

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ENGENHARIA QUÍMICA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO - DESENVOLVIMENTO DE
PROCESSOS QUÍMICOS**

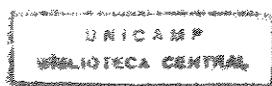
**“CONTROLE ADAPTATIVO DE REATORES
TUBULARES DE ALTA PERFORMANCE:
APLICAÇÃO PARA REATORES ENZIMÁTICOS”**

LUIZ ANTONIO MINIM
Eng^o de Alimentos

Prof. Dr. RUBENS MACIEL FILHO
Orientador

**Tese de Doutorado Apresentada à Faculdade de Engenharia
Química como parte dos requisitos exigidos para a obtenção
do título de Doutor em Engenharia Química.**

CAMPINAS - SP
Dezembro - 1994



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	Unicamp
	M 664c
V.	E
T. Nº DO EX.	33452
PROC.	395/98
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	14/04/98
N.º CPD	

CM-00108587-3

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

M664c Minim, Luiz Antonio
 Controle adaptativo de reatores tubulares de alta
 performance: aplicação para reatores enzimáticos / Luiz
 Antonio Minim.--Campinas, SP: [s.n.], 1994.

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

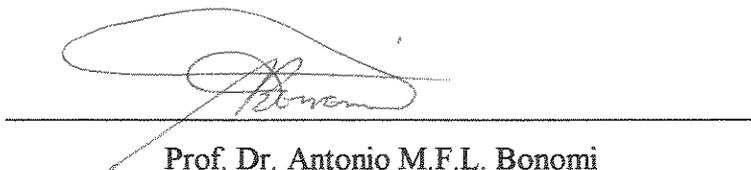
 1. Controle automático. 2. Reatores químicos. I.
 Maciel Filho, Rubens. II. Universidade Estadual de
 Campinas. Faculdade de Engenharia Química. III. Título.

Tese defendida e aprovada, em 19 de Dezembro de 1994, pela banca examinadora constituída pelos Professores Doutores:

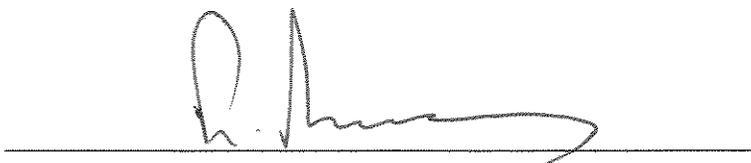


Prof. Dr. Rubens Maciel Filho

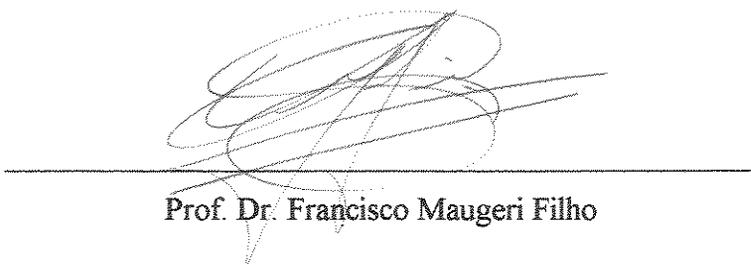
Orientador



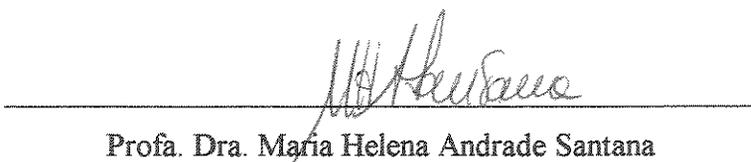
Prof. Dr. Antonio M.F.L. Bonomi



Prof. Dr. Frederico José Vieira Passos

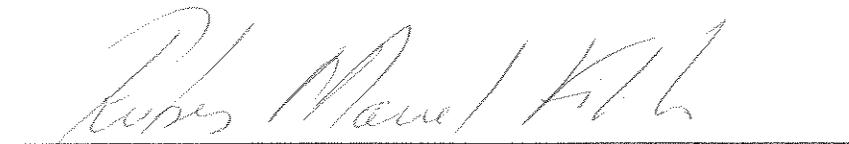


Prof. Dr. Francisco Maugeri Filho



Profa. Dra. Maria Helena Andrade Santana

Esta versão corresponde à redação final da Tese de Doutorado, defendida pelo Eng² Luis Antonio Minim, e aprovada pela comissão julgadora em

A handwritten signature in cursive script, reading "Rubens Maciel Filho". The signature is written in dark ink and is positioned above a horizontal line.

Prof. Dr. Rubens Maciel Filho - Presidente

*Aos meus pais Hélio e Nair e minha
irmã Lena, que nunca mediram esforços
para me ajudar. A eles, sou eterna-
mente grato.*

*À minha esposa Valéria, que tanto amo.
Sua paciência, apoio e amor que sem-
pre me dedicou foi fundamental para a
concretização deste trabalho.*

*Ao meu filho Pedro, que com sua ale-
gria deu mais sentido à vida.*

Agradecimentos

Ao Prof. Rubens, meu orientador e amigo. Seu incentivo e as importantes discussões geradas em torno deste trabalho, foram de fundamental importância para sua realização.

Ao CNPq - Conselho de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - pela bolsa concedida.

Aos amigos, que com certeza contribuíram para a realização deste trabalho. Um especial agradecimento ao meu grande amigo Fábio.

Enfim, à todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

RESUMO

Este trabalho considera o projeto, análise e controle de um reator heterogêneo enzimático de tubo aberto (**RHETA**), designado por sistema médico, cujo intuito é sua utilização no tratamento extracorporal de leucemia linfoblástica aguda em crianças, bem como sua extensão para outros tipos de terapia extracorporais. O tratamento extracorporal por meio de tubos catalíticos é de grande importância para uso em sistemas médicos, pois permite que as reações sejam realizadas fora do organismo vivo, sem a necessidade de se introduzir o agente terapêutico (isto é, a enzima) na circulação sistêmica, o que pode causar uma série de reações colaterais indesejáveis ao paciente. Além disso, não há perdas da enzima. Inicialmente, o projeto e análise do reator foi considerado. Para isto, foi desenvolvido um modelo matemático bidimensional representativo do sistema real, através da aplicação de balanços de massa e energia, resultando num sistema de equações diferenciais parciais não lineares. A solução deste sistema foi obtida através de um procedimento numérico baseado no método das diferenças finitas. Isto permitiu o projeto ótimo do reator onde se aplicou a metodologia de superfície de resposta. Tendo sido projetado o reator, foi efetuado uma análise de sensibilidade paramétrica considerando-se 4 variáveis operacionais importantes. Para isto, foi aplicado um delineamento fatorial de 2^4 e os resultados foram analisados por técnicas estatísticas, o que permitiu que se pudesse verificar amplamente os efeitos de cada variável sobre a eficiência do reator, sua estabilidade e conversão. Além disso, foi possível estudar a existência de interação entre as variáveis. O comportamento do reator foi analisado operando em condição de regime cinético e de transferência de massa, através da definição do Módulo de Thiele Modificado. O estudo dinâmico do reator proposto mostrou um comportamento sem a presença de resposta inversa. Verificou-se que o perfil de temperatura é radialmente plano e a reação química é dependente de processos de transferência de massa. A introdução de uma resistência elétrica seccionalmente variável passando pelo centro do reator permitiu a manipulação do perfil de temperatura no reator e a corrente elétrica foi considerada como a variável mais adequada para manipulação pelo sistema de controle.

Foi desenvolvido um algoritmo recursivo para estimativas de estados, baseado na técnica do Filtro Kalman. A partir de medidas de temperatura e concentração, em pontos selecionados do reator, foi possível estimar os estados do sistema, característica muito importante para o desenvolvimento de sistemas de controle adaptativo. Reatores enzimáticos tubulares são sistemas dinâmicos não lineares e de parâmetros distribuídos, de forma que o seu controle através de procedimentos de controle clássico convencionais não são eficientes. Um controlador adaptativo *self tuning*, baseado na técnica de variáveis de estados, foi desenvolvido e aplicado satisfatoriamente na monitoração do reator bioquímico projetado. Foi mostrado que o controlador manteve o sistema estável em condições operacionais especificadas, mesmo quando perturbações foram impostas sobre o sistema, além de alterações nos valores do *set point* (servo controlador).

SUMMARY

This work deals with the design of an open tubular heterogeneous enzymatic reactor (OTHER), a medical system, which is used in the extracorporeal Acute Lymphoblastic Leukaemia treatment, as well as others extracorporeal therapies. The use of such methods shows great potential for medical therapies because it allows enzyme reactions to be carried out of a living system without the need to introduce the therapeutic agent into the systemic circulation. Moreover, there is no enzyme loss. Firstly, a mathematical model was developed to represent the real system, resulting in a system of non linear partial differential equation. A numerical procedure based on finite difference method was applied to solve the proposed model. By use of the surface response method, the simulation of the model has resulted in an optimum reactor project. A parametric sensitivity analysis was made using a 2^4 factorial design and statistical analysis from which was possible to verify the effect of the variables on the reactor efficiency, stability and conversion. Also, the interactions between variables were analysed. A modified Thiele modulus was defined and the reactor performance was studied when operating under mass transfer and kinetics conditions. The reactor dynamic shows no wrong way behaviour. The radial temperature profile is flat and the chemical reaction is mass transfer dependent. A new reactor design was proposed by introducing a variable electric resistance inside the reactor so that was possible to manipulate the temperature profile. Furthermore, the electric current was the most appropriated manipulated variable for the control system. A recursive state estimator was developed, based on a Kalman filtering technique. Measuring temperature and concentration in selected positions, the state of the system was estimated. This is important in the development of adaptive control system. Tubular enzymatic reactors are non linear dynamic systems with distributed parameters and their control are difficult when classical control procedure is used. A self tuning adaptive control based on state space approach was developed and the control algorithm was adequated to maintain the system in specified operational conditions, even when significant disturbances takes place as well as when occur set point changes (servo control).

Conteúdo

1	Introdução	1
1.1	Objetivos do Trabalho	3
1.2	Conteúdo e Organização da Tese	5
2	Revisão de Literatura	7
2.1	Introdução	7
2.2	Enzimas na Terapia de Leucemia	8
2.3	Sistemas Médicos: O tratamento Extracorporal	11
2.4	Modelagem de Biorreatores	18
2.5	Reatores de Alta Performance: O Uso de Controladores	27
2.5.1	Sistemas de Parâmetros Agregados e Distribuídos	28
2.5.2	Controle Adaptativo	30
2.5.3	Controladores <i>Self Tuning</i>	32

2.5.4	Controlador Adaptativo com Modelo de Referência	34
2.5.5	Modelos para Controle	35
2.6	Estimativas On Line de Biorreatores	38
2.7	Considerações Finais	41
3	Modelagem, Projeto e Análise	43
3.1	Introdução	43
3.2	Desenvolvimento do Modelo	44
3.3	Equações do Modelo do Reator	46
3.4	Solução das Equações do Modelo	50
3.5	Comportamento do Reator em Estado Estacionário	51
3.5.1	Projeto do Reator	53
3.5.2	Análise de Sensibilidade Paramétrica	69
3.5.3	Estudo do Sistema em Processo de Regime Cinético e de Transferência de Massa	97
3.6	Considerações Finais	110
4	Comportamento Dinâmico de Reatores Enzimáticos	116
4.1	Introdução	116
4.2	Modelo Dinâmico e Procedimento Numérico	117

4.3	Comportamento Dinâmico de um RHETA	119
4.3.1	O Uso de um Reator com Aquecimento Interno	131
4.4	Modelo Dinâmico Simplificado	136
4.5	Considerações Finais	142
5	Estimativas de Estado e Filtragem de Sinais	144
5.1	Introdução	144
5.2	Importância de estimativas On line de Bioreatores	146
5.3	Modelo Matemático	147
5.4	O Problema Geral de Estimativas	151
5.4.1	O Filtro Kalman Estendido	152
5.4.2	Minimização das Variâncias dos Erros Estimados	158
5.5	Performance do Filtro Kalman	162
5.6	Considerações Finais	169
6	Controle Adaptativo	173
6.1	Introdução	173
6.2	Identificação do Problema de Controle	174
6.3	Esquema de Controle Proposto	177

6.3.1	O Controlador Servo Self Tuning	177
6.4	Modelagem de um Sistema de Parâmetros Distribuídos	182
6.5	Performance do Controlador	183
6.5.1	O Servo Controlador	197
6.6	Considerações Finais	200
7	Conclusões	204
A	Parâmetros Físicos e Cinéticos	218
A.1	Modelos para o Cálculo dos Parâmetros Físicos	218
A.1.1	Cálculo da massa específica	218
A.1.2	Cálculo do Calor Específico à pressão constante	219
A.1.3	Cálculo do Coeficiente de Condutividade Térmica do Fluido	219
A.1.4	Cálculo do Coeficiente de Viscosidade	220
A.1.5	Cálculo do Coeficiente de Difusão de Massa	220
A.2	Dados dos Principais Parâmetros do Modelo	221
A.2.1	Dados Práticos obtidos no Hospital Boldrini	221
A.2.2	Parâmetros Físicos e Cinéticos	221
B	Desenvolvimento do Modelo Matemático	222

Lista de Figuras

1.1	Esquema do Processo de Tratamento Extracorporal de Leucemia	3
2.1	Procedimentos de <i>design</i> via <i>early lumping</i> e <i>late lumping</i>	30
2.2	Diagrama esquemático de um sistema de controle <i>self tuning</i>	33
2.3	Diagrama esquemático de um sistema de controle adaptativo com modelo de referência (MRAC).	35
3.1	Representação esquemática de um reator heterogêneo enzimático de tubo aberto (RHETA). A : Reator multitubular; B : Tubo individual de comprimento L e diâmetro d , com a enzima imobilizada internamente.	44
3.2	Gráfico dos resíduos versus valores preditos dado pelo modelo planar ajustado.	58
3.3	Gráfico dos resíduos versus valores preditos dado pelo modelo quadrático ajustado.	63
3.4	Representação da região de máximo do índice ζ em função da temperatura do fluido reagente (T_0) e do diâmetro do reator (D), para um valor fixo do comprimento (L) igual a $2,7 m$	64

3.5	Representação da região de máximo do índice ζ em função da temperatura do fluido reagente e do diâmetro do reator para vários valores do comprimento. A) $L = 3,1 m$; B) $L = 3,5 m$; C) $L = 3,9 m$; D) $L = 4,3 m$	67
3.6	Perfil de temperatura do fluido reagente (T) para o reator bidimensional projetado. R : posição radial e Z : posição axial.	70
3.7	Perfis de concentração do fluido reagente (C) para o reator bidimensional projetado. R : posição radial e Z : posição axial.	71
3.8	Perfil de temperatura adimensional do fluido reagente (T) ao longo do reator (valores radiais médios).	72
3.9	Perfil de concentração adimensional do reagente (C) ao longo do reator (valores radiais médios).	73
3.10	Perfil da Atividade Residual Enzimática (ARE) ao longo do reator.	74
3.11	Gráfico dos resíduos versus valores preditos para a conversão (κ) do reagente.	79
3.12	Valores médios de Conversão do reagente entre os níveis inferior e superior. Efeito da interação entre Vazão e T_0	81
3.13	Valores médios de Conversão do reagente entre os níveis inferior e superior. Efeito da interação entre C_0 e T_0	82
3.14	Valores médios de Conversão do reagente entre os níveis inferior e superior. Efeito da interação entre T_0 e T_w	83
3.15	Gráfico dos resíduos versus valores preditos para a Estabilidade do reator.	84
3.16	Valores médios da Estabilidade do reator entre os níveis inferior e superior. Efeito da interação entre V_0 e T_0	86

3.17	Valores médios da Estabilidade do reator entre os níveis inferior e superior. Efeito da interação entre C_0 e T_0	87
3.18	Valores médios da Estabilidade do reator entre os níveis inferior e superior. Efeito da interação entre V_0 e T_w	88
3.19	Valores médios da Estabilidade do reator entre os níveis inferior e superior. Efeito da interação entre T_0 e T_w	89
3.20	Gráfico dos resíduos versus valores preditos para a Eficiência do reator. . . .	91
3.21	Valores médios da Eficiência do reator entre os níveis inferior e superior. Efeito da interação entre V_0 e C_0	93
3.22	Valores médios da Eficiência do reator entre os níveis inferior e superior. Efeito da interação entre Vazão e T_0	94
3.23	Valores médios da Eficiência do reator entre os níveis inferior e superior. Efeito da interação entre C_0 e T_w	95
3.24	Valores médios da Eficiência do reator entre os níveis inferior e superior. Efeito da interação entre C_0 e T_0	96
3.25	Comportamento da eficiência no reator em função do módulo de Thiele. . . .	99
3.26	Comportamento da conversão do reator em função do módulo de Thiele. . . .	100
3.27	Comportamento da estabilidade do reator em função do módulo de Thiele. . .	101
3.28	Perfil de temperatura do fluido reagente para um processo em regime pura- mente cinético.	103

