é, o perfil dos efeitos das variáveis em estudo sobre as principais variáveis do processo são mostrados na figura 3.4.

Quadro 3.7 - Matriz de planejamento fatorial completo da fase de produção.

Ensaio	C_{X_0}	Agitação	Aeração	F	S_F
1	-1	-1	-1	-1	-1
2	+1	-1	-1	-1	-1
3	-1	+1	-1	-1	-1
4	+1	+1	-1	-1	-1
5	-1	-1	+1	-1	-1
6	+1	-1	+1	-1	-1
7	-1	+1	+1	-1	-1
8	+1	+1	+1	-1	-1
9	-1	-1	-1	+1	-1
10	+1	-1	-1	+1	-1
11	-1	+1	-1	+1	-1
12	+1	+1	-1	+1	-1
13	-1	-1	+1	+1	-1
14	+1	-1	+1	+1	-1
15	-1	+1	+1	+1	-1
16	+1	+1	+1	+1	-1
17	-1	-1	-1	-1	+1
18	+1	-1	-1	-1	+1
19	-1	+1	-1	-1	+1
20	+1	+1	-1	-1	+1
21	-1	-1	+1	-1	+1
22	+1	-1	+1	-1	+1
23	-1	+1	+1	-1	+1
24	+1	+1	+1	-1	+1
25	-1	-1	-1	+1	+1
26	+1	-1	-1	+1	+1
27	-1	+1	-1	+1	+1
28	+1	+1	-1	+1	+1
29	-1	-1	+1	+1	+1
30	+1	-1	+1	+1	+1
31	-1	+1	+1	+1	+1
32	+1	+1	+1	+1	+1

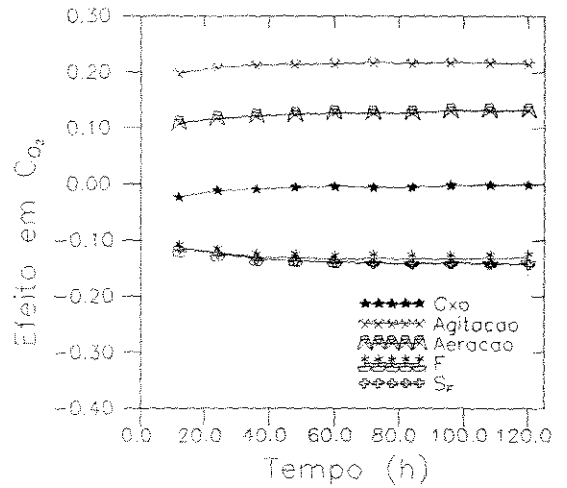
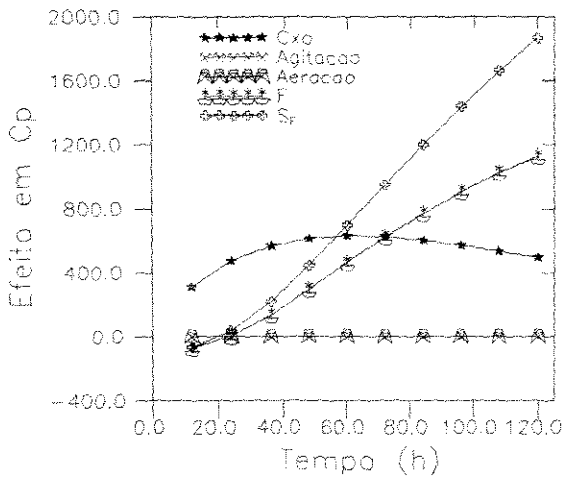
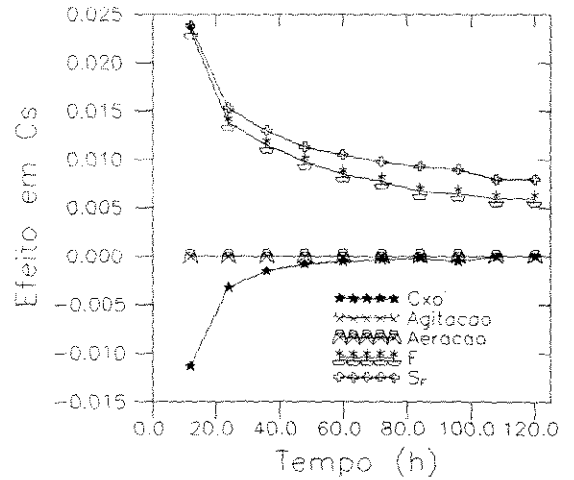
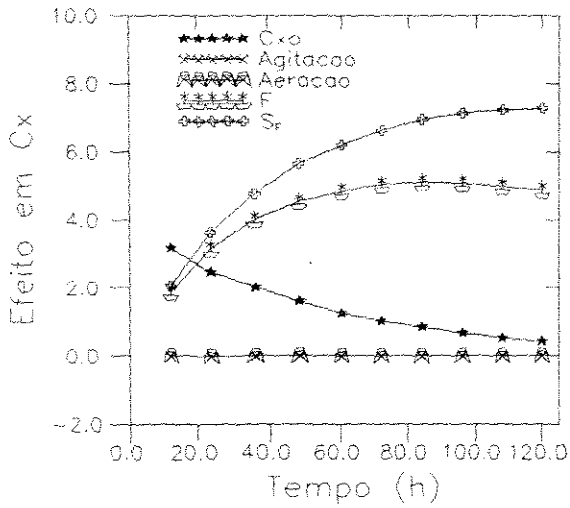


Figura 3.4 - Perfis dos efeitos principais do planejamento fatorial completo da fase de produção.
(Continua)

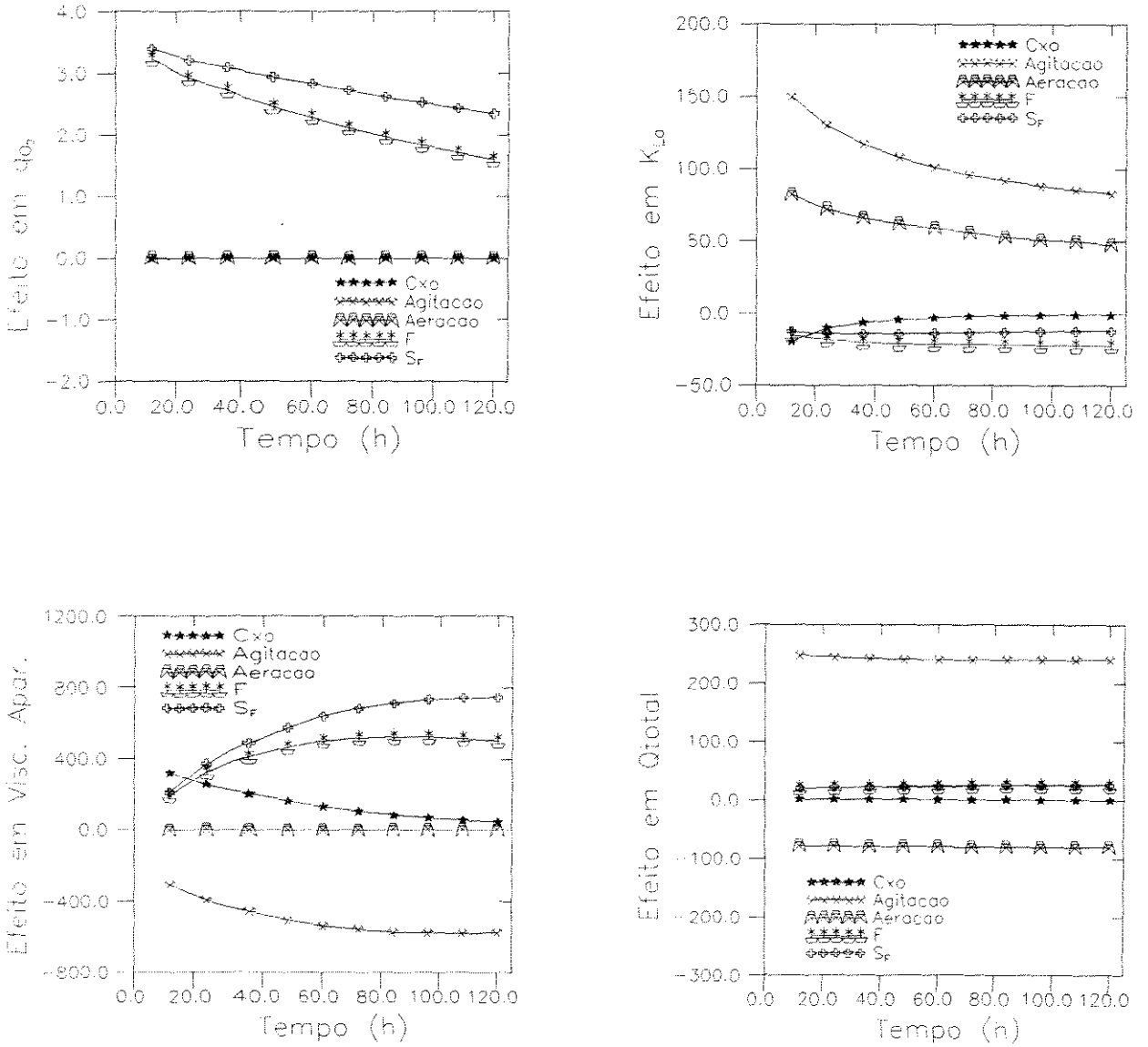


Figura 3.4 - Perfis dos efeitos principais do planejamento fatorial completo da fase de produção.
(Continuação)

Na continuação serão discutidos individualmente as características específicas que cada fator exerce sobre as respectivas variáveis, fazendo-se dessa forma, uma análise da sensibilidade que cada variável importante ao processo possui em relação aos fatores analisados.

(a) Efeito na concentração celular:

- C_{x0} : fator muito influente no início, agindo de modo direto mas decrescente ao longo do processo, dado a relação direta que esse fator possui nesta variável e a estabilização ocorrida nesta no andamento do processo;

- agitação: não apresentou influência;

- aeração: não apresentou influência;

- F : fator muito influente, agindo de modo direto e crescente ao longo do processo, com uma tendência à estabilização ao seu término, dado à relação que a adição de substrato possui com o crescimento e a estabilidade apresentada pela concentração celular no fim do ciclo;

- S_F : comportamento análogo ao anterior com maior intensidade, sendo também devido aos mesmos motivos.

Logo, verifica-se a importância superior que a vazão e concentração de substrato na alimentação possuem sobre o perfil de concentração celular, até mesmo do próprio C_{x0} , dado o esquema de carência nutricional imposto ao processo, o que possui uma coerência física muito grande, mostrando a forma mais racional de intervir nesta variável no sistema em batelada alimentada.

(b) Efeito na concentração de substrato:

- C_{x0} : possui um efeito efetivo apenas no início do processo, quando ocorre um acúmulo mais acentuado da concentração de substrato, decaindo muito no desenrolar deste;

- agitação: não apresentou influência;

- aeração: não apresentou influência;
- F: fator muito influente, agindo de modo direto e decrescente, devido a relação direta que esse fator possui sobre a concentração de substrato, decaindo na medida em que o acúmulo de substrato no meio atinge uma certa estabilidade;
- S_F : possui um comportamento análogo ao anterior, justificado pelos mesmos motivos.

Logo, verifica-se a influência significativa que os fatores F e S_F exercem sobre a concentração de substrato, permitindo uma análise de como atuar nesta variável da forma mais eficaz possível.

(c) Efeito na demanda de oxigênio:

- C_{x0} : não apresentou influência, pois nesta etapa do processo existe a limitação total pelo substrato;
- agitação: não apresentou influência;
- aeração: não apresentou influência;
- F: efeito muito influente, agindo de modo direto e decrescente, devido a limitação que a adição de substrato possui no comportamento do processo em termos de crescimento e, por conseguinte, na respiração;
- S_F : possui um comportamento análogo ao anterior com maior intensidade, devido aos mesmos motivos.

Logo, verifica-se que os fatores influentes nesta variável são os mesmos da variável anterior, mostrando a limitação, pretendida quando da escolha desse tipo de operação, que a qualidade da alimentação exerce sobre crescimento e respiração.

(d) Efeito na concentração relativa de oxigênio dissolvido:

- C_{x0} : pode ser considerado nulo o efeito deste fator, explicado como consequência do ocorrido na respiração;

- agitação: efeito muito significativo, agindo de modo direto e constante, devido a relação direta que esse fator possui com relação à troca de oxigênio;
- aeração: efeito muito significativo, agindo de modo direto e constante com menor intensidade que o anterior, devido aos mesmos motivos anteriores;
- F: efeito muito significativo, agindo de modo inverso e constante com intensidade absoluta análoga ao anterior, devido a relação que este fator possui com a respiração, daí a relação ser inversa;
- S_F : comportamento análogo ao anterior, possuindo as mesmas justificativas.

Logo, verifica-se a influência direta que os fatores agitação e aeração exercem, dado as suas interrelações com a dissolução do oxigênio, e a influência inversa de F e S_F , dado as suas interrelações com a respiração. Devido a maior intensidade, o fator agitação é o mais qualificado na intervenção desta variável.

(e) Efeito na concentração de produto:

- Cxo: efeito influente, agindo de modo direto e com comportamento em média constante (maior no início e menor no final), devido a relação direta que existe entre crescimento e produção;
- agitação: não apresentou influência;
- aeração: não apresentou influência;
- F: fator muito influente, agindo de modo direto e crescente, apresentando uma relação interessante com a intensidade da produção, ratificando a escolha do modo de operação em batelada alimentada, que supunha uma produção efetiva com a assimilação lenta e constante do substrato pelo microrganismo;
- S_F : comportamento análogo ao anterior com maior intensidade, justificado também pelo mesmos motivos.

Logo, conclui-se acerca da maneira de atuar racionalmente para se tentar uma otimização no nível de produtividade do processo, fato esse já suposto quando da formulação do modelo,

baseado em coerências bioquímicas, e agora provado a real influência dos respectivos fatores da alimentação suplementar de substrato.

(f) Efeito na viscosidade aparente:

- Cxo: fator influente, agindo de modo direto mas muito decrescente, sendo que no final do processo não apresentou nenhuma intervenção, devido a relação direta com a viscosidade aparente, justificando o decaimento como decorrência da estabilização do crescimento no decorrer do processo;

- agitação: fator muito influente, agindo de modo inverso e ligeiramente crescente, devido às características não Newtonianas tipo pseudoplásticas do caldo, justificando sua estabilização a manutenção da concentração celular, o que também manteve a viscosidade aparente estável;

- aeração: não apresentou influência;

- F: fator muito influente, agindo de modo direto e ligeiramente crescente, devido ao crescimento celular estar totalmente atrelado à adição de substrato;

- S_F : comportamento análogo ao anterior, justificado com base nos mesmos argumentos.

Logo, observa-se a influência decisiva que a agitação possui via comportamento reológico, e que os fatores ligados a adição suplementar de substrato possuem via crescimento celular, sendo destacado a não influência da aeração por ser a viscosidade aparente estimada por correlações que não a consideram.

(g) Efeito no coeficiente de transferência de oxigênio:

- Cxo: fator pouco influente, podendo ser considerado nulo, devido ao crescimento estável atingido nesta fase do processo;

- agitação: fator muito influente, agindo de modo direto e decrescente, devido a sua relação direta com a transferência de oxigênio, e indiretamente via viscosidade aparente;

- aeração: fator muito influente, agindo de modo direto e decrescente com menor intensidade que o anterior, devido a sua relação direta com a troca de oxigênio da fase gasosa à líquida;

- F: fator pouco influente, agindo de modo inverso e praticamente constante, devido a relação direta da adição de substrato com o crescimento, que por sua vez influi nesta variável via viscosidade aparente;

- S_F : comportamento análogo ao anterior com intensidade um pouco superior, justificando-se nos mesmos argumentos.

Logo, da mesma forma que na fase de crescimento, tem-se uma análise dos fatores que realmente podem ser usados como variáveis manipuladas numa possível implementação de configuração de controle nos níveis de oxigênio dissolvido, cuja atuação será via coeficiente de transferência de oxigênio.

(h) Efeito no calor total :

- C_{xo} : efeito nulo, devido a própria característica assumida por esse fator dado a limitação existente no processo pelos baixos níveis de substrato;

- agitação: fator muito influente, agindo de modo direto e constante, devido a relação direta que a contribuição da quantidade de calor pela agitação possui no calor total;

- aeração: fator influente, agindo de modo inverso e constante, devido a relação inversa que a contribuição da quantidade de calor perdida pela evaporação do meio pela aeração possui no calor total;

- F: fator pouco influente, agindo de modo direto e constante, devido a relação entre a adição de substrato e crescimento verificada nesta fase, e entre este e o calor metabólico, que por sua vez contribui no calor total, sendo este discreto pela própria natureza dos processos bioquímicos que não possuem um comportamento crítico com relação ao calor gerado;

- S_F : comportamento análogo ao anterior, possuindo uma intensidade da mesma ordem de grandeza, sendo justificado com base nos mesmos argumentos.

Logo, da mesma forma que na fase de crescimento, obteve-se uma análise dos fatores significativos ao comportamento energético do sistema, verificando-se a maior influência dos fatores ditos de qualidade física em detrimento àqueles de natureza bioquímica. Esse estudo será de fundamental importância numa futura implementação de configuração de controle de temperatura.

3.5 Conclusões

Nesse modelo matemático (determinístico e não-estruturado) do processo de produção de penicilina, foi assumido a distinção entre as fases denominadas de crescimento e produção, operadas nas formas batelada e batelada alimentada, respectivamente, considerando-se como relações fundamentais: crescimento celular, consumo de substrato, demanda e concentração de oxigênio, formação de produto, balanços energéticos para os sistemas fermentativo e de refrigeração, e a variação de volume.

Portanto, pode-se concluir acerca da realização do objetivo pretendido de formular o processo em questão através de equações que contenham coerência física e bioquímica, de forma a possibilitar a análise, com ênfase na otimização e controle de sistemas, por simulação matemática, procurando obter a reprodução o mais próximo possível do comportamento real, garantindo assim a exatidão dos resultados alcançados.

A análise de sensibilidade das principais variáveis do processo possui grande importância quanto ao conhecimento físico-bioquímico do sistema. Além disso, tem-se a grande aplicação posterior com relação às investigações acerca de implementações de algoritmos de otimização, controle e projeto, baseadas nas quantificações dessas influências. Ainda, deve-se destacar a metodologia do planejamento fatorial quanto a facilidade e precisão na realização do escopo anteriormente citado, fornecendo um critério sistemático e simples na medida dos respectivos fatores influentes, mostrando-se bastante versátil, haja vista a natureza dinâmica e não linear do processo em discussão.

CAPITULO 4

OTIMIZAÇÃO DA FASE DE PRODUÇÃO DO PROCESSO

Neste capítulo procedeu-se a determinação das condições operacionais de concentrações celular inicial e de substrato na vazão de alimentação, assim como a estratégia de adição de nutrientes, de tal forma a obter uma operação na fase de produção com o máximo de produtividade, havendo, entretanto, considerações das restrições físico-bioquímicas do sistema (concentrações celular, de substrato e de oxigênio dissolvido, e volume final), utilizando-se do conceito de funções de penalização e do algoritmo de otimização Poliedros Flexíveis.

Uma consequência direta do estudo realizado no capítulo anterior é a otimização da fase de produção, caracterizada principalmente pela concentração de produto (C_p). Como discutido anteriormente, as variáveis operacionais mais influentes, em ordem decrescente de importância, são: concentração de substrato na vazão suplementar (S_F), vazão de alimentação suplementar de substrato (F) e a concentração celular inicial (C_{x_0}).

A otimização foi realizada inicialmente através de um estudo do comportamento da fase de produção pelo método de análise de superfície de resposta. Neste ponto foram obtidos subsídios para posterior estimativa da maximização da produção, determinando-se as melhores condições operacionais, e também manipulando-se a estratégia de alimentação de substrato, fazendo-se uso de funções de penalização, de tal forma a considerar as restrições físico-bioquímicas do processo.

4.1 Estudo das Características da Fase de Produção através de Análise de Superfície de Resposta

O método de análise de superfície de resposta é uma técnica de planejamento experimental tendo por base o método de planejamento fatorial. Seu princípio é a utilização de

um conjunto de procedimentos de modo a obter relações empíricas entre as respostas ou saídas de um determinado sistema e as suas variáveis de entrada. Algumas questões onde este estudo pode ser aplicado consistem:

- quais serão os valores de determinadas variáveis de entrada que fornecerão um produto dentro das especificações desejadas;
- de que forma uma variável de saída de interesse é afetada por um certo número de variáveis de entrada dentro de uma determinada faixa de valores;
- que valores de determinadas variáveis de entrada fornecerão um valor ótimo para uma variável de saída específica, e como esta variável se comporta nas proximidades deste valor.

A análise de superfície de resposta inicia-se fazendo-se uma programação dos ensaios via planejamento fatorial. Logo, ajusta-se modelos empíricos de primeira e segunda ordens através de regressões multilinear ou não-linear. Ressalta-se que os modelos de segunda ordem requerem um planejamento fatorial complementar, devido ao número de dados fornecidos pelo planejamento convencional. BOX et al. (1978) sugerem um planejamento complementar chamado “estrela”.

Para avaliar esses modelos empíricos deve ser feita uma análise estatística, utilizando-se como parâmetros o coeficiente de correlação, o teste F, além da análise dos resíduos.

O coeficiente de correlação é um parâmetro estatístico que compara a variância dos pontos experimentais, em relação ao modelo proposto, com a variância da própria população de pontos experimentais. Quando o coeficiente é 1, a correlação entre os valores previstos pelo modelo e os valores experimentais é perfeita. Quando este valor é zero, não existe correlação. A análise dos valores intermediários não pode ser expresso de forma tão simples, mas em termos qualitativos, quanto mais próximo da unidade estiver o valor do coeficiente de correlação, melhor será o ajuste do modelo aos dados experimentais (BOX et al., 1978).

Através da realização do teste F, ou seja, comparando-se o valor estimado para F a partir dos dados experimentais com o valor tabelado para uma distribuição de referência, é possível verificar a relevância estatística dos fatores experimentais no valor das respostas. O fundamento do teste F consiste em verificar se a hipótese nula é válida, ou seja, se as modificações introduzidas nas condições experimentais não tiveram nenhum efeito nos resultados obtidos. Neste caso, a variação nos resultados foi devida exclusivamente a fatores aleatórios.

Dessa forma, consultando uma distribuição de referência relevante para o sistema em estudo, se as variações nas respostas observadas experimentalmente apresentam alta probabilidade de pertencerem a esta distribuição, não há razão para questionar a hipótese nula. Então, pode-se afirmar que não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa. Por outro lado, se as variações forem muito grandes, a probabilidade de ocorrerem naturalmente na distribuição de referência será muito pequena. Logo, pode-se afirmar que uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada e os dados experimentais são representados pelo modelo proposto com um alto nível de confiança (BOX et al., 1978).

A análise dos resíduos em função da variável dependente, isto é, a diferença entre os valores experimentais e o fornecido pelo modelo, em função dos valores experimentais, fornece uma maneira de verificar não somente a ordem de grandeza dos erros de ajuste, bem como o modo de distribuição desses erros, que deve ser aleatória, ou seja, não apresentar nenhum tipo de tendência.

Baseado nisso, estudou-se o comportamento exercido pelas variáveis F , S_F e C_{x_0} (considerando-se a fase de produção do processo), assumidas desde o início do processo ($t = 0$ h), sobre a variável C_p ao término deste ($t = 120$ h).

Os níveis estudados para estas variáveis são mostrados no quadro (4.1), e no quadro (4.2) está a matriz de planejamento. Todas as outras condições não citadas são àquelas contidas no quadro (3.3) para a fase de produção.

Quadro 4.1 - Níveis dos fatores assumidos no estudo das características da fase de produção.

Variável	Níveis Assumidos				
	-1,7	-1	0	+1	+1,7
F (l/h)	0,033	0,04	0,05	0,06	0,067
S_F (g/l)	165	200	250	300	335
C_{x_0} (g/l)	2,6	4,0	6,0	8,0	9,4

Quadro 4.2 - Matriz de planejamento utilizada no estudo das características da fase de produção.

Ensaio	F	S _F	Cx ₀	Cp
0	0	0	0	6636,9
1	-1	-1	-1	4857,1
2	+1	-1	-1	5857,5
3	-1	+1	-1	6583,1
4	+1	+1	-1	7885,1
5	-1	-1	+1	5398,9
6	+1	-1	+1	6320,5
7	-1	+1	+1	7107,5
8	+1	+1	+1	8330,8
9	-1,7	0	0	5493,5
10	+1,7	0	0	7443,4
11	0	-1,7	0	4923,4
12	0	+1,7	0	8146,4
13	0	0	-1,7	6207,4
14	0	0	+1,7	7047,7

Através dos dados dos ensaios 0-8 por regressão multilinear, ajustou-se o modelo de 1ª ordem:

$$Cp = 6560 + 942.F + 255.S_F + 548.Cx_0$$

Obtendo-se a seguinte análise estatística:

Coefficiente de correlação = 0,9975

Teste F obtido = 335,0

Teste F tabelado = 12,1 (99% confiança)

Logo, o modelo é bem representativo dos dados simulados.

Através dos dados dos ensaios 0-14 por regressão não-linear, ajustou-se o modelo de 2ª ordem:

$$C_p = 6637 + 563 F + 940.S_F + 247.C_{X_0} - 58.F^2 - 35.S_F^2 - 3.C_{X_0} + 75.F.S_F - 20.F.C_{X_0} - 4.S_F.C_{X_0}$$

Obtendo-se a seguinte análise estatística:

Coeficiente de correlação = 0,9999

Teste F obtido = 5693,0

Teste F tabelado = 10,2 (99% confiança)

Logo, também esse modelo é bem representativo dos dados simulados.

Ressalta-se que o objetivo consistiu apenas de uma verificação preliminar de como as variáveis citadas afetam a concentração de produto. Logo, não utilizou-se outras metodologias na análise estatística, como, por exemplo, o gráfico dos resíduos, pois os parâmetros assumidos são suficientes para o propósito em questão. Na figura 4.1 tem-se os perfis da variável C_p para o modelo de 2ª ordem ajustado.

A conclusão que se obtém é que ambos os modelos reproduzem muito bem os dados simulados, sendo o segundo melhor, dado o maior número de parâmetros e informações nele contido.

Observando-se o modelo de segunda ordem (figura 4.1) verifica-se que se obtém um maior valor de C_p quanto maiores forem os valores de F , S_F e C_{X_0} , isto é, há um crescimento contínuo da variável C_p em função destas três outras condições. Esta é uma típica situação na qual as condições ótimas estão localizadas em algum contorno de uma determinada restrição inerente ao sistema em estudo, como por exemplo, nível de concentração de oxigênio dissolvido, concentrações de células e substrato, e volume do meio reacional.

Portanto, pode-se verificar a grande utilidade do método de análise de superfície de resposta no conhecimento do comportamento do sistema em uma dada região de interesse. Entretanto, neste caso, não foi possível a obtenção do ponto ótimo de produção, dada a necessidade de consideração de restrições.

Nesse sentido, fez-se o estudo descrito a seguir, objetivando a maximização da produtividade considerando essas restrições.

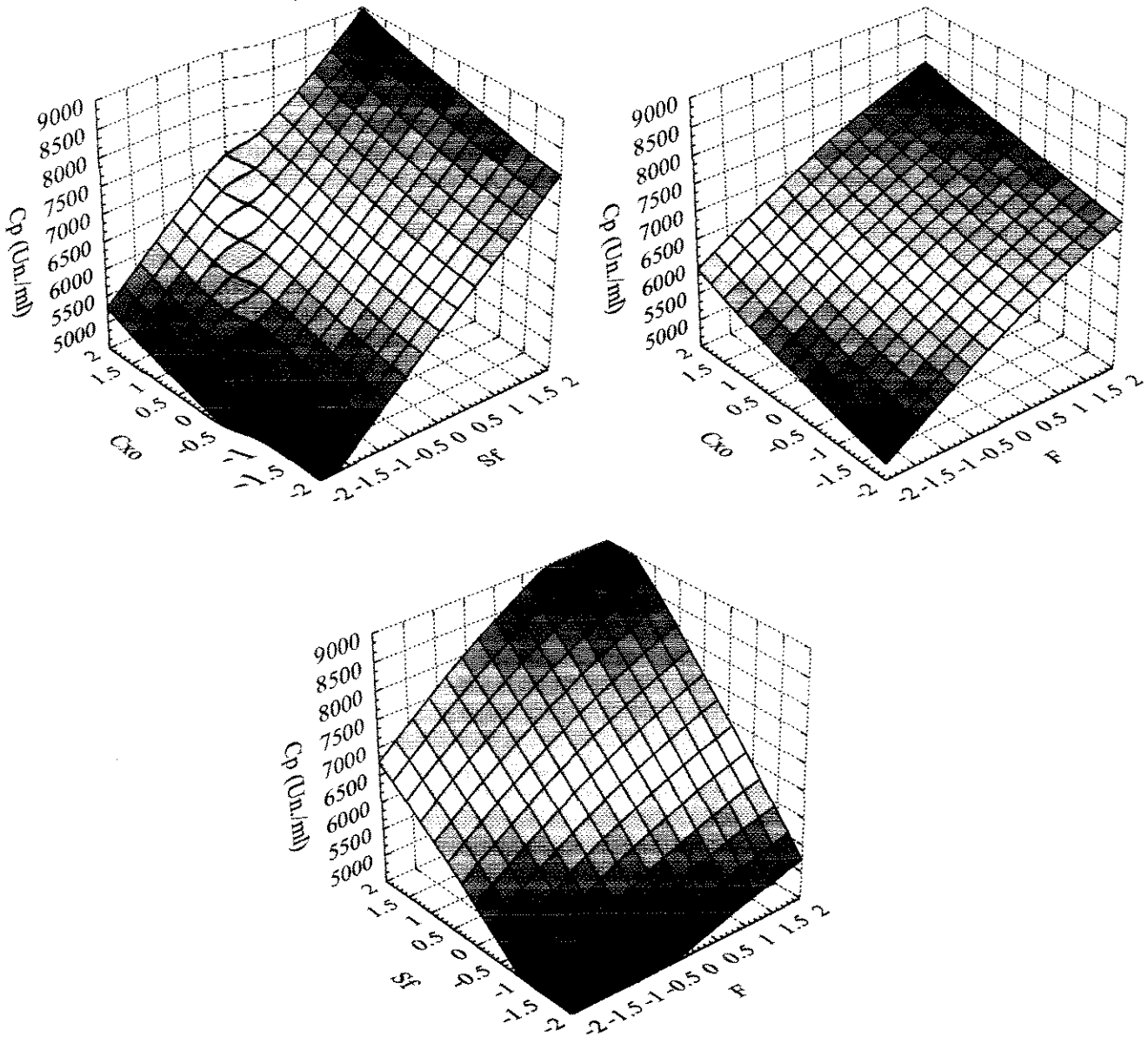


Figura 4.1 - Superfície da variável C_p em função de F , S_f e C_{x_0} para o modelo de 2ª ordem.

4.2 Síntese do Índice de Performance da Produtividade através de Funções de Penalização

Como visto no item anterior, a maximização da produção C_p em $t = 120$ h em função das três variáveis em estudo F , S_F e C_{x_0} em $t = 0$ h, não foi possível pois a superfície de resposta se mostrou monotonicamente crescente. Logo, existe a necessidade da consideração de algumas restrições de modo a se realizar a situação ótima.

O problema, então, se transfere para a formulação de uma função objetivo que considere algumas restrições de caráter físico-bioquímico. Esta dificuldade foi então solucionada baseando-se no trabalho de LUUS (1993), que utilizou as denominadas funções de penalização para considerar algumas restrições na otimização da estratégia de alimentação do processo de produção de penicilina, ressaltando-se que o modelo utilizado pelo referido autor não considerou a concentração de oxigênio dissolvido. Além disso, a metodologia de otimização não foi a mesma.

