



## AUTOMATIZACIÓN, ROBÓTICA Y SISTEMAS COMPUTACIONALES

**“Diseño de un sistema de control multivariable de la unidad de preparación de medios para el cultivo celular de la planta EPOVAC del CIM”**

*Design of a multivariable control system of the media preparation unit for the cell culture of the EPOVAC plant of the CIM*

**Adriana Jorrin Rojas<sup>1</sup>**

1-Adriana Jorrin Rojas. UCI, Cuba. E-mail: ajorrin@uci.cu

### **Resumen:**

La presente investigación realiza un estudio del proceso de preparación de medios para el cultivo de células superiores, el cual es el primer paso de toda una línea de producción. El objeto tecnológico lo constituye la unidad dedicada a este proceso productivo instalada en la planta EPOVAC del Centro de Inmunología Molecular.

El objetivo general del proyecto es solucionar el sistema de control deficiente para las variables conductividad, pH y osmolaridad en la unidad de preparación de medios, a través del diseño de un sistema de control multivariable que mejore la calidad de la producción.

Se realiza una descripción detallada de la instrumentación existente en el proceso, así como la presente en la planta nueva a instalar, haciendo énfasis en los elementos de medición necesarios para replicar los experimentos realizados en la actual. Además, mediante técnicas de identificación experimental de sistemas se obtiene el modelo matemático multivariable discreto de la dinámica del proceso bajo estudio. Para los fines de control fue propuesto un control PI para cada lazo, incluyendo el diseño de desacopladores en estado estacionario simplificado.



**Abstract:**

*In the present investigation a history of a preparation's process to get means to cultivate superior cells, which is the first step in a production line. The technological object is the unit dedicated to this productive process installed in EPOVAC plant in the Immunologic Molecular Center.*

*The general goal of this project is to solve in the control system the deficiency of the variables: conductivity, pH and osmosis in the preparations means unit, through the design of a multivariable control system to enhance production quality.*

*A detail description is given about the actual instrumentation used in the process as well as the present new plant to install, making emphasis in all measuring elements needed to replicate the experiment been done today. Besides by means of an experimental identification technics of systems it's obtain a discrete multivariable mathematic model from the dynamic of a process under study. An PI control was purposed in each loop to get the control, including a design of static decouplers simplified.*

**Palabras Clave:** Identificación Experimental; Modelo Discreto; Sistema de Control Multivariable; Desacopladores.

**Keywords:** *Experimental Identification; Discrete model; Multivariable Control System; Decouplers.*

## **1. Introducción**

El término biotecnología posee un enfoque multidisciplinario que abarca ciencias como la biología, la bioquímica, la genética, la química, la medicina, la veterinaria, la ingeniería, entre muchas otras (Somoza, 2002). Debido a la necesidad del hombre de realizar sus labores de manera rápida y eficiente la automatización de procesos en todos los niveles de producción se hace cada vez más necesaria. No queda absuelto de esta necesidad los procesos de producción de la industria biotecnológica, que precisa de sistemas automatizados para reducir los errores comunes de la imperfección humana. En



Cuba existe el Polo Científico Biotecnológico al que pertenece el Centro de Inmunología Molecular (CIM). Productora de biofármacos y vacunas que se exportan a más de 40 países y que compiten al nivel de muchos de los principales productores de reconocimiento mundial (Dávila, 2018). La planta para la producción de proteínas recombinantes y vacunas terapéuticas (EPOVAC) pertenece a las instalaciones de CIM, dentro de la misma está instalada una unidad de preparación de medios para el cultivo celular, objeto de estudio de la investigación. La unidad de preparación de medios para el cultivo celular<sup>1</sup> de EPOVAC presenta un sistema de control deficiente para la conductividad, el pH y la osmolaridad<sup>2</sup> y se hace necesario mejorar la calidad de la producción en dicha unidad a partir de un control multivariable que incluya la interacción existente entre los parámetros de preparación más importantes (conductividad, pH y osmolaridad). Para esto se plantearon dos objetivos:

- Obtener un modelo matemático multivariable validado del comportamiento de la conductividad, el pH y la osmolaridad.
- Diseñar y ajustar el sistema de control multivariable para los parámetros fundamentales incluyendo desacopladores.