3.29	Perfil de concentração do reagente para um processo em regime puramente cinético.	104
3.30	Perfil de temperatura do fluido reagente para um processo onde os regimes cinético e de transferência de massa são, ambos, importantes.	105
3.31	Perfil de concentração do reagente para um processo onde os regimes cinético e de transferência de massa são, ambos, importantes.	106
3.32	Perfil de temperatura do fluido reagente para um processo em regime puramente de transferência de massa.	107
3.33	Perfil de concentração do reagente para um processo em regime puramente de transferência de massa.	108
3.34	Perfis da Atividade residual enzimática (ARE) ao longo do reator para diferentes valores do Módulo de Thiele. A) $\lambda^2 = 0.001$; B) $\lambda^2 = 0.068$; C) $\lambda^2 = 3,580$	109
3.35	Comportamento da eficiência do reator em função do adimensional ρ_1	111
3.36	Comportamento da conversão no reator em função do adimensional ρ_1	112
3.37	Comportamento da estabilidade do reator em função do adimensional ρ_1	113
4.1	Perfis radiais de temperatura ao longo do tempo em várias posições axiais do reator. Perturbação na temperatura do fluido refrigerante (T_0).	121
4.2	Perfis radiais de concentração ao longo do tempo em várias posições axiais do reator. Perturbação na temperatura do fluido refrigerante (T_0).	122

4.3	Perfil da atividade residual enzimática (ARE) ao longo do tempo. Perturbação na temperatura do fluido refrigerante (T₀) após 6,0 min.	123
4.4	Perfis radiais de temperatura ao longo do tempo em várias posições axiais do reator. Perturbação na concentração do reagente (C₀).	124
4.5	Perfis radiais de concentração ao longo do tempo em várias posições axiais do reator. Perturbação na concentração do reagente (C₀).	125
4.6	Perfis radiais de temperatura ao longo do tempo em várias posições axiais do reator. Perturbação na vazão do fluido reagente (V₀).	127
4.7	Perfis radiais de concentração ao longo do tempo em várias posições axiais do reator. Perturbação na vazão do fluido reagente (V₀).	128
4.8	Perfis radiais de temperatura ao longo do tempo em várias posições axiais do reator. Perturbação na temperatura do fluido refrigerante (T_w).	129
4.9	Perfis radiais de concentração ao longo do tempo em várias posições axiais do reator. Perturbação na temperatura do fluido refrigerante (T_w).	130
4.10	Perfis radiais de temperatura ao longo do tempo em várias posições axiais do reator com resistência elétrica seccionalmente variável. Perturbação na corrente elétrica (CE).	133
4.11	Perfis radiais de concentração ao longo do tempo em várias posições axiais do reator com resistência elétrica seccionalmente variável. Perturbação na corrente elétrica (CE).	134
4.12	Perfil da atividade residual enzimática (ARE) ao longo do tempo. Perturbação na corrente elétrica (CE).	135

4.13	Perfil axial da temperatura do fluido reagente (T) obtido através do modelo bidimensional.	140
4.14	Perfil axial da temperatura do fluido reagente (T) obtido através do modelo unidimensional.	141
5.1	Diagrama esquemático do Filtro Kalman.	161
5.2	Estimativa da concentração do reagente na saída do reator. Efeito de um valor não apropriado para a matriz Q sobre a performance do filtro Kalman.	163
5.3	Estimativa da concentração do reagente na saída do reator. Performance do filtro Kalman usando um valor apropriado para a matriz Q	164
5.4	Valores desvio ($y_m - \hat{y}$) entre variável medida e predita pelo Filtro Kalman, usando valores constantes para a temperatura do fluido reagente ($30,0$ e $35,0^\circ C$) e para a concentração ($1,5$ e $1,0$ moles/ m^3) no centro e na saída do reator, respectivamente.	166
5.5	Valores desvio ($y_m - \hat{y}$) entre variável medida e predita pelo Filtro Kalman, usando valores constantes para a temperatura do fluido reagente ($30,5$ e $30,0^\circ C$) e para a concentração ($1,0$ e $1,5$ moles/ m^3) no centro e na saída do reator, respectivamente.	167
5.6	Valores desvio ($y_m - \hat{y}$) entre variável medida e predita pelo Filtro Kalman, usando dois pontos de medidas de concentração e temperatura.	168
5.7	Valores desvio ($y_m - \hat{y}$) entre variável medida e predita pelo Filtro Kalman, usando quatro pontos de medidas de temperatura.	170

5.8	Valores desvio ($y_m - \hat{y}$) entre variável medida e predita pelo Filtro Kalman, usando somente um ponto de medida de temperatura na saída do reator.	171
6.1	Esquema de Controle <i>Self Tuning</i>	178
6.2	Controlador self tuning proposto	181
6.3	Perfis de temperatura do fluido reagente em diferentes posições do reator (L é o comprimento máximo do reator), sem a ação do controlador	186
6.4	Perfis de temperatura do fluido reagente em diferentes posições do reator (L é o comprimento máximo do reator), operando sob ação do controlador.	188
6.5	Perfil de temperatura ao longo do reator, operando sob ação do controlador com variação do <i>set point</i>	189
6.6	Perfil de concentração ao longo do reator, operando sob ação do controlador com variação do <i>set point</i>	190
6.7	Perfil da atividade residual enzimática (ARE) ao longo do reator, operando sob ação do controlador com variação do <i>set point</i>	191
6.8	Perfis de temperatura do fluido reagente em diferentes posições do reator (L é o comprimento máximo do reator), operando sob ação do controlador. Efeitos dos ruídos sobre as medidas.	192
6.9	Efeito de uma escolha inadequada dos valores das matrizes de covariância sobre a performance do controlador.	193
6.10	Perfis de temperatura do fluido reagente em diferentes posições do reator (L é o comprimento máximo do reator), operando sob ação do controlador. O uso de T_0 como variável manipulada.	195

6.11	Comportamento dos ganhos K_c do controlador em função das condições de processo com <i>set point</i> variável.	196
6.12	Perfis de temperatura em diferentes regiões do reator operando sob ação de controle, com perturbações na temperatura do fluido reagente (T_0), após 30 <i>min</i> e 60 <i>min</i>	198
6.13	Perfis de temperatura em diferentes regiões do reator operando sob ação de controle, com perturbações na vazão do fluido reagente (V_0), após 30 <i>min</i> e 60 <i>min</i>	199
6.14	Perfis de temperatura em diferentes regiões do reator operando sob ação de controle, com perturbações na concentração do reagente (C_0), após 30 <i>min</i> e 60 <i>min</i>	201
6.15	Perfis de temperatura em diferentes regiões do reator operando sob ação de controle, com perturbações no <i>set point</i> , após 25 <i>min</i> , 50 <i>min</i> e 75 <i>min</i>	202
B.1	Representação esquemática de um volume de controle diferencial para o reator tubular.	223

Lista de Tabelas

3.1	Resultados do primeiro delineamento fatorial com um ponto central.	57
3.2	Análise estatística de ajuste do modelo linear.	57
3.3	Coefficientes ajustados para o modelo polinomial de primeira e segunda ordem.	59
3.4	Resultados do segundo delineamento fatorial com um ponto central, aumentados com os pontos estrela, formando um delineamento de segunda ordem. .	62
3.5	Análise estatística de ajuste do modelo quadrático.	65
3.6	Valores das principais variáveis de projeto do reator.	69
3.7	Resultados do delineamento fatorial completo desenvolvido para análise de sensibilidade paramétrica. (SIM. = simulações).	76
3.8	Análise estatística de ajuste do modelo linear.	77
3.9	Parâmetros do modelo linear ajustado para as três respostas estudadas. . . .	77
3.10	Análise estatística de ajuste do modelo linear. Valores individualizados de F .	78
4.1	Valores das variáveis usadas no estudo dinâmico.	119

6.1	Valores típicos dos parâmetros dos estimadores usados para simulação de controle.	184
-----	---	-----

Nomenclatura

A	matriz dos coeficientes dos estados
B	matriz dos coeficientes das entradas
A_L	área superficial do tubo (m^2)
C	concentração do reagente ($moles\ m^{-3}$)
C_0	concentração do reagente na entrada do reator ($moles\ m^{-3}$)
C_E	corrente elétrica (A)
C_P	capacidade calorífica ($Kcal\ Kg^{-1}\ ^\circ C^{-1}$)
D_{eff}	difusividade efetiva de massa ($m^2\ h^{-1}$)
d	diâmetro do tubo (m)
E	concentração da enzima ($U.I.$)
E_a	energia de ativação ($Kcal\ mol^{-1}$)
E_d	energia de desativação ($Kcal\ mol^{-1}$)
E_0	concentração inicial da enzima ($U.I.$)
e	vetor dos erros de predição dos estados
e_y	vetor dos erros entre os valores medidos e preditos

F_{WK}	fator de conversão de energia ($W K cal^{-1}$)
G	matriz dos ganhos do filtro Kalman
H	matriz das observações
K	constante cinética de ativação (h^{-1})
K_0	fator de frequência para a equação de desativação enzimática (h^{-1})
K_c	parâmetros do controlador
K_d	constante cinética de desativação (h^{-1})
K_d0	fator de frequência para a equação de desativação enzimática (h^{-1})
K_M	constante de Michaelis-Menten ($moles m^{-3}$)
K_s	coeficiente de condutividade térmica do tubo ($K cal h^{-1} m^{-1} °C^{-1}$)
L	comprimento do tubo (m)
N	matriz das covariâncias dos erros nas medidas das variáveis de entrada
P_i	produto (Ác. L-Aspártico e Amônia)
P	matriz das covariâncias dos erros estimados dos estados
Q	matriz das covariâncias das perturbações sobre o processo
R	matriz das covariâncias dos erros nas medidas das observações
\mathcal{R}	constante universal dos gases ($K cal mol^{-1} K^{-1}$)
r	posição radial (m)

R_A	taxa da reação ($moles\ m^{-2}\ h^{-1}$)
Re	número de Reynolds
R_i	raio do tubo (m)
R_w	resistência elétrica (ohm)
S	reagente (Asparagina)
t	tempo (h)
T	temperatura do fluido reagente ($^{\circ}C$)
T_0	temperatura do fluido reagente na entrada do reator ($^{\circ}C$)
T_w	temperatura do fluido refrigerante ($^{\circ}C$)
U	coeficiente global de transferência de calor ($Kcal\ h^{-1}\ m^{-2}\ ^{\circ}C^{-1}$)
u	vetor das variáveis de entrada
\hat{u}	estimativa de u
V	volume do reator (m^3)
\bar{v}	velocidade média ($m\ h^{-1}$)
V_0	vazão do fluido refrigerante ($m^3\ h^{-1}$)
V_M	velocidade máxima da reação química ($moles\ m^{-2}\ h^{-1}$)
$v_z(r)$	velocidade de escoamento do fluido na direção axial ($m\ h^{-1}$)
w	vetor das perturbações sobre o processo

\mathbf{x}	vetor das variáveis de estados
$\hat{\mathbf{x}}$	estimativa de \mathbf{x}
$\bar{\mathbf{x}}$	predição de \mathbf{x}
\mathbf{x}_c	estados estendidos
\mathbf{y}	vetor das variáveis observadas
$\hat{\mathbf{y}}$	estimativa de \mathbf{y}
$\bar{\mathbf{y}}$	predição de \mathbf{y}
y_d	valor desejado (<i>set point</i>) da variável controlada
z	posição axial (m)

Letras Gregas

ε	estabilidade do reator
ζ	índice de performance combinado
η	eficiência do reator
κ	conversão do reator
λ^2	módulo de Thiele
ν_u	ruídos sobre as entradas
ν_y	ruídos sobre as medidas

ρ	massa específica ($Kg m^{-3}$)
ρ_1	fator adimensional (K_m / C_0)
Γ	matriz dos coeficientes das perturbações
ΔH	calor de reação ($Kcal mol^{-1}$)
Φ	matriz dos coeficientes dos estados
Ψ	matriz dos coeficientes das entradas
Ω	matriz dos coeficientes das entradas para o modelo das medidas

Abreviações

ARE	atividade residual enzimática
EDO	equações diferenciais ordinárias
EDP	equações diferenciais parciais
FKE	filtro Kalman estendido
GLM	<i>general linear model</i>
RHETA	reator heterogenio enzimático de tubo aberto
RSREG	<i>response surface regression</i>
SAS	<i>statistical analysis system</i>

Capítulo 1

Introdução

A Engenharia Química tem evoluído muito desde as duas últimas décadas nas áreas de modelagem e controle de reatores. Apesar de grandes avanços terem sido obtidos, naturalmente nem todos os problemas estão resolvidos, principalmente devido às particularidades de cada tipo de reator, às não linearidades e seu comportamento complexo, especialmente quando a dinâmica do sistema é considerada. Além disso, no caso específico de processos biotecnológicos, seu controle é seriamente impedido principalmente pela falta de sensores acurados para medidas *on line* das variáveis do processo e pela dificuldade de se modelar satisfatoriamente estes processos. No entanto, uma grande experiência e conhecimentos tem sido acumulados, servindo como base para o desenvolvimento de novas técnicas de modelagem e algoritmos de controle avançado para sistemas altamente especializados.

Para os casos de reatores médicos, aplicados no tratamento de diversas enfermidades, há a necessidade que o sistema opere sob alta performance e segurança, pois deve ser evitado qualquer tipo de problema ao **paciente**, além de que os objetivos devem ser alcançados no menor espaço de tempo possível. Estes fatores contribuem para o aparecimento de um problema de controle de processos mais complexo, bem como o requerimento de uma

alta performance do controlador. Evidentemente, a aplicação de técnicas de controle mais simples, como no caso do controle clássico essencialmente limitado a sistemas **SISO**, descritos por equações diferenciais lineares com coeficientes constantes, pode produzir efeitos não desejados devido à falhas no sistema de controle. Há, portanto, a necessidade de se desenvolver técnicas de controle avançado que incluem métodos de identificação de estados, os quais determinam a estrutura do modelo e estimam seus parâmetros de forma *on line*. Além disso, a teoria de controle avançado permite se tratar com sistemas multivariáveis, inclusive equações diferenciais parciais, lineares ou não, com coeficientes constantes ou não. Estas características são importantes no *design* de sistemas de controle adaptativos, os quais incorporam mudanças nas características do processo quando aparecem (como por exemplo desativação de enzimas em reatores bioquímicos), incertezas do modelo dos processos e não linearidades desconsideradas.

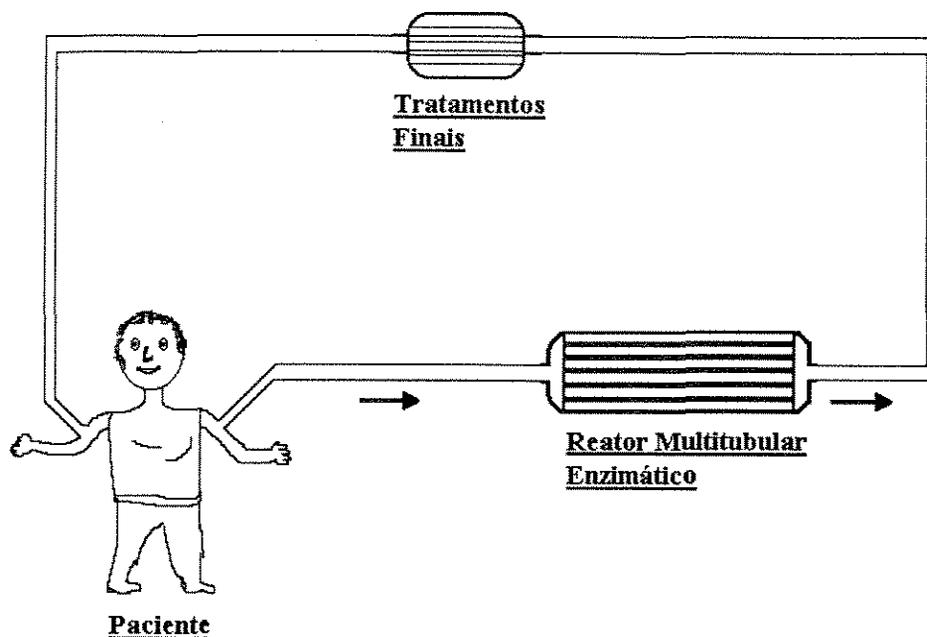


Figura 1.1: Esquema do Processo de Tratamento Extracorporeal de Leucemia

1.1 **Objetivos do Trabalho**

A viabilidade do processo de tratamento de leucemia descrito anteriormente depende da performance do sistema empregado. A figura 1.1 apresenta um esquema do projeto proposto neste trabalho.

O objetivo principal deste projeto é propor um processo para tratamento extracorporeal de leucemia, através da imobilização de L-asparaginase em um reator tubular de nylon operado de forma contínua e sob a ação de controle automático. A solução de substrato, que consistirá de fluido sanguíneo, passará através do reator, onde o aminoácido L-asparagina será hidrolizado na superfície do tubo. O sangue do paciente enfermo é removido continuamente alimentando o reator enzimático e, após sofrer o tratamento (hidrólise do aminoácido), é retornado para o corpo do indivíduo. O problema de controle deve então considerar as alterações constantes das condições de alimentação do sangue no reator (especialmente a concentração) e procurar as condições adequadas de operação, através das alterações das

variáveis manipuláveis, de forma que o reator opere de maneira otimizada e controlada. A ação do controle deve atuar, entre outras variáveis, no sistema seccional de aquecimento do reator de forma que a obtenção de um dado perfil de temperatura ao longo do comprimento do reator permita uma operação mais segura e uma alta performance.

Será proposto a utilização de um reator de tubo aberto, o qual possui características vantajosas em relação a outros tipos de reatores, tal como baixa perda de carga e facilidade de operação. O sistema trocará energia com um fluido refrigerante que circulará externamente ao tubo. Será também introduzido uma resistência elétrica que passará pelo centro do tubo, a qual permitirá uma possível adição de calor ao sistema de forma mais eficiente.