Segundo LUUS (1993), no projeto e operação de fermentadores operados em batelada alimentada é importante determinar a estratégia de alimentação ótima para se obter o máximo rendimento. Desde que também existem restrições presentes, esta determinação pode ser bastante difícil se métodos baseados no princípio máximo de Pontryagin forem utilizados. Logo é de grande aplicação o uso de funções de penalização na resolução desta classe de problemas.

Algumas variedades de métodos baseados nestas funções tem sido propostos, mas a essência de todos os métodos é transformar um problema de programação não-linear com restrições num problema sem restrições ou numa sequência destes. A medida que a otimização é realizada a função de penalização é forçada a ser satisfeita e, dessa forma, torna-se negligenciável (HIMMELBLAU, 1972).

A vantagem de minimizar problemas sem restrições em relação à problemas com restrições é que os algoritmos de solução são muito mais simples (EDGAR & HIMMELBLAU, 1989).

Métodos baseados neste procedimento fazem na sua maioria uma relação constante entre a satisfação das restrições e a minimização da função, tomando pesos apropriados entre estas.

Estes métodos são divididos em (HIMMELBLAU, 1972):

(a) *Métodos paramétricos*: são caracterizados por um ou mais parâmetros que ponderam as funções de penalização formada pelas restrições. Podem ser classificados ainda:

(a.1) *Métodos do ponto interior*: o objetivo é manter fora do intervalo de contorno da região factível adicionando estas funções;

(a.2) *Métodos do ponto exterior*: geram uma sequência não factível de pontos que no limite podem fornecer uma solução factível;

(a.3) *Métodos mistos*: algumas restrições são satisfeitas na minimização e outras não, mas todas as restrições são satisfeitas dentro de uma dada tolerância quando a solução é alcançada;

(b) *Métodos não-paramétricos*: tratam a função objetivo como uma restrição adicional artificial cuja solução é sucessivamente tentada no desenvolver da minimização.

O modelo considerado foi aquele proposto através das equações (3.8) à (3.20) para o processo de produção de penicilina na fase de produção do antibiótico, além das equações (3.21) à (3.27) para consideração dos níveis de oxigênio dissolvido no meio fermentativo.

As restrições impostas pelas características física-bioquímicas do sistema em estudo são:

$$\begin{aligned}
 0 < C_x &\leq 30 \quad (\text{g/l}) \\
 0 < C_s &\leq 25 \quad (\text{g/l}) \\
 0,45 < C_{O_2} &\leq 1,0 \quad (\text{relativo à saturação}) \\
 0 < V &\leq 20 \quad (\text{l})
 \end{aligned} \tag{4.1}$$

As justificativas dessas restrições são:

- C_x : valores acima de 30 g/l promovem uma viscosidade muito acentuada, comprometendo o sistema de transferência de massa;

- C_s : valores acima de 25 g/l promovem uma diminuição acentuada no metabolismo de produção em detrimento ao de crescimento, além de elevarem a demanda de oxigênio muito além daquela quantidade de oxigênio suprida pelo sistema de agitação e aeração;

- C_{O_2} : valores abaixo de 30% em relação à saturação provocam prejuízos irreversíveis à produção, logo é dada uma certa margem de segurança;
- V : o sistema fermentativo possui uma capacidade máxima útil de 20 litros.

Logo, uma vez fixadas as equações de modelo e restrições, a equação que fornece o índice de performance a ser otimizado é dado por:

$$I = Cp(t_f) \cdot V(t_f) \quad (4.2)$$

Esta função objetivo deve então ser modificada, de tal forma a considerar as restrições do sistema dadas na forma de funções de penalização. Dessa forma, tem-se:

$$J = Cp(t_f) \cdot V(t_f) - \left(K_{P1} \cdot \sum_{k=1}^{ka} P_{1,k} + K_{P2} \cdot \sum_{k=1}^{ka} P_{2,k} + K_{P3} \cdot \sum_{k=1}^{ka} P_{3,k} + K_{P4} \cdot \sum_{k=1}^{ka} P_{4,k} \right) \quad (4.3)$$

Sendo as funções de penalização definidas por:

$$P_{1,k} = \begin{cases} 0 & \text{se } Cx \leq 30 \\ Cx(t_k) - 30 & \text{se } Cx > 30 \end{cases} \quad \text{g/l}$$

$$P_{2,k} = \begin{cases} 0 & \text{se } Cs \leq 25 \\ Cs(t_k) - 25 & \text{se } Cs > 25 \end{cases} \quad \text{g/l}$$

$$P_{3,k} = \begin{cases} 0 & \text{se } C_{O_2} \geq 0,45 \\ 0,45 - C_{O_2}(t_k) & \text{se } C_{O_2} < 0,45 \end{cases}$$

$$P_{4,k} = \begin{cases} 0 & \text{se } V \leq 20 \\ V - 20 & \text{se } V > 20 \end{cases} \quad \text{l}$$

E os ganhos destas dados por:

$$\begin{aligned}K_{P1} &= 5l \\K_{P2} &= 5l \\K_{P3} &= 50g \\K_{P4} &= 5g/l\end{aligned}\tag{4.5}$$

de modo a todas as restrições serem satisfeitas.

Deve-se ressaltar que a função objetivo inicial é calculada apenas no final do processo, enquanto as funções de penalização são calculadas (e somadas) a cada intervalo de amostragem.

4.3 Análise do Desempenho de Diferentes Estratégias de Alimentação com Restrições Operacionais

Antes de iniciar-se a busca da melhor estratégia de alimentação para o processo, deve-se encontrar os valores de concentrações celular inicial e de substrato na vazão de alimentação, de tal forma a maximizar o índice de performance modificado.

Estimou-se essas condições, considerando-se um algoritmo de otimização baseado no Método Simplex Modificado ou Poliedros Flexíveis (HIMMELBLAU, 1972), cujas variáveis a serem determinadas foram, além das duas citadas anteriormente, a vazão de alimentação. A idéia aqui é obter essas três condições otimizadas, isto é, com vazão de alimentação constante. Logo, na sequência do estudo serão mantidas as duas primeiras condições, variando-se apenas a estratégia de alimentação, verificando-se, dessa forma, o seu efeito no índice de performance.

O fluxograma do algoritmo de otimização utilizado na determinação das condições ótimas em relação à função objetivo estabelecida, encontra-se descrito na figura 4.2. Convém verificar nesta figura a separação entre o método de otimização propriamente dito, e o método de resolução do modelo do processo, necessário ao cálculo do índice de performance em função das variáveis envolvidas na otimização, sendo o segundo uma subrotina do primeiro.

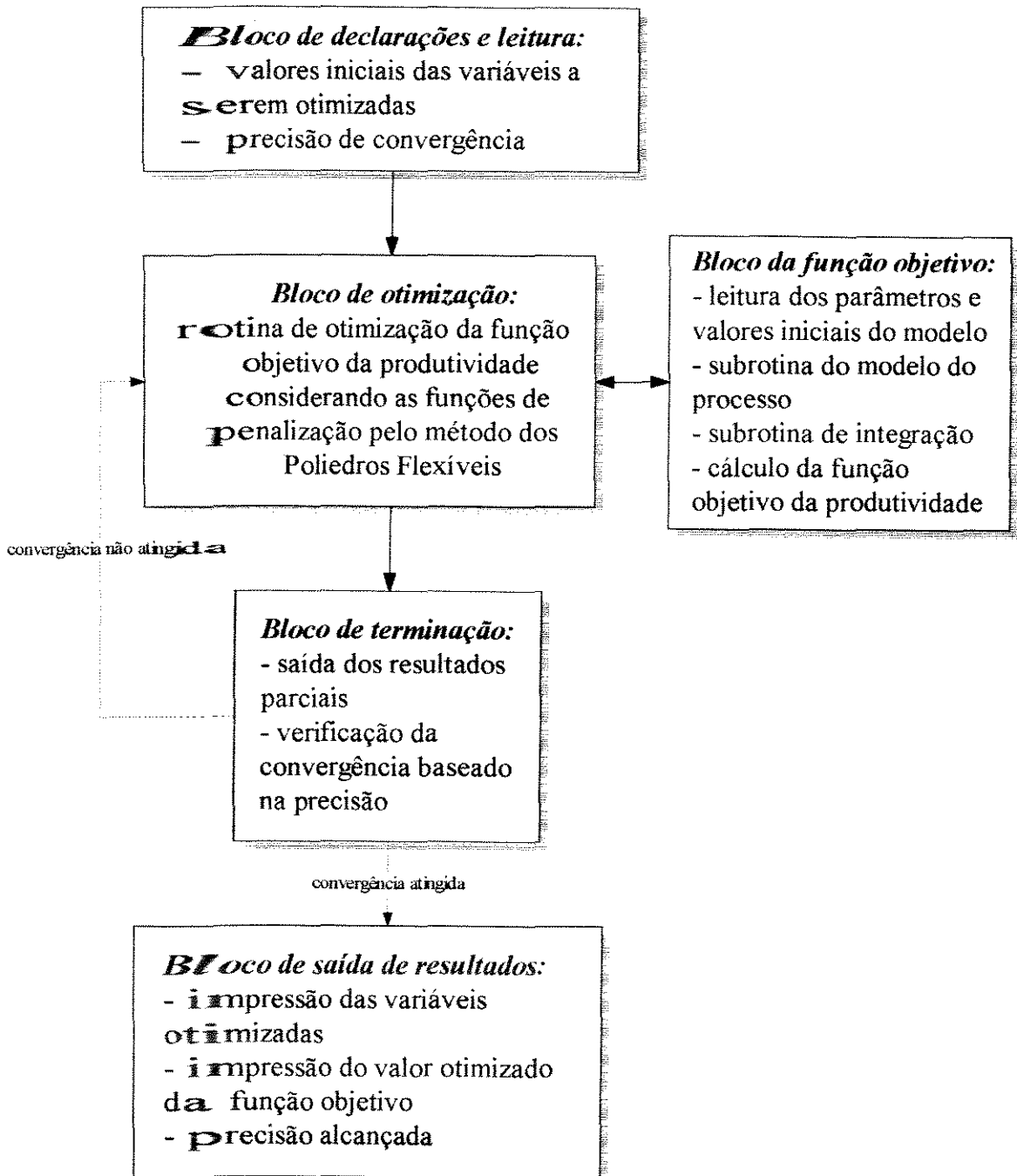


Figura 4.2 - Fluxograma do procedimento de otimização do processo de produção de penicilina pelo método dos Poliedros Flexíveis.

4.3.1 Otimização das Condições Operacionais com Vazão Constante

Dessa forma, com o resultado para a denominada condição C0, obteve-se os valores de concentrações celular inicial e de substrato na vazão de alimentação, bem como o valor da vazão de alimentação constante, de tal forma a maximizar a produtividade do sistema. Esses valores conseguidos bem como as condições utilizadas são descritas a seguir:

Condição C0: vazão constante

- agitação = 480 rpm
- aeração = 6,0 l/min
- amostragem processo = 6 h
- valores otimizados:
 - $C_{x_0} = 8,1 \text{ g/l}$
 - $S_F = 321,3 \text{ g/l}$
 - $F = 0,0702 \text{ l/h}$
- índice de performance = 115,6 g

Ressalta-se que a escolha dos valores de agitação e aeração foi baseada no fato que na sequência do trabalho será realizado o controle da concentração de oxigênio dissolvido (variável esta diretamente relacionada com as duas anteriormente citadas). Logo seus níveis devem ser tais que minimizem suas influências (através da restrição da concentração de oxigênio dissolvido como função de penalização), sem ultrapassar, entretanto, certos limites justificados no capítulo 3. Os valores das outras variáveis envolvidas e não citadas são aqueles contidos no quadro (3.3).

Portanto, fixou-se os valores de concentrações celular inicial e de substrato na vazão de alimentação, estudando-se diferentes estratégias de alimentação com relação ao índice de performance e as restrições do sistema.

4.3.2 Otimização da Vazão de Alimentação

Nesta etapa deve-se estabelecer uma forma de adicionar substrato ao sistema, de tal modo a influir positivamente na produtividade.

Para solucionar este problema, dividiu-se o processo fermentativo em intervalos de mesma duração (conceito análogo à amostra do processo). Logo, determina-se uma estratégia de alimentação constante por partes com o intuito de maximizar o índice de performance.

Segundo EDGAR & HIMMELBLAU (1989) existem duas formas de se estimar uma estratégia de alimentação (F), considerada constante por partes ou intervalos:

- discretização da função de controle F: uma vez que o processo está dividido em etapas, tem-se um valor de F constante para cada intervalo. Logo, através do uso de um algoritmo de otimização, determina-se o melhor conjunto de valores de F, assumindo como função objetivo o índice de performance do processo;

- parametrização da função de controle F: neste caso, estima-se a variável F como uma função do tempo, podendo esta função assumir qualquer expressão matemática, como, por exemplo, uma equação polinomial:

$$F = a_0 + a_1.t + a_2.t^2 + a_3.t^3 \quad (4.6)$$

Ressalta-se que, da mesma forma anterior, o processo foi dividido em etapas, isto é, a função F será constante por partes, sendo neste caso a variação entre intervalos ditada por uma expressão matemática. Logo, através de um algoritmo de otimização, determina-se o melhor conjunto dos coeficientes da função de F (como os coeficientes do polinômio, por exemplo), de tal forma a maximizar o índice de performance.

Analisando-se os dois métodos, tem-se que a vantagem do primeiro método consiste da flexibilidade da estratégia de controle resultante, uma vez que cada intervalo independe do outro, o que não ocorre no segundo método. Entretanto, o tempo de cálculo necessário à otimização de um processo possuindo muitos intervalos favorece a utilização do segundo, por possuir este um número fixo de parâmetros a serem ajustados pelo algoritmo de otimização.

Baseado nisso, a metodologia executada neste estudo consistiu de ambas as técnicas, assumindo-se na segunda, como função F , uma equação polinomial, sendo testado polinômios de primeiro, segundo e terceiro graus.

O algoritmo de otimização utilizado foi aquele baseado no método direto Simplex Modificado ou Poliedros Flexíveis (HIMMELBLAU, 1972) já citado. As variáveis determinadas neste ponto são os diferentes valores de vazão de alimentação e os coeficientes do polinômio, para o primeiro e segundo casos, respectivamente.

A descrição de cada condição bem como os seus respectivos resultados são mostrados na sequência.

4.3.2.1 Vazão de Alimentação como Função Polinomial

Foram realizados as condições C1, C2 e C3 para o caso dos polinômios de primeiro, segundo e terceiro graus, respectivamente. O resultados obtidos dos coeficientes e índices de performance, bem como as variáveis fixadas, são descritos a seguir, sendo os valores para as outras variáveis envolvidas e não citadas, àqueles contidos no quadro (3.3).

Condição C1: polinômio de 1º grau

- agitação = 480 rpm
- aeração = 6,0 l/min
- amostragem processo e vazão = 6 h
- $C_{x_0} = 8,1$ g/l
- $S_F = 321,3$ g/l
- valores otimizados: (F - l/h ; t - h)
$$F = 0,9254 \cdot 10^{-1} - 0,4840 \cdot 10^{-3} \cdot t$$
- índice de performance = 123,7 g

Condição C2: polinômio de 2º grau

- agitação = 480 rpm
 - aeração = 6,0 l/min
 - amostragem processo e vazão = 6 h
 - $C_{x_0} = 8,1$ g/l
 - $S_F = 321,3$ g/l
 - valores otimizados: (F - l/h ; t - h)
- $$F = 0,8339 \cdot 10^{-1} - 0,1369 \cdot 10^{-3} \cdot t - 0,2279 \cdot 10^{-5} \cdot t^2$$
- índice de performance = 123,0 g

Condição C3: polinômio de 3º grau

- agitação = 480 rpm
 - aeração = 6,0 l/min
 - amostragem processo e vazão = 6 h
 - $C_{x_0} = 8,1$ g/l
 - $S_F = 321,3$ g/l
 - valores otimizados: (F - l/h ; t - h)
- $$F = 0,9427 \cdot 10^{-1} - 0,5726 \cdot 10^{-3} \cdot t - 0,6520 \cdot 10^{-6} \cdot t^2 + 0,5449 \cdot 10^{-8} \cdot t^3$$
- índice de performance = 123,9 g

Na figura 4.3 estão os perfis da vazão de alimentação e concentração de produto para as três condições polinomiais, além da condição de vazão constante para comparação.

Pode-se observar através das comparações entre os índices de performances e as curvas de concentração de produto, a significativa melhora alcançada com a estratégia de alimentação polinomial em relação àquela com vazão constante. Entretanto, os três modos polinomiais não diferem muito entre si em termos de produtividade, sendo análoga a maneira de adicionar substrato.

Portanto, pode-se concluir que, embora com a possibilidade de haver uma estratégia de alimentação bastante flexível (principalmente com o polinômio de terceiro grau), de uma forma

geral, houve uma **tendência** a um modo aproximadamente linearmente decrescente de adicionar o substrato.

Este **comportamento** é justificado na medida em que existe no início uma grande necessidade de **substrato** imprescindível ao crescimento celular, sendo este último o responsável pela produtividade **do** processo. Este crescimento deve ser contido na sequência da operação, de modo a não haver **dificuldades** quanto à transferência de calor e massa provocada pela alta viscosidade do **meio** (restrição de concentração celular), e pelo excessivo consumo de oxigênio (restrição de **oxigênio** dissolvido). Além disso, as restrições de acúmulo de substrato e volume final também **deveriam** ser respeitadas.

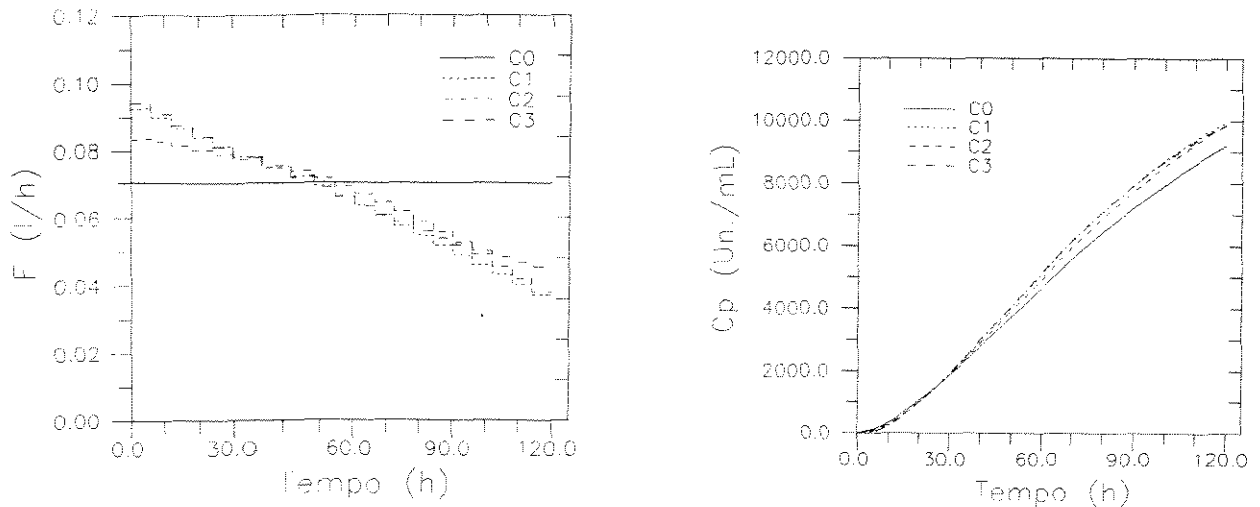


Figura 4.3 - Perfis da vazão de alimentação e concentração de produto para as condições C0, C1, C2 e C3.

4.3.2.2 Vazão de Alimentação Independente por Intervalo

Foram realizadas as condições C4 e C5 para o caso de vazão independente por partes com intervalos de 12 e 6 horas, respectivamente. Os resultados obtidos das vazões e índices de performances, bem como as variáveis fixadas, são descritos a seguir, sendo os valores das variáveis envolvidas e não citadas, àqueles contidos no quadro (3.3).

Na figura 4.4 estão os perfis da vazão de alimentação e concentração de produto para as duas condições, além da condição de vazão constante para comparação.

Pode-se observar através das comparações entre os índices de performances e as curvas de concentração de produto, a significativa melhora alcançada com a estratégia de alimentação com valores independentes em relação não somente à condição de vazão constante, mas também em relação às condições polinômiais.

Condição C4: vazão constante por partes - amostra de 12 horas

- agitação = 480 rpm
- aeração = 6,0 l/min
- amostragem processo = 6 h
- amostragem vazão = 12 h
- $C_{x_0} = 8,1$ g/l
- $S_F = 321,3$ g/l
- valores otimizados: (F - l/h)

$F_1 = 0,0842$	$F_6 = 0,0635$
$F_2 = 0,0920$	$F_7 = 0,0677$
$F_3 = 0,0954$	$F_8 = 0,0672$
$F_4 = 0,0659$	$F_9 = 0,0581$
$F_5 = 0,0632$	$F_{10} = 0,00950$
- índice de performance = 129,2 g

Condição C5: vazão constante por partes - amostra de 6 horas

- agitação = 480 rpm
- aeração = 6,0 l/min
- amostragem processo = 6 h
- amostragem vazão = 6 h
- $C_{x_0} = 8,1$ g/l

$$- S_F = 321,3 \text{ g/l}$$

- valores otimizados: (F - l/h)

$F_1 = 0,102$	$F_{11} = 0,0647$
$F_2 = 0,105$	$F_{12} = 0,0557$
$F_3 = 0,0866$	$F_{13} = 0,0725$
$F_4 = 0,0961$	$F_{14} = 0,0626$
$F_5 = 0,100$	$F_{15} = 0,0774$
$F_6 = 0,0761$	$F_{16} = 0,0529$
$F_7 = 0,0716$	$F_{17} = 0,0386$
$F_8 = 0,0588$	$F_{18} = 0,0426$
$F_9 = 0,0544$	$F_{19} = 0,0411$
$F_{10} = 0,0687$	$F_{20} = 0,00550$

$$- \text{índice de performance} = 129,6\text{g}$$

Da mesma forma ao verificado no caso das condições polinomiais, os resultados obtidos para valores independentes de vazão, com intervalos de 12 e 6 horas, não diferem muito entre si em termos de produtividade, sendo também aqui, análoga a maneira de adicionar substrato.

Portanto, pode-se concluir que, de uma forma genérica, a maneira de adicionar substrato de tal forma a maximizar o índice de performance, consistiu de um início bastante acentuado, promovendo assim um crescimento celular inicial significativo para obter massa celular responsável pela produção, sem comprometer, entretanto, os níveis de oxigênio dissolvido. Na sequência houve uma diminuição desta adição para não haver o comprometimento das transferências de calor e massa promovido pela alta viscosidade devido à elevada concentração celular.

Estas duas formas de adição de substrato são as mais eficientes das condições testadas, pois possibilitam uma maior flexibilidade na forma de contornar o problema das restrições do processo.

Na figura 4.5 estão os perfis das quatro variáveis envolvidas nas restrições consideradas na busca da otimização do índice de performance.

A observação das figuras 4.3, 4.4 e 4.5 permite concluir que a estratégia de alimentação mais indicada a ser implementada é àquela dada pela condição C5, por fornecer a maior

produtividade e que se mostrou flexível o bastante para promover um maior crescimento num menor intervalo de tempo, mantendo também as variáveis envolvidas nas restrições o mais próximo dos seus valores limites por um maior período.

Todavia, deve-se destacar que todas as restrições foram respeitadas em todas as condições, o que ratifica a eficiência da metodologia de incorporação de funções de penalização ao cálculo da produtividade do processo, como forma de considerar as limitações física-bioquímicas do sistema.

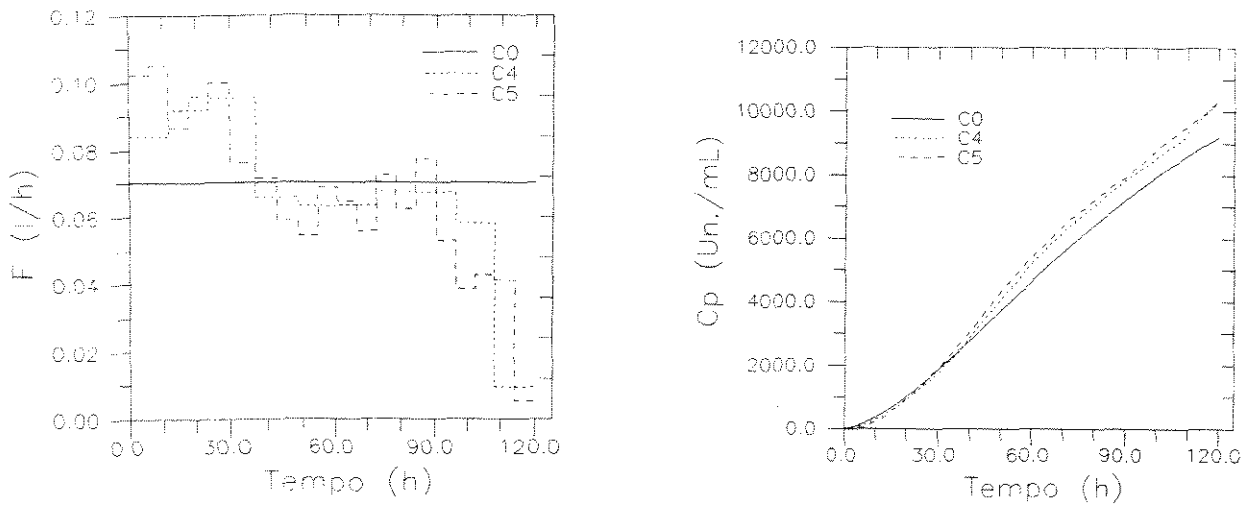


Figura 4.4 - Perfis da vazão de alimentação e concentração de produto para as condições C0, C4 e C5.

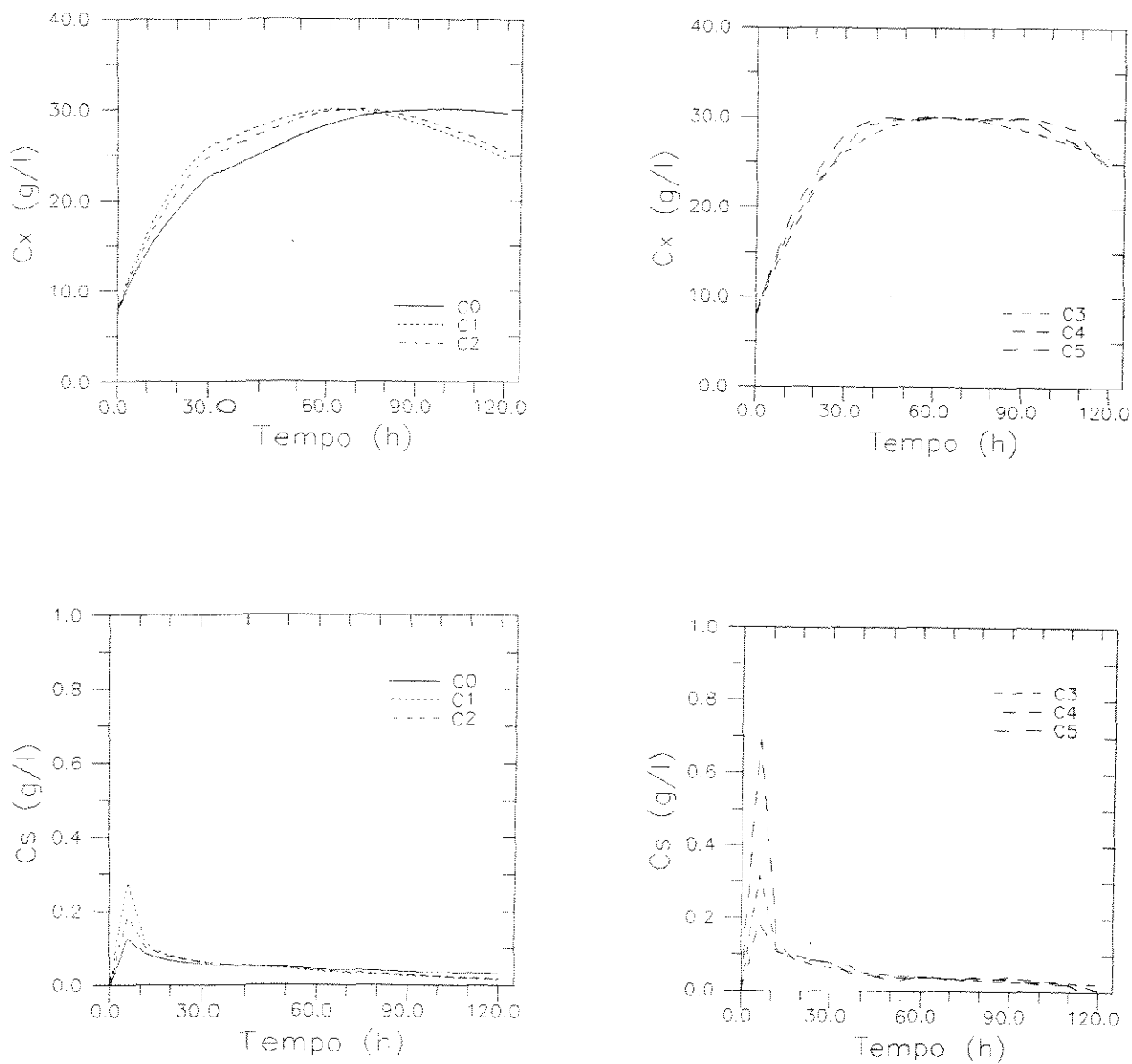


Figura 4.5 - Perfis das quatro restrições consideradas na otimização para as cinco condições de alimentação. (Continua)

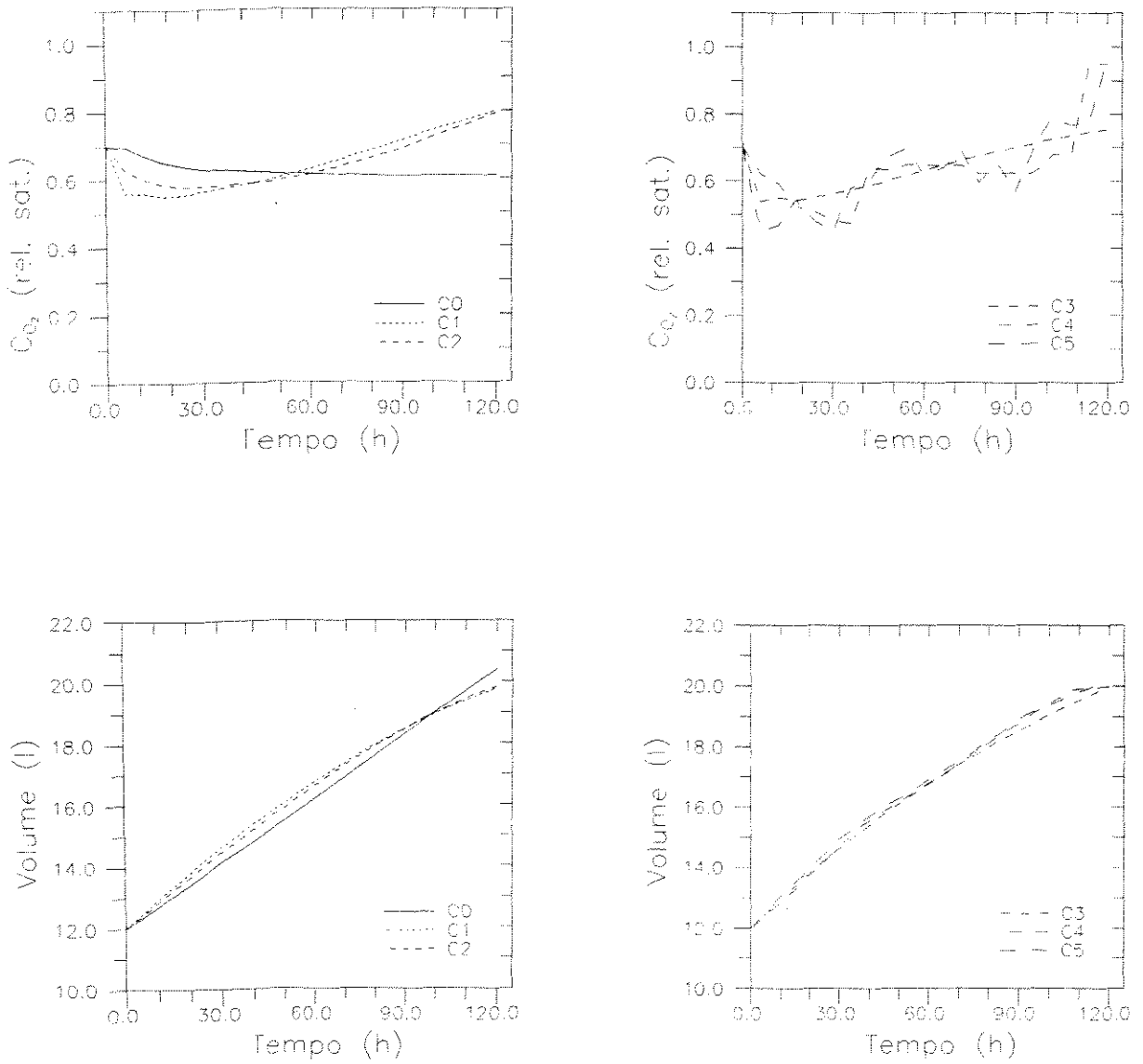


Figura 4.5 - Perfis das quatro restrições consideradas na otimização para as cinco condições de alimentação. (Continuação)

4.4 Conclusões

Através da análise deste capítulo, pode ser concluído o seguinte:

- existe a necessidade de incorporar restrições de natureza física-bioquímica quando da realização da otimização do processo na fase de produção em relação a produtividade, pois dessa forma, consegue-se valores consistentes com a operação real do sistema;

- a incorporação de funções de penalização à produtividade, como forma de considerar as restrições do processo em procedimentos de otimização, se mostrou bastante interessante, pois transforma um problema de otimização com restrições, de difícil resolução principalmente quando o sistema em estudo é dinâmico, em um problema de otimização sem restrições, cujo procedimento de busca de ponto ótimo (máximo ou mínimo) é mais simplificado;

- a estratégia de alimentação que se mostrou mais eficiente em termos do índice de performance foi a condição dita C5, por possuir uma estrutura flexível o bastante para promover um crescimento celular rápido e significativo, mantendo as variáveis envolvidas nas restrições por mais tempo próximas aos limites.