## **2. Metodología**

La investigación se realizó dentro del Centro de Inmunología Molecular, específicamente en la unidad de preparación de medios para el cultivo celular de EPOVAC siguiendo la metodología de identificación de sistemas mostrada en la Figura 1.

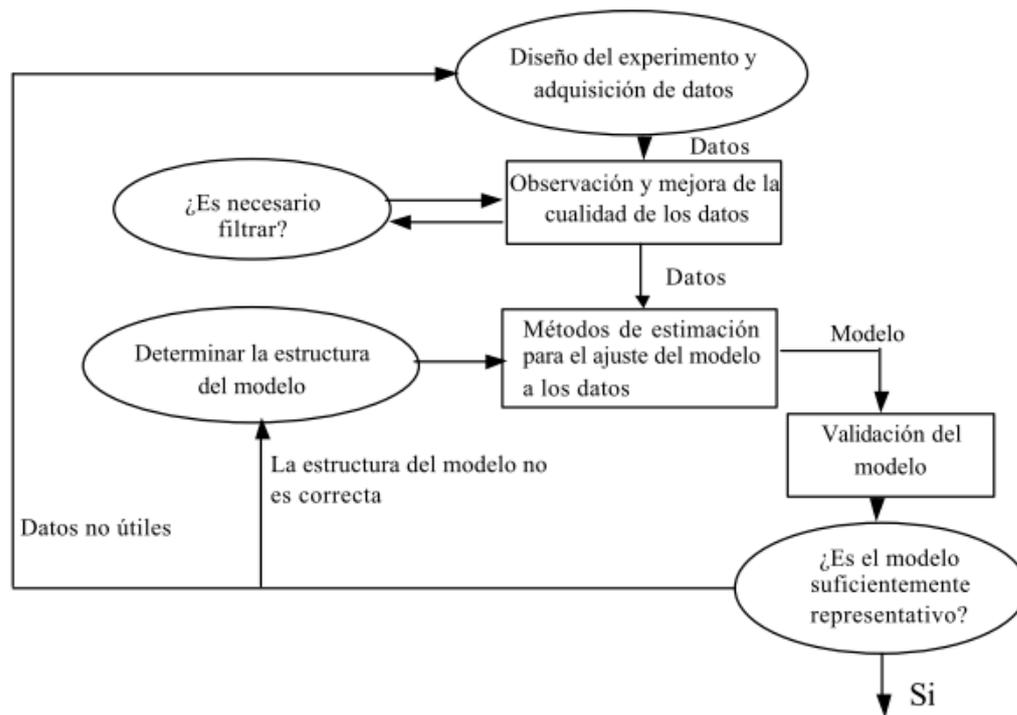


Figura 1. Metodología de identificación de sistemas. Fuente: elaboración propia.

Dentro de la unidad no existen sensores en línea para medir la conductividad, el pH y la osmolaridad; por lo que para la realización de los experimentos de identificación y validación se tuvieron que tomar muestras en un tiempo específico y hacer en el laboratorio la medición de dichos parámetros. Para ello se utilizaron:

- Un conductímetro CDM230 del fabricante MeterLab<sup>TM</sup>.
- Un pHímetro S220 del fabricante Toledo.
- Un osmómetro Osmomat 3000 del fabricante GONOTEC.

Además, para seguir los procedimientos y técnicas de identificación experimental de sistemas se utilizó el programa MATLAB® en su versión a del 2015, específicamente las herramientas de Simulink® para diseñar las estructuras de control y simularlas; y el ident para obtener los modelos matemáticos de las diferentes variables y validarlos.

El diseño del experimento, como se introdujo anteriormente, fue realizar la preparación del medio de cultivo MB<sub>02</sub>FOCU ó CPCHO y tomar cada muestra en medio de la preparación que según el tiempo de disolución del aditivo correspondiente.