Através do desenvolvimento de modelos matemáticos determinísticos e de técnicas de solução numérica adequadas, o reator, e posteriormente todo processo, serão projetados e seu comportamento analisado. Será empregado o método das diferenças finitas para transformação do sistema de equações diferenciais parciais em algébricas. O sistema será simulado em estado estacionário e dinâmico, possibilitando seu projeto e a investigação de seu comportamento em regime transiente, o que será útil para a definição de políticas operacionais e estratégias de controle.

Em se tratando de um sistema de parâmetros distribuídos e não linear, um sistema de controle avançado do tipo adaptativo será proposto para permitir a operação do reator de forma segura e otimizada, mesmo quando alterações nas condições de operação estejam presentes. Será empregado um algoritmo de controle *self tuning* baseado na técnica de variáveis de estado. Para isto será desenvolvido um algoritmo de estimativas de estado baseado na técnica do Filtro Kalman Estendido, para reconstrução do modelo e estimativas dos parâmetros do controlador.

1.2 Conteúdo e Organização da Tese

Este trabalho foi basicamente dividido em 6 partes, descritas a seguir:

Capítulo 2: Neste capítulo foi investigado o estado da arte no que diz respeito aos avanços obtidos na aplicação de enzimas na terapia destas enfermidades, principalmente relacionadas ao tratamento de leucemia. O uso de sistemas extracorporais para aplicação no tratamento de muitas enfermidades e também na produção de uma grande gama de agentes farmacologicamente ativos foi também investigado. Vários tipos de reatores aplicados nestes processos foram relatados, mostrando suas principais características. Finalmente, foram discutidas as aplicações de modernas técnicas de controladores nestes processos, como forma de se projetar reatores de alta performance. Foi mostrado as principais características de controladores adaptativos e sua grande atratividade para aplicação em diversos processos com características complexas e não lineares, onde sistemas de controle clássicos não são apropriados. Como parte integrante no desenvolvimento de controladores adaptativos, foi também revisto algumas aplicações de estimadores de estados e parâmetros.

Capítulo 3: No capítulo 3 foi inicialmente desenvolvido um modelo matemático bidimensional representativo do reator proposto, constituído de um sistema de equações diferenciais parciais não lineares obtidas através de balanços de massa e energia. A partir deste modelo e considerando algumas variáveis de projeto, o reator foi projetado através da aplicação da técnica de superfície de resposta. A solução do sistema de equações diferenciais foi obtida numericamente através de sua discretização pelo método das diferenças finitas. O sistema foi simulado em estado estacionário e uma análise de sensibilidade paramétrica foi efetuada, considerando algumas variáveis operacionais importantes. Finalmente, foi feito um estudo do comportamento do reator em estado estacionário sob diferentes condições de regime cinético e transferência de

massa.

Capítulo 4: Neste capítulo foi estudado o comportamento dinâmico do reator, através da simulação do modelo matemático desenvolvido no capítulo anterior. Uma série de perturbações foram impostas nas diferentes variáveis operacionais e o comportamento dinâmico do reator foi analisado. Foi proposto a introdução de uma fonte de aquecimento, através da instalação de uma resistência elétrica passando pelo centro do tubo. Finalmente, foi desenvolvido um modelo simplificado do reator, uma vez que a solução do modelo rigoroso necessitava de um longo tempo computacional, tornando-se impróprio para uso em estudos de controle de processos.

Capítulo 5: A estratégia geral usada no desenvolvimento de sistemas de controle adaptativo é baseada na estimativa *on line* do modelo e, em seguida, no cálculo dos parâmetros do controlador baseado no modelo estimado. Neste capítulo, foi desenvolvido um algoritmo de estimativas baseado na técnica do filtro Kalman estendido, o qual é um estimador de estados recursivo estocástico. Para tanto, foi necessário o desenvolvimento de um modelo simplificado, o qual foi obtido através de uma simplificação e subsequente linearização do modelo proposto no capítulo 3.

Capítulo 6: No capítulo 6, foi desenvolvido um sistema de controle adaptativo do tipo *self tuning*. Foi utilizado a técnica implícita para os cálculos dos parâmetros do controlador, os quais foram obtidos através do filtro Kalman. Um modelo estendido, onde os parâmetros do controlador foi incorporado no vetor de estados, foi usado para o filtro Kalman.

Capítulo 7: As conclusões gerais a que se chegou em relação à este trabalho de tese foram descritas neste capítulo. Além disso, algumas considerações a respeito de trabalhos futuros são também descritas.

Capítulo 2

Revisão de Literatura

2.1 Introdução

Recentemente, tem se notado um grande interesse no controle do crescimento de tumores, através de aplicações de enzimas que degradam determinados aminoácidos, essenciais a estes tumores. O uso de enzimas no tratamento de determinados tipos de câncer tem se mostrado muito eficiente, constituindo-se de uma etapa muito importante nesta terapia. A técnica de tratamento é feita via aplicações parenterais da enzima, podendo apresentar alguns inconvenientes ao paciente. Uma nova técnica, o tratamento extracorporal, que viria a tentar contornar estes inconvenientes e com possibilidades de uma maior eficiência, pode ser usada através do desenvolvimento de reatores específicos, onde o processo catalítico seria conduzido. Além disso, estudos sobre estes sistemas poderiam ser conduzidos no sentido de se produzir diversos compostos farmacologicamente ativos importantes, usados em diversas terapias. A operação destes sistemas é um problema que deve ser resolvido de forma a torna-la simples, eficiente e segura. Assim sendo, a utilização de sistemas controlados automaticamente, de forma a buscar os objetivos expostos, é de grande importância.

2.2 Enzimas na Terapia de Leucemia

As duas maiores funções dos aminoácidos no metabolismo celular são sua participação na síntese de proteínas e como constituintes do metabolismo intermediário da célula. Vários estudos tem demonstrado que aminoácidos específicos são requeridos para o crescimento ótimo de vários tipos de células cancerosas. Tais requerimentos é resultante tanto da falha por parte da célula de sintetizar os aminoácidos em quantidades necessárias para a manutenção do seu metabolismo normal, bem como de uma grande demanda por certos aminoácidos necessários à síntese de proteínas. A restrição de tais aminoácidos pode, portanto, reduzir ou até mesmo cessar a atividade destas células, levando-as à morte (Greenfield & Wellner, 1977; Abell, 1973; Dimitrov *et alli*, 1971).

O uso de dietas restritas de aminoácidos essenciais a estes tumores causam significativa inibição em certos neoplasmas de ratos (Demopoulos, 1966a; Theuer, 1971) e humanos (Demopoulos, 1966b; Lorincz & Kuttner, 1965) sem produzir efeitos colaterais deletérios pronunciados. Infelizmente, longos períodos de dietas restritas são requeridos para reduzir de forma apreciável os níveis plasmáticos destes aminoácidos. Além disso, os tumores podem ser supridos, através do sangue, por aminoácidos originários da hidrólise de proteínas de tecidos, tal como o músculo. Por outro lado, a injeção de enzimas que degradam tais aminoácidos reduzem seu nível no sangue, podendo manter uma concentração suficientemente baixa de forma a reduzir a atividade dos tumores e se obter uma efetividade nesta terapia (Greenfield & Wellner, 1977).

Nas últimas décadas tem se verificado uma grande busca na descoberta de enzimas que degradam aminoácidos essenciais à células leucêmicas. **Fenilalanina amônia-liase**, isolada de leveduras, quando adicionada à cultura de tecidos de células leucêmicas humanas e linfoblastos L5178Y, inibiu de forma marcante o crescimento destas células (Abel *et alli*, 1973). Quando esta enzima foi testada *in vivo*, o nível de fenilalanina plasmático

rapidamente diminuiu e o tempo médio de vida dos ratos com células leucêmicas **L5178Y**, aumentou. O uso de **fenilalanina amônia-liase** mostrou média toxicidade quando usada em níveis de **300 U.I./Kg**. Um outro fato importante foi verificado, através de estudos *in vitro*, onde se observou que células animais tiveram a capacidade de usar o fenil piruvato, um α -ceto ácido análogo da fenilalanina, como substituto deste aminoácido essencial, enquanto que linfoblastos leucêmicos **L5178** não conseguiram. Estes resultados sugerem que a enzima **fenilalanina amônia liase** pode ser um novo agente terapêutico considerável para o tratamento de alguns neoplasmas.

Meadows *et alli* (1976) recentemente mostraram que a administração de **tirosina fenol-liase**, obtida de *Erwinia herbicola*, inibiu significativamente o crescimento de melanomas **B-16** estabelecidos.

Kreis & Hession (1973) verificaram que a **metioninase**, uma enzima que degrada a metionina, isolada de *Clostridium sporogenes*, causou a inibição do crescimento *in vitro* de células **P815** e **L1210**. Quando tratados com esta enzima, os **carcinomas de Walker 256** mostraram significante inibição no crescimento. Comparado com o método de tratamento usando dietas livres de metionina, esta enzima mostrou uma grande atividade inibitória do crescimento, além de causar uma baixa toxicidade, quando avaliada através de perda de peso do organismo. A meia vida da enzima ativa foi cerca de 4 horas.

Greenfield & Wellmer (1977) investigaram os efeitos da restrição de treonina sobre o crescimento e viabilidade de células malignas e não malignas *in vitro*. A enzima **treonina deaminase**, a qual degrada irreversivelmente a treonina em ácido α -ceto butírico e amônia, produtos que não podem ser utilizados pelas células para ressíntese de treonina, foi adicionada a culturas de dois tipos de leucemias de ratos (**RADA1** e **EARADA1**), células **L** de ratos e fibroblastos humanos **GM38**. Foi observado inibição de crescimento em todos os casos, mas somente as duas células leucêmicas foram mortas em um período de 24 a 48 horas após o tratamento. Estes resultados sugeriram que algumas células leucêmicas

são mais sensíveis à restrição de treonina do que algumas células não malignas, sugerindo a possibilidade de que a enzima **treonina deaminase** pode ter utilidade terapêutica no tratamento de câncer.

Estas enzimas, frequentemente utilizadas na terapia de câncer, podem ser obtidas através de várias fontes microbianas (Heinmann & Horward, 1969; Cedar & Schwartz, 1968; Bilimoria, 1969; Peterson & Ciegler, 1972; Liu & Zajic, 1973; Lee *et alli*, 1988) e recentemente foi demonstrado a habilidade da *Erwinia aroideae* em produzir a enzima **L-asparaginase** através de fermentação submersa em meio orgânico complexo (Minim & Monte Alegre, 1993; Monte Alegre & Minim, 1994).

Vários trabalhos de recuperação destas enzimas tem sido desenvolvidos. Lee *et alli* (1986) desenvolveram um processo em larga escala para recuperação e purificação da enzima terapêutica **L-asparaginase**, obtidas a partir de fermentação submersa de *Erwinia corotovora*. A enzima foi extraída por meio de reagentes químicos e os resíduos celulares foram removidos através de centrifugação e filtração. Posterior purificação da enzima foi realizada através de cromatografia por afinidade utilizando uma coluna de **L-asparagina Sepharose CL-4B**.

Le *et alli* (1984) desenvolveram um processo para recuperação de **L-asparaginase** por meio de membranas. Um equipamento de microfiltração de fluxo cruzado, usando membrana porosa assimétrica foi usado para se trabalhar com soluções celulares de concentração superior a 20% em peso seco. Uma análise econômica preliminar mostrou que o processo por membranas pode competir favoravelmente com o processo convencional, o qual utiliza supercentrífugas.

Embora estas enzimas tenham se mostrado eficientes no tratamento de diversas doenças malignas, o tratamento convencional tem apresentado alguns inconvenientes, principalmente quando a dosagem terapêutica é alta ou em tratamentos prolongados. Alguns

graves efeitos colaterais tóxicos afetando o **figado, rins, pâncreas, sistema nervoso central e mecanismos de coagulação** tem sido observados (Gilman, 1987; Crowter, 1971). Sendo estas enzimas proteínas estranhas ao organismo, reações antigênicas e fenômenos de hipersensibilidade, que variam desde leves reações alérgicas até choques anafiláticos, tem sido relatados em 5 a 20% dos pacientes tratados (Crowter, 1971). Além disso, grandes quantidades de enzimas são requeridas para manter um nível terapêutico adequado no sangue, uma vez que, em média, a meia vida da enzima injetada de forma intravenosa é somente entre 7,5 min a 4 horas (Kusacabe *et alli*, 1980; Kreis & Hession, 1973), as enzimas terapêuticas são frequentemente de alto custo e não são disponíveis em grandes quantidades suficientes para manter uma dosagem adequada no paciente e, finalmente, repetidas administrações frequentemente levam ao desenvolvimento de uma resposta imunológica que pode afetar a efetividade do tratamento.

Estes problemas podem ser contornados através de um tratamento do sangue leucêmico pela sua passagem por um tubo catalítico externo. Este tubo constituiria parte de um **sistema de circulação extracorporal**, o qual realizaria uma transformação química específica no fluido sanguíneo. Este método mostra ser muito promissor no tratamento de certas doenças malignas e, portanto, merece ser considerado com maior profundidade e atenção.

2.3 Sistemas Médicos: O tratamento Extracorporal

Como já mencionado, um grande número de problemas tem limitado o uso terapêutico de proteínas tais como enzimas, através do **tratamento convencional** realizado pela injeção parenteral das enzimas puras na circulação sistêmica. Além disso, as enzimas injetadas podem ser destruídas por ação proteolítica.

No sentido de tentar resolver estes problemas, uma tentativa de microencapsulação

de enzimas foi realizada (Mori *et alli*, 1972; Goosen *et alli*, 1985). Neste caso, uma vez que as enzimas estão protegidas por uma membrana polimérica semi-permeável, elas não entram em contato direto com todos os constituintes do fluido sanguíneo, embora possam agir eficientemente sobre o substrato externo permeável. Conseqüentemente, há a possibilidade de que os problemas mencionados possam ser contornados pelo uso de microcápsulas contendo a enzima.

Enzimas imobilizadas tem sido empregadas de forma abruptamente crescente na ciência médica, constituindo novos reatores heterogêneos ou biosorventes específicos.

Reatores Médicos podem ser definidos como qualquer sistema o qual pode resolver um dado problema médico por meio de reações específicas. Por outro lado, o emprego de sistemas utilizados na produção de um agente farmacêutico desejado ou um outro produto, através de um catalizador biológico (enzimas, células bacterianas ou tecido animal), não estão incluídos nesta definição. Tais sistemas poderiam ser classificados como **Reatores Bioquímicos** (Langler *et alli*, 1990).

Reatores médicos tem ambos similaridades e diferenças com outros reatores. Entre as similaridades, verificam-se:

1. os princípios de projeto são baseados principalmente na cinética de reação envolvida;
2. as características de área superficial das partículas do catalizador são de primordial importância;
3. as características de escoamento do fluido dentro dos reatores são também importantes.

Entre as diferenças, verificam-se:

1. os reatores médicos necessitam ser absolutamente seguros e biocompatíveis com o organismo humano;
2. eles podem envolver catalizadores especiais tais como enzimas ou células;
3. frequentemente pode haver certas considerações especiais dependendo de uma aplicação médica particular envolvida.

Como exemplo de um sistema médico pode-se ter um reator na forma de uma matriz polimérica contendo uma droga, com o objetivo de permitir que esta droga seja liberada por meio de reação química ou uma combinação de reação e difusão (pode-se citar como exemplo a liberação de **insulina** de uma matriz polimérica que, contendo a enzima **glicose oxidase** imobilizada, oxida a glicose presente no sangue alterando o pH ambiente. A insulina é então solubilizada através da mudança do pH). Um outro exemplo de sistema médico diz respeito a reatores compostos de enzimas ou anticorpos imobilizados em suportes sólidos (um sistema deste tipo utiliza a enzima **heparinase** para remover o anticoagulante heparina, usado principalmente em **sistemas extracorporais** para evitar o problema de trombose (Langer *et alli*, 1990).

Tem sido demonstrado que enzimas (**urease** e **L-asparaginase**) covalentemente ligada a superfícies interna de **tubos de nylon** apresentam grande utilidade em trabalhos clínicos (Kobayashi & Laidler, 1974). Estes métodos utilizando tubos mostram-se muito promissores para uso médico devido à três razões principais:

- eles permitem que as reações possam ser realizadas fora do organismo vivo, sem a necessidade de introdução das enzimas na circulação sistêmica (por exemplo, o sangue poderia passar através de um tubo ativado enzimaticamente);
- não há perdas da enzima, de tal forma que uma quantidade limitada da

mesma poderia ser usada por longos períodos;

- o método pode ser facilmente incorporado à sistemas clínicos, muito dos quais já fazem uso de tubos.

Com o intuito de obter uma base teórica sobre aplicações práticas de enzimas ligadas à superfícies internas de tubos, Bunting & Laidler (1974) desenvolveram um estudo experimental e teórico utilizando a enzima **L-asparaginase**, a qual tem sido comumente utilizada na terapia de **leucemia linfoblástica aguda** em crianças por meio de aplicações de solução da enzima pura (como exemplo pode-se citar um produto da Merck & Dohme denominado comercialmente de **ELSPAR**). Segundo os autores, tais sistemas tem grande potencial de uso no tratamento destas doenças malignas bem como em análises automatizadas de uma variedade de metabólitos bioquimicamente importantes.

Uma variedade de trabalhos tem sido desenvolvidos utilizando diferentes formas de reatores para aplicações na área médica, tanto para resolver um problema médico na forma de um tratamento extracorporal como para produzir algum metabólito farmacologicamente ativo, importante na terapia de diversas doenças.