Desta forma, conseguiu-se os valores de concentração celular inicial e de substrato na vazão de alimentação, bem como a estratégia de adição de nutrientes suplementares, de tal forma a operar o sistema com alto desempenho.

CAPITULO 5

CONTROLE CONVENCIONAL DO PROCESSO DE PRODUÇÃO DE PENICILINA

Neste capítulo realizou-se uma discussão acerca de conceitos gerais sobre controle de bioprocessos, dando-se ênfase à síntese do sistema de controle do processo de produção de penicilina. Na sequência, foi realizado o estudo de implementação de controle discreto no oxigênio dissolvido, com uma configuração "feedback" e lei de controle proporcional-integral-derivativo, utilizando-se das metodologias de Ziegler-Nichols e minimização dos desvios absolutos em relação ao "set-point" pela técnica dos Poliedros Flexíveis, na determinação dos parâmetros do controlador. Além disso, foi analisado os efeitos do intervalo de amostragem do controlador em relação a variável medida, e da introdução de um atraso na leitura desta mesma variável.

5.1 Definição da Configuração de Controle

O sistema de interesse neste trabalho consistiu, como já foi descrito no capítulo 3, de um fermentador operado na forma descontínua na fase de crescimento, e na forma semi-contínua na fase de produção do antibiótico.

Nesta etapa de estudo, deve-se definir alguns tópicos baseado na análise do sistema, de modo a viabilizar a implementação de configurações de controle.

(a) Objetivos de controle

- manutenção do nível de oxigênio dissolvido (com base no valor de sua concentração no meio em relação ao valor da saturação) acima de um certo limite, abaixo do qual todo o processo é comprometido, inclusive se o processo restabelecer valores posteriores aceitáveis, isto é, o efeito de um valor inferior é irreversível;

- manutenção do valor da temperatura do sistema em um determinado valor, de tal forma a operação ocorrer de modo eficiente para as necessidades metabólicas do microrganismo responsável pelo processo.

(b) Variáveis de saída (medidas e controladas)

Considerando os objetivos de controle citados anteriormente, tem-se como variáveis medidas e controladas:

- malha de oxigênio dissolvido: concentração relativa de oxigênio dissolvido;
- malha de temperatura: temperatura do sistema fermentativo.

(c) Variáveis de entrada (manipuladas)

Com base nos resultados obtidos no capítulo 4 e no bom senso de viabilidade operacional, tem-se a escolha das seguintes variáveis manipuladas:

- malha de oxigênio dissolvido: velocidade de rotação do sistema de agitação;
- malha de temperatura: vazão do fluido refrigerante.

(d) Perturbações impostas ao sistema

Devido as características dinâmicas inerentes aos processos descontínuos e semi-contínuos, as perturbações poderão ser introduzidas ou através das condições iniciais do sistema, ou pela variação de alguma condição durante o transcorrer da operação.

Ressalta-se que a discussão realizada nestes quatro itens é válida tanto para a fase de crescimento quanto para a de produção.

Na figura 5.1 tem-se uma representação esquemática do fermentador anteriormente caracterizado para assumir as configurações de controle.

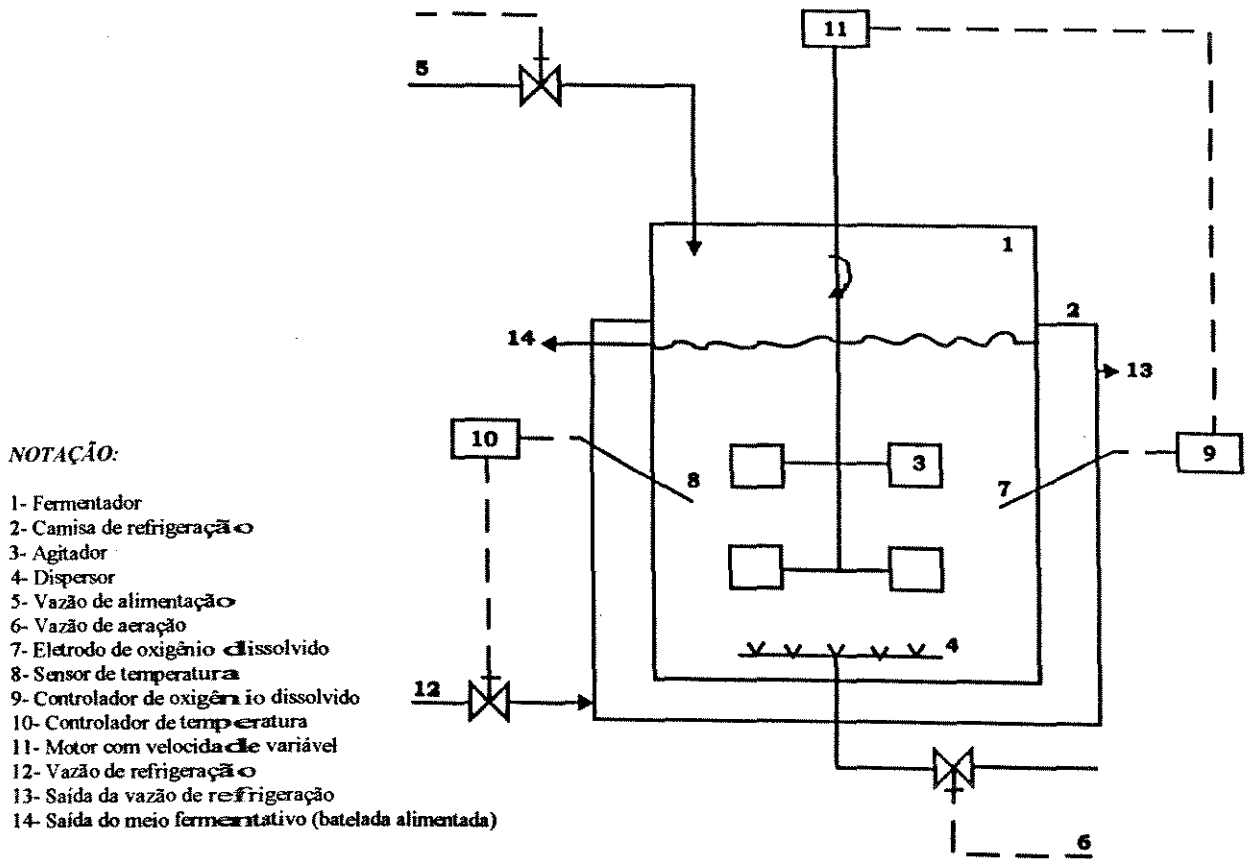


Figura 5.1 - Esquema do fermentador utilizado nas fases de crescimento e produção com implementação de controle.

5.2 Configuração Convencional “Feedback”

5.2.1 Introdução

Neste item serão ressaltados as características da estrutura de controle denominada por realimentação ou “feedback”.

Na figura 5.2 tem-se um diagrama esquemático de uma configuração de controle do tipo “feedback”.

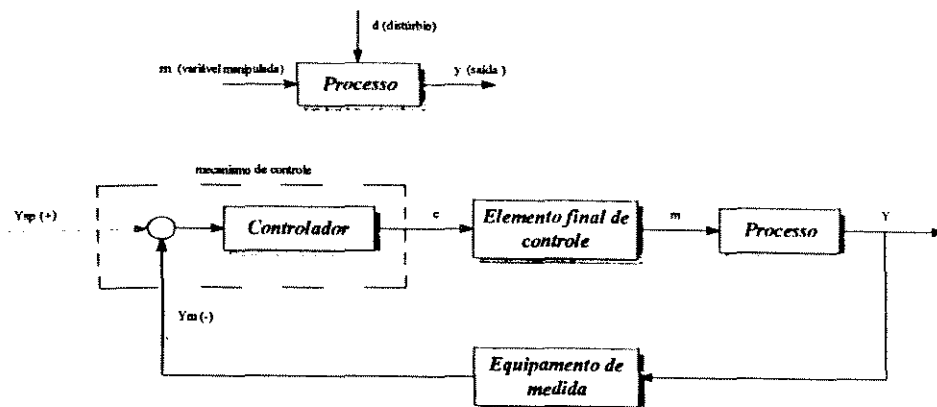


Figura 5.2 - Esquema da configuração de controle “feedback” (STEPHANOPULOS, 1984).

Observando-se esta figura, nota-se a presença de uma saída y , um distúrbio d , e uma variável manipulada m , ressaltando-se que o sistema em questão é do tipo SISO. O distúrbio d muda de uma maneira imprevisível e o objetivo do controle é manter o valor da saída y dentro de níveis desejados. A ação de controle “feedback” consiste do seguinte procedimento:

- medir o valor da saída (y_m) utilizando um equipamento apropriado;
- comparar este valor (y_m) com o valor desejado (y_{sp}), calculando o desvio ($\varepsilon = y_{sp} - y$);
- este desvio (ε) é fornecido ao controlador que muda o valor da variável manipulada (m) de modo a reduzir a magnitude desse desvio. Usualmente, o controlador não atua diretamente na variável manipulada, mas sim através de outro equipamento denominado elemento final de controle.

Os vários tipos de controladores “feedback” diferem no modo de relacionar $\varepsilon(t)$ à $C(t)$, que é o sinal produzido pelo controlador. Os três tipos básicos de controladores “feedback” para sistemas discretos, proporcional-integral-derivativo, na forma velocidade, é dado pela seguinte relação:

$$C(t) = C(t - T_a) + K_c \left[\left(1 + \frac{T_a}{\tau_i} + \frac{\tau_d}{T_a} \right) \cdot \varepsilon(t) - \left(1 + \frac{2 \cdot \tau_d}{T_a} \right) \cdot \varepsilon(t - T_a) + \left(\frac{\tau_d}{T_a} \right) \cdot \varepsilon(t - 2 \cdot T_a) \right] \quad (5.1)$$

sendo T_a o intervalo de tempo de amostragem do sinal medido; K_c , τ_i , τ_d os parâmetros das ações de controle proporcional-integral-derivativo, respectivamente; ε a diferença em relação ao “set-point” no instante considerado.

Uma discussão acerca de vários tópicos relevantes a esta configuração, a saber: características dos efeitos de cada ação, tipo de processos onde cada uma é aplicada, efeito da amostragem, e variação deste tipo de equação (forma velocidade), é realizada de uma maneira sistemática em STEPHANOPOULOS (1984), LUYBEN (1990) e SEBORG et al. (1989).

Definido o tipo de controlador, deve-se fazer o ajuste dos parâmetros deste. Existem dois tipos de técnicas mais difundidas em literatura para a execução deste objetivo:

(a) Métodos empíricos

(a.1) Método baseado na curva de resposta do sistema em malha aberta, desenvolvido por COHEN & COON (1953)

(a.2) Método baseado na análise da resposta do sistema em malha fechada por técnicas frequenciais, desenvolvido por ZIEGLER & NICHOLS (1942)

(b) Métodos baseados em critérios de performance

(b.1) Tipo discretos simples

- “off-set” zero em regime permanente
- $\frac{1}{4}$ de razão de declínio em regime transiente

(b.2) Tipo discretos tempo integral

- somatória mínima dos erros absolutos
- somatória mínima dos desvios ao quadrado

Uma descrição bastante clara e completa acerca desses e outros métodos de calibração encontra-se em STEPHANOPOULOS (1984), LUYBEN (1990), e SEBORG et al. (1989).

Ressalta-se que o conjunto de parâmetros do controlador é dependente do critério de ajuste escolhido, tipo e magnitude das perturbações impostas, período de amostragem, e presença de tempo morto.

Este tratamento é realizado para sistemas SISO, pois os sistemas MIMO apresentam complicações adicionais.

5.2.2 Implementação da Malha de Controle no Oxigênio Dissolvido

5.2.2.1 Definições da Estrutura de Resolução, Valores Iniciais e Perturbações

A simulação do processo de produção de penicilina acrescido de controle no oxigênio dissolvido foi realizada conforme fluxograma mostrado na figura 5.3. Pode-se observar através desta, a sequência dos blocos de resolução, cujo bloco integrador contém as subrotinas de integração e do modelo do processo em malha aberta, sendo no bloco de amostragem realizado a retroalimentação para o bloco controlador, o qual contém a lei de controle em questão.

No bloco de leitura são definidos os parâmetros do modelo, contidos nos quadros (3.1) e (3.2), e os valores das variáveis de integração e operacionais, cujos valores são, com exceção daquelas explicitamente citados, os mesmos contidos no quadro (3.3). No bloco de saída ou impressão são registradas as variáveis de interesse a esta parte do estudo, quais sejam, concentração de oxigênio dissolvido (variável controlada) e velocidade de rotação do sistema de agitação (variável manipulada).

Algumas variáveis envolvidas nesta etapa da investigação merecem destaque:

- velocidade de rotação inicial = 480 rpm
- intervalo permitido da velocidade de rotação = 300-600 rpm

Esses valores são justificados com base na necessidade da homogeneização do meio em termos de transferência de calor e massa (nível mínimo), sem haver ruptura excessiva dos micélios do microrganismo produtor, o que ocasionaria uma diminuição na produção (nível máximo).

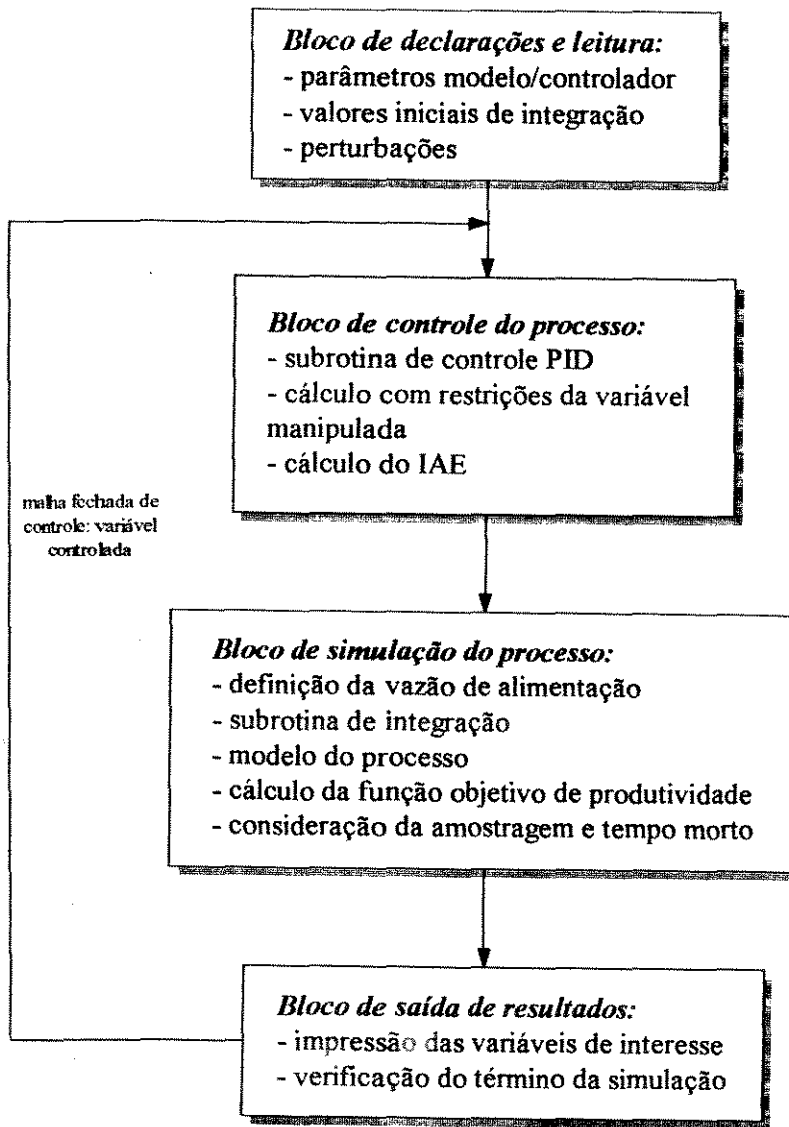


Figura 5.3 - Fluxograma da simulação do processo de produção de penicilina em malha fechada com implementação do algoritmo de controle PID.

- vazão de aeração = 6,0 l/min

Esse valor fornece, em termos de vvm, um valor inicial de 0,5 vvm, o que está dentro dos limites estabelecidos normalmente, conforme visto no capítulo 2. Além disso, preferiu-se esse

valor em detrimento a outro de maior magnitude (1 vvm, por exemplo) com o intuito de verificar a eficiência do sistema de controle, já que a aeração é também uma variável bastante influente.

- concentração celular inicial = 8,1 g/l
- concentração de substrato na vazão de alimentação = 321,3 g/l
- vazão de alimentação = perfil obtido para a condição C5 do capítulo 4

Esses valores são exatamente àqueles obtidos no estudo de otimização da fase de produção, realizado no capítulo 4, o que permite conseguir uma operação com máximo desempenho.

Com isso, faz-se a sequência de estudo pretendida, pois uma vez garantida a otimização do sistema, tem-se agora os esforços voltados para a sua estabilidade, procurando promover um nível de concentração de oxigênio dissolvido realmente acima do valor limite crítico.

Com relação ao valor limite crítico da concentração de oxigênio dissolvido, um ponto muito importante é a fixação do valor de “set-point”, pois essa condição deve conter uma margem de segurança razoável em relação ao mínimo tolerado pelo microrganismo (que é da ordem de 30% em relação à saturação, conforme mencionado no capítulo 2), pois sua violação compromete irreversivelmente a produção do antibiótico, mesmo sendo de duração muito curta. Portanto, tem-se o valor do “set-point” para a malha de controle do nível de oxigênio dissolvido.

- “set-point” da concentração de oxigênio dissolvido em relação à concentração de saturação do meio = 0,65

Dessa forma, estabelecido toda a problemática das condições do processo, tem-se a necessidade do ajuste dos parâmetros do controlador com ações proporcional-integral-derivativa.

5.2.2.2 Ajuste dos Parâmetros do Controlador PID pela Técnica de Ziegler-Nichols

A técnica de ajuste dos parâmetros do controlador PID (ganhos proporcional K_c , integral τ_i , e derivativo, τ_d) segundo a metodologia proposta por ZIEGLER & NICHOLS (1942) consiste basicamente nos seguintes pontos:

- manter o sistema no nível operacional desejado, isto é, nas condições de projeto;
- utilizando somente ação proporcional com a malha de controle implementada, introduzir mudanças no “set-point” variando o ganho proporcional até o sistema oscilar continuamente;
- nessas condições obtém-se o ganho crítico K_u e o período crítico de operação P_u , através dos quais calcula-se os ganhos do controlador, isto é, os valores dos seus parâmetros, segundo o quadro (5.1).

Quadro 5.1 - Valores dos parâmetros do controlador PID segundo método de Ziegler-Nichols.

Ações de controle	Parâmetros do controlador		
	K_c (Depende da malha)	τ_i (Tempo)	τ_d (Tempo)
P	$K_u/2$	-	-
PI	$K_u/2,2$	$P_u/1,2$	-
PID	$K_u/1,7$	$P_u/2$	$P_u/8$

Esses valores são obtidos através de estudos de projeto de sistemas “feedback” utilizando métodos de resposta frequencial, baseado sobretudo nos conceitos de margens de ganho e de fase, que de um modo geral são definidos como fatores de segurança assumidos de forma ao sistema apresentar uma resposta em malha fechada estável e com satisfatório desempenho. Uma elucidação muito clara desse assunto pode ser encontrado em STEPHANOPOULOS (1984), LUYBEN (1990) e SEBORG et al. (1989).

Dessa forma, realizou-se o ajuste dos parâmetros do controlador da malha de oxigênio dissolvido utilizando-se dessa técnica, cujos resultados são descritos a seguir.

O intervalo de amostragem do controlador foi de 0,1 horas, equivalendo a uma leitura da variável medida e controlada a cada 6 minutos.

Inicialmente, foi realizado a simulação do modelo do processo de produção de penicilina para a fase de produção, assumindo-se as condições já citadas neste capítulo, com o objetivo de analisar o comportamento do sistema antes da implementação da configuração de controle. Ressalta-se que esta análise constou da observação das duas variáveis envolvidas nesta etapa, isto é, a concentração de oxigênio dissolvido e a velocidade de agitação, que formam as variáveis controlada e manipulada, respectivamente. Os resultados obtidos para esta condição são mostrados na figura 5.4.

Analisando-se esta figura pode-se observar, além da manutenção do valor da velocidade de agitação, dado a não presença da malha de controle, a instabilidade nos níveis de oxigênio dissolvido com o decorrer do processo, principalmente nas primeiras 48 horas, cujo crescimento celular intenso promove uma alta demanda de oxigênio.

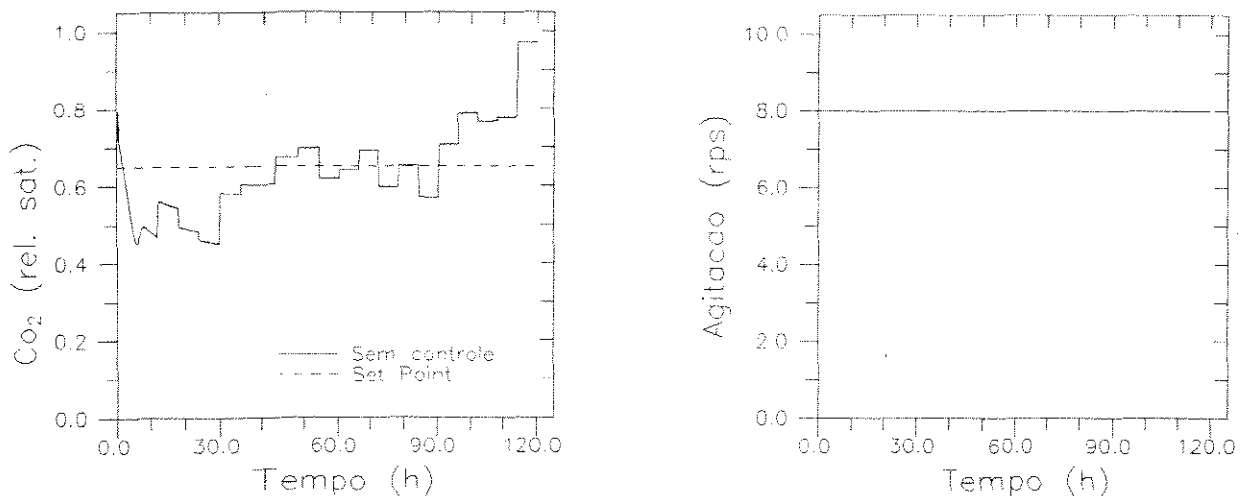


Figura 5.4 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação sem a implementação de malha de controle.

Logo, fez-se o procedimento de determinação de parâmetros do controlador segundo rotina apresentada por ZIEGLER & NICHOLS (1942). Os resultados obtidos com a variação do ganho proporcional não foram, conforme descreve o procedimento original, uma oscilação constante. Isso é devido a uma característica inerente do sistema operado em batelada alimentada,

que apresenta uma tendência a estabilização conforme o processo caminha para o seu término, pois as condições operacionais tornam-se mais suaves, e as não-linearidades do sistema não são tão sentidas.

A figura 5.5 mostra os perfis das variáveis envolvidas. Os resultados obtidos foram:

$$K_u = 13,0 \text{ rps}$$

$$P_u = 0,1 \text{ h.}$$

Dessa forma, calculou-se os parâmetros do controlador da malha de oxigênio dissolvido considerando-se as ações de controle P, PI e PID. Essas estimativas estão contidas no quadro (5.2), sendo realizadas conforme o quadro (5.1).

Os perfis das variáveis de interesse são mostrados nas figuras 5.6, 5.7 e 5.8 para as ações de controle P, PI e PID, respectivamente.

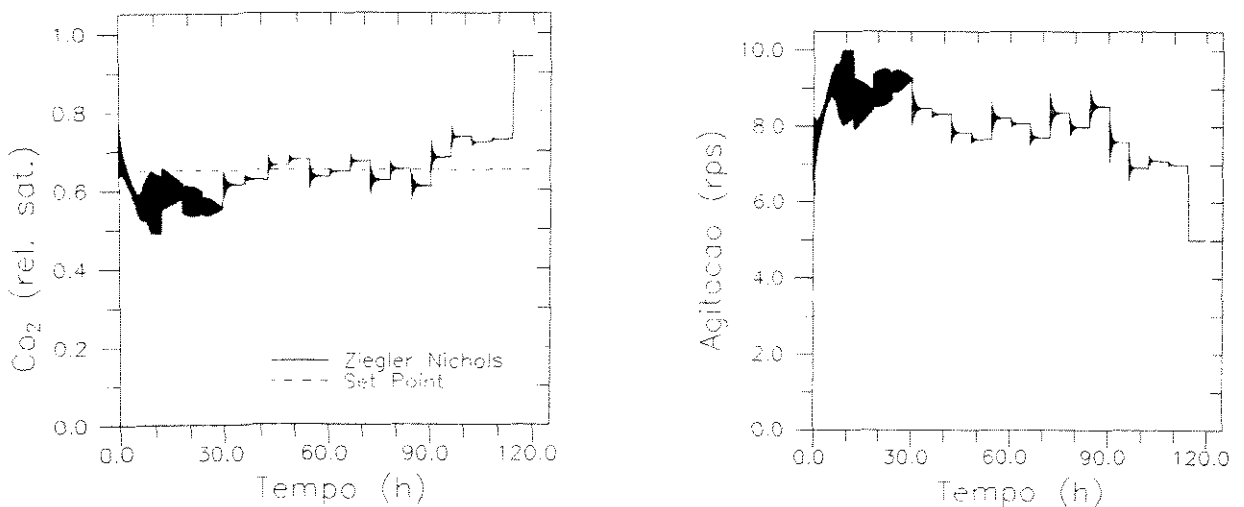


Figura 5.5 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação para o ajuste dos parâmetros do controlador.

Quadro 5.2 - Estimativa dos parâmetros dos controladores da malha de oxigênio dissolvido.

Ações de controle	Parâmetros do controlador		
	Kc (rps)	τ_i (h)	τ_d (h)
P	6,50	-	-
PI	5,90	0,0833	-
PID	7,80	0,0500	0,0125

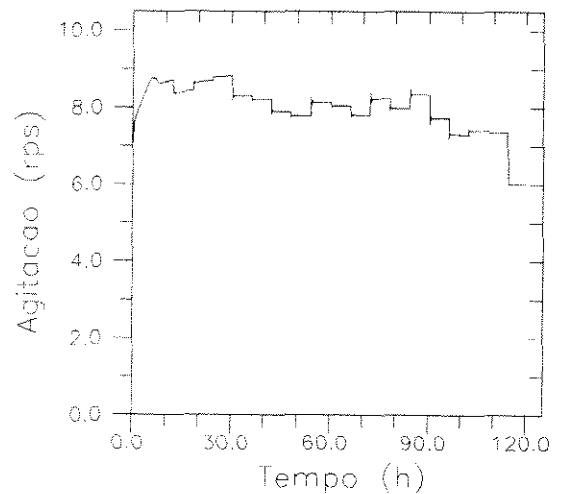
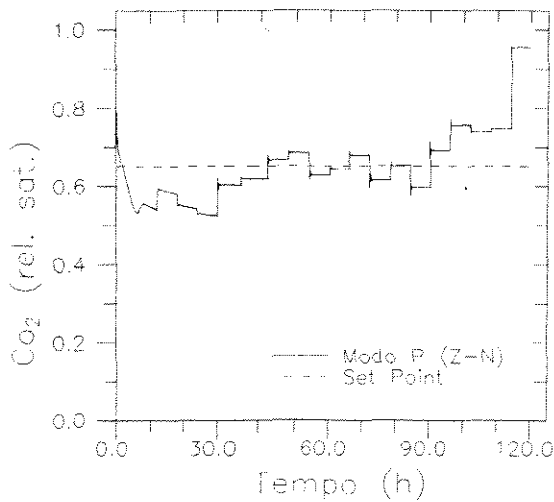


Figura 5.6 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação com o controlador com ação proporcional.

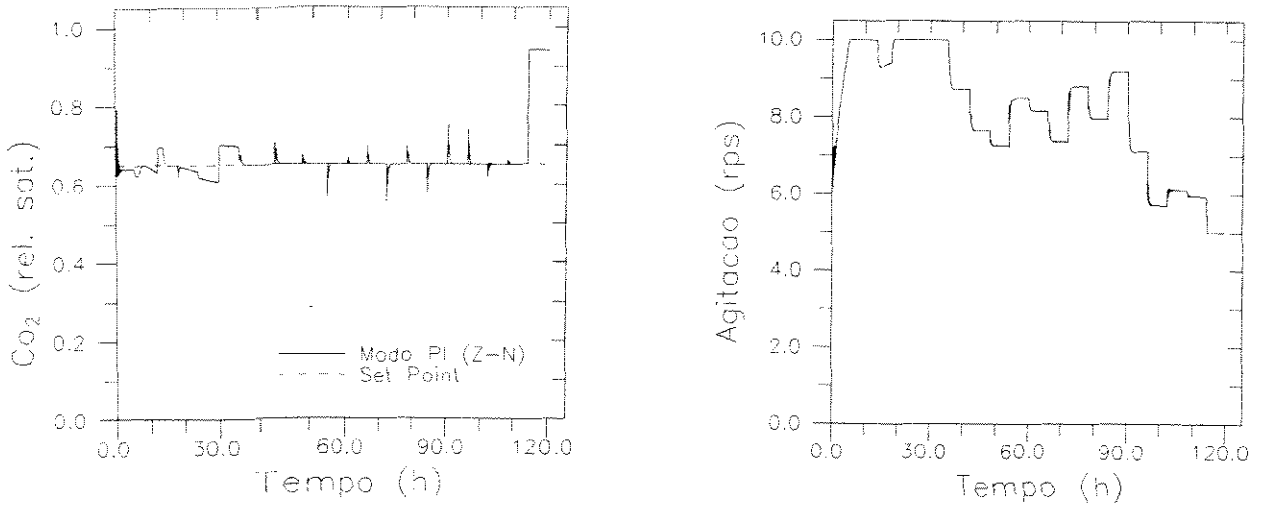


Figura 5.7 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação com o controlador com ações proporcional e integral.