Para la observación y mejora de la calidad de los datos se tuvo que interpolar, utilizando



MATLAB®, a partir de los datos recogidos con el método Interpolador Polinómico de Intervalo Cúbico de Hermite; y de ese modo se obtuvieron todos los datos. Se hizo el análisis de autocorrelación para comprobar que el período de muestreo de los datos fue correcto. La correlación cruzada se les aplicó a los datos para evidenciar que no existían retardos en las muestras. Otros métodos usados para tratar los datos fueron: la transformada rápida de Fourier y la desviación estándar.

Todos los modelos que se obtuvieron son modelos discretos (ver Figura 2.) ya que no existían modelos continuos capaces de simular el comportamiento real de las variables bajo estudio.

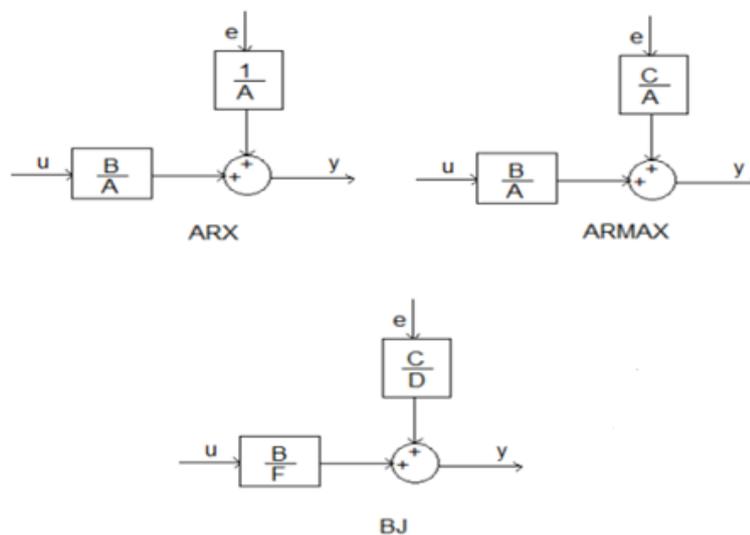


Figura 2. Diagrama en bloques de los modelos lineales paramétricos utilizados. Fuente: elaboración propia.

Para validar estos modelos matemáticos se utilizaron los métodos de:

- Análisis gráfico: se comparó la respuesta real del sistema con la respuesta del modelo matemático correspondiente y se calculó el error.
- Análisis de la estabilidad en el plano  $z$  (polos y ceros): para comprobar que todos los modelos fueran estables según la ubicación de sus polos y ceros en el plano  $z$  del círculo unitario.



- Análisis de estabilidad en el dominio de la frecuencia: para comprobar la estabilidad relativa de los modelos se utilizó el Margen de fase y Margen de Ganancia que ofrece el diagrama de Bode.

Luego se continuó con el diseño de los lazos de control del sistema multivariable identificado a partir de la siguiente metodología:

1. Selección del mejor pareo entrada-salida: se halló la Matriz de Ganancia Relativa (MGR), luego se comprobó que el pareo elegido cumpliera con el teorema de Niederlinski que suministra la estabilidad del pareo seleccionado.
2. Selección y ajuste de los controladores: la acción Proporcional Integral (PI) fue la que se eligió porque garantizaba las necesidades de la preparación del medio de cultivo y porque la acción derivativa. Para el ajuste inicial de los controladores se partió del Lugar Geométrico de la Raíz (LGR), luego se garantizó la estabilidad en lazo cerrado según las interacciones entre la conductividad, el pH y la osmolaridad y ajustaron nuevamente los parámetros de los controladores.
3. Verificación de la estructura de control: se analizó el error de control y la respuesta ante perturbaciones (ruido) para comprobar la robustez de los lazos diseñados.