Reinken & Briedis (1990) descrevem o uso de um **reator de fibras ôcas** ativado enzimaticamente, em escala de laboratório, para o tratamento de leucemia. **L-lisina α -oxidase** e **catalase** foram coimobilizadas em espaços vazios da região porosa de uma membrana de fibras ôcas para remoção de lisina de uma solução de plasma humano. O fato da lisina ser um aminoácido essencial ao organismo humano, um controle maior da concentração plasmática deste substrato pode, conseqüentemente, ser obtido através do uso de um reator enzimático apropriado.

Uma outra aplicação destes sistemas médicos é a **desintoxicação de bilirrubina**. Recem nascidos normalmente acumulam no sangue um pigmento denominado bilirrubina onde **1/15** das crianças acumulam o suficiente para manchar sua pele resultando em uma

doença denominada **Ecterícia** (Sung *et alli*, 1986). A **Ecterícia** não tratada em recém nascidos pode levar a uma menor habilidade no aprendizado, a um desenvolvimento de anormalidades sensomotoras, retardamento mental, paralisia cerebral, surdez, ataques epiléticos e morte (Sung *et alli*, 1986). O tratamento convencional da **Ecterícia** de recém nascidos tem se constituído de fototerapias e transfusões de sangue. Em fototerapias, as crianças são expostas à uma luz, que converte a bilirrubina a um isômero não tóxico. Entretanto, a fototerapia pode provocar sérios danos no **DNA**, além de queda no teor de riboflavina, triptofano e histidina, resultados estes verificados em culturas de células animais (Sung *et alli*, 1986). Além disso, a efetividade desta terapia é limitada, pois a luz penetra apenas alguns milímetros na pele, não alcançando uma grande proporção do *pool* de bilirrubina total. Assim sendo, **Ecterícias** severas requerem o tratamento por transfusões de sangue, através de um doador compatível. O percentual de mortalidade em uma única transfusão é em torno de 1% (Sung *et alli*, 1986), e algumas crianças necessitam, muitas vezes, de mais do que uma transfusão. O procedimento é frequentemente complicado por problemas de hipoglicemia, hipocalcemia, acidose, problemas de coagulação e infecções transmitidas pelo sangue do doador tais como hepatite e AIDS (Sung *et alli*, 1986).

Lavin *et alli* (como citado em Sung *et alli*, 1986) propuseram uma nova técnica no tratamento de **Ecterícia** de recém nascidos utilizando uma enzima imobilizada. Neste tratamento, o sangue das crianças é bombeado através de um reator extracorporal ativado enzimaticamente para remoção da bilirrubina. O sangue, livre deste pigmento, é então retornado ao organismo. A enzima utilizada foi a **bilirubina oxidase**, obtida através do fungo *Myrothecium verrucaria*, enzima esta que em presença de oxigenio converte a bilirrubina a biliverdina e outros compostos menos tóxicos não identificados. Sung *et alli* (1986), em trabalho posterior, imobilizaram a enzima **bilirrubina oxidase** covalentemente em suporte de agarose. Um reator de leito fixo foi constituído, utilizando-se de uma coluna enjaquetada a qual foi preenchida com o gel drenado contendo a enzima. Estudos cinéticos da conversão da bilirrubina e biliverdina foram realizados. Neste trabalho, os autores concluem que o reator

serve como modelo para aplicações clínicas de enzimas imobilizadas para desintoxicação de compostos presentes no sangue.

Hipercolesterolemia, ou alto teor de colesterol no sangue, é talvez o maior fator predisponente ao aparecimento de doenças cardiovasculares (Goldstein *et alli*, 1973). O colesterol é conduzido no sangue, principalmente na forma de lipoproteínas de baixa densidade (**LDL**) e, em menor extensão, lipoproteínas de alta densidade (**HDL**). O abaixamento da concentração plasmática de **LDL** é um método terapêutico que reduz o risco de doenças cardiovasculares. Vários métodos para remoção de **LDL** do sangue tem sido propostos, incluindo a remoção via processos enzimáticos. Labeque *et alli* (1993) mostraram que a modificação enzimática de partículas de **LDL** pela enzima **fosfolipase A₂ (PLA₂)** resultou em uma redução imediata do colesterol total do plasma. Shefer *et alli* (1993) desenvolveram um **reator médico** para utilização na redução plasmática de colesterol, quando incorporado *in vivo* em um **sistema extracorporal**. O sistema, denominado de reator de separação de plasma (**PSR**), combinou em um único sistema a separação de plasma das células (as quais podem ter suas membranas injuriadas pela ação da **PLA₂**) e a conversão enzimática do colesterol presente no plasma pela enzima imobilizada. Este reator foi testado *in vivo* utilizando coelhos para testes de bioensaio. Foi obtido uma conversão de aproximadamente 40% dos fosfolipídeos do plasma destes coelhos em aproximadamente 90 *min* de processo. Estes resultados indicaram um grande potencial de aplicação deste reator no controle clínico de **LDL** plasmático.

O contato do sangue com superfícies poliméricas de equipamentos usados em processos clínicos extracorporais, isto é, **hemodializadores e oxigenadores**, aumentam o risco de problemas trombolíticos. Nestes casos, o sangue deve ser anticoagulado durante a circulação extracorporal para minimizar estes efeitos. Clinicamente, isto é conseguido através da **parinização sistêmica** do sangue do paciente. Entretanto, o uso de heparina aumenta o risco de complicações hemorrágicas (Gervin, 1975). Para minimizar os efeitos adversos da

heparina, é altamente desejável remove-la de maneira mais rápida possível, imediatamente após a circulação extracorporal do sangue. Sob condições clínicas, isto se faz através da administração de **protamina**, uma proteína catiônica, embora tenha sido constatado que a protamina tem a habilidade de afetar adversamente as propriedades hemodinâmicas (Frater *et alli*, 1984; Stewart *et alli*, 1984).

Aproximadamente 20 milhões de perfusões extracorporais utilizando a heparina como anticoagulante são realizadas em cada ano (Bernstein *et alli*, 1987). Em cerca de 15% dos casos ocorrem complicações devido a este anticoagulante e, conseqüentemente, uma nova metodologia terapêutica, mais segura e eficiente, seria desejável. Langer *et alli* (como citado em Bernstein *et alli*, 1987) demonstraram, através de experimentos *in vitro* e com cobaias, que a enzima heparinase imobilizada degradou este anticoagulante. Bernstein *et alli* (1987) examinaram as características cinéticas e as propriedades de escoamento de um reator **CSTR** com a enzima heparinase imobilizada em partículas de agarose a 8%. Neste caso, foi usado heparina como agente protetor do sitio ativo da enzima durante sua imobilização. Os resultados experimentais mostraram um grande potencial do uso deste reator para os propósitos mencionados.

Baseados nas características de densidade de cargas negativas da heparina, Ma *et alli* (1992) desenvolveram uma técnica de adsorção por afinidade para remoção deste anticoagulante presente no sangue. Poli (**L-lisina**) HB_r , uma molécula policatiônica, foi imobilizada na presença de B_rCN em um reator de fibras ôcas. Foi mostrado que a atividade da heparina reduziu 85% de seu valor inicial em 25 min de processo. Além disso, a circulação do sangue pelo reator não mostrou nenhum efeito adverso, isto é, não foi observado hemólise e não houve perdas significantes das proteínas do plasma, sugerindo que este sistema pode ser utilizado para remoção rápida e efetiva da heparina do sangue.

Uma série de exemplos de reatores médicos foram ilustrados, mostrando sua grande importância na terapia extracorporal de diversas doenças. Estes sistemas, quando proje-

tados cientificamente, podem ser altamente eficientes, operacionalmente simples e garantir extrema segurança no tratamento. Além disso, os diversos problemas associados ao tratamento convencional podem ser definitivamente solucionados.

Diversos tipos de reatores tem sido empregados em trabalhos experimentais e teóricos, e uma série de estudos sobre sistemas médicos tem sido realizados, no sentido de se obter uma base de conhecimentos mais aprofundada. Vários destes reatores tem sido utilizados não somente como sistemas médicos, mas também para produção de uma gama muito grande de substâncias farmacologicamente ativas. A escolha do tipo de reator usado depende, evidentemente, do tipo de processo que ele vai perfazer.

2.4 Modelagem de Biorreatores

O emprego de métodos matemáticos para simulação e análise de processos é uma técnica de reconhecido potencial, mas só recentemente é que se tem tido um maior interesse devido ao surgimento de métodos matemáticos mais sofisticados que permitem a resolução, com certa facilidade, de diferentes tipos de problemas, mesmo aqueles mais complexos, e principalmente devido ao surgimento de poderosos computadores, os quais permitem a solução do problema em um tempo relativamente curto.

A análise de processos constitui um elemento muito importante para a tomada de decisão mais responsável via simulação, apresentando as seguintes vantagens:

1. **Pode-se estudar diferentes processos de forma mais rápida, econômica, segura e completa do que em uma planta real;**
2. **Com um modelo matemático adequado pode-se analisar as condições de operação em intervalos extremos, o que seria impraticável ou mesmo im-**

possível em uma planta real;

3. A simulação permite comparar projetos ou processos distintos e se estudar hipóteses sobre sistemas ou processos antes de estabelecê-los na prática;
4. A simulação permite estudar o efeito das modificações de parâmetros e variáveis com resultados reproduzíveis. No modelo matemático é possível introduzir ou retirar um erro, o que não se verifica na planta real;
5. A simulação constitui em um importante suporte para o estudo de sistemas de controle em malha aberta ou fechada;
6. Pode-se analisar a estabilidade do sistema ou subsistemas frente a diferentes perturbações.

Os modelos matemáticos de um sistema real, baseados nos princípios dos fenômenos de transporte, são classificados em distintos níveis de descrição, de acordo com a complexidade do detalhamento físico que se deseja incluir. Isto não quer dizer que a fidelidade da representação diminua. Estas diferentes descrições podem ser classificadas da seguinte forma (Himmelblau & Bichoff, 1967):

Descrição Molecular : onde interações moleculares são consideradas, implicando em grande complexidade matemática. Raramente este tipo de descrição é usada na análise e projeto de reatores e tão pouco para controle;

Descrição Microscópica : Aqui se estabelecem certas equações de balanço diferencial para massa, energia e movimento e são importantes as variações internas das variáveis e parâmetros do sistema. Devido ao grande detalhamento matemático a resolução analítica é muito complicada e demorada;

Descrição de Gradiente Múltiplo : Este nível de descrição incorpora menos informações detalhadas com relação às características internas do sistema do que no caso anterior. São utilizados valores médios dos coeficientes denominados coeficientes efetivos e são considerados apenas alguns termos de dispersão;

Descrição de Gradiente Máximo : Considera-se que este tipo de descrição é uma forma simplificada do modelo de gradiente múltiplo onde os termos de dispersão são eliminados e se considera em cada balanço o maior componente unidimensional do gradiente da variável independente;

Descrição Macroscópica : São aplicados balanços globais no sistema e as informações com relação aos detalhes internos são perdidas.

Nota-se, portanto, que os modelos mais complexos fornecem maiores informações do sistema real, mas em contrapartida apresentam soluções mais complicadas requerendo grande esforço computacional, longo tempo de execução e parâmetros específicos. São interessantes em estudos de simulação, otimização e projeto de sistemas, mas não são adequados para controle, pois as respostas não são obtidas em tempo real. Outro aspecto negativo inerente aos modelos muito detalhados está associado com a dificuldade de obter parâmetros de transporte confiáveis e representativos. O que deve ser considerado na modelagem matemática de qualquer sistema é a incorporação dos fenômenos realmente necessários para um objetivo particular de aplicação do modelo.

Esta área de modelagem e simulação de sistemas físicos reais tem sido amplamente difundida ao longo dos anos na engenharia química. Muitos processos químicos tem sido satisfatoriamente estudados através do uso de modelos matemáticos com alto ou baixo grau de rigor. Recentemente, modelos rigorosos tem sido usados mais frequentemente devido ao aparecimento de computadores velozes e de maior capacidade, e ao mesmo tempo de baixo custo. Infelizmente, a maioria dos processos biotecnológicos tem recebido pouca atenção

desta área da engenharia. A maior parte dos trabalhos desenvolvidos utilizando modelos empíricos, válidos para estreitas faixas de trabalho, são inadequados e não refletem o verdadeiro comportamento do processo real. Nos últimos anos, porém, a biotecnologia tem recebido uma maior atenção devido ao surgimento de novas metodologias de estudo e aos importantes resultados obtidos pela engenharia genética.

Durante os últimos 20 anos, muitas proteínas animais foram identificadas as quais possuem uma potencialidade de uso muito grande nas áreas de diagnósticos, prevenção e tratamento de doenças. Uma multitude de moléculas proteicas farmacologicamente ativas estão correntemente sendo estudadas, incluindo **proteínas do fator VIII e IX do sangue, eritropoietina, fatores do crescimento humano, interferons, interleucinas, anticorpos monoclonais e ativadores plasminogênicos** (Belfort, 1989).

Este estupendo avanço na área biotecnológica mostra a necessidade de se desenvolver esquemas de bioprocessos economicamente competitivos, realizáveis e eficientes para produção de produtos comerciais viáveis e utilização em processos extracorporais de tratamento de doenças. Uma diversidade de biorreatores tem sido desenvolvidos e extensivamente testados para estes propósitos, utilizando de distintas técnicas para imobilização de células, biomoléculas ativas tais como enzimas e moléculas de sorventes bioseletivas tais como anticorpos monoclonais.

Historicamente, os bioprocessos tem sido usados na produção em larga escala de bebidas alcoólicas fermentescíveis e alimentos fermentados. Após a 2ª grande guerra, a produção de aminoácidos e outros ácidos orgânicos começaram a ser produzidos através de bioprocessos. Entretanto, devido ao baixo custo do petróleo, métodos químicos sintéticos se tornaram mais competitivos, fazendo com que os métodos bioquímicos se tornassem obscuros. Com os aumentos nos preços do petróleo e com os novos avanços na engenharia genética e na tecnologia de hybridomas, as características dos bioprocessos se tornaram novamente atrativas (Belfort, 1989). As vantagens dos bioprocessos sobre os processos físicos e químicos

convencionais são:

- condições mais brandas das reações tais como temperaturas, pressões e pH;
- uso de fontes renováveis como matérias primas reduzindo o impacto ambiental;
- maior especificidade de catalizadores e sorventes tais como enzimas e anticorpos monoclonais, respectivamente, e conseqüentemente, maior rendimento e eficiência do processo;
- equipamentos de mais baixo custo e, conseqüentemente, menor capital de investimento;
- o uso de tecnologia recombinante para o desenvolvimento de novos processos.

As desvantagens associadas com o bioprocessamento incluem:

- a geração de misturas complexas requerendo extensivos processos de recuperação;
- soluções diluídas contendo baixa concentração de produtos, principalmente quando reatores CSTR convencionais e de leito circulante são empregados;
- contaminação e infecção por espécies indesejáveis;
- inerente instabilidade dos processos biológicos (instabilidade genética);
- requerimentos intensivos de energia para esterilização.

Através de combinações inovativas de projetos de biorreatores e modos operacionais, e com a poderosa tecnologia de recombinação de DNA, muitas destas desvantagens podem

ser eliminadas. Por exemplo, através da utilização de promotores altamente eficientes, o rendimento de produtos podem ser significativamente aumentados (Belfort, 1989).

Anderson *et alli* (1992) investigaram o possível uso das enzimas **tirosina fenol liase (TPL)** e **tirosina descarboxilase (TDC)**, coimobilizadas em um sistema biocatalítico multienzimático para produção de **dopanina**, um importante neurotransmissor e também um precursor dos **hormônios norepinefrina** e **epinefrina (adrenalina)**. Células microbianas com atividade **TDC** (*Streptococcus fecalis*) e **TPL** (*Erwinia herbicola*) foram imobilizadas em partículas de gelatina ativada com glutaraldeído. Um reator tubular de leito fixo foi construído para este propósito, utilizando uma coluna de vidro enjaquetada. Embora alta atividade enzimática possa ser conseguida neste sistema, a queda de pressão é normalmente alta, principalmente quando se utilizam esferas de pequeno diâmetro. Além disso, as condições operacionais devem ser criteriosamente selecionadas para evitar compactação do leito, o que poderia ter uma substancial influência na performance do reator. O uso de gelatina como suporte para imobilização, embora seja um material de baixíssimo custo, pode ter sérios problemas com processos de liquefação por efeitos de temperatura e reações proteolíticas.

Reatores de leito fixo utilizando materiais poliméricos em forma granular tem sido muito frequentemente empregados em ambos, laboratórios e indústria. Entretanto, estes reatores tem a desvantagem de aumentar muito a queda de pressão no sistema, além de haver compactação do leito e formação de canais preferenciais, com isso contribuindo para reduzir sua eficiência. Por outro lado, recentemente um grande número de biorreatores utilizando vários tipos de fibras e membranas tem sido propostos.

Ichijo *et alli* (1985) desenvolveram um tipo de reator equipado com filamentos super finos. Neste reator, o fluido reagente escoar no sentido axial, paralelamente ao feixe de filamentos, através de estreitos canais formados. Desta forma, é possível manter constante a taxa de escoamento durante considerável período de tempo. Além disso, devido à pequena

espessura dos canais entre os filamentos, ocorre um grande aumento na velocidade linear do fluido, contribuindo para diminuir a resistência à transferência de massa e aumentar a conversão.