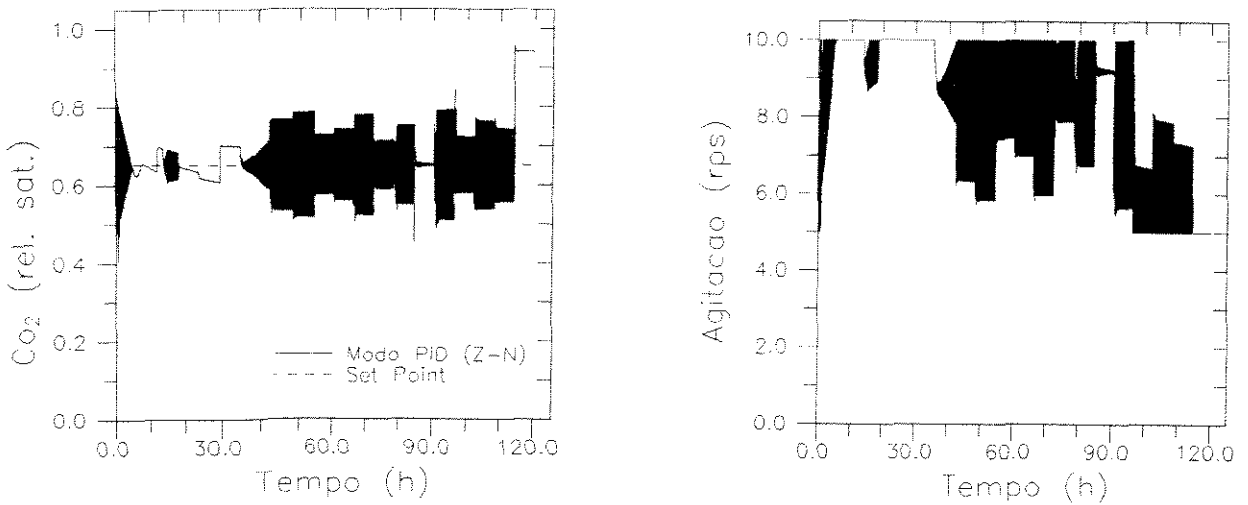


Figura 5.8 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação com o controlador com ações proporcional, integral e derivativa.

A observação destas três figuras permite analisar o desempenho das ações de controle na estabilização da malha de oxigênio dissolvido, não somente em relação à variável controlada, mas

também quanto as características do comportamento da variável manipulada envolvida. Dessa forma tem-se que:

- a ação proporcional não foi suficiente para controlar o processo, pois mesmo não conferindo um aumento na instabilidade, o valor da variável controlada encontrou-se distante do “set-point” a maior parte do tempo, principalmente no início do processo, onde atingiu valores acentuadamente inferiores em relação ao desejado;

- as ações proporcional-integral conferiram uma estabilidade e controlabilidade ao sistema bastante satisfatória em todo intervalo, necessitando de um perfil de variável manipulada suave e, conseqüentemente, possível de ser realizado na prática;

- as ações proporcional-integral-derivativa resultaram numa total instabilidade do processo, sendo tidas como completamente inadequadas.

Logo, a conclusão foi da melhor qualidade do controlador com ações PI na manutenção dos níveis de oxigênio dissolvido, resultados esses que qualificam a metodologia adotada na estimativa dos parâmetros. Entretanto, deve-se ressaltar o seguinte:

- esta metodologia não fornece, na verdade, os melhores valores dos parâmetros a serem implementados, mas uma estimativa sistemática a ser considerada como valores iniciais de busca de um conjunto de parâmetros ótimos particular a cada processo;

- os parâmetros obtidos do controlador ficam dependentes de algumas condições operacionais, tais como: intensidade e tipo de perturbação, intervalo de amostra da variável de interesse, tempo de atraso da instrumentação do processo etc;

- o sistema considerado é essencialmente não estacionário, dado ao modo de operação em batelada alimentada, e não linear, dada a natureza microbiológica. Estes fatores contribuem muito na dificuldade de estabilização e, conseqüentemente, no projeto de sistemas de controle.

5.2.2.3 Ajuste dos Parâmetros do Controlador PID pela Minimização do IAE

Nesta fase, foi realizado o ajuste dos parâmetros do controlador para a malha da variável oxigênio dissolvido, considerando-se como metodologia o critério de performance dito tempo integral, qual seja, a minimização da soma dos desvios absolutos, ou IAE, como é comumente denominada (“integral of the absolute error”).

O procedimento realizado constou da contabilização dos desvios absolutos em relação ao “set-point” a cada instante em que a amostra da variável medida (e controlada) era tomada, fazendo-se então, a somatória destes valores ao longo de todo processo.

$$IAE(C_{O_2}) = \sum_{i=0}^{t_f} ABS(C_{O_2,i} - C_{O_2,SP}) \quad (5.2)$$

onde i representa a discretização em função do intervalo de amostragem.

Com o objetivo de minimizar essa somatória, utilizou-se de um algoritmo de otimização baseado no método de Simplex Modificado ou Poliedros Flexíveis (HIMMELBLAU, 1972), estabelecendo como função objetivo o valor do IAE, e como variáveis ‘independentes’ a serem modificadas com o intuito da otimização, os parâmetros K_c , τ_i e τ_d do controlador PID da malha em questão.

$$\text{Minimizar } IAE(C_{O_2}) = f(K_c, \tau_i, \tau_d) \quad (5.3)$$

Ressalta-se que houve a necessidade da incorporação da restrição de valores estritamente positivos para a busca dos parâmetros do controlador que minimizem a função objetivo, de tal forma a haver coerência física dos resultados obtidos.

Na figura 5.9 está contido o fluxograma do procedimento de minimização, cuja subrotina do modelo do processo consta do fluxograma da figura 5.3, que é a simulação do sistema em malha fechada no oxigênio dissolvido.

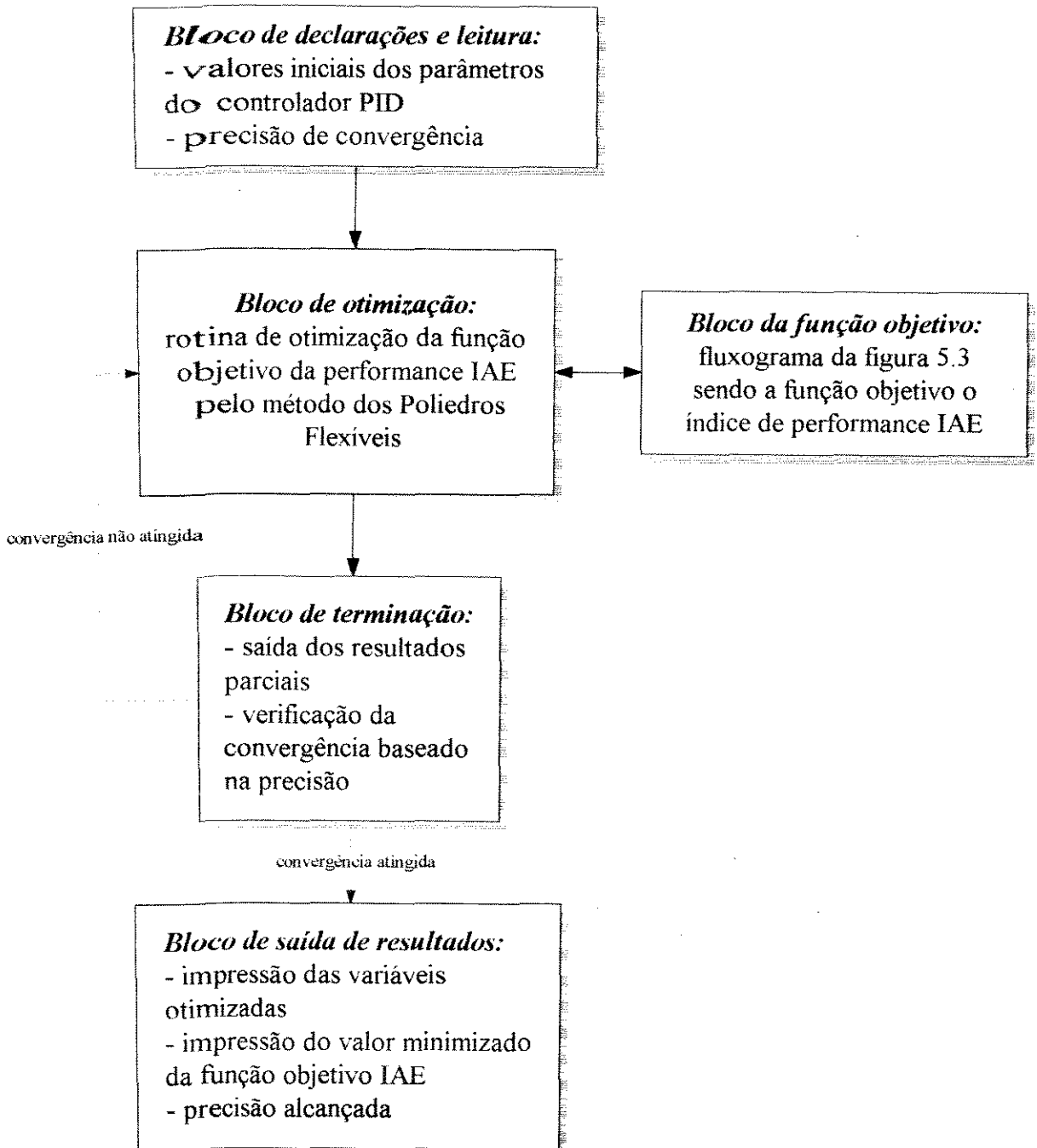


Figura 5.9 - Fluxograma do algoritmo de minimização do IAE da malha de oxigênio dissolvido pelo método dos Poliedros Flexíveis.

O resultado obtido, fazendo-se uso de um intervalo de amostra do controlador de 0,1 hora, constou do seguinte conjunto de parâmetros:

$$K_c = 0,756 \cdot 10^{-1} \text{ rps}$$

$$\tau_i = 0,494 \cdot 10^{-3} \text{ h}$$

$$\tau_d = 0,223 \cdot 10^{-1} \text{ h}$$

No quadro (5.3) encontram-se os valores de IAE para as condições até aqui testadas. Na figura 5.10 tem-se os perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação resultantes da utilização deste conjunto de parâmetros obtidos.

A observação dos valores contidos no quadro (5.3) permite verificar a significativa redução no valor de IAE em relação a malha sem controle, quando houve a implementação das malhas de controle que acarretaram num comportamento estável do sistema, no caso, o controlador PI resultante do ajuste por Ziegler & Nichols, e o controlador PID resultante da minimização do IAE. Comparando-se estes dois controladores, através das figuras 5.7 e 5.10, verifica-se um comportamento bastante similar em termos de IAE e estabilidade conferida ao processo, havendo uma ligeira superioridade do controlador obtido via minimização da função IAE.

Quadro 5.3 - Valores de IAE para as condições de ajuste do controlador da malha de oxigênio dissolvido.

CONDIÇÃO	IAE(Co ₂)
malha sem controle	112,3
ajuste baseado no método de Ziegler-Nichols (Z-N)	67,1
controlador P (Z-N)	81,2
controlador PI (Z-N)	26,5
controlador PID (Z-N)	98,9
controlador PID (IAE)	25,2

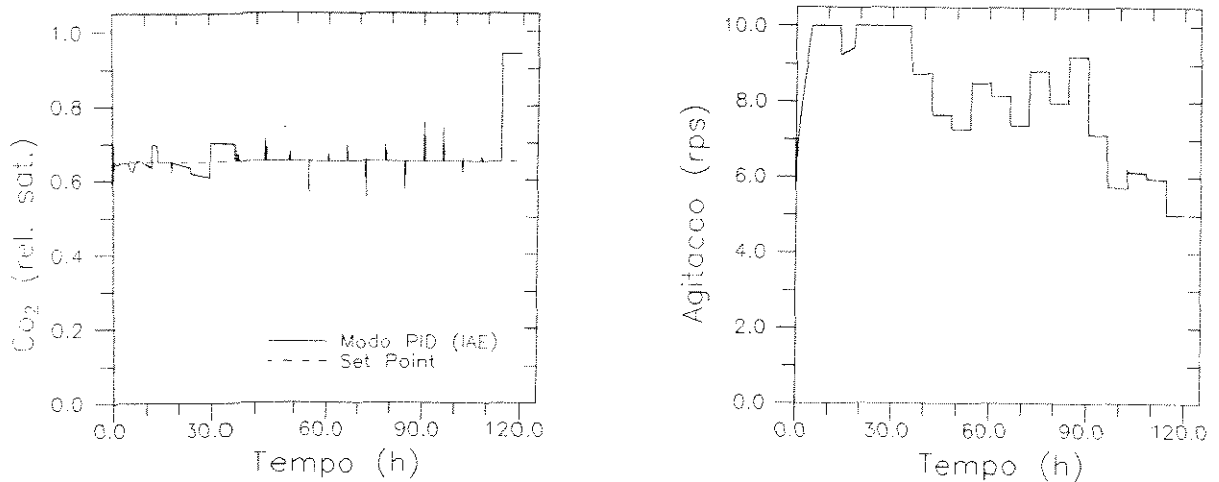


Figura 5.10 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação com o controlador PID com parâmetros obtidos pela minimização do IAE.

Essa melhora, embora não muito significativa, é devido ao critério de estimativa dos parâmetros do controlador que é mais consistente, na medida em que é particular da malha em estudo, possuindo uma rotina de cálculo que assume todo intervalo de funcionamento (critério de performance tempo integral). Além disso, a possibilidade da utilização da ação de controle derivativa fornece uma maior robustez ao sistema, o que acredita-se torna-o mais estável frente à diferentes situações de perturbações.

5.2.2.4 Análise das Influências do Período de Amostragem e Tempo Morto na Eficiência do Sistema

Assumindo-se os parâmetros do controlador PID obtidos pela metodologia de minimização do IAE, verificou-se a influência de dois fatores na análise de desempenho do sistema em malha fechada:

- a utilização de intervalos de amostragem de 0,05 e 0,2 hora, isto é, valores abaixo e acima do intervalo utilizado na estimativa dos parâmetros (que foi de 0,1 hora);
- com o intervalo de amostragem de 0,1 hora, assumiu-se um tempo morto na determinação da variável medida e controlada de 0,1 hora (6 minutos).

Ressalta-se que este procedimento visou verificar uma condição normalmente encontrada no caso de medição de concentração de oxigênio dissolvido, que é o tempo de atraso ocasionado pela utilização de um eletrodo que resista à rotina de esterilização do equipamento, possuindo dessa forma, uma membrana que ocasiona este fato.

Nas figuras 5.11 e 5.12 encontram-se os perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação para os três casos em teste, e no quadro (5.4) tem-se os valores de IAE obtidos.

A observação destas figuras e deste quadro permite as seguintes verificações:

- uma diminuição no período de amostragem confere ao sistema uma maior estabilidade, pois o processo de controle tende a uma função contínua, isto é, cada vez menos discretizada, Entretanto, o maior valor de IAE obtido é devido a maior contabilização dos desvios absolutos na somatória, uma vez que foram realizadas o dobro das amostragens;
- um aumento no período de amostragem, por sua vez, apresenta um efeito inverso, entretanto, a instabilidade ocasionada é bastante acentuada, estabelecendo a relevante importância que esta variável contém no projeto de sistemas de controle discretos. Também nesta parte, o valor do IAE não é representativo em termos de comparação, pois com o aumento deste período de medida, o número de contabilizações dos desvios reduziu-se pela metade;
- a existência de um tempo de atraso na medida da variável controlada ocasiona uma desestabilização no sistema de controle, ressaltando-se a grande sensibilidade que este valor possui, pois com apenas um tempo morto de 6 minutos, de igual magnitude ao período de amostragem, o processo perde totalmente sua estabilidade.

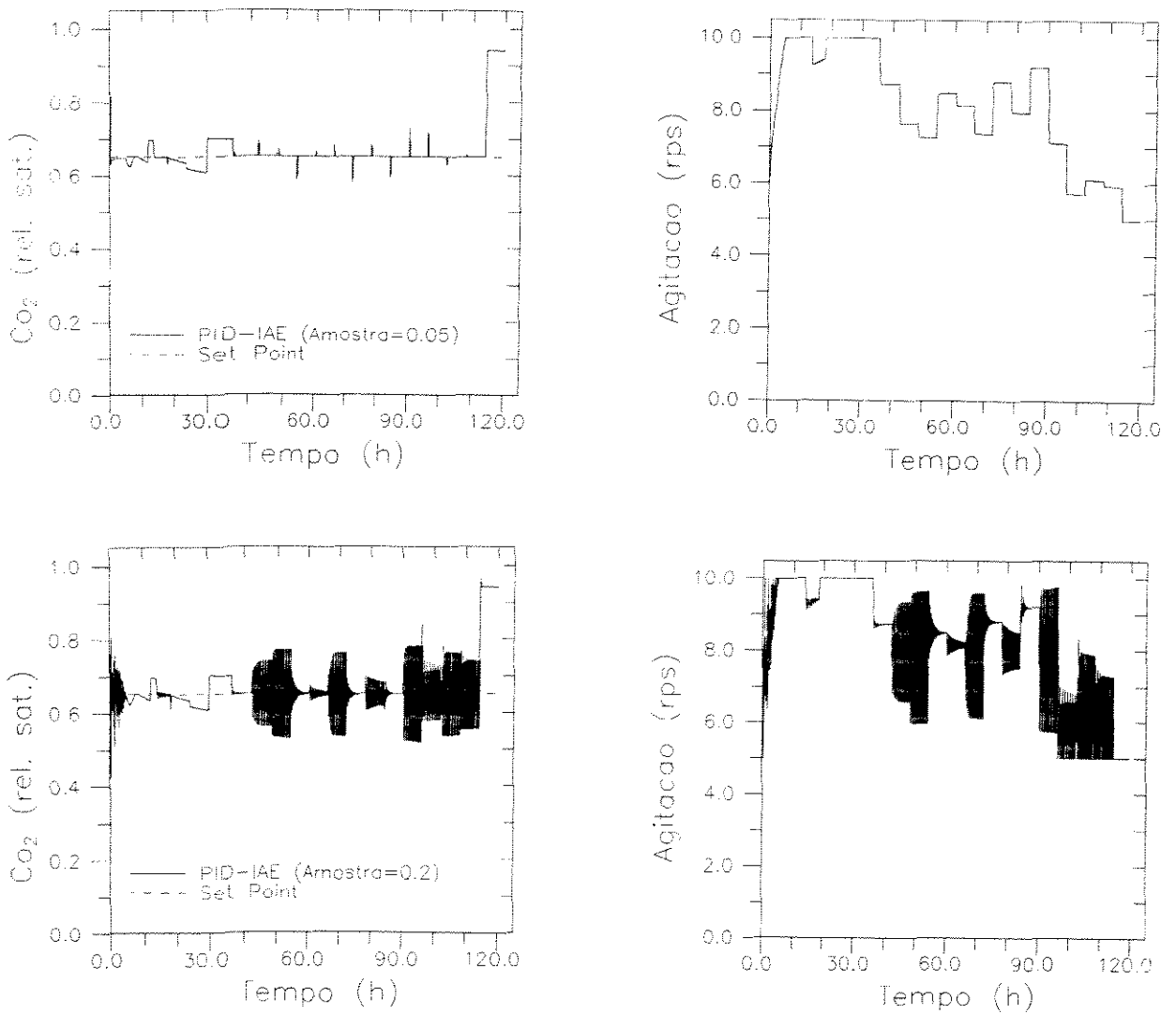


Figura 5.11 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação para diferentes tempos de amostragens.

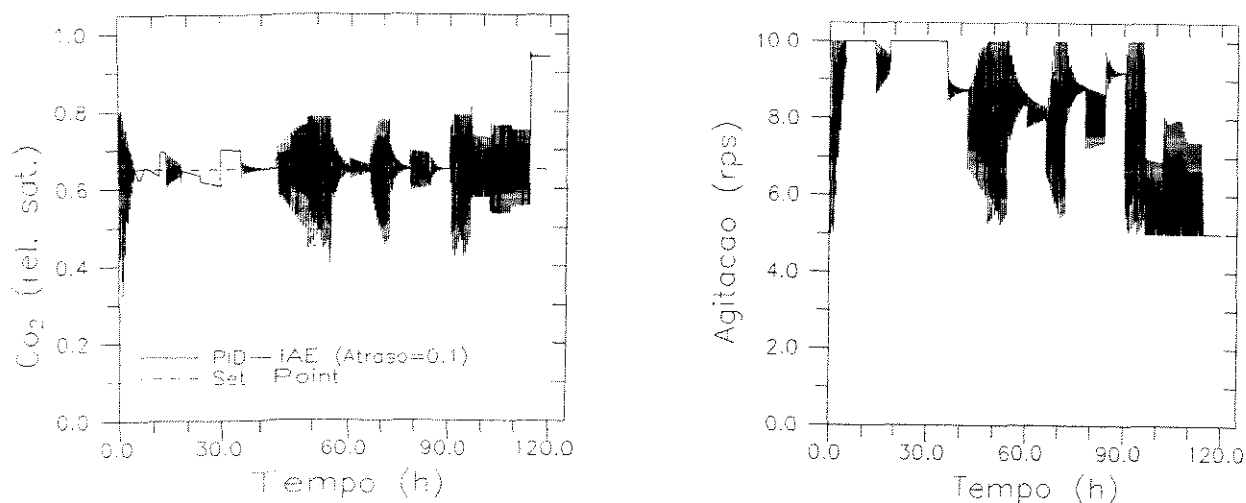


Figura 5.12 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação assumindo tempo morto na determinação da variável medida.

Quadro 5.4 - Valores de IAE para as condições de diferentes tempos de amostragem no controlador e consideração de tempo morto na determinação da variável medida.

CONDIÇÃO	IAE(Co ₂)
controlador PID(IAE) com amostragem do controlador 0,1 h	25,2
controlador PID(IAE) com amostragem do controlador 0,05 h	50,7
controlador PID(IAE) com amostragem do controlador 0,2 h	37,7
controlador PI (Z-N) com tempo morto 0,1 h	68,9

5.3 Conclusões

O estudo realizado neste capítulo, permitiu a obtenção de algumas conclusões importantes ao controle do processo de penicilina na fase de produção com relação à concentração de oxigênio dissolvido, considerando-se uma configuração “feedback” com leis de controle proporcional-integral-derivativo (PID):

- inicialmente a apresentação da estrutura “feedback” possibilitou a implementação do esquema de controle discreto, utilizando-se da velocidade de agitação como variável manipulada;

- a utilização da metodologia de Ziegler & Nichols na determinação dos parâmetros do controlador mostrou-se eficiente, sendo a lei de controle com maior desempenho a proporcional-integral;

- o ajuste dos parâmetros do controlador através da técnica de minimização do IAE, resultou num conjunto de valores com uma qualidade de resposta ligeiramente superior em relação aquele obtido pela metodologia anterior, sendo essas ações de controle proporcional-integral-derivativa;

- os resultados obtidos variando-se os tempos de amostragem do controlador em relação à variável medida, no caso a concentração de oxigênio dissolvido, e a introdução de um tempo de atraso na determinação ou leitura desta mesma variável, mostraram a importância que estes dois parâmetros possuem na estabilização de um sistema discreto sujeito ao controle automático.

Ressalta-se a dificuldade de se obter uma estrutura de controle estável e, conseqüentemente, o ajuste dos parâmetros desse controlador, em sistemas como o aqui investigado, que apresenta uma natureza essencialmente não estacionária, devido ao modo de operação em batelada alimentada, e não linear, devido as características autocatalíticas de processos microbiológicos envolvendo metabólitos secundários.

Outro ponto a ser destacado com respeito ao estudo de calibração de controladores, especialmente com ações PID, é a dependência dos valores dos parâmetros obtidos em relação ao critério de performance utilizado, assim como o tipo e magnitude das perturbações impostas.

Com base nestes resultados será estudado as características da implementação de algoritmos não convencionais e avançados no capítulo seguinte, sendo possível uma comparação com a estratégia convencional.

CAPITULO 6

CONTROLES NÃO CONVENCIONAL E AVANÇADO DO PROCESSO DE PRODUÇÃO DE PENICILINA

Neste capítulo fez-se uma análise do desempenho da configuração de controle "feedback-feedforward" na malha de oxigênio dissolvido, verificando-se a estabilidade do sistema com relação às mudanças no tempo morto de leitura da variável medida e período de amostragem. Além disso, outra estratégia analisada foi a preditiva baseada na matriz dinâmica DMC, ajustando-se os parâmetros de projeto desse controlador pelas metodologias de planejamento fatorial completo e análise de superfície de resposta, considerando-se como função objetivo de estabilidade os desvios absolutos com relação ao "set-point". Finalmente foi realizada a otimização simultânea das concentrações celular inicial e de substrato na vazão de alimentação, e da estratégia de alimentação, considerando-se o sistema em malha fechada com o controlador DMC.

6.1 Introdução

Embora o controle "feedback" seja o tipo geralmente encontrado em processos químicos, ele não é o único. Sua limitação está associada ao fato de mesmo atuar somente depois de ser detectado um desvio na variável de saída medida em relação ao valor desejado. Com isso, a atuação efetiva do controlador pode ocorrer após o sistema ter evoluído para um estado não desejado, sendo necessário um tempo para o restabelecimento das condições pré-estabelecidas, sendo esta função das características do sistema e do controlador (STEPHANOPOULOS, 1984).

Neste sentido, desenvolveram-se as configurações classificadas como não convencionais e avançadas, com o intuito de sobrepor as dificuldades em situações onde a ação de controle "feedback" convencional é ineficiente para produzir a resposta desejada.

A seguir, descreve-se de maneira resumida os principais tipos dessas configurações (STEPHANOPOULOS, 1984):

(a) Configurações clássicas

(a.1) Convencionais

- proporcional
- proporcional-integral
- proporcional-integral-derivativo

(a.2) Não convencionais

- controle compensatório para processos com grande tempo morto ou resposta inversa;

- controle de sistemas com múltiplas malhas, apresentando ainda uma estrutura SISO, isto é, casos onde existem mais que uma medida e apenas uma manipulação (denominados controle cascata, e vários tipos de controles seletivos: “override control” e “auctioneering control”), e casos onde existe uma medida e várias manipulações (denominado controle “split range”);

- controle “feedforward”, onde é realizado a medida direta da perturbação ou distúrbio, e na sequência a ação de controle para eliminar o seu impacto no sistema, isto é, a ação de controle é tomada antes do sistema sentir a perturbação, de um modo antecipatório, possuindo, assim, potenciais teóricos de controle perfeito. Existem dois tipos de controle “feedforward”: estado estacionário e dinâmico, conforme o modelo adotado para a estimação da perturbação. Geralmente este tipo de controlador vem associado com a configuração “feedback”, pois, dessa forma, obtém-se as vantagens das duas no controle do processo. Uma das mais importantes variações deste tipo de configuração é o denominado “ratio control”, onde dois distúrbios são medidos e mantidos pelo controlador numa razão constante entre si;

- controle inferencial, utilizado quando uma saída que é controlada não pode ser medida diretamente, havendo a necessidade de sua estimativa através de um modelo matemático e de outras medidas disponíveis;

- controle não-linear, consistindo da utilização de controladores não-lineares para processos não-lineares, isto é, modificar a ação de controle e/ou os parâmetros do controlador de modo a compensar as não linearidades do processos.

(b) Configurações avançadas

- controle baseado em modelos, consistindo da utilização do modelo do processo para calcular os parâmetros do controlador, mas com uma característica de uso mais explícita.

Existem dois tipos principais: “minimal prototype design”, onde a resposta em malha fechada desejada para uma dada entrada é especificada e, “internal model control” (IMC), onde um modelo do processo em malha aberta é usado de modo que a seleção da resposta em malha fechada especificada forneça um controlador “feedback” realizável fisicamente;

- controle preditivo (“model predictive control”, MPC), consistindo da utilização da identificação do processo através de ajuste de modelos quando ao sistema é imposto algum tipo conhecido de perturbação (degrau, por exemplo), com o intuito de calcular mudanças futuras na variável manipulada de modo a otimizar algum índice de performance. Existem dois tipos básicos de controladores preditivos: “model algorithm control” (MAC) e “dynamic matrix control” (DMC);

- controle adaptativo, utilizado quando ocorrer a necessidade de ajuste automático dos parâmetros do controlador, de modo a compensar as variações nas características do processo, seja por este ser de natureza não-linear, seja por este ser de natureza não-estacionária. Existem dois tipos básicos de controladores adaptativos: ganho programado (“gain schedule”) e auto-adaptativo (“model reference” e “self tuning”).

Além desses sistemas monovariáveis (SISO) discutidos até aqui e suas consequentes variações, tem-se as configurações para sistemas multivariáveis. Embora sendo uma direta extrapolação dos sistemas simples, possuem características adicionais, principalmente no tratamento matemático e no tocante as interações entre as variáveis e, por conseguinte, entre as malhas de controle.

Destaca-se que as estruturas de controle de sistemas multivariáveis podem ser do tipo múltiplo SISO, onde não ocorre interação entre os controladores, e do tipo MIMO, onde os controladores das malhas interagem, isto é, agem em outras malhas além da sua própria.

Ressalta-se que a classificação colocada neste ponto deve ser periodicamente atualizada, principalmente com relação às configurações e leis de controle avançadas, dado aos desenvolvimentos atingidos com a grande investigação existente nesta área do conhecimento.

6.2 Implementação de Controle “Feedback-Feedforward” no Oxigênio Dissolvido

6.2.1 Introdução ao Controle Antecipatório (STEPHANOPOULOS, 1984; SEBORG et al., 1989)

Configurações de controle “feedback” não podem realizar um controle perfeito de um processo químico, isto é, manter continuamente a saída deste num valor desejado na presença de perturbações. Isso é devido ao modo de funcionamento desta configuração, que somente reage após ter sido detectado um desvio do valor de saída em relação ao valor desejado.

Por outro lado, a configuração “feedforward” mede diretamente os distúrbios e toma uma ação de controle para eliminar os impactos destes na saída do processo. Portanto, a configuração antecipatória tem características teóricas potenciais para executar um controle perfeito.

Na figura 6.1 é mostrado o sistema de controle antecipatório, cujo distúrbio é medido diretamente antecipando-se, então, o efeito que seria sentido na saída do processo. Na sequência, a variável manipulada é ajustada de tal forma a eliminar completamente o impacto desse distúrbio na variável controlada. A ação de controle inicia-se imediatamente após as alterações terem sido detectadas. Nesta mesma figura tem-se o esquema “feedback”, onde está claro a diferença entre ambos: o primeiro age de uma maneira antecipatória, enquanto o segundo de um modo compensatório.

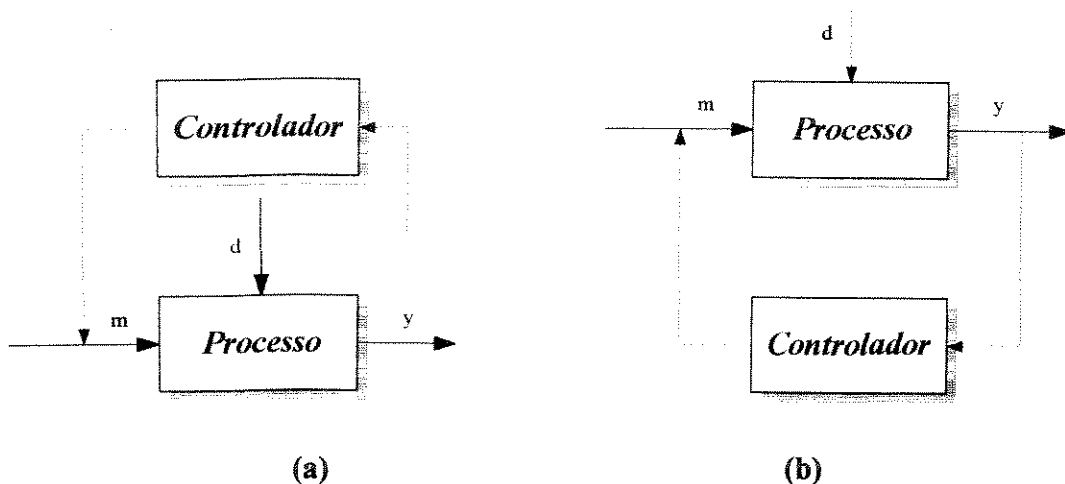


Figura 6.1 - Estruturas das configurações de controle: (a) “feedforward” e (b) “feedback”.