Una vez realizado el diseño inicial del sistema de control multivariable simple se efectuó el diseño del sistema de control multivariable con desacopladores para garantizar eliminar las interacciones entre los lazos. El método empleado fue el del diseño de desacopladores en estado estacionario simplificado, utilizando las ecuaciones 1 y 2.

$$\begin{bmatrix} C \\ pH \\ O \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} C_{11} & C_{12} & C_{13} \\ pH_{21} & pH_{22} & pH_{23} \\ O_{31} & O_{32} & O_{33} \end{bmatrix} * \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \\ u_3 \end{bmatrix} \quad (1)$$

$$\begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \\ u_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & G_{I12} & G_{I13} \\ G_{I21} & 1 & G_{I23} \\ G_{I31} & G_{I32} & 1 \end{bmatrix} * \begin{bmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \end{bmatrix} \quad (2)$$

### 3. Resultados y discusión

Comparando el comportamiento de los modelos con el comportamiento real del sistema en cada caso, se puede observar que los modelos que más alto porcentaje de ajuste (*fit*) no siempre tenían un correcto comportamiento de la autocorrelación de los residuos y la



correlación cruzada entre la entrada y la salida; por lo que los modelos se eligieron compensando el *fit*, la autocorrelación y la correlación cruzada. Los modelos matemáticos validados se representan con la estructura mostrada en la Ecuación 1 de dónde:

- $C_{11}$  es un modelo con estructura ARX, con un *fit* del 79.57 %.

$$C_{11}(z) = \frac{7.138 \cdot 10^{-6} z^8 + 7.138 \cdot 10^{-6} z^7}{z^8 - 4.219 z^7 + 7.756 z^6 - 8.563 z^5 + 6.895 z^4 - 4.584 z^3 + 2.435 z^2 - 0.8667 z + 0.1474} \quad (3)$$

$$E_{11}(z) = \frac{z^8 - 0.8469 z^7}{z^8 - 4.219 z^7 + 7.756 z^6 - 8.563 z^5 + 6.895 z^4 - 4.584 z^3 + 2.435 z^2 - 0.8667 z + 0.1474} \quad (4)$$

- $C_{12}$  es un modelo con estructura ARX, con un *fit* del 79.98 %.

$$C_{12}(z) = \frac{1.001 \cdot 10^{-6} z^4}{z^4 - 3.466 z^3 + 4.436 z^2 - 2.472 z + 0.5024} \quad (5)$$

$$E_{12}(z) = \frac{z^4}{z^4 - 3.466 z^3 + 4.436 z^2 - 2.472 z + 0.5024} \quad (6)$$

- $C_{13}$  es un modelo con estructura BJ y un *fit* del 82.47 %.

$$C_{13}(z) = \frac{0.003638 z^7 + 8.79810^{-5} z^6 - 0.003726 z^5}{z^7 - 4.007 z^6 + 5.491 z^5 - 2.257 z^4 - 0.7314 z^3 - 0.06732 z^2 + 0.9446 z - 0.3727} \quad (7)$$

$$E_{12}(z) = \frac{z^3 + 0.9596 z^2}{z^3 - 2.758 z^2 + 2.554 z - 0.7933} \quad (8)$$

- $pH_{21}$  es un modelo con estructura BJ, con un *fit* del 93.53 %.

$$pH_{21}(z) = \frac{0.01251 z^3 + 0.01251 z^2 + 0.01251 z + 0.0009121}{z^3 - 0.004526 z^2} \quad (9)$$

$$E_{21}(z) = \frac{z^2 + 0.9988 z}{z^2 - 1.638 z + 0.6845} \quad (10)$$

- $pH_{22}$  es un modelo con estructura ARMAX, con un *fit* del 90.61 %

$$pH_{22}(z) = \frac{5.683 \cdot 10^{-8} z^5 + 5.892 e^{-08} z^4 + 5.88610^{-8} z^3 + 5.90210^{-8} z^2 + 5.87710^{-8} z - 3.35110^{-7}}{z^5 - 1.988 z^4 + 0.9878 z^3} \quad (11)$$

$$E_{22}(z) = \frac{z^2 + z}{z^2 - 1.988 z + 0.9878} \quad (12)$$

- $pH_{23}$  es un modelo con estructura ARX, con un *fit* del 93.69 %.

$$pH_{23}(z) = \frac{2.147 \cdot 10^{-6} z^7}{z^7 - 3.673 z^6 + 5.656 z^5 - 5.195 z^4 + 3.665 z^3 - 2.148 z^2 + 0.8545 z - 0.1589} \quad (13)$$

$$E_{23}(z) = \frac{z^7}{z^7 - 3.673 z^6 + 5.656 z^5 - 5.195 z^4 + 3.665 z^3 - 2.148 z^2 + 0.8545 z - 0.1589} \quad (14)$$