Uma série de trabalhos utilizando reatores de fibras ôcas tem aparecido desde as duas últimas décadas, os quais pertencem à classe de reatores de membranas (Lewis & Middleman, 1974; Kim & Chang, 1983a; Kim & Chang, 1983b; Comfort *et alli*, 1989). O grande êxito no uso deste tipo de reator para o cultivo de células animais foi primeiramente descrito por Kzaneck *et alli* (como citado em Belfort, 1989). Desde então, vários trabalhos teóricos e experimentais tem aparecido, a maioria deles utilizando modelos matemáticos de reatores tubulares. Estes reatores são constituídos basicamente de uma região porosa onde o catalizador (enzimas ou células) é preso, e de uma região central, denominada de lúmen, onde escoo o fluido reagente em regime laminar. A região porosa é separada do fluido reagente por uma membrana semi-permeável a qual permite a passagem de substratos e produtos e restringe a passagem do catalizador. Os reatores tubulares de fibras ôcas (**RTFO**) são potencialmente competitivos com os reatores mais convencionais (Kleinstreuer & Agarwall, 1986). Dentre as vantagens dos **RTFO** incluem pequena desativação enzimática, alta concentração de microrganismos, alta produtividade volumétrica, basicamente nenhum *washout*, e a possibilidade de uso como reator multicatalítico. Por outro lado, a operação destes reatores pode ter problemas associados à membrana (tais como incrustações e vazamentos) e complicações com o controle do crescimento celular e transporte de substrato e produto.

Fabianni *et alli* (1987) modelaram matematicamente, em regime de estado estacionário, um **RTFO**. Neste trabalho, os autores consideraram coordenadas retangulares para simplificação do problema, após assumirem que a espessura das fibras fosse muito pequena, com isso desprezando os efeitos de curvatura. Além disso, não foi considerado variações de momento e de energia. Em outro trabalho de modelagem matemática de um **RTFO**, Kleinstreuer & Argarwal (1986) apresentaram um modelo rigoroso deste sistema. As principais

equações utilizadas foram equações de transferência de massa com termos não lineares de consumo de substrato. Equações auxiliares tais como equações do movimento e equações da taxa foram incluídas sem, entretanto, incluir balanços de energia (sistema isotérmico). Uma completa análise de sensibilidade paramétrica foi efetuada para valores baixos e altos do módulo de Thiele, e os resultados da simulação concordaram de forma bastante precisa com resultados experimentais independentes.

Uma outra classe de reatores tubulares, denominados de reatores tubulares enzimáticos de tubo aberto (**RHETAs**) tem sido estudados para propósitos técnicos. Estes reatores são constituídos por um tubo aberto cuja superfície interna é usada como suporte para imobilização de um catalizador ou como envelope de uma matriz porosa ativa. Estes tipos de reatores possuem a vantagem sobre reatores de leito fixo, para certas aplicações, por permitirem um escoamento desobstruído da solução reagente. Tais sistemas podem se constituir como parte integrante de um sistema de circulação extracorporeal para perfazer algum processo químico. A perda de pressão relativamente baixa associada à suas propriedades hidrodinâmicas favoráveis é altamente desejável em pesquisas fisiológicas, bem como na medicina. A incorporação de tubos enzimaticamente ativos em análises clínicas é um outro exemplo para um possível emprego destes reatores.

Horwath & Solomon (1972) desenvolveram uma variedade de métodos para preparações de **RHETAs** através de finos tubos, da ordem de 1 a 2 mm. As enzimas foram covalentemente ligadas à superfície interna dos tubos ou em uma matriz porosa, formando uma região anular na parede do tubo. Foi verificado uma baixa desativação do catalizador em um período de 6 meses. A atividade dos reatores com a enzima ligada diretamente na superfície do tubo foi menor. Por outro lado, sua simplicidade de construção foi considerável. Em trabalho posterior, Horwath *et alli* (1972) modelaram matematicamente um **RHETA**, cuja superfície interna fora revestida com uma camada resinosa contendo uma enzima. Cinética de **Michaelis-Menten**, escoamento laminar e condições isotérmicas foram

assumidas. O comportamento e a efetividade do reator foi discutido em termos de grupos adimensionais.

Um tratamento teórico sobre cinética de reações catalizadas por enzimas imobilizadas na superfície interna de tubos é dado por Kobayashi & Laidler (1974), utilizando cinco tipos de cinética enzimática. O sistema (isotérmico) foi modelado, desconsiderando dispersão axial e considerando que somente havia difusão de massa em uma região muito próxima à parede. Além disso, efeitos de curvatura foram desprezados devido o uso de tubos de pequeno diâmetro. O sistema de equações diferenciais parciais não lineares, gerado na modelagem, foi resolvido numericamente através da discretização pelo método das diferenças finitas. A solução do conjunto de equações algébricas não lineares foi obtida a partir do método de solução de matriz tridiagonal, após o uso de um artifício para linearização do sistema. Em trabalho subsequente, Bunting & Laidler (1974) imobilizaram a enzima **L-asparaginase em tubos de nylon de 0,8 metros** de comprimento e com diâmetro interno de **1,0 mm**. Um estudo experimental foi realizado e os resultados comparados com o trabalho teórico desenvolvido anteriormente (Kobayashi & Laidler, 1974), mostrando uma concordância razoável entre os dados teóricos e experimentais. Foi demonstrado que para baixas taxas de escoamento e concentrações de substrato, o sistema é fortemente controlado por processos difusivos, aumentando o valor da constante de Michaelis (K_M aparente). Estudos de força iônica mostraram que efeitos de repulsão eletrostática não foram importantes. Altas taxas de escoamento e concentrações altas de substrato mostraram que os efeitos difusionais são minimizados, sendo o processo controlado pela cinética enzimática.

Os sistemas considerados são geralmente complexos, não lineares e não estacionários. A operabilidade destes sistemas não é uma tarefa de fácil realização, principalmente quando se deseja trabalhar em condições ótimas. Além disso, nos casos de reatores médicos, o sistema deve oferecer extrema confiabilidade e segurança. Consequentemente, a aplicação de controladores deve ser considerado, principalmente com a possibilidade de uso de estratégias

sofisticadas de controle.

2.5 Reatores de Alta Performance: O Uso de Controladores

Com a expansão e modernização dos processos biotecnológicos que tem ocorrido nos últimos tempos e com o advento de sistemas de computadores de alta performance e de baixo custo, aplicações computacionais em bioprocessos tem se tornado uma ferramenta de uso crescente e de grande importância. A habilidade de se controlar processos biotecnológicos em condições ótimas de forma acurada e automática é de considerável interesse, uma vez que se pode reduzir os custos de produção e aumentar os rendimentos, enquanto que, ao mesmo tempo, manter alta qualidade dos produtos formados.

Modernos desenvolvimentos em microeletrônica permitiram não somente o uso de controladores convencionais do tipo **PID**, mas também a incorporação de formas de controladores adaptativos e autoajustáveis. Os controladores **PID** foram desenvolvidos para sistemas lineares onde mostram uma excelente performance. Axelsson *et alli* (1988) mostraram que os parâmetros do controlador devem ser constantemente ajustados de acordo com as mudanças na dinâmica do sistema. Na tentativa de contornar esta dificuldade, Dairaku *et alli* (1983) desenvolveram uma estratégia avançada incorporando o ajuste automático dos parâmetros, mas ainda assim os malhas **PIDs** são ineficientes quando as condições do processo se afastam muito das condições de *set point* inicial.

Para o projeto de controladores de biorreatores, as seguintes características devem ser consideradas:

1. a falta de modelos matemáticos acurados que descrevem adequadamente o

processo;

2. a natureza não linear e dinâmica do sistema;
3. a falta de sensores apropriados para medidas on line que possam detectar variáveis de estado tais como concentração de reagentes e produtos.

De face de tais problemas e com a dificuldade de se obter alta performance através do uso de esquemas de controle mais simples, tal como estruturas convencionais **PID**, esquemas de **controle adaptativos** mais sofisticados devem ser considerados. Maciel (1989) mostra com muita clareza os passos necessários no desenvolvimento de estratégias de controle apropriadas, focando principalmente o caso de reatores tubulares. Isto é discutido em seguida, com particular ênfase no uso de modelos aproximados e simplificados.

2.5.1 **Sistemas de Parâmetros Agregados e Distribuídos**

Não existe uma teoria geral disponível para atacar um sistema de parâmetros distribuídos (**SPD**), representativos de modelos de reatores tubulares. Alguns princípios básicos devem ser considerados na implementação de um algoritmo de controle de processos:

- embora um SPD seja de dimensão infinita, o esquema de controle deverá possuir o menor número possível de variáveis com a garantia de se obter uma performance satisfatória;
- somente um número limitado de medidas podem ser efetuadas, de tal forma que outros pontos devem ser estimados;
- controlabilidade e observabilidade de um SPD é fortemente dependente do número e localização da medidas de entradas e saídas, requerendo para isso um bom modelo do sistema;

- a performance do sistema de controle é fortemente dependente da localização dos sensores e atuadores. Tal informação necessita ser incorporada na estrutura do modelo.

A conciliação destas considerações com a teoria de **SPD** disponível é muitas vezes impossível. Ray (1981) deu um tratamento introdutório destes problemas. Um **SPD** requer um número infinito de parâmetros para caracterizar completamente o sistema. Para a realização prática de um filtro, uma carga computacional muito grande seria exigida, uma vez que a solução da matriz de equações diferenciais parciais de Riccati é necessária, envolvendo inversão e multiplicação de matrizes em um domínio contínuo. Além disso, há dificuldades em se tratar adequadamente com o problema de localização de sensores. Isto leva ao uso de aproximações baseadas na discretização espacial.

A implementação de algoritmos de variáveis de estado requer a transformação das equações diferenciais originais em sistemas de parâmetros agregados (**SPA**), tornando possível o emprego de técnicas, já bem fundamentadas, da teoria de controle e filtros linear.

Há uma significativa divisão de filosofia nos métodos considerados para o controle de **SPD** (Ray, 1981), como ilustrado na figura 2.1. O método mais fácil e direto, denominado *early lumping*, simplesmente discretiza um **SPD** a um sistema de equações diferenciais ordinárias, usando uma técnica de discretização apropriada (ex.: Colocação Ortogonal, Diferenças Finitas, Volumes Finitos, etc.), para em seguida aplicar a teoria de controle de **SPA**. Numa outra técnica, denominada de *late lumping*, o procedimento de discretização é somente aplicado nos estágios finais, após a teoria de controle e análise de **SPD** ter sido aplicada.

Deve ser também considerado o aparecimento de termos não lineares no sistema de equações. Na teoria linear de controle, os procedimentos de identificação e estimativas de estado estão bem fundamentados. Por outro lado, há pouca informação teórica sobre sistemas não lineares. Para tais sistemas, o procedimento usual é a linearização das equações

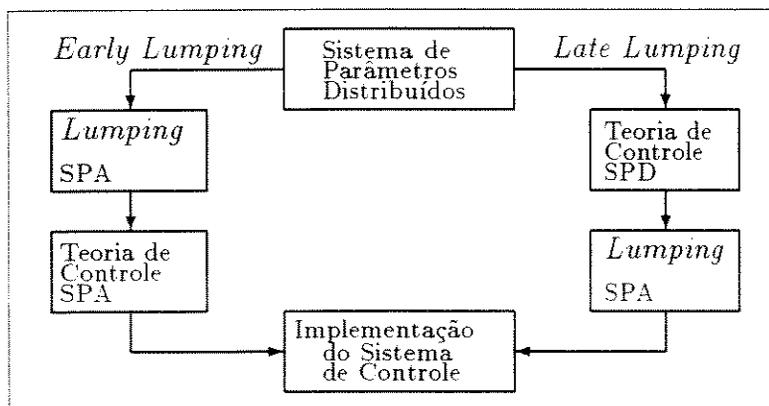


Figura 2.1: Procedimentos de *design* via *early lumping* e *late lumping*.

e aplicação da teoria de sistemas lineares. Um método usual é o uso de expansão em série de Taylor, em torno de um ponto ou perfil de operação.

Quando este ponto ou perfil de operação é fixo, somente um procedimento de linearização é suficiente. Entretanto, isto não é adequado nos estágios de inicialização ou término do processo, ou quando há mudanças do valor do *set point*. Nestes casos, novos procedimentos de linearização devem ser efetuados para uma melhor descrição das equações não lineares originais e, com isso, aumentando muito o esforço computacional. Para contornar estes problemas, uma outra técnica de linearização que utiliza o teorema do valor médio pode ser usada.

2.5.2 Controle Adaptativo

Sistemas de controle de processos inevitavelmente devem ser construídos de forma a incluírem meios de ajustes dos parâmetros do controlador e permitir a operação do processo

em uma ampla faixa de condições. Tipicamente, os ajustes são feitos de forma manual baseados em tentativa e erro, após a instalação do sistema de controle, sendo assim um método ineficiente e demorado. Se as condições do processo mudam significativamente, então o controlador deve ser reajustado para que se obtenha um controle satisfatório.

Nas últimas décadas, houve um grande interesse em sistemas de controle adaptativo que ajustam automaticamente os parâmetros do controlador para compensar as variações ocorridas no processo ou no seu ambiente. Sistemas de controle adaptativo possuem uma metodologia sistemática e flexível para se lidar com incertezas, não linearidades e parâmetros variantes do processo. Conseqüentemente, sistemas de controle adaptativo oferecem grandes vantagens no controle de processos os quais são pouco conhecidos ou variam de forma imprevisível.

Embora o controle adaptativo tenha se constituído em uma importante área de pesquisa por várias décadas, somente na década de 70 o seu desenvolvimento se tornou bem mais ativo no campo da engenharia de controle de processos, devido principalmente a dois fatores:

- 1. a teoria de controle teve grandes progressos e houve o desenvolvimento de muitas aplicações práticas de algoritmos de controle adaptativo;**
- 2. grande avanço na microeletrônica tornou possível a implementação de esquemas de controle adaptativo de forma simples e barata.**

Controladores adaptativos tem sido amplamente empregados em diversas áreas (Bortolotto & Jorgensen, 1985; Iserman & Kafahl, 1985; McGreavy & Maciel Filho, 1991; Maciel Filho & Minim, 1992) e, recentemente, muitos processos biotecnológicos tem se constituído como uma área de destaque da aplicação destes controladores (Shi *et alli*, 1989; Lee *et alli*, 1991; Renard *et alli*, 1991; Harmon *et alli*, 1989; Minim e Maciel Filho, 1993; Minim e

Maciel Filho, 1994; Maciel Filho e Minim, 1994), devido às suas características altamente não lineares e dinâmica, além da falta de sensores adequados e de baixo custo, capazes de fornecer dados de medidas *on line* dos parâmetros do processo.

Vigié e Goma (1990) descrevem o uso de um controlador adaptativo preditivo em um processo de fermentação alcoólica multiestagiada, cujo objetivo foi manter a concentração de glucose do efluente em um nível baixo predeterminado, a despeito de variações impostas ao processo ou alterações das condições fisiológicas da cultura. Os objetivos foram alcançados com sucesso, mesmo utilizando um modelo simplificado do sistema e com um número mínimo de medidas. O controle adaptativo de um bioreator de leito circulante é analisado por Isaacs e Thoma (1992). Um modelo de parâmetros distribuídos é usado para representar o reator. São analisadas a aplicação de duas estratégias de controle (controle *feedback* ótimo de malha aberta e controle *feedback* adaptativo não estacionário).

Muitas técnicas particulares tem sido desenvolvidas para aplicações em problemas de controle de sistemas estocásticos não lineares (Balchem *et alli*, 1992; Onderwater e MacGregor, 1988; Agarwall, M. & Seborg, D.E., 1987). Entretanto, estes problemas são difíceis de resolver devido à sua alta dimensionalidade e grande quantidades de informações requeridas. Uma forma alternativa para estes problemas é a aproximação das equações de tal forma que técnicas lineares possam ser empregadas. Com isto, uma série de tipos de controladores tais como controladores *self tuning* (STC), controladores adaptativos com modelo de referência (MRAC) e suas variantes, pertencentes à classe geral de controladores adaptativos, se tornam muito atrativos para sua inclusão nesta técnica de controladores modernos.

2.5.3 Controladores *Self Tuning*

Uma estratégia geral usada no *design* de sistemas de controladores adaptativos é baseada na estimativas dos parâmetros do modelo de forma *on line* para em seguida ajustar

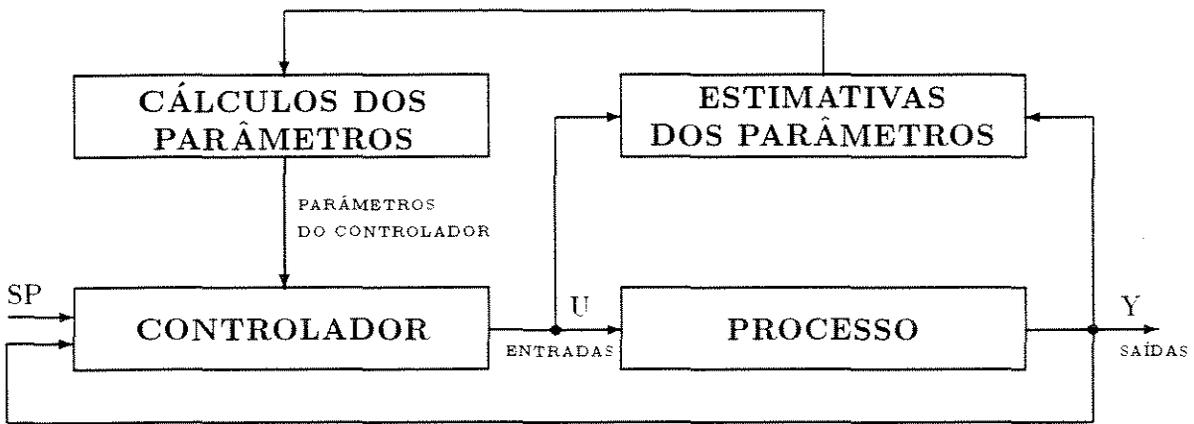


Figura 2.2: Diagrama esquemático de um sistema de controle *self tuning*.

os parâmetros do controlador baseado nas estimativas do modelo. Este método é frequentemente designado como controle *self tuning* e foi primeiramente proposto por Kalman (1958). Um diagrama de blocos de um sistema de controle *self tuning* é mostrado na figura 2.2.