O projeto de controladores “feedforward” dependem fortemente do conhecimento do modelo do processo, surgindo neste ponto, dois tipos característicos:

- **estáticos**: baseados em modelos em estado-estacionário;
- **dinâmicos**: baseados em modelos em regime transiente.

O quadro (6.1) apresenta uma lista de vantagens e desvantagens das configurações “feedback” e “feedforward” no intuito de haver uma comparação entre esses dois esquemas.

Quadro 6.1 - Vantagens e desvantagens das configurações “feedback” e “feedforward” (STEPHANOPOULOS, 1984)

Vantagens	Desvantagens
<i>“FEEDBACK”</i>	
<ul style="list-style-type: none"> - não requer identificação e/ou medida de nenhum distúrbio - é insensível à erros no modelo - é insensível à mudanças nos parâmetros 	<ul style="list-style-type: none"> - espera o efeito dos distúrbios serem sentidos antes de agir - é insatisfatório para processos lentos ou com grandes tempos de atraso - pode criar instabilidade na resposta em malha fechada
<i>“FEEDFORWARD”</i>	
<ul style="list-style-type: none"> - age antes do efeito do distúrbio ser sentido pelo sistema - é bom para sistemas lentos ou com significantes tempos de atraso - não introduz instabilidade na resposta em malha fechada 	<ul style="list-style-type: none"> - requer identificação e/ou medida de todos os distúrbios considerados - não pode compensar distúrbios não considerados - sensível à variações nos parâmetros - requer bom conhecimento do modelo do processo

6.2.2 Fundamentos Teóricos do Algoritmo “Feedback-Feedforward”

A estrutura “feedforward” aqui desenvolvida está baseada no conceito de regime pseudo-estacionário da variável diretamente envolvida, isto é, o controle antecipatório possui características estáticas dado sua relação a um modelo não-transiente.

Inicialmente, assume um regime pseudo-estacionário para a concentração de oxigênio dissolvido:

$$\frac{d[C_{O_2} \cdot (C_{O_2}^* \cdot V)]}{dt} \cong 0 \quad (6.1)$$

logo através da equação (3.21):

$$K_{L_a} = \frac{\phi \cdot X}{[C_{O_2}^* \cdot (1 - C_{O_2}) \cdot V]} \quad (6.2)$$

Neste ponto faz-se a estimativa do K_{L_a} necessário para as condições do processo, ou seja, para os níveis das variáveis operacionais nesse instante, calcula-se o coeficiente de transferência de oxigênio que o processo necessita.

A partir daqui procede-se para a estimativa da velocidade de rotação que forneça esse coeficiente. Ressalta-se que a estrutura antecipatória faz-se sentir nestes dois pontos: na estimativa do coeficiente através das variáveis volume, velocidade de respiração e concentração celular, como também no cálculo da velocidade de rotação, através das variáveis relacionadas, como viscosidade aparente e vazão de aeração.

Logo, para a realização desta estimativa faz-se a seguinte sequência:

$$\gamma = K \cdot N \quad (6.3)$$

$$\begin{aligned} \mu_{ap} &= K \cdot \gamma^{n-1} \\ K &= 1,30 \cdot Cx^{1,02} \\ n &= 0,39 \end{aligned} \quad (6.4)$$

$$N_{Rem} = \frac{Di^2 \cdot N \cdot \rho}{\mu_{ap}} \quad (6.5)$$

$$N_{po} = f(N_{Rem}) \quad (6.6)$$

$$P_o = N_{Po} \cdot N^3 \cdot D_i^5 \cdot \rho \quad (6.7)$$

$$P_g = \left(K_{L_a} \cdot \frac{V}{Q} \cdot \frac{1}{0,07} \right)^{0,48} \cdot Q \cdot \rho \cdot (v_{ap} \cdot g)^2 \quad (6.8)$$

$$N = \frac{\left(\frac{P_g}{1,09} \right)^{0,44} \cdot Q^{0,56}}{P_o^2 \cdot D_i^3} \quad (6.9)$$

A equação (6.6) consiste de uma interpolação numérica (apêndice A). Observa-se que as equações (6.3) à (6.9) são utilizadas de uma maneira iterativa, isto é, arbitra-se um valor inicial de N e procede-se os cálculos até obter um outro valor de N . Estes dois valores são utilizados por uma subrotina de convergência gerando um terceiro valor de N , utilizado novamente nos cálculos. Repete-se o procedimento até que a diferença entre o utilizado na equação (6.3) e o obtido na (6.9) seja menor que uma precisão pré-estabelecida. Logo, obtém-se a velocidade de rotação estimada via algoritmo “feedforward”.

Dessa forma, a lei de controle “feedback” PID necessita ser reestruturada para incorporar a ação “feedforward” :

$$C(t) = [C_{ss}(t) - C_{ss}(t - T_a)] + C(t - T_a) + K_c \cdot \left\{ \left[1 + \frac{T_a}{\tau_i} + \frac{\tau_d}{T_a} \right] \cdot \varepsilon(t) - \left[1 + \frac{2 \cdot \tau_d}{T_a} \right] \cdot \varepsilon(t - T_a) + \frac{\tau_d}{T_a} \cdot \varepsilon(t - 2 \cdot T_a) \right\} \quad (6.10)$$

onde $c_{ss}(t)$ é a variável manipulada no instante t calculada segundo o algoritmo “feedforward” (ou no regime pseudo-estacionário). As outras variáveis possuem o mesmo significado da equação (5.1) da configuração “feedback”.

A figura 6.2 apresenta uma representação esquemática deste algoritmo “feedback-feedforward”, ressaltando-se que no bloco antecipatório encontra-se o cálculo iterativo da variável manipulada (no caso, velocidade de rotação) em regime pseudo-estacionário.

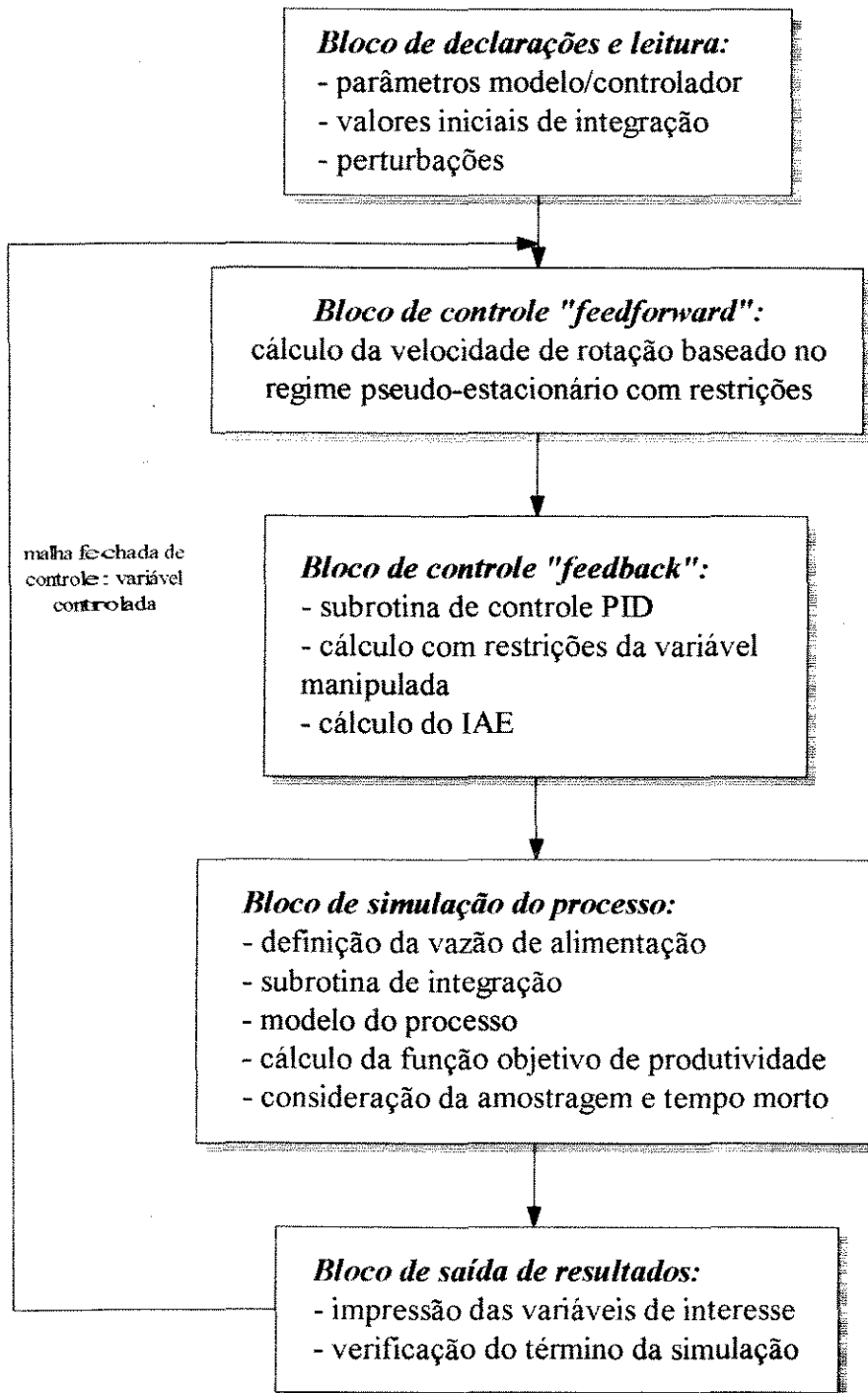


Figura 6.2 - Representação esquemática do algoritmo de controle “feedback-feedforward”.

6.2.3 Análise da Eficiência do Sistema de Controle

Inicialmente ressalta-se que os valores das variáveis envolvidas nesta etapa são os mesmos daqueles destacados no item 5.2.2.1 do capítulo anterior que tratou da estrutura de controle “feedback”.

A análise da eficiência deste sistema de controle não-convencional consistiu da utilização do controlador PID, com os parâmetros fornecidos pela metodologia Ziegler-Nichols, e observando-se as modificações devido a adição da configuração “feedforward”.

Neste sentido, as figuras 6.3, 6.4 e 6.5 apresentam os perfis de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação para as leis de controle P, PI e PID, respectivamente, assumindo-se a configuração “feedforward”.

Observando-se estas figuras e comparando-as com as figuras 5.8, 5.9 e 5.10, respectivamente, nota-se o efeito estabilizante exercido pela configuração “feedforward”, principalmente para o controlador com ações PID, demonstrando a ajuda que a antecipação da perturbação, principalmente em sistemas não-lineares e não-estacionários, ocasiona para a controlabilidade da malha.

Entretanto, este mesmo resultado não foi obtido quando utilizou-se dos parâmetros do controlador PID estimados pela metodologia de minimização do IAE, conforme se observa na figura 6.6. A comparação com a figura 5.12 mostra toda a instabilidade ocasionada pela adição desta nova estrutura.

Estes resultados demonstram que, embora potencialmente a adição da configuração “feedforward” tenha um efeito benéfico, principalmente quando acoplada a uma configuração “feedback”, existem casos cujos resultados não são satisfatórios, havendo, portanto, a necessidade de estudo de cada aplicação.

Outro ponto verificado foi o efeito dos tempos de amostragem e de atraso na leitura da variável medida, utilizando-se do controlador PID com parâmetros estimados pela metodologia de Ziegler-Nichols. Analogamente aos resultados obtidos no item 5.2.2.4, o sistema mostrou-se sensível a estes efeitos, principalmente com relação ao tempo de atraso, mostrando que a adição dessa estrutura “feedforward” não acarreta uma maior robustez à malha de controle. A figura 6.7 mostra os resultados para um período de amostragem de 0,2 hora e para um tempo de atraso de 0,1 hora.

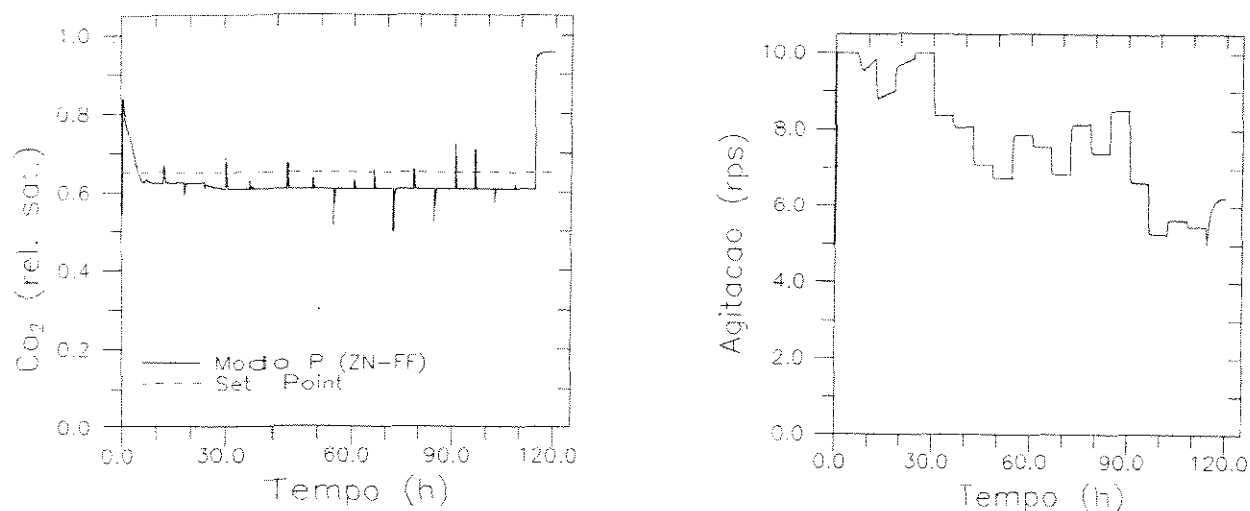


Figura 6.3 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação para o controlador com ação proporcional e configuração “feedback-feedforward”.

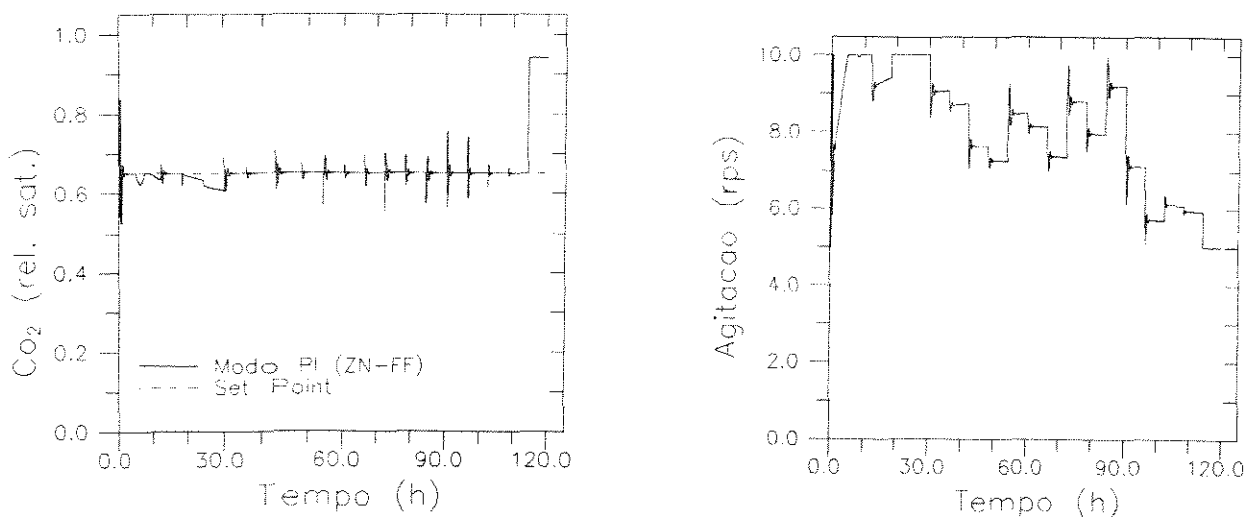


Figura 6.4 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação para o controlador com ações proporcional-integral e configuração “feedback-feedforward”.

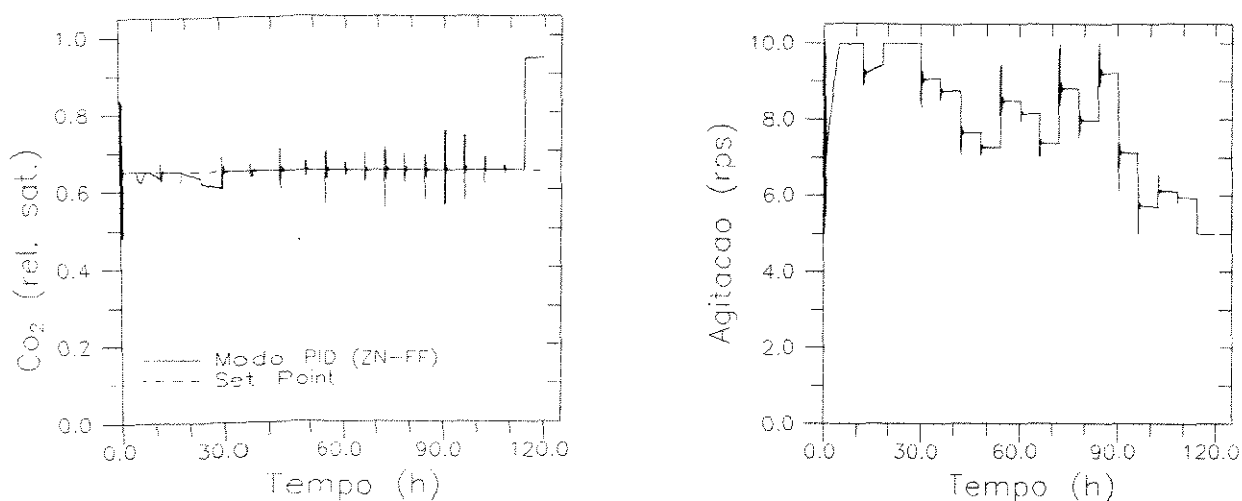


Figura 6.5 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação para o controlador com ações proporcional-integral-derivativa e configuração “feedback-feedforward”.

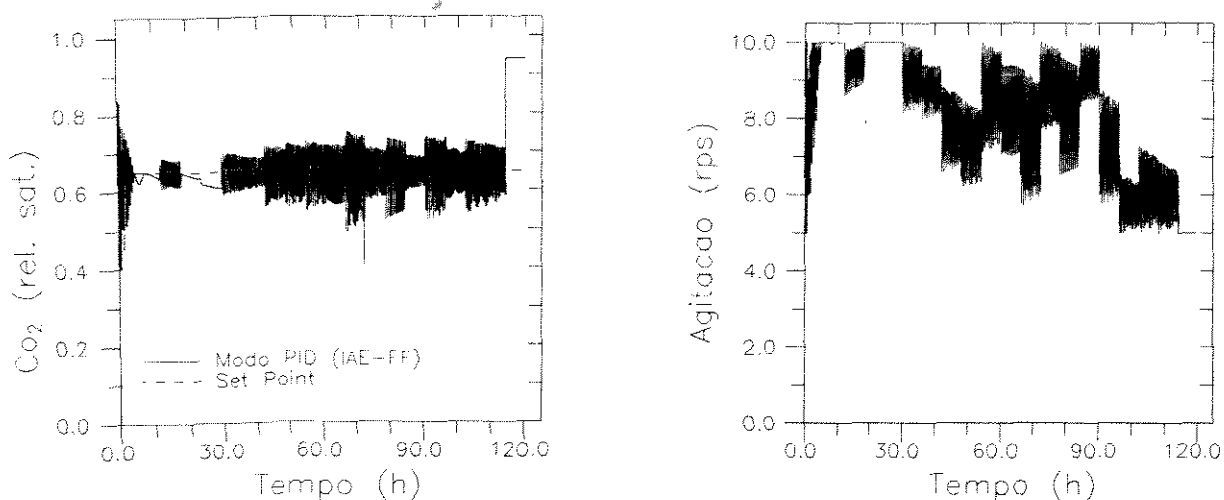
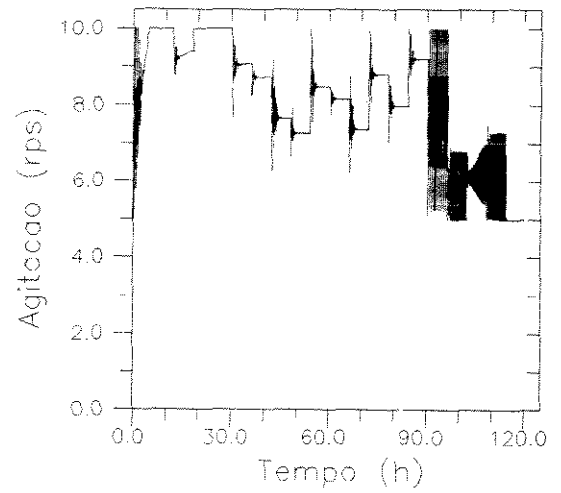
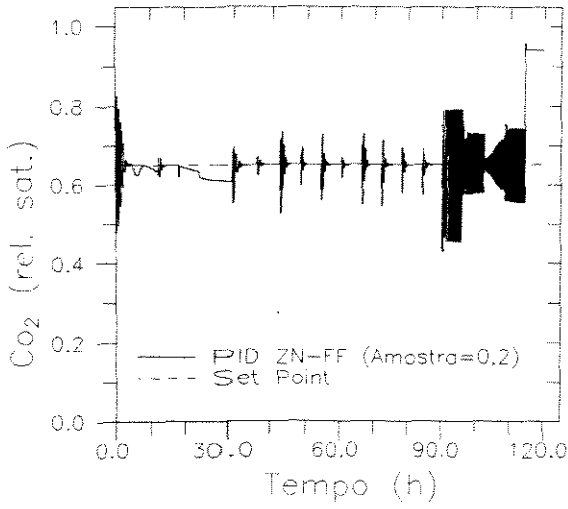
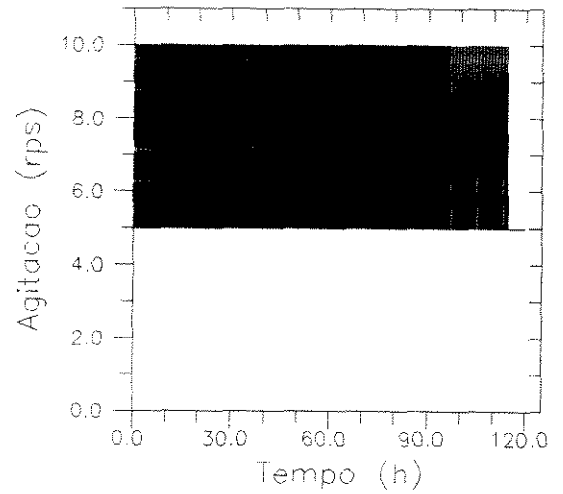
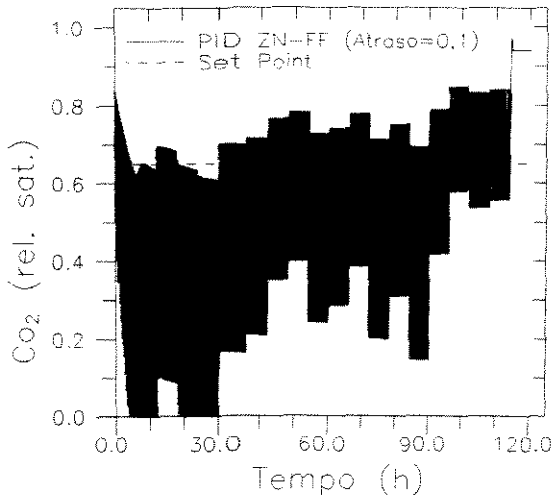


Figura 6.6 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação para o controlador PID com minimização do IAE e configuração “feedback-feedforward”.



(a)



(b)

Figura 6.7 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação para o controlador PID e configuração “feedback-feedforward” : (a) tempo de amostragem 0,2 h; (b) tempo morto 0,1 h.

6.3 Implementação de Controle Preditivo DMC no Oxigênio Dissolvido

6.3.1 Introdução ao Controle Preditivo

Na última década tem ocorrido um grande desenvolvimento nas estratégias de controle avançado, principalmente com a utilização do modelo do processo como parte do controlador.

Neste contexto, existe um método baseado num modelo no domínio do tempo, desenvolvido pela Shell Oil Company, em trabalho apresentado no 86th National AIChE Meeting em 1979 por C. R. Cutler e B. L. Ramaker com o título “Dynamic Matrix Control : A Computer Control Algorithm”, denominado controle por matriz dinâmica, DMC, existindo atualmente várias versões desse algoritmo original (LUYBEN, 1990).

Esta configuração apresentou grande sucesso devido a sua facilidade de modelagem, baseada numa representação do processo em malha aberta frente a uma perturbação degrau, e diferindo dos modelos em espaço de estados (“state space”) ou funções de transferência. O DMC é, portanto, obtido experimentalmente a partir de curvas de respostas do processo tipo entrada-saída (LUYBEN, 1990).

A idéia básica deste algoritmo é utilizar um modelo do processo no domínio do tempo ajustado frente a uma perturbação degrau, de tal maneira a permitir o cálculo de mudanças futuras na variável manipulada, ocorrendo desse modo uma minimização de algum índice de performance. Assim, o DMC efetua o cálculo das ações de controle de modo a otimizar a trajetória futura do processo, incorporando restrições nas variáveis.

De um modo geral, essas técnicas de controle preditivo baseadas em modelos de convolução discretos são denominados MPC, “Model Predictive Control”, referindo-se a uma família de controladores onde há utilização direta de um modelo.

Surgidas a partir de procedimentos heurísticos, duas técnicas de controle apresentaram bastante interesse industrial: o MAC, “Model Algorithm Control”, e o DMC, “Dynamic Matrix Control”. Ambos envolveram basicamente um modelo de convolução discreto para representação do sistema (modelo não-paramétrico ou modelo de convolução), uma trajetória de referência, um

critério de otimização e a consideração de restrições. Entretanto, o MAC utiliza um modelo interno de resposta à perturbação impulso, enquanto no DMC esta é do tipo degrau.

Neste sentido, foram desenvolvidas várias configurações que podem ser conceituadas como particularizações destas duas estruturas. Dentre as quais:

- “Simplified Model Predictive Control”, SMPC
- “Linear Dynamic Matrix Control”, LDMC, baseado no conceito original do DMC utilizando o método de programação linear
- “Internal Model Control”, IMC.

Os algoritmos de controle preditivo que utilizavam modelos paramétricos (CARIMA ou CARMA, por exemplo) requerem a identificação dos parâmetros para a implementação em linha, e são usados essencialmente no contexto adaptativo. Os principais controladores são:

- “Generalized Predictive Control”, GPC
- “Extended Prediction Self-Adaptive Controller”, EPSAC
- “Extended Horizont Adaptive Controller”, EHAC.

6.3.2 Fundamentos Teóricos do Algoritmo Preditivo DMC (PINTO,1990; KWONG, 1992)

Atualmente a maioria das técnicas de controle preditivo com modelos são aquelas baseadas na otimização de uma função objetivo quadrática envolvendo o erro entre o “set point” e as saídas preditas. Embora estas técnicas sejam computacionalmente intensivas, elas podem ser implementadas em controle de processos por computador.

Métodos de projeto desta categoria estão baseados num tipo particular de modelo discreto, o denominado modelo de convolução, e incluem controle por matriz dinâmica (“Dynamic Matrix Control” - DMC) e controle algorítmico com modelo (“Model Algorithm Control” - MAC). Ambas técnicas foram utilizadas com sucesso em aplicações de controle em

processos industriais. Elas podem lidar também com restrições nas variáveis controladas e manipuladas.

O modelo usado em controle preditivo é um modelo entrada-saída expresso como uma convolução das respostas impulso ou degrau. Estes modelos são não-paramétricos, ao contrário dos modelos de ordem conhecida, sendo recomendados a processos que exibem comportamento dinâmico não usual. A vantagem destes modelos de convolução discretos é que os coeficientes do modelo podem ser obtidos diretamente de dados experimentais de resposta frente às perturbações degrau na entrada, não assumindo uma estrutura de modelo.

Para obter tal modelo, a prática usual seria fazer um teste 'degrau' em cada entrada por vez e registrando a resposta de cada saída do processo. As respostas 'degrau' podem então ser usadas diretamente para obter o modelo de convolução (MARCHETTI et al., 1983).

Ressalta-se que o modelo de convolução é desenvolvido considerando-se a resposta em malha aberta. É importante também acompanhar a resposta do sistema até esta alcançar 99% da variação total. Este tempo é denominado horizonte do modelo (NEWELL & LEE, 1989).

A cada amostragem, o valor da resposta 'degrau' da variável de saída é conhecido como o peso da resposta degrau a_i . A diferença entre dois pesos da resposta degrau sucessivos:

$$h_i = a_i - a_{i-1} \quad (6.11)$$

é conhecido como peso da resposta impulso. Então, o valor da variável de saída predito y^p , em uma amostragem qualquer k , pode ser expresso como:

$$y^p_k = \sum_{i=1}^{\infty} h_i \cdot u_{k-i} \quad (6.12)$$

Considera-se uma representação finita, fazendo-se $h_i=0$ para $i > N$, sendo N um número finito de intervalos de amostragem (ou horizonte do modelo).

Assim para o instante k :

$$y^p_k = \sum_{i=1}^N h_i \cdot u_{k-i} \quad (6.13)$$

Para o instante $k+1$ tem-se:

$$y^p_{k+1} = \sum_{i=1}^N h_i \cdot u_{k+1-i} \tag{6.14}$$

Subtraindo-se (6.13) de (6.14) tem-se:

$$y^p_{k+1} - y^p_k = \sum_{i=1}^N h_i (u_{k+1-i} - u_k) \tag{6.15}$$

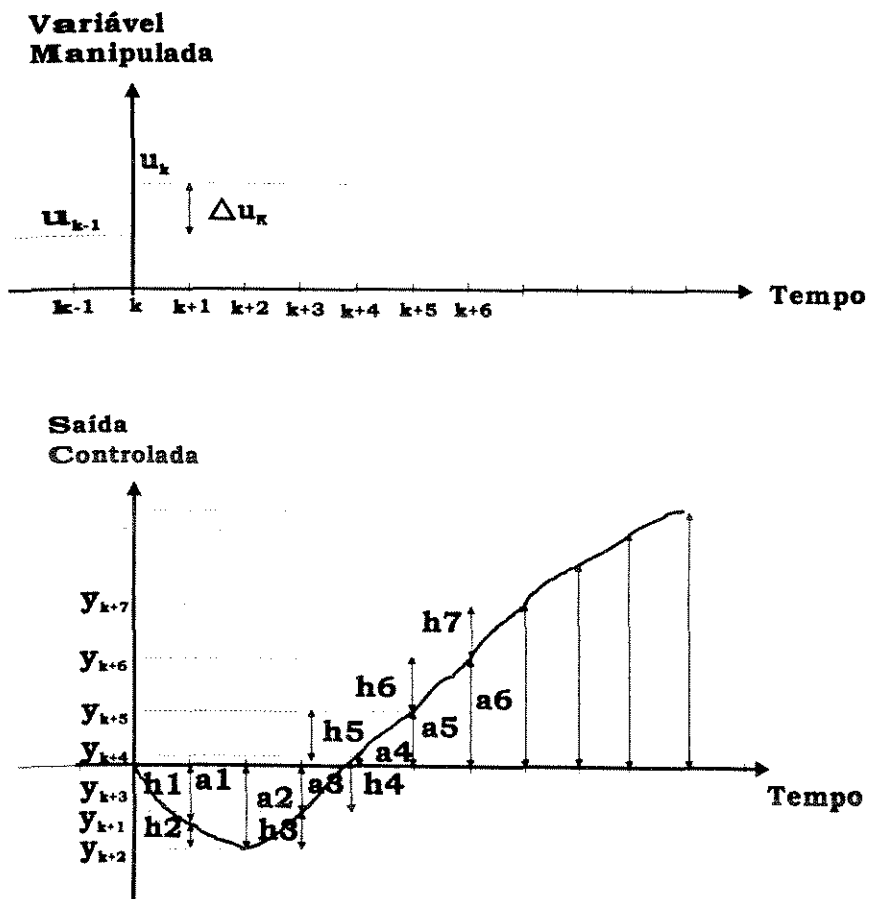


Figura 6.8 - Perfis das variáveis manipulada e controlada para obter o modelo de convolução.