- $O_{31}$  es un modelo con estructura ARMAX, con un *fit* del 89.74 %.

$$O_{31}(z) = \frac{0.0001105 z^9 + 0.0001105 z^8 + 0.0001105 z^7 + 0.0001112 z^6}{z^9 - 3.81 z^8 + 6.502 z^7 - 7.039 z^6 + 6.008 z^5 - 4.636 z^4 + 3.268 z^3 - 1.937 z^2 + 0.8165 z - 0.1717} \quad (15)$$

$$E_{31}(z) = \frac{z^9 - 0.5557 z^8}{z^9 - 3.81 z^8 + 6.502 z^7 - 7.039 z^6 + 6.008 z^5 - 4.636 z^4 + 3.268 z^3 - 1.937 z^2 + 0.8165 z - 0.1717} \quad (16)$$

- $O_{32}$  es un modelo con estructura ARX, con un *fit* del 79.2 %.

$$O_{32}(z) = \frac{1.568 \cdot 10^{-5} z^7 + 4.686 \cdot 10^{-8}}{z^{11} - 3.479 z^{10} + 4.462 z^9 - 2.487 z^8 + 0.5039 z^7} \quad (17)$$

$$E_{32}(z) = \frac{z^4}{z^4 - 3.466 z^3 + 4.436 z^2 - 2.472 z + 0.5024} \quad (18)$$

- $O_{33}$  es un modelo con estructura BJ, con un *fit* del 88.79 %.

$$O_{33}(z) = \frac{-5.795 \cdot 10^{-7} z^6 - 5.798 \cdot 10^{-7} z^5 + 1.021 \cdot 10^{-5} z^4}{z^6 - 3.99 z^5 + 7.095 z^4 - 8.18 z^3 + 6.995 z^2 - 3.878 z + 0.9581} \quad (19)$$

$$E_{33}(z) = \frac{z^2 + 1.586 z + 0.6097}{z^2 - 1.956 z + 0.9609} \quad (20)$$

Los modelos obtenidos no presentan retardos, tienen un por ciento de error según análisis gráfico menor que el 10 %. Son relativamente estables según análisis de la frecuencia por diagrama de Bode, ya que sus márgenes de fase y de ganancia son mayores que cero. Además, son estables en lazo abierto según la ubicación de los polos y ceros en el círculo unitario, ya que todos sus polos están en dentro del mismo.

La MGR obtenida es la mostrada en la Ecuación 21 de la cual se seleccionó como el mejor pareo 1-3/2-1/3-2, que garantiza la estabilidad estructural dado que el índice de Niederlinski es 0.1328.

$$\Lambda = (K^{-1})^T * K = \begin{bmatrix} -0.0003 & -0.0611 & 1.0614 \\ 1.0003 & -0.0003 & 0 \\ 0 & 1.0614 & -0.0614 \end{bmatrix} \quad (21)$$

La estructura de control diseñada tiene la configuración de la Figura 3.