À cada instante de amostragem, os estados ou parâmetros de um modelo dinâmico assumido são estimados recursivamente através das medidas de dados de entrada e saída e os parâmetros do controlador são então atualizados.

A configuração do sistema de controle *self tuning*, esquematizado na figura 2.2 é suficientemente flexível para permitir uma ampla variedade de técnicas de estimativas de parâmetros, como mínimos quadrados recursivos, mínimos quadrados estendidos, máxima verosimilhança, etc, além de diversas estratégias de *design* (Seborg *et alli*, 1986). Este modelo de controlador é tipicamente projetado tanto para minimizar uma função quadrática ou alocar em posições desejadas os polos (ou talvez zeros) do sistema em malha fechada.

Controladores *self tuning* (STC) são comumente classificados como implícitos ou explícitos. No método explícito, os estados ou parâmetros de um modelo assumido são estimados e, em seguida, os parâmetros do controlador são calculados através de uma estratégia

apropriada baseado no modelo do processo estimado. É também denominado como um método indireto porque os cálculos dos parâmetros do controlador são feitos separadamente dos cálculos do modelo do processo. Já no método implícito, ou direto, o modelo original é convertido em uma forma preditiva e estendida, através da inclusão dos parâmetros do controlador. Estes parâmetros são então calculados diretamente através de dados de entrada e saída.

2.5.4 Controlador Adaptativo com Modelo de Referência

Uma outra formulação possível de controladores adaptativos é baseada na teoria da estabilidade e é frequentemente denominada de controlador adaptativo com modelo de referência (**MRAC**), cuja ideia foi originalmente proposta por Whitaker (como citado em Seborg et al., 1986). O objetivo básico no sistema **MRAC** é fazer com que as saídas de um processo desconhecido se aproxime assintoticamente de um modelo de referência. A figura 2.3 mostra uma representação esquemática de tal método. Neste esquema, as saídas do sistema medidas são comparadas com as saídas de um modelo de referência. Os parâmetros do controlador são então ajustados de forma a reduzir as discrepâncias entre as saídas do modelo de referência e do processo.

É muito claro, através das figuras 2.2 e 2.3 que os esquemas **STC** e **MRAC** são intimamente relacionados. Ambos os sistemas possuem duas malhas. A malha interna, através da lei de controle usada e através das entradas e saídas, ajusta as condições do processo para os valores desejados. Já a malha externa consiste de um regulador que, através dos dados de entrada e saída, ajusta os parâmetros do controlador usados pela malha interna. Todavia, as técnicas usadas para ajustar os parâmetros do controlador no regulador são diferentes.

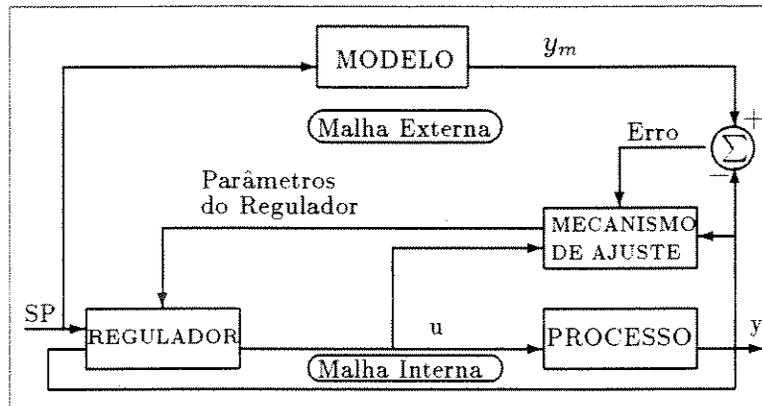


Figura 2.3: Diagrama esquemático de um sistema de controle adaptativo com modelo de referência (MRAC).

2.5.5 Modelos para Controle

Controle adaptativo é baseado simultaneamente na identificação do modelo e controle. É normalmente empregado quando o processo é não linear e/ou de alta ordem. Entretanto, o uso de modelos aproximados e de baixa ordem devem ser empregados para propósitos de implementação, porque controladores apropriados para processos estocásticos não lineares não são facilmente calculados em tempo real.

Uma classificação de modelos matemáticos de processos contínuos e descontínuos em estado dinâmico pode ser agrupada da seguinte maneira:

1. Modelos lineares e não lineares;
2. Modelos não estacionários;
3. Modelos paramétricos ou não paramétricos.

Além disso, estes modelos podem ser contínuos ou discretos.

A linearização dos modelos de processos é um procedimento geralmente aceitável na teoria de controle e, conseqüentemente, tem sido a base da maioria dos algoritmos de controle adaptativo. Um modelo **SISO** (*single input single output*) típico, empregado em controle adaptativo, é uma equação linear de diferenças, denominado de **ARMAX** (*auto regressive moving average*), representado compactamente como:

$$A(q^{-1})y(t) = B(q^{-1})u(t - k) + C(q^{-1})\epsilon(t) + d(t) \quad (2.1)$$

onde q^{-1} é um operador **BSO** (**Backward Shift Operator**), ou seja, $q^{-1}y(t) = y(t - 1)$, e os polinômios A , B e C são definidos por:

$$\left\{ \begin{array}{l} A(q^{-1}) = 1 + \sum_{i=1}^n a_i q^{-i} \\ B(q^{-1}) = \sum_{i=0}^m b_i q^{-i} \\ C(q^{-1}) = \sum_{i=0}^m c_i q^{-i} \end{array} \right. \quad (2.2)$$

Quando um processo é altamente não linear e ambos, variáveis de controle e estados, estão sujeitas a restrições, a descrição por variáveis de estado é preferível. A maioria dos processos dinâmicos podem ser modelados através de variáveis de estado e o número de parâmetros necessários para se descrever um certo grupo de fenômenos pode se tornar muito menor quando este tipo de descrição é usado, ao invés da descrição de entrada e saída.

A representação por variáveis de estado na forma contínua aparece naturalmente

através de formulações matemáticas baseadas nas leis fenomenológicas. Um tratamento compreensivo do uso desta técnica para controle de processos é dado por Astrom e Wittenmark (1984). Um modelo linear contínuo, representado através de variáveis de estado é dado por:

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = A\mathbf{x}(t) + B\mathbf{u}(t) \quad (2.3)$$

com a seguinte equação para as observações:

$$\mathbf{y}(t) = H\mathbf{x}(t) + D\mathbf{u}(t) \quad (2.4)$$

As representações discretizadas das equações 2.3 e 2.4 são dadas por:

$$\mathbf{x}_{k+1} = \Phi_k \mathbf{x}_k + \Psi_k \mathbf{u}_k \quad (2.5)$$

$$\mathbf{y}_k = H\mathbf{x}_k + D\mathbf{u}_k \quad (2.6)$$

Na equação 2.5, Φ é a **Matriz de Transição Fundamental** calculada através de:

$$\Phi = e^{A\tau} \quad (2.7)$$

e Ψ , a matriz das entradas do processo, calculada através de:

$$\Psi = \int_{(k-1)\tau}^{k\tau} e^{A(k\tau-t)} B dt \quad (2.8)$$

Os modelos representados por variáveis de estados oferecem enormes vantagens, sendo capazes de estimar variáveis não medidas. Entretanto, deve-se tomar cuidados na formulação do modelo do sistema para evitar problemas nos procedimentos de estimativas, especialmente no caso de **SPD**. Isto requer a redução da ordem do modelo e conversão para uma forma canônica.

Em geral, o controle adaptativo é uma técnica baseada na identificação do modelo e cálculo da ação de controle, simultaneamente. Para implementações práticas, modelos lineares de baixa ordem devem ser usados como aproximações de sistemas de alta ordem não lineares. O uso de modelos simplificados é somente justificado se ele é capaz de produzir previsões realizáveis da ação de controle. Desta forma, a utilização de estimadores de estado é fundamental, uma vez que o modelo simplificado, por si só, não é confiável e o uso de estimadores de estado e/ou parâmetros recursivos tem a capacidade de corrigir as previsões do modelo através de dados de entrada e saída do processo, minimizando o erro estimado e medido.

2.6 Estimativas On Line de Biorreatores

Atualmente, a grande maioria dos processos biotecnológicos são interfaceados com vários tipos de instrumentações de análises, tornando-se parte integral destes equipamen-

tos. Na maioria das vezes, algumas poucas medidas são registradas através de equipamentos de aquisições de dados e, ocasionalmente, alguns parâmetros adicionais (ex. quociente respiratório) requerendo cálculos simples, são efetuados.

A grande vantagem do uso de estimadores de estado é que uma grande quantidade de informações adicionais podem ser obtidas através dos dados de medidas disponíveis, geralmente na forma de variáveis de estado ou parâmetros estimados. Além disso, estas estimativas podem ser usadas para propósitos de controle. O controle de biorreatores limita-se atualmente na regulação de pH, temperatura e, em alguns poucos casos, no nível de oxigênio dissolvido, muitas vezes sendo ainda realizado através de controladores analógicos locais. Evidentemente, estes tipos de controladores analógicos tendem a ser abolidos em favor de controladores digitais mais sofisticados, satisfazendo as necessidades de sistemas mais complexos. Por exemplo, em operações descontínuas, é possível determinar um dado perfil de alguma variável de estado (especialmente temperatura e pH) de forma a otimizar a produtividade. Reatores de batelada alimentada tem a habilidade de manter um nível ótimo de substrato durante o curso do processo através do controle da alimentação. Nestes casos, se modelos adequados não são disponíveis, a operação ótima do reator depende de quão acuradamente as variáveis de estado podem ser estimadas dos dados disponíveis. Além disso, toda a potencialidade de sistemas contínuos só é atingida através do conhecimento de sua operabilidade e controle. Como parte fundamental desta atividade está o desenvolvimento de eficientes esquemas de estimativas acuradas *on line* dos estados do bioreator.

O projeto de estimadores de estado, os quais satisfazem todos estes requerimentos delineados acima, não é uma tarefa fácil. O filtro Kalman (Kalman, 1960; Kalman e Bucy, 1961) é um estimador de estados e/ou parâmetros recursivos que tem sido largamente utilizado na engenharia química para estimativas de estado ou detecção de falhas. Outros algoritmos comuns pertencentes a esta classe são mínimos quadrados recursivos e máxima verosimelhança recursivo. Seborg *et alli* (1986) dá várias indicações de algoritmos recursi-

vos para estimativas de estados adaptativos. Stephanopoulos e San (1984) propuseram um novo esquema de identificação em biorreatores, usando um método recursivo de estimativas. Embora estes métodos recursivos tenham sido desenvolvidos para aplicações *on line*, eles podem também ser usados de forma *off line*.

O filtro Kalman, originalmente desenvolvido para sistemas lineares, tem sido aplicado a sistemas não lineares através da linearização do modelo. Quando ele é usado para estimativas simultânea de estados e parâmetros (filtro Kalman estendido), o vetor de estados deve ser aumentado pelo número de parâmetros a serem estimados. A aplicação de métodos tais como filtros Kalman estendidos (**FKE**) à bioengenharia pode apresentar importantes vantagens.

Stephanopoulos e San (1984), seguindo esta metodologia, implementaram um algoritmo baseado na técnica do filtro Kalman estendido e estimaram satisfatoriamente as taxas específicas de um processo fermentativo, juntamente com as variáveis de estado (concentração celular e reagentes), através de medidas da concentração dos gases de exaustão do fermentador.

Tradicionalmente, os métodos frequentemente usados para desativação térmica de enzimas requer o estudo da perda de atividade pela incubação da enzima sem o substrato por diferentes períodos de tempo, condições térmicas e pH, testando em seguida sua atividade. Este procedimento requer que um grupo específico de experimentos sejam conduzidos, não levando em consideração um possível efeito do substrato sobre a estabilidade da enzima. Caminal *et alli* (1987) aplicaram o uso da técnica **FKE** num processo de hidrólise enzimática de celulose de forma a modelar a desativação térmica da celulase. Este esquema de identificação é considerado mais vantajoso pelo fato de que a desativação da enzima pode ser estudada sem a realização de experimentos adicionais e dentro das condições experimentais de processo.

Uma outra aplicação desta técnica foi desenvolvida por Chattaway e Stephanopoulos (1989) para a detecção do aparecimento de contaminantes durante um processo fermentativo em batelada e em batelada alimentada, usando somente medidas de biomassa.

Redes Neurais (RN) é uma nova técnica a qual tem sido também usada para predição e estimativas. Existe um grande número de problemas na engenharia que envolvem extração de informações úteis de dados complexos e incertos, para os quais as RN são apropriadas. RN tem a habilidade de *entender* relações complexas sem a necessidade de se conhecer a estrutura do modelo, tendo sido correntemente desenvolvida para controle de processos, interpretação de dados e modelagem dinâmica. Thibault *et alli* (1990) apresentaram o uso de RN para aplicação em modelagem dinâmica de biorreatores. O modelo neural dinâmico é usado para predição de variáveis importantes de um processo fermentativo. É mostrado que esta técnica é acurada, com um certo grau de ruído, sem o requerimento do conhecimento da estrutura do modelo.

2.7 Considerações Finais

Uma grande quantidade de trabalhos tem sido realizados, ao longo dos anos, relacionados ao uso de enzimas na terapia médica. Vários tipos de enfermidades tem sido tratadas através de aplicações de enzimas apropriadas, e bons resultados tem sido conseguido com esta terapia. Entretanto, alguns problemas de reações colaterais adversas tem frequentemente aparecido, limitando o uso desta terapêutica. O uso de métodos extracorporais tem se constituído, portanto, em uma alternativa promissora para contornar estes problemas, através do uso de reatores enzimáticos.

Reatores bioquímicos tem sido desenvolvidos para serem usados em processos biotecnológicos, muitos deles com uso promissor em sistemas terapêuticos extracorporais, neste caso sendo designados por **Reatores Médicos**. Além disso, estes reatores tem um grande

potencial no desenvolvimento de processos altamente produtivos de produtos farmacologicamente ativos. A modelagem e simulação destes reatores é uma técnica que tem sido amplamente empregada para o desenvolvimento destes processos e vários tipos de reatores tem sido projetados.

A operação destes sistemas é um outro problema que tem sido estudado. A aplicação de controladores sofisticados, do tipo **adaptativos**, tem sido usado como forma de permitir uma alta performance destes sistemas, além de garantir confiabilidade e segurança.

Várias técnicas de **controle adaptativo** tem sido desenvolvidas e, juntamente com elas, estimadores de estado e/ou parâmetros tem sido usados tal como **Filtro Kalman** e **Redes Neurais**.

Capítulo 3

Modelagem, Projeto e Análise

3.1 Introdução

Nos **RHETAs**, os biocatalizadores são imobilizados na superfície interna de um tubo, cujo material de construção normalmente tem sido o **nylon**. Análises teóricas deste tipo de sistema foram exploradas anteriormente por diversos pesquisadores (Kobayashi & Laidler, 1974; Bunting & Laidler, 1974; Horwatt *et alli*, 1972), a maioria deles utilizando modelos isotérmicos simplificados, com difusão de massa somente em regiões próximas à superfície dos tubos. Entretanto, este tipo de análise é muito simplista, principalmente quando considerações de isothermicidade são atribuídas ao modelo. Esta hipótese, evidentemente, não permite a manipulação de condições internas no sentido de se otimizar a operação do reator e, como consequência, o conhecimento da dinâmica do sistema fica muito limitado. Além disso, a consideração da existência de uma camada de difusão muito espessa, próxima à superfície do tubo, pode não ser totalmente válida em diferentes condições de operação e projeto (isto é, concentração de enzima e reagente, fluxo de reagente, temperatura, pH, etc). O objetivo deste capítulo é desenvolver um modelo matemático mais avançado e realístico, com

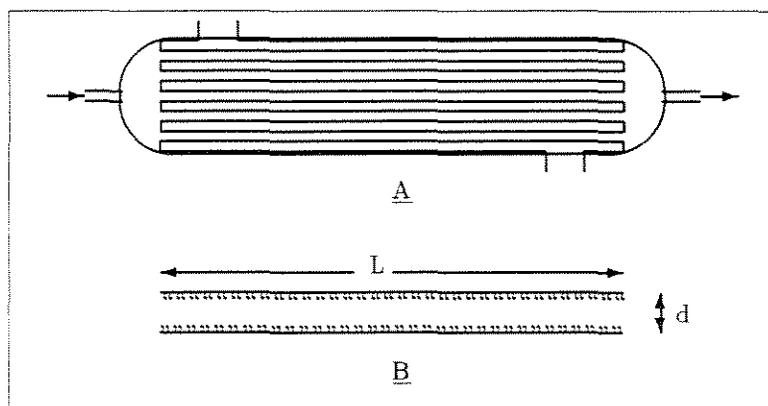


Figura 3.1: Representação esquemática de um reator heterogêneo enzimático de tubo aberto (**RHETA**). **A**: Reator multitubular; **B**: Tubo individual de comprimento L e diâmetro d , com a enzima immobilizada internamente.

o propósito de se obter um melhor conhecimento das características deste tipo de sistema, operando em regime estacionário, e prever sua performance e estabilidade sob diferentes condições de operação e regime cinético. O desenvolvimento global terá, como enfoque principal, o estudo de um reator médico destinado ao tratamento extracorporeal de leucemia, tendo como reagente o fluido sanguíneo.