Definindo-se

$$\Delta u_k = u_k - u_{k-1} \quad (6.16)$$

e substituindo-se (6.16) em (6.15), tem-se

$$y^p_{k+1} = y^p_k + \sum_{i=1}^N h_i \cdot \Delta u_{k+1-i} \quad (6.17)$$

O modelo anterior deve sofrer correções, incorporando uma estratégia de realimentação. No instante anterior, o valor predito de saída é comparado ao valor medido (y), sendo o desvio usado para a correção no instante atual (y^c):

$$y^c_{k+1} = y^p_{k+1} + (y_k - y^p_k) \quad (6.18)$$

O valor desejado para a saída (y^d) no instante $k+1$ é especificado na forma de uma trajetória de referência, que é admitida de primeira ordem. Esta representação do valor desejado é equivalente a um filtro de primeira ordem e não constava da estratégia inicial do DMC, sendo incorporada da estratégia MAC. O parâmetro α determina o quão rápido a trajetória atinge o “set point” y_{SP} :

$$y^d_{k+1} = \alpha \cdot y_k + (1-\alpha) \cdot y_{SP} \quad 0 \leq \alpha \leq 1 \quad (6.19)$$

O objetivo é que se tenha:

$$y^c_{k+1} = y^d_{k+1} \quad (6.20)$$

Substituindo-se (6.18) e (6.19) em (6.20), tem-se:

$$y^p_{k+1} + y_k - y^p_k = \alpha \cdot y_k + (1-\alpha) \cdot y_{SP_k} \quad (6.21)$$

$$y^p_{k+1} - y^p_k = (1-\alpha) \cdot e_k$$

sendo

$$e_k = y_{SP_k} - y_k \quad (6.22)$$

Utilizando o modelo de convolução dado por (6.17), tem-se:

$$\sum_{i=1}^N h_i \cdot \Delta u_{k+1-i} = (1-\alpha) \cdot e_k \quad (6.23)$$

A ação de controle, isto é, a variável manipulada (u), é determinada no instante $k+1$ rearranjando-se (6.23). Logo:

$$\Delta u_{k+1} = u_{k+1} - u_k = \frac{(1-\alpha)}{h_1} e_k - \frac{1}{h_1} \sum_{i=2}^N h_i \cdot \Delta u_{k+1-i} \quad (6.24)$$

Até agora o desenvolvimento foi feito considerando-se predição simples. A partir daqui será mostrado o caso de predição múltipla. Em outras palavras, a saída do processo era predita para apenas o primeiro instante no futuro e a variável manipulada determinada de modo que a resposta calculada fosse igual a desejada.

Neste desenvolvimento, a resposta será predita em R instantes futuros e as ações de controle serão calculadas com intuito de minimizar as diferenças entre a resposta e a trajetória desejada. A figura 6.9 mostra esquematicamente o desenvolvimento que se segue.

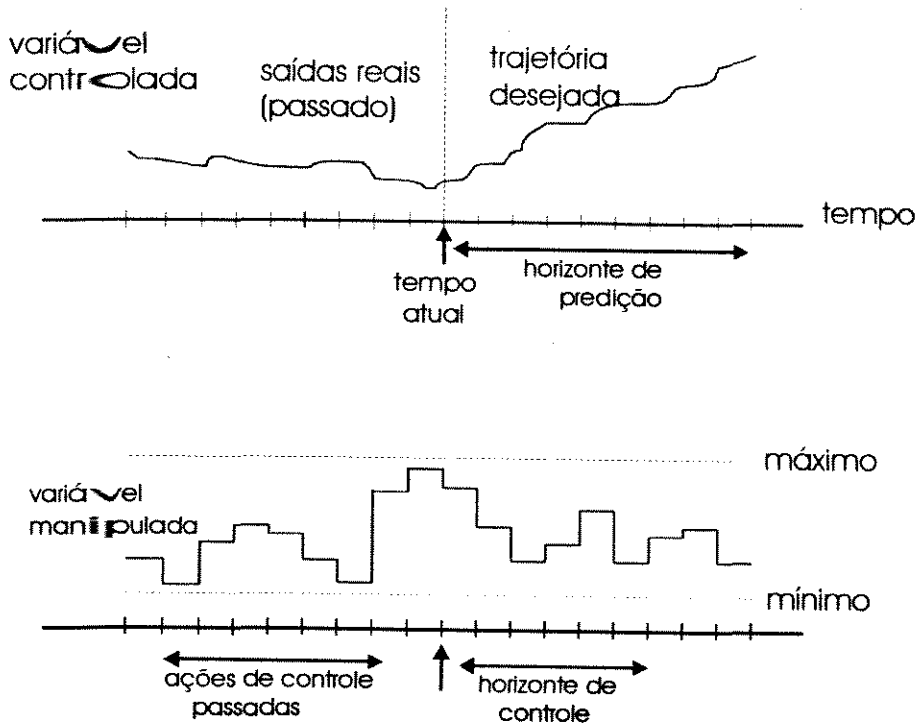


Figura 6.9 - Representação esquemática do algoritmo de controle DMC.

O modelo de convolução (6.17) pode ser estendido para R instantes futuros (denominado horizonte de predição):

$$y^p_{k+j} = y^p_{k+j-1} + \sum_{i=1}^N h_i \Delta u_{k+j-i} \quad j=1,2,\dots,R \quad (6.25)$$

Da mesma forma, tomando-se a equação (6.18) o modelo é corrigido:

$$y^c_{k+j} = y^p_{k+j} + (y_{k+j-1} - y^p_{k+j-1}) \quad j=1,2,\dots,R \quad (6.26)$$

sendo

$$y^c_k = y_k \quad (6.27)$$

Combinando-se (6.25) e (6.26), tem-se:

$$y^c_{k+j} = y^c_{k+j-1} + \sum_{i=1}^N h_i \cdot \Delta u_{k+j-i} \quad j=1,2,\dots,R \quad (6.28)$$

Para o instante $k+1$ tem-se:

$$y^c_{k+1} = y^c_k + \sum_{i=1}^N h_i \cdot \Delta u_{k+1-i} = y_k + \sum_{i=1}^N h_i \cdot \Delta u_{k+1-i} \quad (6.29)$$

$$y^c_{k+1} = y_k + h_1 \cdot \Delta u_k + h_2 \cdot \Delta u_{k-1} + \dots + h_N \cdot \Delta u_{k+1-N}$$

Os valores Δu_{k-1} , Δu_{k-2} , ..., Δu_{k-N} são conhecidos. Agrupando-se num único termo, tem-se:

$$S_1 = \sum_{i=2}^N h_i \cdot \Delta u_{k+1-i} \quad (6.30)$$

Logo, a equação (6.29) se torna:

$$y^c_{k+1} = y_k + h_1 \cdot \Delta u_k + S_1 \quad (6.31)$$

Repetindo-se o procedimento para $k+2$, tem-se:

$$y^c_{k+2} = y_{k+1} + \sum_{i=1}^N h_i \cdot \Delta u_{k+2-i} \quad (6.32)$$

$$y^c_{k+2} = y_{k+1} + h_1 \cdot \Delta u_{k+1} + h_2 \cdot \Delta u_k + \dots + h_N \cdot \Delta u_{k+2-N}$$

Agrupando-se novamente os valores conhecidos num único termo:

$$S_2 = \sum_{i=3}^N h_i \cdot \Delta u_{k+2-i} \quad (6.33)$$

Chega-se a seguinte equação:

$$y_{k+2}^c = y_{k+1} + h_1 \cdot \Delta u_{k+1} + h_2 \cdot \Delta u_k + S_2 \quad (6.34)$$

Substituindo-se (6.31) em (6.34), tem-se:

$$y_{k+2}^c = y_k + (h_1 + h_2) \cdot \Delta u_k + h_1 \cdot \Delta u_{k+1} + S_1 + S_2 \quad (6.35)$$

De forma análoga para $k+3$, tem-se:

$$y_{k+3}^c = y_k + (h_1 + h_2 + h_3) \cdot \Delta u_k + (h_1 + h_2) \cdot \Delta u_{k+1} + h_1 \cdot \Delta u_{k+2} + S_1 + S_2 + S_3 \quad (6.36)$$

sendo

$$S_3 = \sum_{i=4}^N h_i \cdot \Delta u_{k+3-i} \quad (6.37)$$

Definem-se genericamente:

$$P_i = \sum_{m=1}^i S_m \quad i = 1, 2, \dots, R \quad (6.38)$$

$$S_m = \sum_{i=m+1}^N h_i \cdot \Delta u_{k+m-i} \quad m = 1, 2, \dots, R \quad (6.39)$$

$$a_i = \sum_{j=1}^i h_j \quad i = 1, 2, \dots, R \quad (6.40)$$

Para o instante $k+j$, tem-se:

$$y^{c}_{k+j} = y_k + a_j \cdot \Delta u_k + a_{j-1} \cdot \Delta u_{k-1} + \dots + a_1 \cdot \Delta u_{k+j-1} + P_j \tag{6.41}$$

A equação (6.41) pode ser reescrita na forma matricial para os R instantes futuros. Logo obtém-se:

$$\begin{bmatrix} y^{c}_{k+1} \\ y^{c}_{k+2} \\ \dots \\ y^{c}_{k+R-1} \\ y^{c}_{k+R} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_1 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ a_2 & a_1 & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ a_{R-1} & a_{R-2} & \dots & a_1 & 0 \\ a_R & a_{R-1} & \dots & a_2 & a_1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Delta u_k \\ \Delta u_{k+1} \\ \dots \\ \Delta u_{k+R-2} \\ \Delta u_{k+R-1} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} y_k + P_1 \\ y_k + P_2 \\ \dots \\ y_k + P_{R-1} \\ y_k + P_R \end{bmatrix} \tag{6.42}$$

Sendo a trajetória dada por:

$$y^d_{k+j} = \alpha_j \cdot y_k + (1-\alpha_j) \cdot y_{SPk} \tag{6.43}$$

Na forma matricial:

$$\begin{bmatrix} y^d_{k+1} \\ y^d_{k+2} \\ \dots \\ y^d_{k+R-1} \\ y^d_{k+R} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \alpha_1 \cdot y_k + (1-\alpha_1) \cdot y_{SPk} \\ \alpha_2 \cdot y_k + (1-\alpha_2) \cdot y_{SPk} \\ \dots \\ \alpha_{R-1} \cdot y_k + (1-\alpha_{R-1}) \cdot y_{SPk} \\ \alpha_R \cdot y_k + (1-\alpha_R) \cdot y_{SPk} \end{bmatrix} \tag{6.44}$$

Subtraindo-se (6.42) de (6.44), tem-se:

$$\underline{E} = -\underline{A}' \cdot \underline{\Delta u} + \underline{E}' \tag{6.45}$$

Sendo A' uma matriz triangular $R \times R$ e Δu um vetor R -dimensional, respectivamente.

Ressalta-se que:

$$A_{ij} = a_{i,j+1} \quad \text{se } i \geq j$$

$$A_{ij} = 0 \quad \text{se } i < j$$

Os demais vetores são definidos da seguinte forma:

$$\underline{E} = \begin{bmatrix} y^d_{k+1} - y^c_{k+1} \\ y^d_{k+2} - y^c_{k+2} \\ \dots \\ y^d_{k+R-1} - y^c_{k+R-1} \\ y^d_{k+R} - y^c_{k+R} \end{bmatrix} \quad (6.46)$$

$$\underline{E}' = \begin{bmatrix} (1-\alpha_1).e_k - P_1 \\ (1-\alpha_2).e_k - P_2 \\ \dots \\ (1-\alpha_{R-1}).e_k - P_{R-1} \\ (1-\alpha_R).e_k - P_R \end{bmatrix}$$

A definição de e_k é dada pela equação (6.22). É importante notar que E' é calculado com base nas ações passadas de controle e representa o desvio predito da saída com respeito à trajetória desejada. Porém, o cálculo de E' assume que não ocorrerão perturbações no intervalo entre k e $k+R$.

É importante lembrar neste ponto que N é o horizonte do modelo e R o horizonte de predição.

Se é requerido que a saída predita seja igual à desejada, então:

$$\underline{E} = 0 = -\underline{A}' \cdot \underline{\Delta u} + \underline{E}' \quad (6.47)$$

logo

$$\underline{\Delta u} = \left(\underline{A}' \right)^{-1} \cdot \underline{E}' \quad (6.48)$$

A solução dada pela equação (6.48) é única, sendo obtida a partir de um sistema determinado, entretanto, é baseada na imposição de que a variável controlada seja igual à trajetória desejada ao longo do horizonte de controle, o que é, muitas vezes, fisicamente impossível.

A estratégia do DMC consiste em se obter um sistema indeterminado, reduzindo arbitrariamente a dimensão do vetor Δu . Admite-se que $\Delta u_{k+j} = 0$ para $j \geq L$, sendo $L < R$, onde L é denominado horizonte de controle.

Logo, a equação (6.42) torna-se:

$$\begin{bmatrix} y^c_{k+1} \\ y^c_{k+2} \\ \dots \\ y^c_{k+R-1} \\ y^c_{k+R} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_1 & 0 & \dots & 0 \\ a_2 & a_1 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ a_{R-1} & a_{R-2} & \dots & a_{R-L} \\ a_R & a_{R-1} & \dots & a_{R-L+1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Delta u_k \\ \Delta u_{k+1} \\ \dots \\ \Delta u_{k+L-2} \\ \Delta u_{k+L-1} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} y_k + P_1 \\ y_k + P_2 \\ \dots \\ y_k + P_{R-1} \\ y_k + P_R \end{bmatrix} \quad (6.49)$$

A equação (6.47) pode ser escrita como:

$$\underline{E} = -\underline{A} \cdot \underline{\Delta u} + \underline{E} \quad (6.50)$$

sendo A chamada Matriz Dinâmica de dimensão $R \times L$ e Δu o vetor de ações de controle, que aparecem na expressão (6.49). Nota-se que a matriz A é formada pelas primeiras L colunas de A' .

O sistema, que não apresenta uma única solução, deve ser resolvido segundo um critério de otimização. Conforme a estratégia original dos mínimos quadrados, minimizando-se o índice de performance quadrático:

$$J(\underline{\Delta u}) = \underline{E}^T \cdot \underline{E} \quad (6.51)$$

cuja solução

$$\underline{\Delta u} = \left(\underline{A}^T \cdot \underline{A} \right)^{-1} \cdot \underline{A}^T \cdot \underline{E} \quad (6.52)$$

Dessa forma obtém-se as ações de controle no intervalo de k à $k+L-1$, porém somente Δu_k será implementada. No instante $k+1$ a equação (6.52) é utilizada novamente.

A equação (6.52) fornece a solução para o problema de otimização sem restrições. Entretanto a lei de controle pode resultar em movimentos bruscos na variável manipulada. Defini-se, então, um índice de performance modificado que incorpore restrições de supressão, penalizando os movimentos da variável manipulada:

$$J(\underline{\Delta u}) = \underline{E}^T \cdot \underline{W}_1 \cdot \underline{E} + \underline{\Delta u}^T \cdot \underline{W}_2 \cdot \underline{\Delta u} \quad (6.53)$$

sendo W_1 e W_2 matrizes positivas semi-definidas e diagonais. Nota-se que W_1 permite introduzir penalidades nos erros preditos.

A lei de controle resultante da função objetivo definida em (6.53) é dada por:

$$\underline{\Delta u} = \left(\underline{A}^T \cdot \underline{W}_1 \cdot \underline{A} + \underline{W}_2 \right)^{-1} \cdot \underline{A}^T \cdot \underline{W}_1 \cdot \underline{E} \quad (6.54)$$

Ressalta-se que o desenvolvimento realizado até aqui vale para sistemas SISO.

Para implementar a lei de controle preditivo, os parâmetros de projeto devem ser especificados, incluindo:

N - horizonte do modelo

R - horizonte de predição

L - horizonte de controle

T_a - tempo de amostragem

W_1 e W_2 - matrizes de ponderação.

Usualmente W_1 é igual a matriz identidade, implicando que todos os R erros preditos são ponderados igualmente. Tem-se que W_2 é igual ao produto de um escalar 'f' pela matriz identidade, sendo este f um escalar não negativo chamado fator de supressão de movimento, servindo como um fator de sintonia para o esquema de controle preditivo. Este fator de supressão de movimento é usado na função objetivo para ponderar as variações nas entradas.

Dessa forma, aumentando-se 'f' tem-se a resposta em malha fechada mais lenta, reduzindo-se o tamanho das variações nas entradas geradas pelo controlador, contribuindo-se para o aumento da robustez.

A escolha de N e Ta estão inter-relacionados e afetam a escolha de R. O horizonte do modelo é usualmente selecionado de tal forma a N.Ta ser igual ao tempo em que a resposta ao degrau da malha aberta alcance 99% da variação total (entretanto, em alguns casos é possível selecionar N correspondente a 95% desta variação total).

Os parâmetros R e L tem uma enorme influência na qualidade do controle. O parâmetro R é o número de predições que são usadas nos cálculos de otimização. Aumentando-se R resulta em ações de controle mais conservativas, tendo um efeito estabilizante, mas também aumenta o esforço computacional.

Usualmente o horizonte de predição R é escolhido para cobrir um tempo igual ao tempo morto mais o tempo que a saída alcance 60% do estado estacionário. O horizonte de controle L é o número de ações futuras de controle que são calculadas na etapa de otimização para reduzir os erros preditos. O esforço computacional aumenta com L tal que L.Ta seja aproximadamente igual ao tempo para que a resposta em malha aberta alcance 60% da variação total. Para $L > 5$, o valor de R não é crucial desde que apenas o primeiro movimento seja implementado. Entretanto, um valor grande de L resulta em excessivas ações de controle. Para o caso específico onde $L = R$, usualmente tem-se um controle insatisfatório desde que resulta no controle de protótipo mínimo ("deadbeat"). Um valor menor de L leva a um controle robusto que é relativamente insensível a erros de modelagem (SEBORG, 1989; LUYBEN, 1990).

Um importante aspecto de muitos problemas de controle é a presença de restrições em ambas as variáveis: controladas e manipuladas. Restrições de desigualdade geralmente surgem em problemas de controle de processos devido à limitações físicas dos equipamentos envolvidos na planta (como bombas, válvulas de controle, e trocadores de calor). Estas restrições são frequentemente impostas como parte da estratégia de operação do sistema ou objetivos de

controle. Por exemplo, o objetivo de controle pode ser maximizar a velocidade de produção do processo, satisfazendo as restrições de qualidade do produto e regime de operação indesejáveis.

Os parâmetros de sintonia podem ser ajustados para satisfazer as restrições nas variáveis manipuladas. Especificamente o fator de ponderação f e o horizonte de controle L tem os maiores efeitos no esforço do controle. Valores grandes de ' f ' penalizam as variáveis manipuladas mais fortemente, resultando num menor esforço de controle. Entretanto, o ajuste de ' f ' é apenas uma maneira indireta de satisfazer os limites inferior e superior nas variáveis de entrada e saída, isto é, restrições da forma:

$$\begin{aligned} u_{i,\min} &\leq u_i \leq u_{i,\max} \\ y_{i,\min} &\leq y_i \leq y_{i,\max} \\ z_{i,\min} &\leq z_i \leq z_{i,\max} \end{aligned} \quad (6.55)$$

$i = 1, 2, \dots$

Em outras palavras, a seleção iterativa dos parâmetros de sintonia deve ser feita no procedimento de projeto até que as restrições sejam satisfeitas, um procedimento que usualmente é insatisfatório.

As restrições são classificadas em fixas e variáveis no tempo. Podem ser definidas como:

- **fixas**: são sempre ativas, isto é, devem sempre ser obedecidas;
- **variáveis**: podem ser ativas ou não, dependendo das medidas feitas na planta ou em outras condições. Assim, elas se tornam parte do modelo do sistema de controle apenas quando são ativas, Em todos os outros instantes elas são invisíveis ao modelo de controle.

Um método mais direto de satisfazer as restrições nos valores correntes e futuros das variáveis manipuladas e controladas é modificar a equação (6.50):

$$\underline{E} = -\underline{A} \cdot \underline{\Delta u} + \underline{E} \quad (6.56)$$

adicionando-se explicitamente as restrições ativas na equação.

(a) Restrições na variável manipulada i

$$u_{i,\min} \leq u_i \leq u_{i,\max} \quad (6.57)$$

(a.1) Restrição ativa no limite máximo

$$u_i \leq u_{i,\max} \quad (6.58)$$

O vetor solução do DMC não contém apenas o movimento corrente a ser implementado, mas os movimentos para L intervalos de tempos futuros. Embora as violações possam ser evitadas restringindo-se apenas o movimento a ser implementado (ênfase do horizonte móvel), as restrições nos movimentos futuros podem ser usados permitindo que o algoritmo se antecipe e previna-se contra violações futuras, produzindo assim respostas mais suaves. Para cada intervalo de tempo futuro $k+j-1$, o valor da variável manipulada tem que satisfazer:

$$u_{i,k+j-1} \leq u_{i,\max} \quad (6.59)$$

Dai pode-se acrescentar à equação (6.56) equações do tipo:

$$\begin{aligned} E_{ij} &= u_{i,\max} - \text{TOL} - u_{i,k+j-1} \\ E_{ij} &= u_{i,\max} - \text{TOL} - u_{i,k-1} - \sum_{i=1}^j \Delta u_{i,k+j-1} \\ E_{ij} &= u_{i,\max} - \text{TOL} - u_{i,k-1} - \sum_{i=1}^j \Delta u_{i,k+i-1} \end{aligned} \quad (6.60)$$

sendo TOL uma tolerância sobre $U_{i,\max}$. Pode-se notar que $U_{i,k-1}$ corresponde ao último valor conhecido de u_i , e a somatória contém todos os movimentos futuros de u_i .

Para cada j acrescenta-se à equação (6.56) mais uma linha. Na matriz A essa linha é do tipo:

$$[-1 \ -1 \ \dots \ -1 \ 0 \ 0 \ \dots \ 0] \quad (6.61)$$

que tem j elementos iguais a -1.

No vetor E^T acrescenta-se o elemento:

$$u_{i,\max} - \text{TOL} - u_{i,k-1} \quad (6.62)$$

(a.2) Restrição ativa no limite mínimo

$$u_i \geq u_{i,\min} \quad (6.63)$$

O procedimento é análogo ao caso anterior, acrescentando-se a equação:

$$E_{ij} = u_{i,\min} + \text{TOL} - u_{i,k-1} \quad (6.64)$$

à equação (6.56).

(b) Restrição na variável controlada i

$$y_{i,\min} \leq y_i \leq y_{i,\max} \quad (6.65)$$

(b.1) Restrição ativa no limite máximo

$$y_i \leq y_{i,\max} \quad (6.66)$$

Impõem-se que:

$$y_{SPi,k} = y_{i,\max} \quad (6.67)$$

(b.2) Restrição ativa no limite mínimo

$$y_i \geq y_{i,\min} \quad (6.68)$$

Impõem-se que:

$$y_{SPi,k} = y_{i,\min} \quad (6.69)$$

(c) *Restrição na variável secundária i*

$$z_{i,\min} \leq z_i \leq z_{i,\max} \quad (6.70)$$

Precisa-se conhecer o modelo que relaciona z com u . Esse modelo fornece a predição. Neste caso, procede-se de modo análogo ao caso das variáveis controladas.

Dessa forma pode-se representar as equações do modelo da seguinte forma:

$$\underline{E} = -\underline{A} \cdot \underline{\Delta u} + \underline{E} \quad (6.71)$$

que inclui as restrições fixas e

$$\underline{E}^* = -\underline{A}^* \cdot \underline{\Delta u} + \underline{E}^* \quad (6.72)$$

que inclui apenas as restrições ativas no momento. Portanto o sistema de equações fica:

$$\begin{bmatrix} \underline{E} \\ \underline{E}^* \end{bmatrix} = -\begin{bmatrix} \underline{A} \\ \underline{A}^* \end{bmatrix} \cdot \underline{\Delta u} + \begin{bmatrix} \underline{E} \\ \underline{E}^* \end{bmatrix} \quad (6.73)$$

A solução do problema de mínimos quadrados associado com esse conjunto de equações fica:

$$\underline{\Delta u}^* = \left(\underline{A}^T \underline{A} \right)^{-1} \underline{A}^T \underline{E} \quad (6.74)$$

$$\underline{\Delta u} = \underline{\Delta u}^* + \underline{P} \underline{A}^{*T} \left[\underline{A}^* \underline{P} \underline{A}^{*T} \right]^{-1} \left[\underline{E}^* + \underline{A}^* \underline{\Delta u}^* \right] \quad (6.75)$$

onde

$$\underline{P} = \left(\underline{A}^T \underline{A} \right)^{-1}$$

Pode-se **assim** reduzir substancialmente o trabalho computacional pois apenas a matriz $[\underline{A}^* \underline{P} \underline{A}^{*T} + \underline{I}]$ tem **que** ser invertida “on-line”, mas esta tem dimensão igual ao número de restrições apenas **ativas** no momento.

6.3.3 Ajuste dos Parâmetros do Controlador DMC

Inicialmente **devem** ser definidas a estrutura de resolução, os valores iniciais e as perturbações, com **as** quais será realizado o estudo proposto.

Com a **mudança** da lei de controle e, conseqüentemente, da estrutura de resolução da simulação do **processo** de penicilina na fase de produção, considerando-se a malha de controle do oxigênio dissolvido manipulando-se a velocidade de agitação, tem-se um novo fluxograma de execução **apresentado** na figura 6.10. Neste, pode-se observar o surgimento de dois blocos particulares do **algoritmo** de controle DMC, quais sejam, a geração do modelo de convolução e o cálculo da matriz **dinâmica**, através dos quais toda a metodologia preditiva está baseada. No entanto, o restante **do** fluxograma é análogo aquele da lei de controle PID, sendo ambos baseados numa configuração “feedback”.

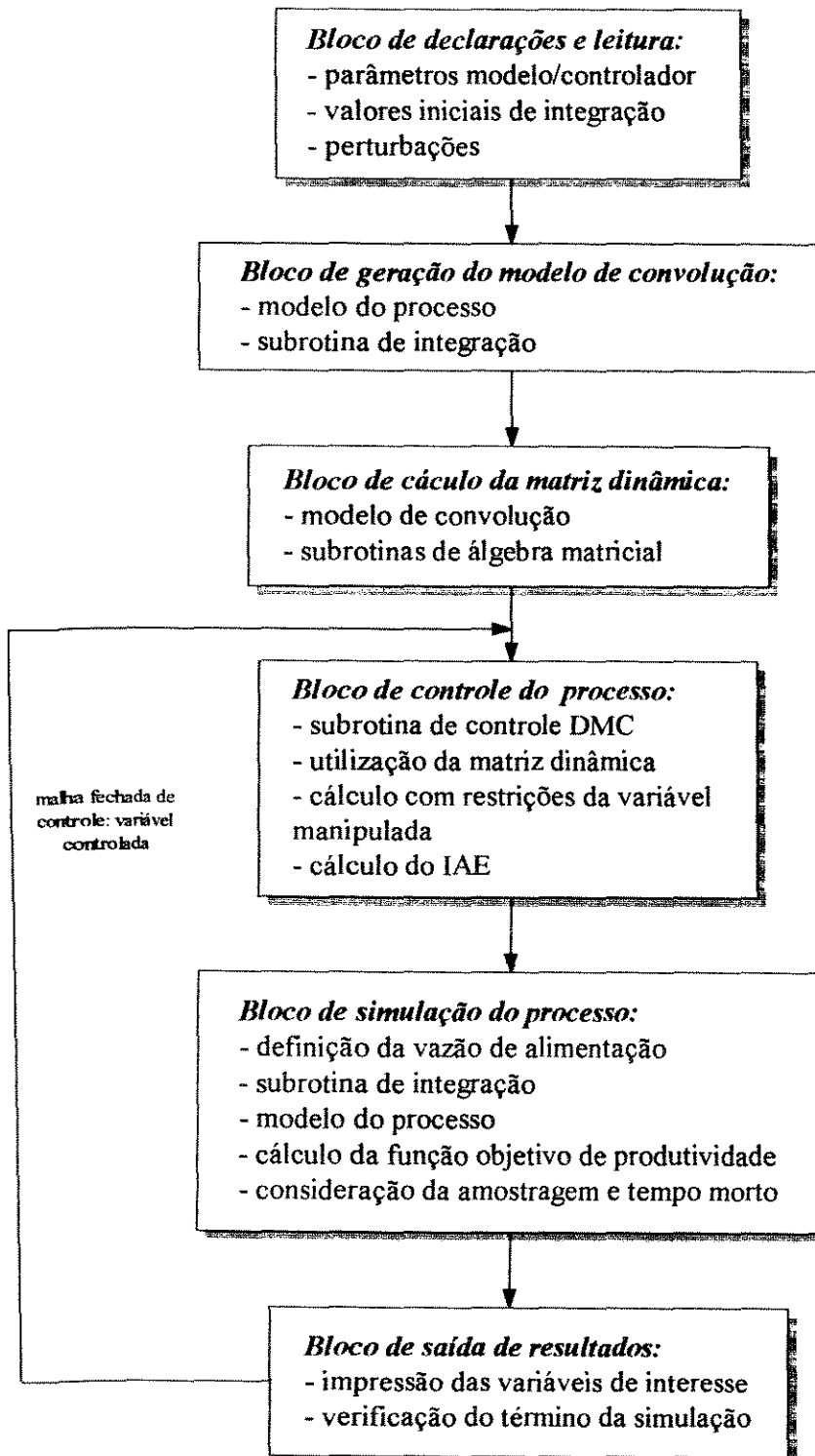


Figura 6.10 - Fluxograma da simulação do processo de produção de penicilina em malha fechada com implementação do algoritmo de controle DMC.

Ressalta-se que os seguintes valores:

- parâmetros do modelo: quadros (3.1) e (3.2)
- variáveis de integração e operacionais: quadro (3.3)

são idênticos àqueles definidos e comentados no capítulo de implementação de controle PID, inclusive com relação às variáveis destacadas no início do capítulo citado, a saber:

- velocidade de rotação inicial = 480 rpm (8,0 rps)
- intervalo permitido da velocidade de rotação = 300 - 600 rpm (5,0 - 10,0 rps)
- vazão de aeração = 6,0 l/min
- concentração celular inicial = 8,1 g/l
- concentração de substrato na vazão de alimentação = 321,3 g/l
- vazão de alimentação = perfil obtido para a condição C5 do capítulo 4
- “set point” da concentração de oxigênio dissolvido em relação à concentração de saturação do meio = 0,65
- amostragem do controlador DMC = 0,1 h.

Portanto, fixadas as condições de simulação, deve-se proceder no intuito e ajustar os parâmetros envolvidos neste modelo de controlador: horizonte do modelo (N), horizonte de predição (R), horizonte de controle (L), parâmetro α e parâmetro f , de tal forma a obter a operação mais estável possível do processo em questão, sendo escolhido como critério de estabilidade a soma dos desvios absolutos em relação ao “set-point”, IAE.