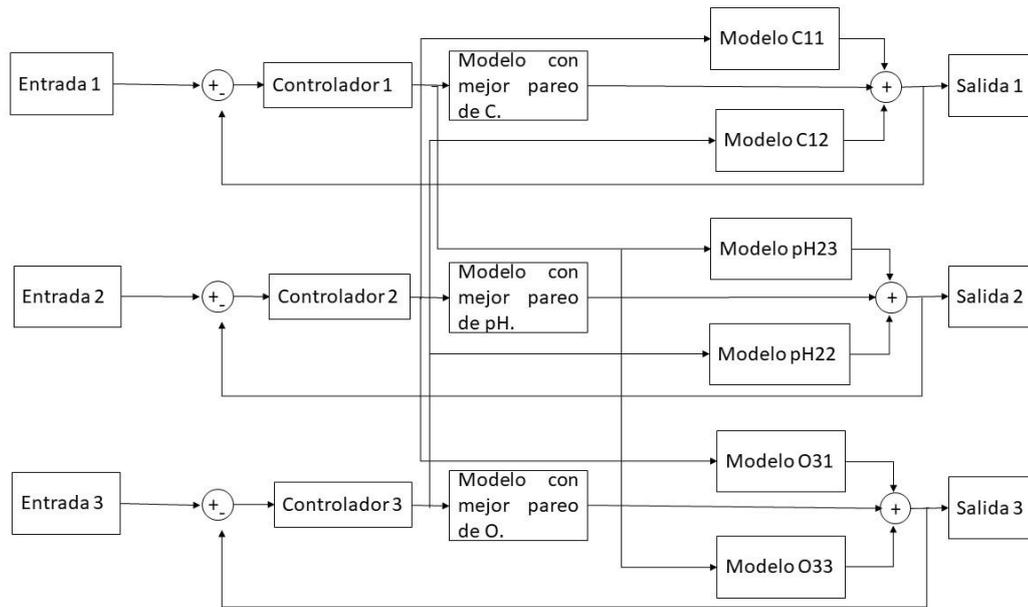


Figura 3. Diagrama en bloque del sistema de control multivariable con pareo 1 -3/2-1/3-2. Fuente: elaboración propia.

El diseño del sistema de control multivariable incluyendo los desacopladores en estado estacionario simplificado se muestra en la Figura 4. Los valores de los desacopladores son:  $G_{112} = 218.5041893$ ,  $G_{121} = 16.0833333$ ,  $G_{123} = -7.7091186$ ,  $G_{131} = 155.192931$ ;  $G_{132} = -10.50302604$ ,  $G_{113} = -0.479323445$ . Los compensadores sustituyen los modelos que están fuera del mejor pareo seleccionado, actuando conjunto los controladores de cada lazo. Cuando se realizó el diseño del sistema de control multivariable con desacopladores en estado estacionario simplificado se comprobó que la respuesta a la salida mejoró respecto a rapidez de la respuesta transitoria, la robustez del sistema de control analizando el ruido soportado por el mismo en lazo cerrado (ver Figuras 4, 5 y 6). Se eliminaron las interacciones entre los lazos por lo que se logró la independencia de las variables. Para implementar el sistema de control diseñado solo se debe programar los lazos de control ubicando en cada caso las ganancias de los compensadores calculados dentro del Controlador Lógico Programable (PLC por sus siglas en inglés) que posibilite implementación del control PI.

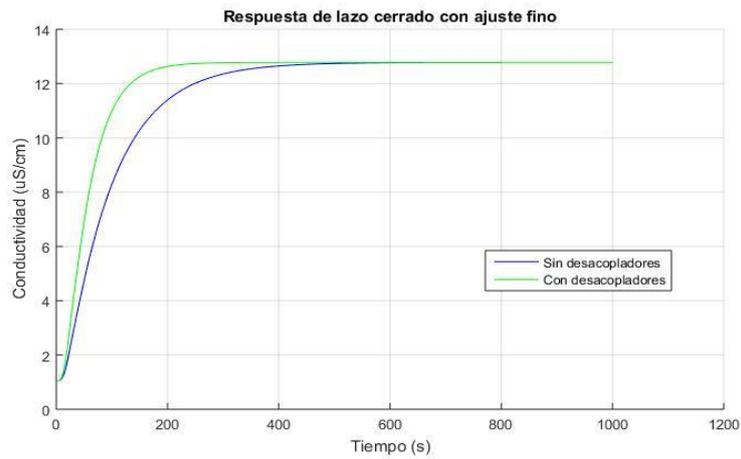


Figura 4. Comparación entre los sistemas de control para el lazo de conductividad. Fuente: elaboración propia.