3.2 Desenvolvimento do Modelo

Uma representação esquemática de um **RHETA**, o qual centenas deste podem ser empacotados num único equipamento, constituindo-se num reator multitubular, é mostrada na figura 3.1.

O sistema consiste de um tubo circular impermeável de raio R , com a enzima uni-

formemente imobilizada em sua superfície interna. A solução reagente escoava através do tubo, de comprimento L , e o reagente S se difunde até a superfície do tubo onde é hidrolizado, formando o produto P . O sistema pode trocar calor com um fluido refrigerante que escoava externamente, embora a taxa de troca térmica seja baixa devido à pequena condutividade térmica do material que constitui o reator (**nylon**). Pode-se considerar que o fluido refrigerante escoava em grande volume e, portanto, sua temperatura não sofre variação. A introdução de uma resistência elétrica passando pelo centro do tubo pode ser utilizado como uma forma mais eficiente de se manipular o perfil de temperatura dentro do reator.

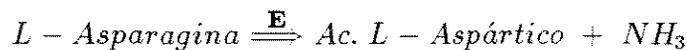
Segundo Bunting & Laidler (1974), o perfil de velocidade pode ser considerado parabólico e completamente desenvolvido em toda a extensão do reator, uma vez que a região hidrodinâmica de entrada é menor que $0,5\text{ cm}$. Este valor, comparado com o comprimento do tubo que varia de algumas dezenas de centímetros a alguns metros, é desprezível. Estas considerações são válidas para número de Reynolds baixo (isto é, $Re < 300$), condição esta que é plenamente satisfeita em aplicações auto-analíticas e clínicas.

As principais equações que descrevem o sistema são equações de transferência de massa e de transferência de energia, com termos não lineares introduzidos através da equação da taxa e uma possível geração de calor pela dissipação de potência elétrica. Kleinstreuer & Agarwall (1986) desenvolveram um modelo matemático isotérmico para o caso de um reator de fibras ocas onde incorporaram balanços de *momentum* na modelagem. Neste caso, o balanço de *momentum* era importante para considerações de continuidade no escoamento do fluido entre o lúmen, a membrana e o material poroso. No caso de reatores de tubo aberto, este problema não existe. Além disso, o perfil parabólico de velocidade é plenamente desenvolvido desde a entrada do reator e o tubo não sofre variações em sua geometria. Portanto, balanços de *momentum* não são considerados.

As hipóteses fundamentadas, portanto, incluem:

- I. tubo horizontal de geometria cilíndrica constante;
- II. escoamento laminar parabólico plenamente desenvolvido;
- III. condições invariantes do fluido refrigerante;
- IV. solução reagente diluída;
- V. a reação ocorre somente na superfície do tubo;
- VI. a expressão da taxa segue cinética de Michaelis-Menten.

Esta última hipótese é estabelecida baseada no trabalho de Bunting & Laidler (1974), usando a enzima L-asparaginase. A reação química ocorrendo no sistema é a seguinte:



onde E é a enzima L-asparaginase.

Embora tenha sido especificado acima o tipo de reação bioquímica ocorrendo no sistema (neste caso, uma reação que ocorre no processo de tratamento de leucemia linfoblástica), isto não exclui a possibilidade de que outros tipos de reações possam ser consideradas, tal qual no caso de outros processos de tratamento em reatores médicos como deheparinização do sangue, desintoxicação de bilirrubina, e também a produção de agentes farmacêuticos ativos em reatores bioquímicos como dopamina, interferons, anticorpos monoclonais e outros.

3.3 Equações do Modelo do Reator

Através da concepção estabelecida para o modelo do reator (figura 3.1) e considerando as hipóteses previamente estabelecidas, as equações de transferência de energia e de

massa são desenvolvidas em seguida (veja detalhes no apêndice B):

$$\frac{\partial T}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial z} (v_z(r) T) = \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(\alpha r \frac{\partial T}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(\alpha \frac{\partial T}{\partial z} \right) \quad (3.1)$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial z} (v_z(r) C) = \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(D_{eff} r \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(D_{eff} \frac{\partial C}{\partial z} \right) \quad (3.2)$$

As condições iniciais assumidas são:

$$1. \quad t = 0, \quad \forall z, r \quad \begin{cases} T = T_0 \\ C = 0 \end{cases}$$

As condições de contorno são:

$$2. \quad z = 0 \quad \begin{cases} T = T_0 \\ C = C_0 \end{cases}$$

$$3. \quad z = L \quad \begin{cases} \frac{\partial T}{\partial z} = 0 \\ \frac{\partial C}{\partial z} = 0 \end{cases}$$

$$4. \quad r = 0 \quad \begin{cases} \frac{\partial T}{\partial r} = -FONTE \\ \frac{\partial C}{\partial r} = 0 \end{cases}$$

$$5. \quad r = R_i \quad \left\{ \begin{array}{l} \alpha \frac{\partial T}{\partial r} = \frac{U}{\rho C_p} \Delta T - FONTE \\ D_{eff} \frac{\partial C}{\partial r} = R_A \end{array} \right.$$

O termo *FONTE* nas condições de contorno 4 e 5 é introduzido para incorporar efeitos de dissipação de energia elétrica através de uma resistência que pode ser introduzida no centro dos tubos, bem como efeitos de consumo ou liberação de energia devido à reação bioquímica (reação endotérmica ou exotérmica, respectivamente), ocorrendo na superfície do tubo.

- Expressão para *FONTE* no caso de dissipação elétrica no **centro do reator**:

$$FONTE = - \frac{F_{WK} R_w}{\rho C_p A_L} C_E^2 \quad (3.3)$$

- Expressão para *FONTE* no caso de reações endotérmicas ou exotérmicas, ocorrendo na **superfície do reator**:

$$FONTE = \frac{\Delta H}{\rho C_p} R_A \quad (3.4)$$

onde R_A é dado pela conhecida expressão de **Michaellis-Menten**:

$$R_A = - \frac{V_M(T) C}{K_M + C} \quad (3.5)$$

Na expressão da taxa (equação 3.5), V_M é a velocidade máxima de consumo de substrato ($moles/m^2 h$) e K_M é a constante de **Michaellis-Menten** ($moles/m^3$). Evidentemente, a maioria das reações catalizadas por enzima não são acompanhadas por uma liberação ou consumo de energia. Esta consideração, através da introdução da equação 3.4, permite que o reator adquira um comportamento dinâmico mais complexo, embora tenha sido introduzido um termo de uma reação fracamente exotérmica. Isto vai exigir uma alta eficiência do controlador a ser desenvolvido posteriormente, garantindo sua confiabilidade para aplicações em outros processos.

A velocidade máxima de reação (V_M) é uma função da temperatura da reação e da concentração da enzima, a qual, por sua vez, sofre um processo de desativação térmica que varia exponencialmente com o tempo e também é uma função da temperatura. Isto é expresso matematicamente através das seguintes relações:

$$\left\{ \begin{array}{l} V_M = K E \\ K = K_0 \exp\left(-\frac{E_a}{\mathcal{R} T}\right) \\ E = E_0 \exp(-K_d t) \\ K_d = K_{d0} \exp\left(-\frac{E_d}{\mathcal{R} T}\right) \end{array} \right. \quad (3.6)$$

onde E_a , E_d e \mathcal{R} são, respectivamente, as energias de ativação e desativação e a constante dos gases.

3.4 Solução das Equações do Modelo

O sistema de equações diferenciais parciais (**EDP**) não lineares, obtido através dos balanços de energia e massa, é de difícil solução analítica e, portanto, o uso de técnicas numéricas para sua resolução é mais apropriado. A estratégia computacional envolve a divisão do reator em diversas secções radiais e axiais, formando um **grid** de pontos, onde os valores das variáveis dependentes deverão ser calculados. A técnica usada é denominada **Diferenças Finitas** e as propriedades físicas são avaliadas em cada ponto do **grid**.

O método **Implícito das Diferenças Finitas**, baseado nas fórmulas de **Diferenças Centrais** foi escolhido. Neste caso, o erro de discretização é menor e o número de pontos no **grid** não é dependente de nenhuma relação da forma $0 < \Delta t / (\Delta x)^2 \leq \frac{1}{2}$ (Carnahan *et alli*, 1969). As seguintes fórmulas discretizadas podem ser utilizadas para primeiras e segundas derivadas, respectivamente:

$$\frac{\partial u}{\partial x} = \frac{u(x+h, y) - u(x-h, y)}{h^2} + O(h^2) \quad (3.7)$$

$$\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} = \frac{u(x+h, y) - 2u(x, y) + u(x-h, y)}{h^2} + O(h^2) \quad (3.8)$$

3.5 Comportamento do Reator em Estado Estacionário

Para a descrição dos fenômenos ocorrendo no interior do tubo em estado estacionário foi considerado um modelo de reator tubular pseudo-homogêneo bidimensional, representado pelas equações 3.1 e 3.2 modificadas, isto é, sem o termo de tempo. Aplicando o método das diferenças finitas ao sistema de equações diferenciais 3.1 e 3.2, obtêm-se um sistema de equações algébricas não lineares expresso da seguinte forma:

$$F_{i,j} = \alpha_{i,j} \frac{T_{i+1,j} - 2T_{i,j} + T_{i-1,j}}{(\Delta r)^2} + \frac{\alpha_{i,j}}{i \Delta r} \frac{T_{i+1,j} - T_{i-1,j}}{2 \Delta r} + \alpha_{i,j} \frac{T_{i,j+1} - 2T_{i,j} + T_{i,j-1}}{(\Delta z)^2} - V(r) \frac{T_{i,j+1} - T_{i,j-1}}{2 \Delta z} \quad (3.9)$$

$$F_{i,j} = D_{eff,i,j} \frac{C_{i+1,j} - 2C_{i,j} + C_{i-1,j}}{(\Delta r)^2} + \frac{D_{eff,i,j}}{i \Delta r} \frac{C_{i+1,j} - C_{i-1,j}}{2 \Delta r} + D_{eff,i,j} \frac{C_{i,j+1} - 2C_{i,j} + C_{i,j-1}}{(\Delta z)^2} - V(r) \frac{C_{i,j+1} - C_{i,j-1}}{2 \Delta z} \quad (3.10)$$

As equações 3.9 e 3.10 são válidas para os valores de i variando de 1 até $N - 1$ e j de 1 até $M - 1$, onde N e M são o número de seções radiais e axiais, respectivamente. Para os demais valores, aplica-se as seguintes condições de contorno:

$$1. \quad j = 0, \quad \begin{cases} T_{i,j} = T_0 \\ C_{i,j} = C_0 \end{cases}$$

$$\begin{aligned}
 2. \quad j = M & \left\{ \begin{array}{l} F_{i,j} = T_{i,j} - T_{i,j-1} \\ F_{i,j} = C_{i,j} - C_{i,j-1} \end{array} \right. \\
 3. \quad i = 0 & \left\{ \begin{array}{l} F_{i,j} = \frac{T_{i+1,j} - T_{i,j}}{\Delta r} + FONTE \\ F_{i,j} = C_{i+1,j} - C_{i,j} \end{array} \right. \\
 4. \quad i = N & \left\{ \begin{array}{l} F_{i,j} = \alpha \frac{T_{i,j} - T_{i-1,j}}{\Delta r} - \frac{U}{\rho C_p} (T_w - T_{i,j}) + FONTE \\ F_{i,j} = D_{eff,i,j} \frac{C_{i,j} - C_{i-1,j}}{\Delta r} - R_A \end{array} \right.
 \end{aligned}$$

Uma malha de 10 pontos na radial e de 100 pontos na axial foi apropriada para o reator, resultando num sistema de 2000 equações $F_{i,j}$, as quais foram resolvidas através de um algoritmo iterativo baseado no Método Híbrido de Powell. Os dados dos parâmetros cinéticos e as equações para os cálculos dos parâmetros físicos (Reid *et alli*, 1988) são descritos no apêndice A.

A simulação do reator no estado estacionário é importante no sentido de se verificar os efeitos das principais variáveis sobre a performance do sistema e com isso poder tirar conclusões sobre o projeto do reator. Como um sistema médico, algumas variáveis operacionais são rígidas e devem ser especificadas a priori. A vazão do fluido reagente bem como sua máxima concentração depende do paciente a ser submetido ao processo de tratamento e, portanto, seus valores devem ser fixados a priori, a partir de dados práticos (estes dados foram obtidos no Hospital Boldrini de Campinas e são descritos no apêndice A). Além disso, o volume do reator deve ser tal que não cause nenhum prejuízo ao paciente sob tratamento e, portanto, deve também ser fixado um valor máximo. Finalmente, as condições do

fluido reagente (o sangue) devem ser mantidas o mais próximo possível de suas condições originais, evitando assim sua excessiva manipulação.

Através destas considerações iniciais, quatro variáveis tornam-se importantes para o projeto do reator, a saber: **Temperatura do Fluido Reagente** na entrada do reator, **Temperatura do Fluido Refrigerante**, **Diâmetro do Reator** e seu **Comprimento**. Todavia, a fixação de um valor para a temperatura do fluido refrigerante, a qual pode ser um valor médio da temperatura do ar ambiente, pode levar a uma maior simplicidade do sistema e, como a resistência térmica do material de construção do reator (**nylon**) é muito elevada, pequenas alterações no seu valor não influenciarão no comportamento do reator. Portanto, restam apenas três variáveis de projeto as quais devem ser analisadas simultaneamente.

3.5.1 Projeto do Reator

No projeto do reator, os efeitos das três variáveis citadas acima (**Temperatura do Fluido Reagente**, **Diâmetro e Comprimento do Reator**) são analisadas simultaneamente através de um procedimento estatístico de otimização. O **Método de Superfície de Resposta** (Box, Hunter & Hunter, 1978) foi escolhido, o qual consiste num grupo de técnicas usadas principalmente em estudos empíricos, para estabelecer relações entre respostas medidas e um número ilimitado de fatores.

Para aplicação desta metodologia, um índice de performance apropriado deve ser selecionado no sentido de se otimizar o projeto. Três índices e suas combinações podem ser selecionados para este sistema, a saber:

Estabilidade Neste caso, a estabilidade se refere ao comportamento da enzima frente às condições de operação do reator, e é uma função apenas da temperatura. Alta estabilidade significa baixa desativação da enzima e, portanto, a operação deve ser efetuada

sob baixos níveis de temperatura. Por outro lado, baixa estabilidade significa que a enzima é desativada rapidamente por efeitos térmicos drásticos. Este é um índice que, por si só, não deve ser utilizado por não incorporar os fatores **Diâmetro e Comprimento**. É dado pela seguinte equação:

$$\varepsilon = \frac{\int_0^L E(z) dz}{E_0 L} \quad (3.11)$$

Conversão Se refere a quantidade de reagente que pode ser convertido numa passagem pelo reator, sendo uma função do perfil de temperatura no reator, da quantidade de enzima disponível para a reação, do diâmetro e do comprimento do reator. É dado pela seguinte equação:

$$\kappa = \frac{C_0 - C_L}{C_0} \quad (3.12)$$

Como a estabilidade do reator é um parâmetro para o índice **Conversão**, pode-se então considerar que este índice incorpora o primeiro. Entretanto, este não pode ser usado sozinho, pois não há nada que limite o comprimento do reator.

Eficiência Se refere à relação entre a quantidade de substrato convertida num determinado reator sob determinadas condições, e a quantidade de substrato que poderia ser convertida no mesmo reator sob as mesmas condições, se todo o reagente na concentração da entrada do reator fosse exposto, ao mesmo tempo, ao catalizador (Kleinstreuer & Agarwall, 1985). Este termo é uma forte função do comprimento e diâmetro do reator, o qual diminui com o aumento destes fatores. É dado pela seguinte equação:

$$\eta = \frac{\int_0^L R_A(z) dz}{R_A)_{C=C_0} L} \quad (3.13)$$

Novamente, este é um índice que não deve ser utilizado sozinho por não considerar a **conversão** do reator.

Portanto, como nenhum índice, por si só, oferecem uma boa medida da performance do sistema, a combinação de dois ou mais índices deve ser utilizada. Como explanado acima, a utilização dos índices **Conversão** (κ) e **Eficiência** (η) pode ser escolhida por fornecer uma boa medida, o qual engloba todos os índices num só. Sendo assim, um índice combinado ζ é definido, através da multiplicação dos índices κ e η , ou seja:

$$\zeta = 100 \kappa \eta \quad (3.14)$$

Em termos gerais, o objetivo desta investigação é determinar a melhor combinação de valores para os fatores **Temperatura (T0)**, **Diâmetro (D)** e **Comprimento (L)** do reator, no sentido de se obter um valor ótimo para o índice de performance ζ .

A **metodologia de superfície de resposta** é, em seguida, ilustrada passo a passo para a otimização do projeto do reator:

1. **Variáveis:** Os valores das variáveis **T0**, **L** e **D** utilizados como ponto de partida e que fornecem bons resultados de conversão e estabilidade foram escolhidos arbitrariamente, tomando-se para a temperatura o valor de **35,0°C**, comprimento igual a **2,7 m** e diâmetro igual a **2,2 × 10⁻³ m**. Estes valores foram tomados como ponto central do delineamento experimental desenvolvido.