Para a determinação do efeito desses parâmetros de projeto do controlador DMC no índice IAE de performance do controlador, utilizou-se da metodologia de planejamento fatorial completo. Ressalta-se que os horizontes devem ser multiplicados pelo período de amostragem do controlador (0,1 h) para se obter os mesmos em termos de unidade de tempo.

No quadro (6.2) estão os níveis assumidos dos fatores investigados, e no quadro (6.3) a matriz de planejamento fatorial bem como os respectivos valores do IAE e do índice de

produtividade (formulado no capítulo 4). Através dos valores obtidos neste quadro, chegou-se a definição dos níveis dos fatores estudados que forneceram o menor IAE dentre aqueles assumidos:

$$N = 15$$

$$R = 14$$

$$L = 2$$

$$\alpha = 0$$

$$f = 0,01$$

obtendo-se

$$\text{IAE} = 35,0$$

$$\text{Índice de produtividade} = 129,4 \text{ g}$$

Quadro 6.2 - Níveis dos fatores assumidos no estudo do controlador DMC.

Variável	Nível inferior (-1)	Nível superior (+1)
N	15	25
R	7	14
L	2	6
α	0	0,5
f	0,01	0,5

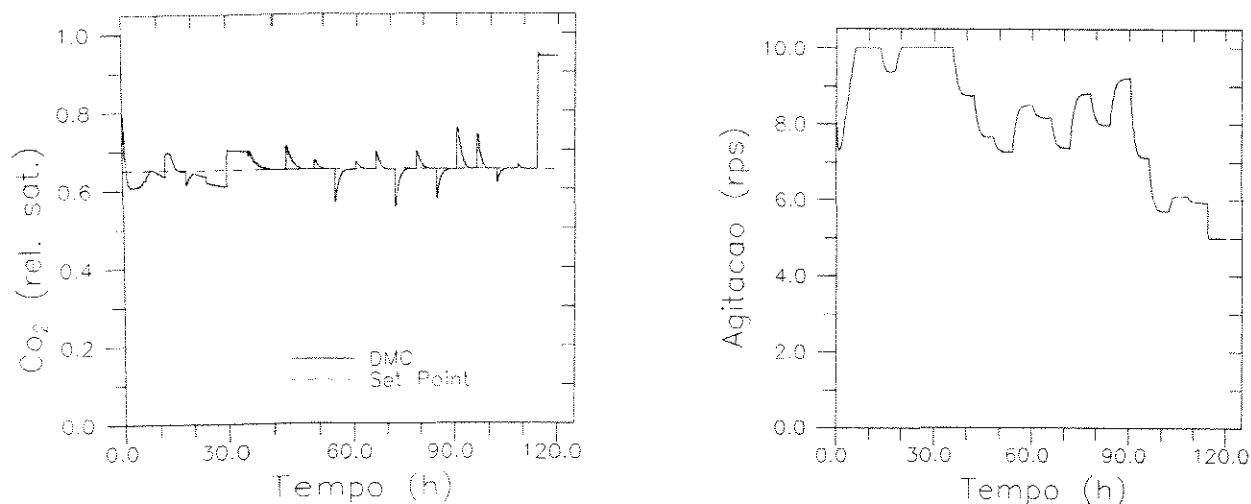


Figura 6.11 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação para o controlador DMC.

Observa-se que a metodologia de planejamento fatorial completo, neste caso, foi utilizada com a dupla função de estudar os efeitos dos fatores considerados, bem como para a busca do conjunto de valores que forneça o menor IAE.

Na figura 6.11 estão contidos os perfis de concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação para o ensaio 3 (mínimo IAE).

A observação desta figura permite verificar a existência de curtos períodos de instabilidade mais acentuada provocados pela modificação na estratégia de alimentação a cada período de 6 horas (condição C5 do capítulo 4). Nota-se também um comportamento ligeiramente mais instável em relação ao perfil obtido quando da utilização do controlador PID com parâmetros estimados pela minimização do IAE.

Quadro 6 - 3 - Matriz de planejamento fatorial no estudo do controlador DMC.

Ensaios	N	R	L	α	f	IAE
1	-1	-1	-1	-1	-1	35,2
2	+1	-1	-1	-1	-1	35,3
3	-1	+1	-1	-1	-1	35,0
4	+1	+1	-1	-1	-1	35,3
5	-1	-1	+1	-1	-1	35,3
6	+1	-1	+1	-1	-1	35,4
7	-1	+1	+1	-1	-1	35,3
8	+1	+1	+1	-1	-1	35,1
9	-1	-1	-1	+1	-1	44,2
10	+1	-1	-1	+1	-1	43,5
11	-1	+1	-1	+1	-1	44,0
12	+1	+1	-1	+1	-1	43,1
13	-1	-1	+1	+1	-1	44,5
14	+1	-1	+1	+1	-1	43,8
15	-1	+1	+1	+1	-1	44,4
16	+1	+1	+1	+1	-1	44,0
17	-1	-1	-1	-1	+1	38,6
18	+1	-1	-1	-1	+1	38,5
19	-1	+1	-1	-1	+1	37,3
20	+1	+1	-1	-1	+1	39,0
21	-1	-1	+1	-1	+1	40,2
22	+1	-1	+1	-1	+1	39,7
23	-1	+1	+1	-1	+1	40,2
24	+1	+1	+1	-1	+1	39,6
25	-1	-1	-1	+1	+1	49,5
26	+1	-1	-1	+1	+1	48,2
27	-1	+1	-1	+1	+1	47,6
28	+1	+1	-1	+1	+1	45,7
29	-1	-1	+1	+1	+1	51,6
30	+1	-1	+1	+1	+1	50,9
31	-1	+1	+1	+1	+1	51,6
32	+1	+1	+1	+1	+1	50,9

No quadro (6.4) estão os efeitos de primeira ordem e ordens superiores sobre o IAE. A observação deste permite os seguintes comentários:

- os efeitos dos horizontes do modelo e predição apresentaram uma relação inversa com o índice de performance IAE, enquanto os efeitos do horizonte de controle e dos parâmetros α e f apresentaram uma relação direta. Ou seja, para diminuir o índice IAE deve-se aumentar os horizontes do modelo e predição, e diminuir o horizonte de controle e os parâmetros α e f ;

- os efeitos de primeira ordem dos parâmetros α e f foram os mais significativos, enquanto os dos horizontes do modelo, predição e controle se mostraram pouco relevantes. Portanto, para este sistema em estudo, os parâmetros α e f são os que efetivamente sensibilizam o índice de performance IAE. Entretanto, por estarem diretamente relacionados com o esforço computacional, os parâmetros N , R e L devem ser fixados de tal forma a possibilitar a computação rápida do algoritmo, isto é, devem ser minimizados;

- com relação aos efeitos de ordem superiores, observa-se que não são significativos, o que leva a conclusão da não interação entre os parâmetros de projeto do controlador DMC. Entretanto, esta afirmação não pode ser generalizada devido aos efeitos principais dos horizontes do modelo, predição e controle serem de grandeza muito reduzida em relação ao restante dos efeitos de primeira ordem. Logo, na busca de um conjunto ótimo de parâmetros de projeto do controlador DMC existe a necessidade da variação simultânea desses para se obter uma análise multivariada, o que não é praticado na maioria dos trabalhos de literatura com este propósito (PINTO, 1990; MARCHETTI et al., 1983);

- destaca-se a versatilidade da metodologia de planejamento fatorial, permitindo um estudo criterioso acerca das influências dos diversos fatores através de uma análise direta e quantitativa, o que geralmente é executado por meio de análise gráfica de modo qualitativo e incompleto, por não considerar os efeitos de interação.

O fato dos efeitos principais dos horizontes do modelo, predição e controle não se mostrarem significativos pode ser justificado com base nas principais fontes de erro acumulado no índice de performance do controlador (IAE). Estas ocorrem no período imediatamente

posterior à mudança na estratégia de alimentação, que é discretizada em períodos de 6 horas (condição C5 obtida no estudo realizado no capítulo 4).

Dessa forma, uma série de perturbações degrau ocorrem ao longo do processo, exigindo rápidas correções através do ajuste da variável manipulada. Esta qualidade de resposta é obtida através do parâmetro α que regula a proximidade da trajetória de referência com o “set-point”, e do fator de supressão de movimento f da variável manipulada, ambos direcionados para valores mínimos. Logo, os horizontes citados não conseguem alterar significativamente a resposta do sistema neste curto intervalo posterior à ocorrência da perturbação, não apresentando, portanto, efeito significativo no critério de estabilidade do sistema.

Quadro 6.4 - Estimativa dos efeitos dos fatores estudados do controlador DMC.

1ª ordem	2ª ordem	3ª ordem	4ª ordem	5ª ordem
N = -0,41	NR = 0,069	NRL = -0,081	NRL α = 0,22	NRL α f = 0,094
R = -0,39	NL = -0,056	NR α = -0,13	NRLf = -0,081	
L = 1,4	RL = 0,36	NL α = 0,34	NR α f = -0,16	
α = 9,5	N α = -0,51	RL α = 0,28	NL α f = 0,22	
f = 4,7	R α = -0,22	NRf = 0,067	RL α f = 0,18	
	L α = 0,58	NLf = -0,056		
	Nf = -0,11	RLf = 0,28		
	R α = -0,27	N α f = -0,13		
	Lf = 1,13	RLf = -0,22		
	α f = 0,83	L α f = 0,38		
		Global médio	= 41,9	

Para dar continuidade à metodologia proposta de determinação do conjunto de parâmetros do controlador DMC que efetivamente minimizam o índice de performance IAE, fez-se uma análise de superfície de resposta considerando-se apenas os parâmetros α e f , pois foram os que apresentaram maior influência na qualidade de resposta do controlador. Ressalta-se que os

valores dos outros parâmetros de projeto do controlador DMC foram àqueles estimados no ensaio 3 ($N = 15$; $R = 14$; $L = 2$).

No quadro (6.5) estão os níveis assumidos, e no quadro (6.6) a matriz de planejamento fatorial completo acrescida do planejamento “estrela” para o ajuste do modelo de 2ª ordem. Através dos dados dos ensaios 0-8 por regressão não linear ajustou-se o modelo:

$$IAE = 40,0 + 3,42.\alpha + 1,02.f + 0,704.\alpha^2 - 0,188.f^2 + 0,150.\alpha.f$$

Obtendo-se a seguinte análise estatística:

Coefficiente de correlação = 0,9998

Teste F obtido = 1283,5

Teste F tabelado = 28,2 (99% confiança)

Na figura 6.12 tem-se a superfície deste modelo de 2ª ordem juntamente com os dados, e na figura 6.13 tem-se os valores observados em função dos valores preditos. A análise estatística e a observação dessas figuras permite concluir acerca da qualidade do ajuste desse modelo, podendo-se utiliza-lo para prever os valores dos parâmetros α e f que resultam num mínimo IAE.

Quadro 6.5 - Níveis dos fatores assumidos no estudo dos parâmetros do controlador DMC para a minimização do IAE.

Variável	Níveis Assumidos				
	-1,4	-1	0	+1	+1,4
α	0	0,07	0,25	0,43	0,5
f	0,01	0,08	0,26	0,43	0,5

Quadro 6.6 - Matriz de planejamento utilizada no estudo dos parâmetros do controlador DMC para a minimização do IAE.

Ensaio	α	f	IAE
0	0	0	40,0
1	-1	-1	36,3
2	+1	-1	42,7
3	-1	+1	38,0
4	+1	+1	45,0
5	-1,4	0	36,5
6	+1,4	0	46,3
7	0	-1,4	38,2
8	0	+1,4	41,1

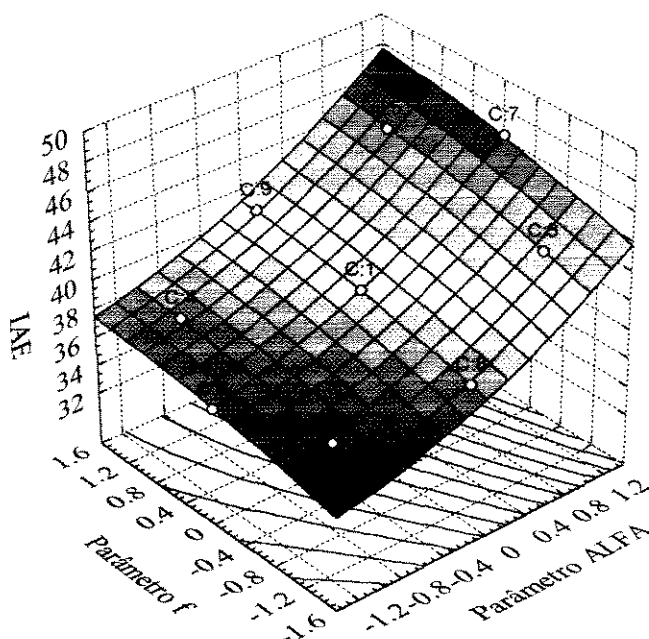


Figura 6.12 - Superfície da variável IAE em função dos parâmetros α e f do controlador DMC.

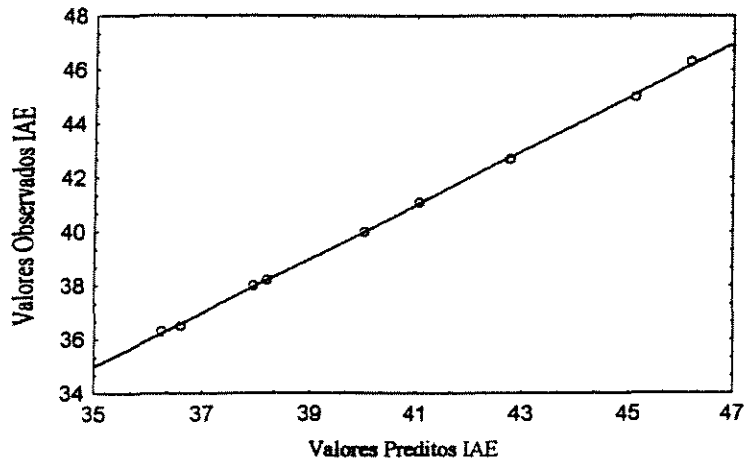


Figura 6.13 - Valores observados em função dos valores preditos para o modelo de 2ª ordem.

Logo, conclui-se que a minimização do IAE encontra-se na fronteira referente aos menores valores dos parâmetros α e f (ensaio 3). Neste caso não existe a necessidade de procedimentos matemáticos adicionais para a determinação do conjunto de parâmetros do controlador DMC que minimizam o IAE. Entretanto, a metodologia proposta poderia lidar perfeitamente com esta situação, podendo ser aplicada, a princípio, a qualquer caso, inclusive quando todos os parâmetros de projeto apresentam significativa influência na qualidade da estabilidade do sistema.

6.3.4 Análise das Influências do Período de Amostragem e Tempo Morto na Eficiência do Sistema

Assumindo-se os parâmetros do controlador DMC obtidos no item anterior para a condição de mínimo IAE, verificou-se a influência de dois fatores na análise de desempenho do sistema em malha fechada:

- a utilização de intervalos de amostragem de 0,2 e 0,5 hora, isto é, valores acima do utilizado na estimativa dos parâmetros (0,1 hora);
- com um intervalo de amostragem de 0,1 hora, assumiu-se um tempo morto na determinação da variável medida e controlada de 0,1 e 0,5 hora. Ressalta-se que este

procedimento visou verificar uma condição normalmente encontrada no caso de medição de concentração de oxigênio dissolvido, que é o tempo de atraso ocasionado pela utilização de um eletrodo que resiste a rotina de esterilização do equipamento, possuindo desta forma, uma membrana que ocasiona este comportamento.

Nas figuras 6.14 e 6.15 encontram-se os perfis de concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação para as diferentes condições de tempos de amostragem e atraso, respectivamente, e nos quadros (6.7) e (6.8) estão os valores de IAE e índice de produtividade relacionados com as figuras citadas.

A observação das figuras e dos quadros permite as seguintes verificações:

- a variação do período de amostragem não conferiu ao sistema uma instabilidade acentuada, caracterizando-o como satisfatoriamente robusto com relação a este importante fator ligado à implementação de malhas de controle. É importante destacar que os períodos de amostragens testados chegaram a cinco vezes daquele utilizado na determinação dos parâmetros do controlador;

- com relação ainda ao período de amostragem, o valor do IAE obtido para os diferentes tempos, não podem ser comparados, pois foram contabilizados proporcionalmente às amostragens, invalidando assim seu significado no estudo;

- a variação no tempo morto da variável medida e controlada (concentração de oxigênio dissolvido) não promoveu a desestabilização do sistema, que se mostrou também neste ponto bastante robusto com relação a esta situação característica encontrada na prática. Ressalta-se que os tempos mortos testados chegaram a cinco vezes ao período e amostragem, e mesmo assim, o sistema não sofreu deterioração significativa da qualidade de resposta;

- os valores de IAE conferem a robustez do sistema à variações nos tempos de atraso, dado os pequenos aumentos ocasionados com o crescimento desses períodos;

- a comparação deste estudo com a similar investigação realizada para o controlador PID, constata a qualidade superior da lei de controle DMC, uma vez que a robustez apresentada com relação aos períodos de amostragens e de atraso foi claramente verificada (comparar figuras 5.13 e 5.14 com 6.14 e 6.15). Isso é devido as características desta lei (DMC) que possui uma estrutura preditiva baseada na identificação do processo em malha aberta

(modelo de convolução), estimando uma trajetória de referência para a variável controlada, e considerando valores passados e futuros da variável manipulada no cálculo do seu valor atual.

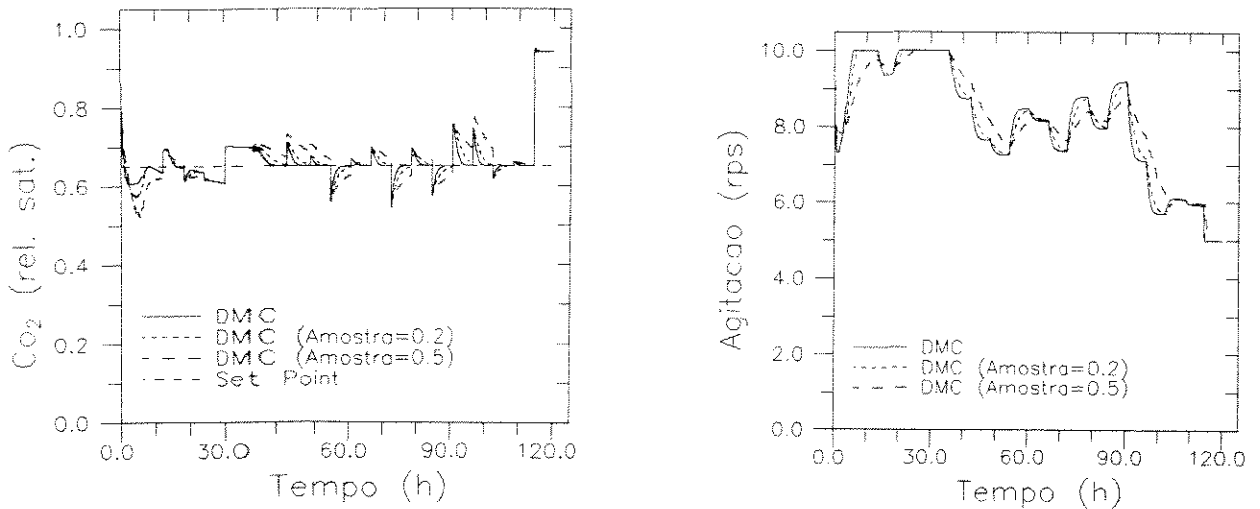


Figura 6.14 - Perfis de concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação para diferentes tempos de amostragens (em horas) do controlador DMC.

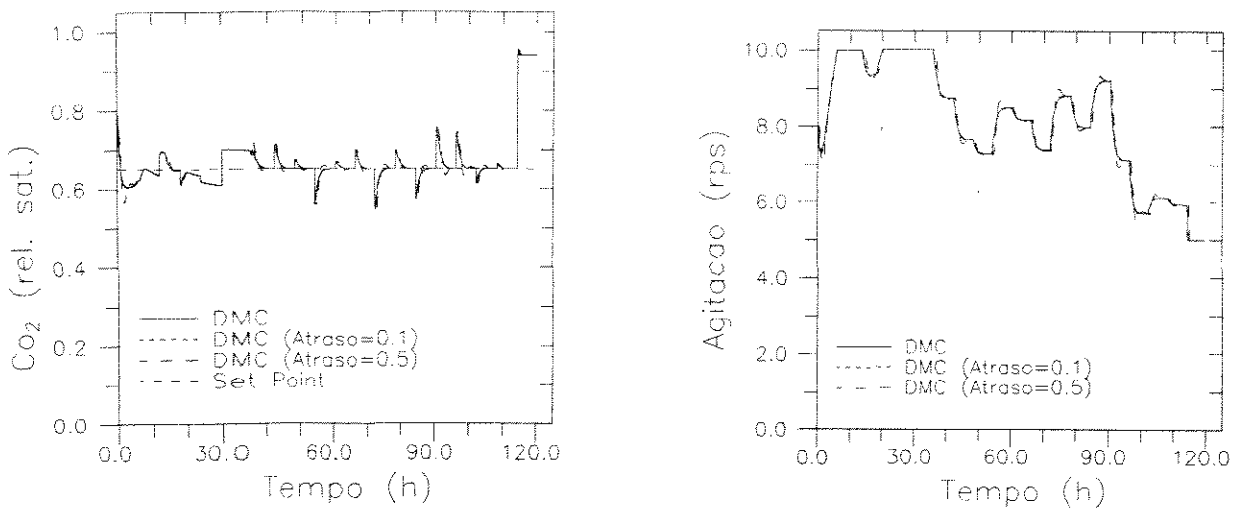


Figura 6.15 - Perfis de concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação para diferentes tempos mortos (em horas) na variável medida do controlador DMC.

Quadro 6.7 - Valores de IAE para diferentes tempos de amostragens do controlador DMC.

Amostra (h)	IAE	Índice de produtividade (g)
0,1	35,0	129,4
0,2	22,3	129,4
0,5	12,2	129,4

Quadro 6.8 - Valores de IAE para diferentes tempos mortos na leitura da concentração de oxigênio dissolvido (variável medida) do controlador DMC.

Tempo morto (h)	IAE	Índice de produtividade (g)
0	35,0	129,4
0,1	35,0	129,4
0,5	37,5	129,4

6.3.5 Otimização das Condições Operacionais em Malha Fechada

Uma vez estimado o conjunto ótimo de parâmetros de projeto do controlador DMC e verificada a sua robustez com relação às variações nos tempos de amostragem e de atraso na leitura da variável medida, procedeu-se a otimização das condições operacionais com o sistema em malha fechada, ou seja, das concentrações celular inicial e de substrato na vazão de alimentação, bem como a estratégia de alimentação considerando-se o modo independente por intervalo de 6 horas (condição análoga a C5), só que dessa vez de uma maneira simultânea, e não separando as duas primeiras variáveis da estratégia de alimentação como realizado no capítulo 4, assumindo-se o controlador DMC na malha de oxigênio dissolvido.

O algoritmo de otimização foi novamente o método dos Poliedros Flexíveis, e os resultados obtidos foram denominados condição C6, sendo mostrado na figura 6.16 os perfis da concentração de oxigênio dissolvido e da velocidade de agitação.

Condição C6: concentrações celular inicial e de substrato na vazão de alimentação e estratégia de alimentação constante por partes (amostra de 6 horas)

- agitação = 480 rpm
- aeração = 6,0 l/min
- amostragem processo = 0,1 h
- amostragem vazão = 6 h
- valores otimizados: (F - l/h)

$$C_{x_0} = 8,0 \text{ g/l}$$

$$S_F = 328,1 \text{ g/l}$$

$F_1 = 0,105$	$F_{11} = 0,0604$
$F_2 = 0,143$	$F_{12} = 0,0563$
$F_3 = 0,0827$	$F_{13} = 0,0733$
$F_4 = 0,112$	$F_{14} = 0,0597$
$F_5 = 0,0733$	$F_{15} = 0,0641$
$F_6 = 0,0347$	$F_{16} = 0,0779$
$F_7 = 0,0772$	$F_{17} = 0,0396$
$F_8 = 0,0596$	$F_{18} = 0,0472$
$F_9 = 0,0574$	$F_{19} = 0,0360$
$F_{10} = 0,0678$	$F_{20} = 0,00474$

- índice de performance = 130,9g
- IAE = 63,2

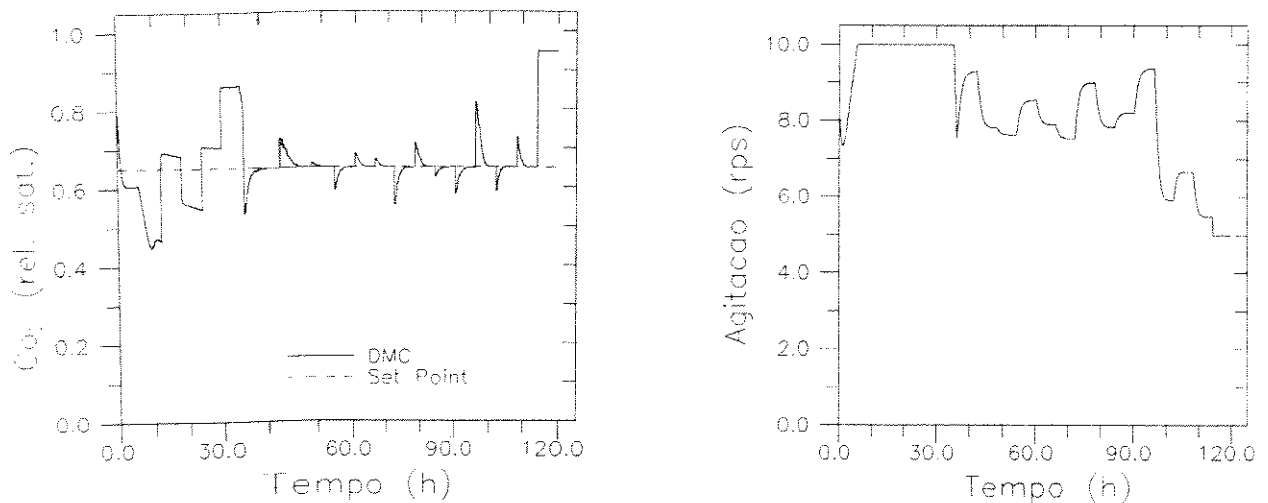


Figura 6.16 - Perfis da concentração de oxigênio dissolvido e velocidade de agitação para as condições otimizadas em malha fechada.

A análise desses resultados obtidos, permite algumas conclusões:

- a metodologia empregada no capítulo 4, tanto no que se refere às considerações de restrições operacionais através de funções de penalização quanto no modo de otimizar inicialmente as concentrações e depois a estratégia de alimentação, é válida, pois no estudo aqui realizado, cuja otimização foi simultânea e houve a implementação de malha de controle, os resultados obtidos foram apenas ligeiramente superiores, mas com uma maior dificuldade de realização no algoritmo de otimização devido ao acréscimo de duas variáveis;

- o algoritmo de controle DMC realmente pode ser considerado robusto para a malha de controle em questão, pois mesmo com toda a variação ocorrida na convergência dos valores operacionais a serem otimizados, e que representa um largo intervalo de perturbação, em nenhum momento o sistema deixou de ser estável, apresentando um índice de performance IAE superior em relação àquele para o qual seus parâmetros foram estimados e, entretanto, a qualidade de resposta se manteve dentro de níveis aceitáveis;

- um desdobramento da conclusão anterior é que existe a necessidade de muita atenção quando da otimização de condições operacionais em sistemas com malhas de controle, pois os parâmetros destes são fixos e estimados para uma determinada condição, havendo toda uma variação na busca da condição ótima, o que pode desestabilizar o sistema em malha fechada. Neste sentido, a incorporação da variável controlada como restrição num esquema de função de penalização pode ser muito útil, pois dispensa num primeiro momento a necessidade de controle.

6.4 Conclusões

As conclusões obtidas sobre a implementação das estratégias antecipatória e preditiva na fase de produção do processo de penicilina são:

- a adição da estrutura “feedforward” à estrutura “feedback” conferiu ao sistema, cujos parâmetros do controlador PID foram calculados pela metodologia de Ziegler-Nichols uma acentuada estabilidade. Entretanto, para o sistema cujos parâmetros foram calculados pela metodologia de minimização do IAE, a estrutura antecipatória teve efeito inverso;

- mesmo com a adição da estrutura antecipatória, o sistema ainda permaneceu muito sensível à mudanças no período de amostragem e inclusão de tempo de atraso na leitura da variável medida;

- a implementação da estratégia avançada preditiva DMC no sistema semi-contínuo se mostrou satisfatório, mesmo neste caso cujo modelo de convolução foi gerado para um processo no qual não atinge o regime permanente;

- a utilização da metodologia de planejamento fatorial se mostrou bastante interessante, pois possibilitou a determinação dos efeitos que os parâmetros de projeto do controlador DMC exerceram sobre o índice de performance IAE. Além disso, a análise de superfície de resposta possibilita a determinação do conjunto de valores ótimos desses parâmetros;

- os parâmetros α e f foram os obtidos como aqueles que efetivamente sensibilizam o critério de performance IAE, devido ao tipo de operação do sistema, principalmente com relação à estratégia de alimentação;

- a estrutura DMC se mostrou bastante robusta com relação às variações no período de amostragem e presença de tempo de atraso na leitura da variável medida. Da mesma forma, esta configuração apresentou grandes qualidades para lidar com diferentes condições operacionais quando incorporada num procedimento de otimização do sistema.

CAPITULO 7

CONCLUSÕES E SUGESTÕES

Neste trabalho, foi desenvolvido uma metodologia para a abordagem da dinâmica, otimização e controle do processo de produção de penicilina, com etapas de crescimento e produção de antibiótico distintas.

No início do estudo fez-se uma modelagem e análise do processo através de trabalhos existentes na literatura. Dessa forma, o sistema físico em questão foi tratado por simulação em computador, utilizando-se de algoritmos de resolução de sistemas de equações diferenciais. Como mencionado, os parâmetros foram obtidos da literatura, fazendo-se com sugestão a estimativa destes para o sistema específico a ser abordado, ressaltando-se a dificuldade dessa tarefa, principalmente pela falta de sensores e/ou métodos precisos para determinadas variáveis. Outra alternativa seria a estimativa de apenas alguns parâmetros considerados principais, como forma de atenuar a diferença entre os valores reais e os da literatura, pois para sistemas microbiológicos as equações e, principalmente, o conjunto de parâmetros são intrínsecos de cada sistema.

A análise do comportamento do processo, entretanto, mostrou-se bastante consistente com a prática, tanto para a fase de crescimento quanto para a fase de produção. A partir daí, a análise de sensibilidade de variáveis, através da metodologia de planejamento fatorial completo, se mostrou imprescindível, fornecendo subsídios para todo o restante do trabalho. Essa técnica, além de resultados quantificados dos efeitos das variáveis de interesse, mostrou-se bastante interessante por tratar o problema de modo multivariável.

De posse dos resultados da análise de sensibilidade de variáveis, executou-se a otimização da produtividade, havendo a necessidade da incorporação de restrições operacionais inerentes ao processo de produção de penicilina como as concentrações de células, substrato e oxigênio dissolvido, além do volume do fermentador. Dessa forma, o problema resultante foi a otimização de um sistema de equações diferenciais não-lineares com restrições em algumas variáveis. Este problema foi resolvido através do conceito de funções de penalização, podendo assim utilizar um

algoritmo de otimização simples (método Simplex Modificado ou dos Poliedros Flexíveis), cuja principal desvantagem foi o tempo de convergência. Neste aspecto, outras formas de resolver o problema podem ser implementadas, e os resultados comparados, ressaltando-se a possível dificuldade devido as características do sistema.

Com toda a estratégia de operação da fase de produção otimizada, realizou-se o estudo do controle regulatório da concentração de oxigênio dissolvido. Inicialmente, o controlador empregado foi o convencional PID, tendo-se seus parâmetros ajustados por duas técnicas bastante utilizadas na prática, Ziegler-Nichols e minimização dos desvios absolutos em relação ao “set-point”. Todas as características desse controlador foram abordadas inclusive sua robustez para lidar com mudanças no período de amostragem e tempo de atraso na leitura da variável medida. Fica como sugestão a aplicação de outras técnicas de estimativa dos parâmetros do controlador.