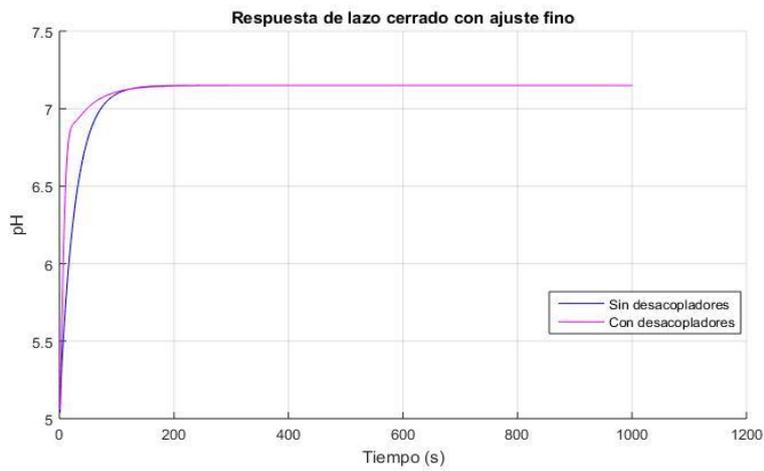


Figura 5. Comparación entre los sistemas de control para el lazo de pH. Fuente: elaboración propia.

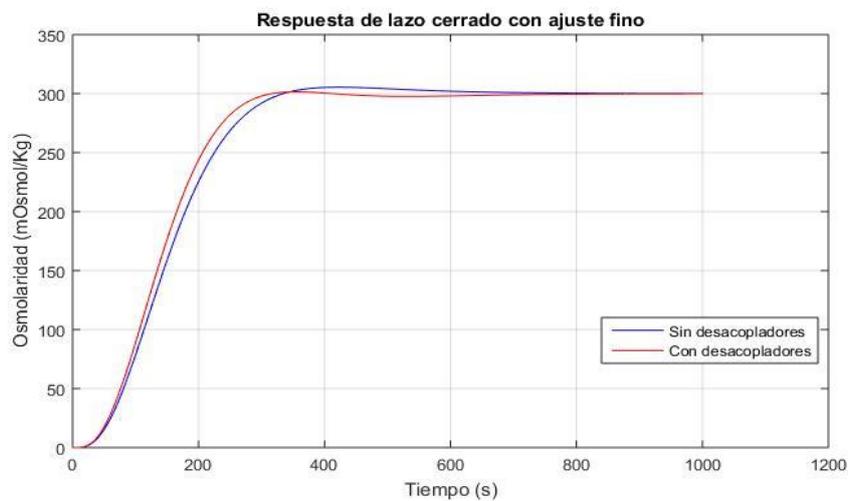


Figura 6. Comparación entre los sistemas de control para el lazo de osmolaridad. Fuente: elaboración propia.



#### **4. Conclusiones**

El comportamiento de las variables conductividad, pH y osmolaridad pueden ser obtenidos a partir del método de identificación experimental, logrando modelos que describen completamente el comportamiento real del sistema. Los modelos obtenidos para estas variables fueron sometidos a un proceso de validación, y se corrobora la descripción que realizan del proceso de preparación de medios para el cultivo celular actual. El uso de desacopladores en estado estacionario simplificado para el sistema de control multivariable mejora la rapidez de la respuesta de las variables controladas, siendo este factor influyente en el tiempo de preparación del medio en general. De este modo se cumplen los objetivos de mejorar la calidad y eficiencia de la unidad de preparación de medios. Se recomienda la implementación del sistema de control multivariable diseñado tanto con desacopladores como sin desacopladores. Para darle continuidad a esta investigación se espera efectuar la sustitución de la instrumentación obsoleta presente en la unidad y realizar nuevos experimentos para rediseñar el sistema de control multivariable obtenido.

#### **5. Referencias bibliográficas**

1. Anónimo. (febrero de 2006). Cultek. Obtenido de Soluciones cultivos celulares, protocolos y técnicas: [http://www.cultek.com/inf/otros/soluciones/soluciones-cultivo\\_celulares-protocolo](http://www.cultek.com/inf/otros/soluciones/soluciones-cultivo_celulares-protocolo)
2. Anónimo. (2016). Farmacopeda. Obtenido de Consulta a Usuarios de la FEUM, Métodos Generales de análisis: <http://www.farmacopeda.org>
3. Dávila, A. L. (18 de Enero de 2018). Biotecnología en Cuba. Obtenido de Cuba Debate: <http://www.cubadebate.cu>
4. Somoza, J. (2002). Estructura Económica de Cuba, Industria biotecnológica y médico farmacéutica. La Habana, Cuba.