Na sequência, a estratégia de controle não-convencional “feedforward” foi adicionada à estrutura “feedback” PID, possuindo sua característica antecipatória na previsão da velocidade de agitação em função da demanda de oxigênio dissolvido. Toda essa configuração se baseou num modelo pseudo-estacionário do processo. Neste aspecto, existe a necessidade de um maior aprofundamento no estudo desta configuração “feedforward”, pois os resultados mostraram uma possibilidade de melhorar a estabilidade de uma malha “feedback” simples.

O último algoritmo de controle implementado foi o preditivo DMC, cujos parâmetros foram estimados através de um procedimento que utilizou planejamento fatorial completo e análise de superfície de resposta, considerando como índice de performance do controlador os desvios absolutos em relação ao “set-point”. Este algoritmo apresentou uma robustez acentuada para lidar com diferentes tempos de amostragem e de atraso. Mostrou também a possibilidade de manter a estabilidade do processo frente às mudanças na operação do sistema, pois foi utilizado juntamente com o algoritmo de otimização da estratégia de alimentação, mantendo a controlabilidade em todo o processo de convergência. Neste aspecto, sua utilização é muito interessante, pois existe a possibilidade da retirada da restrição do processo, com a conseqüentemente diminuição da complexidade numérica da resolução, com a implementação de configurações de controle que sejam robustas para manter a estabilidade durante o processo de convergência inerente do algoritmo de otimização.

Dessa forma, acredita-se que este trabalho contribuiu para o desenvolvimento de estudos sobre análise, otimização e controle de processos biotecnológicos em geral, e especificamente para o processo de produção de penicilina, cumprindo seus objetivos propostos no início.

Entretanto, é interessante a continuidade deste, principalmente sobre dois aspectos: controle multivariável envolvendo outras importantes variáveis como temperatura, pH e concentrações de outros nutrientes e precursores; e também sobre a implementação em processos fermentativos reais, não apenas desse sistema específico, mas também de outros sistemas biotecnológicos. Este segundo item é importantíssimo para o direcionamento (e talvez redirecionamento) do modo de resolver o problema, principalmente por se tratar de sistemas complexos como os fermentativos, que possuem toda uma característica especial por serem os produtos de interesse resultantes da atividade microbiana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AIBA, S.; HUMPHREY, A.E.; MILLIS, N.F. Engenharia Bioquímica. Tradução: J.C. Medina. Campinas, Instituto de Tecnologia de Alimentos, 1971.
- AIBA, S.; SHODA, M.; NAGATANI, M. Kinetics of Product Inhibition in Alcohol Fermentation. Biotechnology Bioengineering, 10: 845-864, 1968.
- ALFAFARA, C.G.; MIURA, K.; SHIMIZU, H.; SHIOYA, S.; SUGA, K.; SUZKI, K. Fuzzy Control of Ethanol Concentration and Its Application to Maximum Glutathione Production in Yeast Fed-Batch Culture. Biotechnology Bioengineering, 41(4): 493-501, 1993.
- BADINO Jr., A.C. Contribuição ao Estudo de Agitação e Aeração de Caldos de Fermentação Penicilínica. São Carlos, PPG-EQ/UFSCar, 1991. (Dissertação de Mestrado)
- BADINO Jr., A.C.; BARBOZA, M.; BELLUZZO, R.P.; HOKKA, C.O. Caracterização Reológica e Verificação da Influência da Massa Celular na Reologia de Caldos de Fermentação com *Penicillium chrysogenum* e *Cephalosporium acremonium*. Revista Brasileira de Engenharia, Caderno de Engenharia Química, 11(1):43-60, 1994.
- BAILEY, J.E. & OLLIS, D.F. Biochemical Engineering Fundamentals. 2nd ed. New York, McGraw Hill, 1986.
- BAJPAI, R.K. & REUSS, M. A Mechanistic Model for Penicillin Production. Journal of Chemical Technology Biotechnology, 30: 332-340, 1980.
- BAJPAI, R.K. & REUSS, M. Evaluation of Feeding Strategies in Carbon-Regulated Secondary Metabolite Production through Mathematical Modelling. Biotechnology Bioengineering, 23: 717-738, 1981.
- BARROS NETO, B.; SCARMÍNIO, L.S.; BRUNS, R.E. Planejamento e Otimização de Experimentos. Campinas, Editora UNICAMP, 1994.
- BEQUETTE, B.W. Nonlinear Predictive Control Using Multi-Rate Sampling. Canadian Journal of Chemical Engineering, 69: 136-143, 1991.
- BORZANI, W.; LIMA, U.A.; AQUARONE, E., ed. Engenharia Bioquímica. São Paulo, EDUSP, 1975.
- BOX, G.E.P.; HUNTER, W.G.; HUNTER, J.S. Statistics for Experimenters - An Introduction to Design Data Analysis and Model Building. New York, Wiley & Sons, 1978.

- BREUSEGEM, V.V. & BASTIN, G. Optimal Control of Biomass Growth in a Mixed Culture. Biotechnology Bioengineering, 35: 349-355, 1990.
- BREUSEGEM, V.V.; THIBAUT, J.; CHÉRU, A. Adaptive Neural Models for On-line Prediction in Fermentation. Canadian Journal of Chemical Engineering, 69: 481-487, 1991.
- CALAM, C.T. & ISMAIL, B.A.K. Investigation of Factors in the Optimisation of Penicillin Production. Journal of Chemical Technology Biotechnology, 30: 249-262, 1980.
- CAZZADOR, L. On the Optimal Control of Fed Batch Reactors with Substrate-Inhibited Kinetics. Biotechnology Bioengineering, 31: 670-674, 1988.
- CHANG, C.M.; WANG, S.J.; YU, S.W. Improved DMC Design for Nonlinear Process Control. AIChE Journal, 38(4): 607-610, 1992.
- CHATTAWAY, T. & STEPHANOPOULOS, G. An Adaptive State Estimator for Detecting Contaminants in Bioreactors. Biotechnology Bioengineering, 34: 647-659, 1989.
- CHEN, C.L. A Simple Method for On-line Identification and Controller Tuning. AIChE Journal, 35(12): 2037-2039, 1989.
- CHU, W.B.Z. & CONSTANTINIDES, A. Modeling, Optimization, and Computer Control of the Cephalosporin C Fermentation Process. Biotechnology Bioengineering, 32: 277-288, 1988.
- CHYLLA Jr., R.W. & ÇINAR, A. Synthesis of Model-Based Controllers for an Autothermal Reactor. Canadian Journal of Chemical Engineering, 68: 666-679, 1990.
- COHEN, G.H. & COON, G.A. Theoretical Investigation of Retarded Control. Trans. ASME, 75: 827-834, 1953.
- CONTOIS, D.E. Kinetics of Bacterial Growth: Relationship between Population Density and Specific Growth Rate of Continuous Cultures. Journal of General Microbiology, 21: 40-50, 1959.
- COONEY, C.L.; WANG, D.I.C.; MATELES, R.I. Measurement of Heat Evolution and Correlation with Oxygen Consumption During Microbial Growth. Biotechnology Bioengineering, 11: 269-281, 1968.
- CRUEGER, W. & CRUEGER, A. Biotechnology: A Textbook of Industrial Microbiology. Suderland, Sinawer Associates, Inc., 1984.
- DANTIGNY, P. & LAKRORI, M. Simulation of L/A Control in Fed Batch Culture of Baker's Yeast. Biotechnology Bioengineering, 39(2): 246-249, 1992.
- DAOUIDIS, P. & KRAVARIS, C. Synthesis of Feedforward/State Feedback Controllers for Nonlinear Processes. AIChE Journal, 35(10): 1602-1616, 1989.

- DAOUTIDIS, P.; SOROUSH, M.; KRAVARIS, C. Feedforward/Feedback Control of Multivariable Nonlinear Processes. AICHE Journal, 36(10): 1471-1484, 1990.
- DEFAYE, G.; REGNIER, N.; CHABANON, J.; CARALP, L.; VIDAL, C. Adaptive-Predictive Temperature Control of Semi-Batch Reactors. Chemical Engineering Science, 48(19): 3373-3382, 1993.
- DOCHAIN, D. & PAUSS, A. On-Line Estimation of Microbial Specific Growth Rates: An Illustrative Case Study. Canadian Journal of Chemical Engineering, 66:626-631, 1988.
- EDGAR, T.F. & HIMMELBLAU, D.M. Optimization of Chemical Process. Singapore, McGraw Hill, 1989.
- ERICKSON, L.E.; MINKEVICK, I.G.; EROSHIN, V.K. Application of Mass and Energy Balance Regularities in Fermentation. Biotechnology Bioengineering, 20: 1595-1621, 1978.
- FISHER, D.G. Process Control: An Overview and Personal Perspective. Canadian Journal of Chemical Engineering, 69: 5-26, 1991.
- FISHMAN, V.M. & BIRYUKOV, V.V. Kinetic Model of Secondary Metabolite Production and Its Use in Computation of Optimal Conditions. Biotechnology Bioengineering Symposium, 4: 647-662, 1974.
- GALLEGOS, J.A. & GALLEGOS, J.A. Estimation and Control Techniques for Continuous Culture Fermentation Processes. Biotechnology Bioengineering, 26: 442-451, 1984.
- GIONA, A.R.; DE SANTIS, R.; MARRELLI, L.; TORO, L. The Influence of Oxygen Concentration and of Specific Rate of Growth on the Kinetics of Penicillin Production. Biotechnology Bioengineering, 18: 493-512, 1976-a.
- GIONA, A.R.; MARRELLI, L.; TORO, L.; DE SANTIS, R. Kinetic Analysis of Penicillin Production by Semicontinuous Fermenters. Biotechnology Bioengineering, 18: 473-492, 1976-b.
- GOOCHEE, C.F.; HATCH, R.T.; CADMAN, T.W. Control of *Escherichia coli* - *Candida utilis* Continuous, Competitive Mixed-Culture System Using the Dynamic Matrix Control Algorithm. Biotechnology Bioengineering, 33: 282-292, 1989.
- GUPTA, Y.P. Characteristic Equations and Robust Stability of a Simplified Predictive Control Algorithm. Canadian Journal of Chemical Engineering, 71: 617-624, 1993.
- HAN, K. & LEVENSPIEL, O. Extended Monod Kinetics for Substrate, Product, and Cell Inhibition. Biotechnology Bioengineering, 32: 430-437, 1988.

- HEGEWALD, E.; WOLLESCHENSKY, B.; GUTHKE, R.; NEUBERT, M.; KNORRE, W.A. Instabilities of Product Formation in a Fed Batch Culture of *Penicillium chrysogenum*. Biotechnology Bioengineering, 23: 1563-1572, 1981.
- HEIJNEN, J.J.; ROELS, J.A.; OUTHAMER, A.H.S. Application of Balancing Methods in Modelling the Penicillin Fermentation. Biotechnology Bioengineering, 21: 2175-2201, 1979.
- HENSON, M.A. & SEBORG, D.E. Input-Output Linearization of General Nonlinear Processes. AIChE Journal, 36(11): 1753-1757, 1990.
- HENSON, M.A. & SEBORG, D.E. An Internal Model Control Strategy for Nonlinear Systems. AIChE Journal, 37(7): 1065-1081, 1991.
- HERNANDEZ, E. & ARKUN, Y. Control of Nonlinear Systems Using Polynomial ARMA Models. AIChE Journal, 39(3): 446-460, 1993.
- HERSBACH, G.J.M. et al. The Penicillins: Properties, Biosynthesis, and Fermentation. In: VANDAMME, E.J. ed. Biotechnology of Industrial Antibiotics. New York, Marcel Dekker, Inc., 1984.
- HIMMELBLAU, D.M. Applied Non-Linear Programming. New York, McGraw Hill, 1972.
- HIMMELBLAU, D.M. & BISCHOFF, K.B. Process Analysis and Simulation. New York, John Wiley & Sons, 1968.
- JOHNSON, A. LQG Applications in the Process Industries. Chemical Engineering Science, 48(16): 2829-2838, 1993.
- JUTAN, A. A Nonlinear PI(D) Controller. Canadian Journal of Chemical Engineering, 67: 485-493, 1989.
- JUTAN, A. & RODRIGUEZ, E.J. Application of Parametric Control Concepts to Decoupler Design and Heating Control for a Batch Reactor. Canadian Journal of Chemical Engineering, 65: 858-866, 1987.
- KALLOGERAKIS, N.; LINARDOS, T.; BEHIE, L.A.; SVRCEK, W.Y.; GAUCHER, G.M. Computer Control of Continuous Immobilized Cell Penicillin Fermentations: Simulation Studies. Canadian Journal of Chemical Engineering, 64: 581-587, 1986.
- KATTENDE, E. & JUTAN, A. A New Constrained Self-Tuning PID Controller. Canadian Journal of Chemical Engineering, 71: 625-633, 1993.
- KONSTANTINOV, K.B. & YOSHIDA, T. Knowledge-Based Control of Fermentation Processes. Biotechnology Bioengineering, 39(5): 479-486, 1992-a.

- KONSTANTINOV, K.B. & YOSHIDA, T. Real-Time Qualitative Analysis of the Temporal Shapes of (Bio)processes Variables. *AIChE Journal*, **38**(11): 1703-1715, 1992-b.
- KRAVARIS, C. & SOROUSH, M. Synthesis of Multivariable Nonlinear Controllers by Input-Output Linearization. *AIChE Journal*, **36**(2): 249-264, 1990.
- KULKARNI, B.D.; TAMBE, S.S.; SHUKLA, N.V.; DESHPANDE, P.B. Nonlinear pH Control. *Chemical Engineering Science*, **46**(4): 995-1003, 1991.
- KURTANJEK, Z. Optimal Nonsingular Control of Fed-Batch Fermentation. *Biotechnology Bioengineering*, **37**: 814-823, 1991.
- KWONG, W.H. *Otimização de Plantas Industriais Complexas*. São Paulo, EP-EQ/USP, 1992. (Tese de Doutorado)
- LEE, J. & SUNG, S. W. Comparison of Two Identification Methods for PID Controller Tuning. *AIChE Journal*, **39**(4): 695-967, 1993.
- LEE, S.C.; HWANG, Y.B.; CHANG, H.N.; CHANG, Y.K. Adaptive Control of Dissolved Oxygen Concentration in a Bioreactor. *Biotechnology Bioengineering*, **37**: 597,607, 1991.
- LEVENSPIEL, O. The Monod Equation: A Revisit and a Generalization to Product Inhibition Situations. *Biotechnology Bioengineering*, **22**: 1671-1687, 1980.
- LIM, H.C.; TAYEB, Y.J.; MODAK, J.M.; BONTE, P. Computational Algorithms for Optimal Feed Rates for a Class of Fed Batch Fermentation: Numerical Results for Penicillin and Cell Mass Production. *Biotechnology Bioengineering*, **28**: 1408-1420, 1986.
- LIMA, U.A.; AQUARONE, E.; BORZANI, W., ed. *Tecnologia das Fermentações*. São Paulo, EDUSP, 1975.
- LUONG, J.H.T. Kinetics of Ethanol Inhibition in Alcohol Fermentation. *Biotechnology Bioengineering*, **27**: 280-285, 1985.
- LUONG, J.H.T. & VOLESKY, B. Indirect Determination of Biomass Concentration in Fermentation Processes. *Canadian Journal of Chemical Engineering*, **60**: 163-167, 1982.
- LUUS, R. Optimization of Fed Batch Fermentations by Iterative Dynamic Programming. *Biotechnology Bioengineering*, **41**(5): 599-602, 1993.
- LUYBEN, W.L. *Process Modeling, Simulation and Control for Chemical Engineers*. 2nd ed. Singapore, McGraw Hill, 1990.
- MASSIMO, C.; LANT, P.A.; SAUNDERS, A.; MONTAGUE, G.A.; THAM, M.T.; MORRIS, A.J. Bioprocess applications of Model-Based Estimation Techniques. *Journal of Chemical Technology Biotechnology*, **53**: 265-277, 1992.

- MARCHETTI, J.L.; MELLICHAMP, D.A.; SEBORG, D.E. Predictive Control Based on Discrete Convolution Models. Industrial Engineering Chemical Process Design and Development, 22: 488-495, 1983.
- McGREAVY, C. & MACIEL FILHO, R. Multitubular Reactor Design for Waste Minimization. Trans. I. Chem. E., 71-B: 208-214, 1993.
- McINTOSH, A.R.; SHAH, S.L.; FISHER, D.G. Analysis and Tuning of Adaptive Generalized Predictive Control. Canadian Journal of Chemical Engineering, 69: 97-110, 1991.
- MEADOWCROFT, T.A.; STEPHANOPOULOS, G.; BROSILOW, C. The Modular Multivariable Controller: I- Steady-State Properties. AIChE Journal, 38(8): 1254-1278, 1992.
- MEGAN, L. & COOPER, D.J. Neural Network Based Adaptive Control Via Temporal Pattern Recognition. Canadian Journal of Chemical Engineering, 70: 1208-1219, 1992.
- MENEWATT, A.S. & BALACHANDER, J. Alternative Control Structures for Chemostat. AIChE Journal, 37(2): 302-306, 1991.
- METZNER, A.B.; FEEHS, R.H.; RAMOS, H.P.; OTTO, R.E.; TUTHILL, J.D. Agitation of Viscous Newtonian and Non-Newtonian Fluids. AIChE Journal, 7(1): 3-9, 1961.
- MICHEL, B.J. & MILLER, S.A. Power Requirements of Gas-Liquid Agitated Systems. AIChE Journal, 8(2): 262-266, 1962.
- MINIM, L.A. & MACIEL FILHO, R. Adaptive Control of an Open Tubular Heterogeneous Enzyme Reactor for Extracorporeal Leukaemia Treatment. J. Proc. Cont., 6(5): 317-321, 1996.
- MONOD, J. The Growth of Bacterial Cultures. Annual Review Microbiology, 3: 371-394, 1949.
- MONTAGUE, C.A.; MORRIS, A.J.; WRIGHT, A.R.; AINSLEY, M.; WARD, A. Modelling and Adaptive Control of Fed-Batch Penicillin Fermentation. Canadian Journal of Chemical Engineering, 64: 567-580, 1986.
- MUSKE, K.R. & RAWLINGS, J.B. Model Predictive Control with Linear Model. AIChE Journal, 39(2): 262-287, 1993.
- NAKASAKI, K.; MURAI, T.; AKIYAMA, T. Dynamic Modelling of Immobilized Cell Reactor: Application to Ethanol Fermentation. Biotechnology Bioengineering, 33: 1317-1323, 1989.
- NEWELL, R.B. & LEE, P.L. Applied Process Control. Brisbane, Prentice Hall, 1989.

- NICOLAI, B.M.; VAN IMPE, J.F.; VANROLLEGHEM, P.A.; VANDEWALLE, J. A Modified Unstructured Mathematical Model for the Penicillin G Fed Batch Fermentation. Biotechnology Letters, 13(7): 489-494, 1991.
- NITHILA, M. & VIRKKUNEN, J. Practical Identifiability of Growth and Substrate Consumption Models. Biotechnology Bioengineering, 19: 1831-1850, 1977.
- O'CONNOR, G.M.; SANCHEZ-RIERA, F.; COONEY, C.L. Design and Evaluation of Control Strategies for High Cell Density Fermentations. Biotechnology Bioengineering, 39: 293-304, 1992.
- O'NEIL, D.G. & LYBERATUS, G. Feedback Identification of Continuous Microbial Growth Systems. Biotechnology Bioengineering, 28: 1323-1333, 1986.
- O'NEIL, D.G. & LYBERATUS, G. Dynamic Model Development for a Continuous Culture of *Saccharomyces cerevisiae*. Biotechnology Bioengineering, 36: 437-445, 1990.
- ONKEN, U. & WEILAND, P. Control and Optimization. In: REHM, H.J. & REED, G. ed. Biotechnology. Weinheim, VHC, 1985, v. 2, cap. 30.
- PERRY, R.H. & CHILTON, C.H. Chemical Engineer's Handbook. 5th ed. New York, McGraw Hill, 1973.
- PINTO, J.M. Controle por Matriz Dinâmica em Coluna de Destilação. Rio de Janeiro, COPPE/UFRJ, 1990. (Dissertação de Mestrado)
- QUICKER, G.; SCHUMPE, A.; KONIG, B.; DECKWER, W.D. Comparison of Measured and Calculated Oxygen Solubilities in Fermentation Media. Biotechnology Bioengineering, 23: 635-650, 1981.
- RENARD, P.; BREUSEGEM, V.V.; NGUYEN, M.T.; NAVEAU, H.; NYNS, E.J. Implementation of an Adaptive Controller for the Start-up and Steady-State Running of a Biomethanation Process Operated in CSTR Mode. Biotechnology Bioengineering, 38: 805-812, 1991.
- RENARD, P.; DOCHAIN, D.; BASTIN, G.; NAVEAU, H.; NYNS, E.J. Adaptive Control of Anaerobic Digestion Processes - A Pilot-Scale Application. Biotechnology Bioengineering, 31: 287-294, 1988.
- RODRIGUES, J.A.D. Contribuição ao Estudo Cinético da Fase de Crescimento do Processo de Produção de Penicilina. São Carlos, PPG-EQ/UFSCar, 1992. (Dissertação de Mestrado)
- RODRIGUES, M.I. Modelagem, Simulação e Controle de um Processo Contínuo de Purificação de Enzimas. Campinas, FEA/UNICAMP, 1993. (Tese de Doutorado)

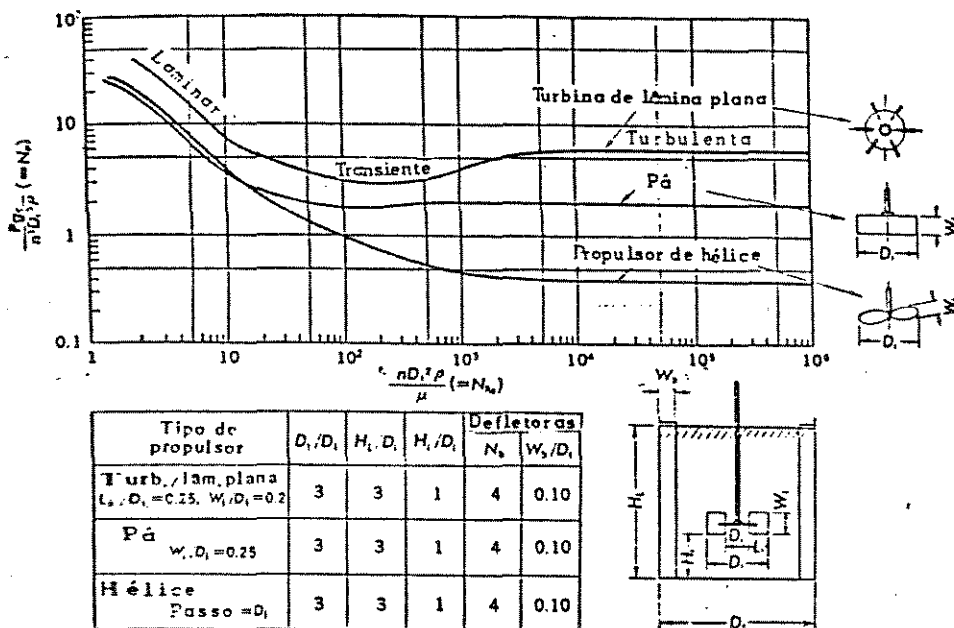
- RUGGERI, B.; SPECCHIA, V.; SASSI, G.; GIANETTO, A. Numerical Estimation of Biokinetic Parameters. Chemical Engineering Journal, 39: B17-B23, 1988.
- RUSHTON, J.H.; COSTICH, E.W.; EVERETT, H.J. Power Characteristics of Mixing Impellers - Part I. Chemical Engineering Progress, 46(8): 395-404, 1950-a.
- RUSHTON, J.H.; COSTICH, E.W.; EVERETT, H.J. Power Characteristics of Mixing Impellers - Part II. Chemical Engineering Progress, 46(9): 467-476, 1950-b.
- SAKATO, K. & TANAKA, H. Advanced Control of Glutathione Fermentation Process. Biotechnology Bioengineering, 40(8): 904-912, 1992.
- SAN, K.Y. & STEPHANOPOULOS, G. Optimization of Fed Batch Penicillin Fermentation: A Case of Singular Optimal Control with State Constraints. Biotechnology Bioengineering, 34: 72-78, 1989.
- SAN, K.Y. & STEPHANOPOULOS, G. Studies on On-Line Bioreactor Identification - II Numerical and Experimental Results. Biotechnology Bioengineering, 26: 1189-1197, 1984.
- SCRIBAN, R., Coord. Biotecnologia. Tradução: M.E.G.G. Pereira et al. São Paulo, Editora Manole, 1985.
- SCHUMPE, A.; ADLER, I.; DECKWER, W.D. Solubility of Oxygen in Electrolyte Solutions. Biotechnology Bioengineering, 20: 145-150, 1978.
- SEBORG, J.M.; EDGAR, T.F.; MELLICHAMP, D.A. Process Dynamics and Control. New York, Wiley & Sons, 1989.
- SHEPPARD, J.D. & COOPER, D.G. Development of Computerized Feedback Control for the Continuous Phasing of *Bacillus subtilis*. Biotechnology Bioengineering, 36: 539-545, 1990.
- SHIMIZU, K. An Overview on the Control System Design of Bioreactors. Advances Biochemical Engineering Biotechnology, 50: 65-84, 1993.
- SIEGEL, S.D. & GADEN Jr., E.L. Automatic Control of Dissolved Oxygen Levels in Fermentations. Biotechnology Bioengineering, 4: 345-356, 1962.
- SISTU, P.B. & BEQUETTE, B.W. Nonlinear Predictive Control of Uncertain Processes: Applications to a CSTR. AIChE Journal, 37(11): 1711-1723, 1991.
- SMITH, J.J.; LILLY, M.D.; FOX, R.I. The Effect of Agitation on the Morphology and Penicillin Production of *Penicillium chrysogenum*. Biotechnology Bioengineering, 35: 1011-1023, 1990.
- SONG, H.K.; FISHER, D.G.; SHAH, S.L. Experimental Evaluation of a Robust Self-Tuning PID Controller. Canadian Journal of Chemical Engineering, 62: 755-763, 1984.

- STANISKIS, J. & LEVISAUSKAS, D. An Adaptive Control Algorithm for Fed Batch Culture. Biotechnology Bioengineering, 26: 419-425, 1984.
- STEPHANOPOULOS, G. Chemical Process Control. New Jersey, Prentice Hall, 1984.
- STEPHANOPOULOS, G. & SAN, K.Y. Studies on On-Line Bioreactor Identification - I Theory. Biotechnology Bioengineering, 26: 1176-1188, 1984.
- SUIDJAM, J.C. & METZ, B. Influence of Engineering Variables upon the Morphology of Filamentous Molds. Biotechnology Bioengineering, 23: 111-148, 1981.
- SWARTZ, R.W. Penicillins. In: MOO YOUNG, M. ed. Comprehensive Biotechnology. Oxford, Pergamon Press, 1985, v.3, cap. 2.
- TAGUCHI, H. The Nature of Fermentation Fluids. Advances Biochemical Engineering, 1: 1-30, 1971.
- THIBAUT, J.; BREUSEGEM, V.V.; CHERUY, A. On-Line Prediction of Fermentation Variables Using Neural Networks. Biotechnology Bioengineering, 36: 1041-1048, 1990.
- VIGIÉ, P.; GOMA, G.; RENAUD, P.Y.; CHAMILOTHORIS, G.; DAHOU, B.; POURCIEL, J.B. Adaptive Predictive Control of a Multistage Fermentation Process. Biotechnology Bioengineering, 35: 217-223, 1990.
- VOGEL, H.C., ed. Fermentation and Biochemical Engineering Handbook. New Jersey, Noyes Publications, 1983.
- WILLIAMS, D.; YOUSEFPOUR, P.; WELLINGTON, E.M.H. On-Line Adaptive Control of Fed Batch Fermentation of *Saccharomyces cerevisiae*. Biotechnology Bioengineering, 28: 631-645, 1986.
- WU, W.T.; CHEN, K.C.; CHIOU, H.W. On-Line Optimal Control for Fed Batch Culture of Baker's Yeast Production. Biotechnology Bioengineering, 27: 756-760, 1985.
- YAMANE, T. & SHIMIZU, S. Fed Batch Techniques in Microbial Processes. Advances Biochemical Engineering, 30: 148-195, 1984.
- YU, S.W. An Optimal Design Technique for Multivariable SISO Controllers. AIChE Journal, 35(11): 1903-1906, 1989.
- ZIEGLER, J.G. & NICHOLS, N.B. Optimal Settings for Automatic Controllers. Trans. ASME, 64: 759-768, 1942.
- ZLOKARNIK, M. Sorption Characteristics for Gas-Liquid Contacting in Mixing Vessels. Advances Biochemical Engineering, 8: 133-151, 1978.

APÊNDICE A

Neste apêndice são mostrados as razões geométricas de um tanque padrão de Rushton, as características geométricas do fermentador utilizado no trabalho de BADINO Jr. (1992), e a relação entre o número de Reynolds e o número de Potência obtida por METZNER et al. (1961), para fluidos não-Newtonianos em tanques cilíndricos agitados, com quatro chicanas e com dois impelidores tipo turbina de seis pás planas cada. Esses quadros e figuras foram utilizados na modelagem do processo de produção de penicilina referente à estimativa da concentração de oxigênio dissolvido.

Quadro A.1 - Razões geométricas de um tanque padrão de Rushton (AIBA et al., 1971).



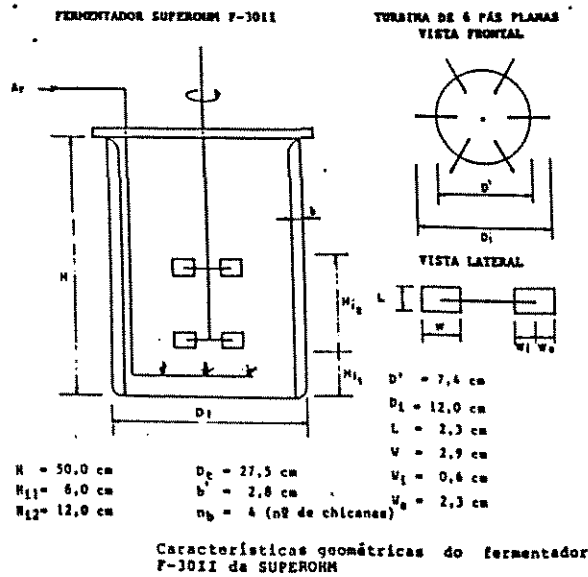


Figura A.1 - Características geométricas do fermentador utilizado no trabalho de BADINO Jr. (1992).

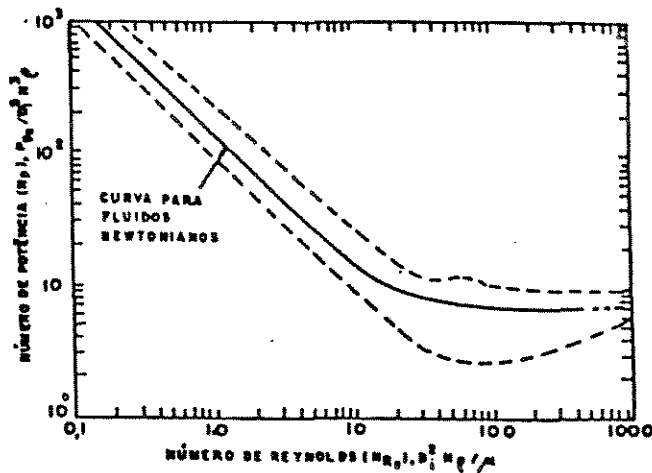


Figura A.2 - Relação entre o número de Reynolds e o número de Potência obtida por METZNER et al. (1961), para fluidos não-Newtonianos em tanques cilíndricos agitados, com quatro chicanas e com dois impelidores tipo turbina de seis pás planas cada.