2. Codificação:

$$x_1 = \frac{T0 - 35,0}{2,0} (^{\circ}C) \quad x_2 = \frac{L - 2,7}{0,2} (m) \quad x_3 = \frac{D - 2,2}{0,2} (mm)$$

3. Planejamento Fatorial: O delineamento empregado é um fatorial de 2^3 . Este delineamento é denominado de 1^a ordem por permitir um eficiente ajuste de um modelo polinomial de primeiro grau do tipo:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 \quad (3.15)$$

Este modelo foi escolhido, pois nesta fase interessa apenas a característica local da superfície, ou seja, o seu gradiente, o qual indicará uma direção a tomar em busca da região de ótimo. O resultado do primeiro delineamento fatorial é mostrado na tabela 3.1.

Baseados nos dados da tabela 3.1, as estimativas dos coeficientes do polinômio (equação 3.15) foram obtidas através do método de mínimos quadrados. Os cálculos necessários foram efetuados pelo *software* estatístico **SAS** usando o procedimento **GLM**, cujos resultados estatísticos são apresentados na tabela 3.2.

Quando as hipóteses em relação à adequacidade do modelo são verdadeiras, os resíduos variam de forma aleatória. Na figura 3.2, onde os resíduos são plotados em relação aos valores preditos pelo modelo, observa-se que não há nenhuma tendência aparente na distribuição dos resíduos em relação aos valores preditos. Além disso, o valor do coeficiente de correlação R^2 de **0.9998** indica um excelente ajuste do modelo aos valores observados. Sendo assim, pode-se concluir que o modelo se ajusta bem aos dados na região de estudo.

Analisando-se os valores de F (tabela 3.2) de cada variável estudada ($T0$, L e D).

Tabela 3.1: Resultados do primeiro delineamento fatorial com um ponto central.

SIMUL.	CÓDIGOS			VARIÁVEIS			RESPOSTA
	X_1	X_2	X_3	T0 °C	L m	D mm	
1	-1	-1	-1	33,0	2,5	2,0	36,203
2	+1	-1	-1	37,0	2,5	2,0	33,918
3	-1	+1	-1	33,0	2,9	2,0	36,080
4	+1	+1	-1	37,0	2,9	2,0	33,732
5	-1	-1	+1	33,0	2,5	2,4	31,818
6	+1	-1	+1	37,0	2,5	2,4	29,401
7	-1	+1	+1	33,0	2,9	2,4	31,714
8	+1	+1	+1	37,0	2,9	2,4	29,302

Tabela 3.2: Análise estatística de ajuste do modelo linear.

FONTE DE VARIACÃO	GRAUS DE LIBERDADE	SOMA DOS QUADRADOS	F	$P > F$
MODELO	3	51,1185	331,7	0,0001
ERRO	5	0,2568		
TOTAL	8	51,3754		
T	1	11,1983	6355,89	0,0001
L	1	0,0331	18,82	0,0123
D	1	39,1657	22229,54	0,0001
	R^2	C.V.	Média	
	0,9975	0,1281	32,771	

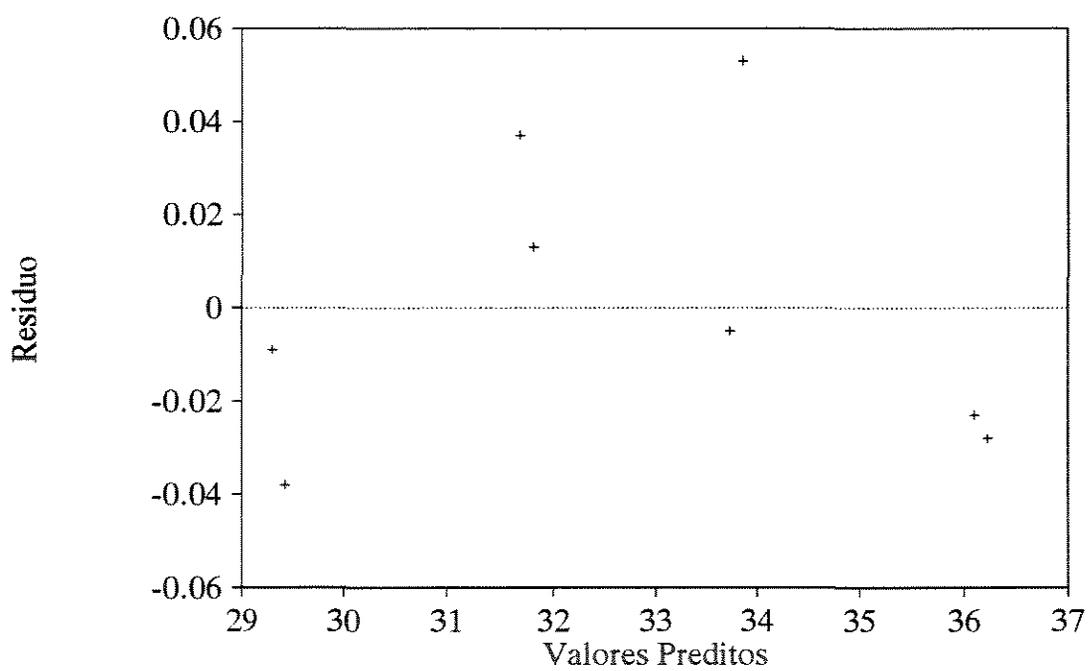


Figura 3.2: Gráfico dos resíduos versus valores preditos dado pelo modelo planar ajustado.

verifica-se que todas afetam significativamente a resposta ζ , muito embora o valor de F para a variável L seja inferior aos outros. Isto pode ser também observado através do coeficiente do modelo ajustado. Pode-se concluir que o efeito de L , comparativamente às outras variáveis, é pequeno e, portanto, seu valor permanecerá constante na etapa seguinte denominada por **Caminho Ascendente**.

Os resultados da análise estatística mostra uma boa concordância dos dados simulados através do modelo do reator com o modelo polinomial proposto, apresentando um nível de confiança alto ($P > 99,9\%$), não havendo razão de se questionar a adequabilidade do modelo planar nesta etapa. Os coeficientes do modelo polinomial (equação 3.15) são apresentados na tabela 3.3.

Tabela 3.3: Coeficientes ajustados para o modelo polinomial de primeira e segunda ordem.

PARÂMETROS	MODELO	
	1ª ORDEM	2ª ORDEM
β_0	32,771	46,428
β_1	-1,183	-0,499
β_2	-0,064	0,810
β_3	-2,213	-1,476
β_{11}	—	-0,191
β_{22}	—	-0,209
β_{33}	—	-0,868
β_{12}	—	-0,435
β_{13}	—	-1,583
β_{23}	—	-0,614

4. Caminho Ascendente: A direção do caminho ascendente, a qual é perpendicular às linhas de contorno, é calculado através do seguinte procedimento. Partindo

do ponto central do primeiro delineamento fatorial. o caminho é tomado deslocando-se β_1 unidades na direção \mathbf{x}_1 , β_2 unidades na direção \mathbf{x}_2 e β_3 unidades na direção \mathbf{x}_3 . Em termos numéricos, o resultado é dado a seguir:

$$\Delta = (\beta_1 ; \beta_2 ; \beta_3) \equiv (-1,183 ; -0,064 ; -2,213)$$

$$\Delta N = (-1,000 ; -0,060 ; -1,871)$$

Portanto, como dado pelo vetor ΔN , para cada unidade deslocada na direção de x_1 , as correspondentes unidades devem ser deslocadas na direção de x_2 e x_3 , respectivamente. Este é denominado de **caminho ascendente**, no qual uma nova série de simulações devem ser efetuadas na busca de um valor de máximo desta trajetória.

Uma série de 4 novas simulações foram realizadas, na trajetória do caminho ascendente, encontrando-se como ponto de máximo os valores de (31,0°C ; 2,7m e 1,4mm) para as variáveis **T0**, **L** e **D** (o valor de **L** foi mantido constante devido à sua pequena variação no caminho ascendente).

5. 2º Delineamento Fatorial: Um novo delineamento fatorial, agora um fatorial de 2^3 com 6 pontos estrela e um ponto central é desenvolvido nas vizinhanças deste ponto de máximo. Assim sendo, as equações para codificação das variáveis são novamente estabelecidas:

$$x_1 = \frac{T0 - 31,0}{2,0} (^{\circ}C) \quad x_2 = \frac{L - 2,7}{0,2} (m) \quad x_3 = \frac{D - 1,4}{0,2} (mm)$$

Na tabela 3.4 é mostrado os resultados do novo delineamento fatorial desenvolvido. Nesta nova região de interesse se espera que os efeitos de curvatura sejam mais pronunciados, sugerindo que um modelo de 1ª ordem não seja adequado para representar a superfície.

Portanto, um modelo de **2^a ordem**, dado pela equação 3.16, é então proposto para representar a superfície através de uma ampla região.

$$\begin{aligned}
 y = & \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 \\
 & + \beta_{11} x_1^2 + \beta_{22} x_2^2 + \beta_{33} x_3^2 \\
 & + \beta_{12} x_1 x_2 + \beta_{13} x_1 x_3 + \beta_{23} x_2 x_3
 \end{aligned}
 \tag{3.16}$$

O procedimento de ajuste é realizado novamente pelo *software* estatístico **SAS**, agora usando o procedimento de ajuste não linear **RSREG**. Os resultados estatísticos do ajuste do modelo são tabelados a seguir (tabela 3.5), mostrando novamente uma boa correlação entre os dados simulados e os calculados pelo modelo polinomial de **2^a ordem**. Os parâmetros do modelo são apresentados na tabela 3.3. Da mesma forma, a análise de resíduos (figura 3.3) mostra uma variação aleatória em torno do zero, não apresentando comportamento tendencioso aparente. Considerando ainda um valor de R^2 de 0,9735, pode-se concluir que o modelo ajustado descreve de forma satisfatória a região de interesse.

A análise destes resultados é mais facilmente interpretada através de figuras de linhas de contorno. Como o modelo polinomial é função de três variáveis, a análise deve ser feita graficando as variáveis, duas a duas, mantendo a terceira constante. A representação gráfica de Diâmetro (**D**) e Temperatura (**T0**) com o Comprimento (**L**) constante apresenta um fato interessante. Observa-se através da figura 3.4 de linhas de contorno que ela representa um **Ponto de Cela**, um caso muito raro de acontecer. Este tipo de representação apresenta dois pontos de máximo, permitindo uma análise mais ampla dos resultados.

Para a análise destes resultados é determinado que o índice de performance ζ deve ser maior ou igual a **50,0**. Isto significa que os índices individuais **Conversão** (κ) e **Eficiência** (η) serão, no mínimo, igual a **50,0 %**, ou seja, se κ for **50,0 %**, então necessa-

Tabela 3.4: Resultados do segundo delineamento fatorial com um ponto central, aumentados com os pontos estrela, formando um delineamento de segunda ordem.

SIMUL.	CÓDIGOS			VARIÁVEIS			RESPOSTA
	X_1	X_2	X_3 X_3	T0 $^{\circ}C$	L m	D mm	
1	-1	-1	-1	29,0	2,5	1,2	43,250
2	+1	-1	-1	33,0	2,5	1,2	47,259
3	-1	+1	-1	29,0	2,9	1,2	47,499
4	+1	+1	-1	33,0	2,9	1,2	48,603
5	-1	-1	+1	29,0	2,5	1,6	45,352
6	+1	-1	+1	33,0	2,5	1,6	41,864
7	-1	+1	+1	29,0	2,9	1,6	45,980
8	+1	+1	+1	33,0	2,9	1,6	41,919
9	$-\sqrt{2}$	0	0	28,2	2,7	1,4	47,190
10	$+\sqrt{2}$	0	0	33,8	2,7	1,4	44,682
11	0	$-\sqrt{2}$	0	31,0	2,4	1,4	44,682
12	0	$+\sqrt{2}$	0	31,0	3,0	1,4	47,115
13	0	0	$-\sqrt{2}$	31,0	2,7	1,1	46,778
14	0	0	$+\sqrt{2}$	31,0	2,7	1,7	42,383
15	0	0	0	31,0	2,7	1,4	46,651

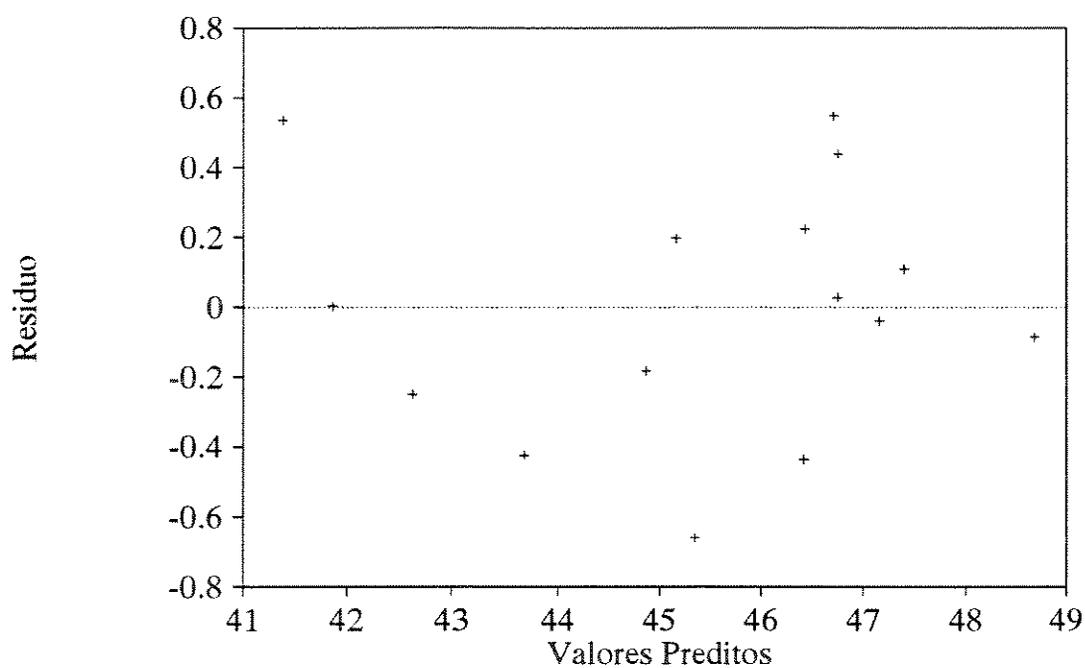


Figura 3.3: Gráfico dos resíduos versus valores preditos dado pelo modelo quadrático ajustado.

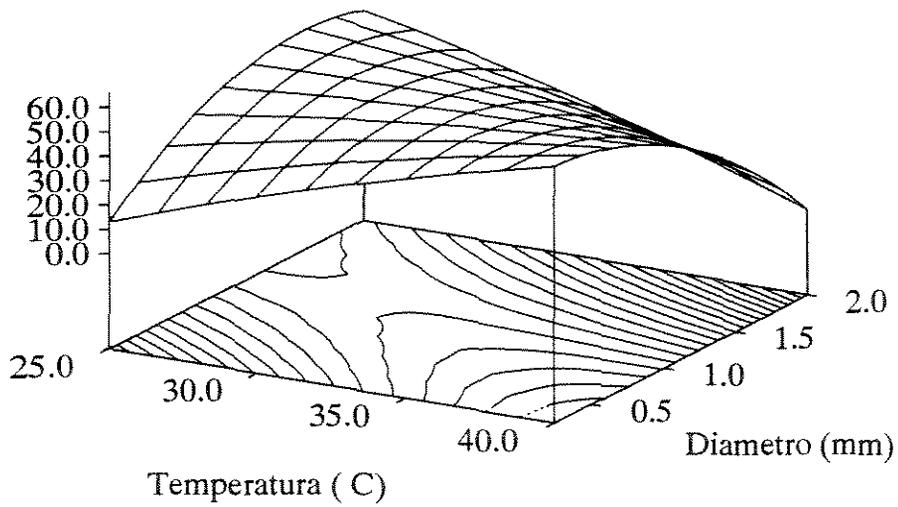


Figura 3.4: Representação da região de máximo do índice ζ em função da temperatura do fluido reagente (T_0) e do diâmetro do reator (D), para um valor fixo do comprimento (L) igual a $2,7\text{ m}$.

Tabela 3.5: Análise estatística de ajuste do modelo quadrático.

FONTE DE VARIAÇÃO	GRAUS DE LIBERDADE	SOMA DOS QUADRADOS	F	$P > F$
MODELO	9	65,4828	20,8	0,001
ERRO	5	1,7464		
TOTAL		67,2290		
R^2				
0,9869				

riamente η será **100,0 %**, e vice-versa. Evidentemente, um índice de **100,0 %** raramente vai acontecer.

A figura 3.4 apresenta duas regiões de ótimo. Um destes pontos, cujos valores são menores, se localiza numa região de baixa temperatura e alto valor do diâmetro. É, portanto, uma região de alta estabilidade e alta conversão (a despeito da baixa temperatura), devido principalmente à grande área do tubo e, conseqüentemente, alta concentração de catalizador por unidade de comprimento do tubo. Entretanto, nesta região o sistema tem a característica de possuir baixa eficiência η , devido às limitações de transporte de massa e, por isso, os valores de máximo do índice ζ são menores.

Num lado extremo a este se localiza um outro ponto de máximo, o qual apresenta valores do índice ζ maiores. Nesta região o sistema se caracteriza por possuir diâmetro pequeno e alta temperatura, constituindo-se de uma região de baixa estabilidade (ε), devido à efeitos térmicos elevados sobre o catalizador. Entretanto, além do percurso para transporte de massa ser muito pequeno, há um grande aumento no número de Reynolds (R_e), melhorando com isso os processos de transferência. Da mesma forma, a transferência de calor da superfície interna, onde ocorre a reação, para o fluido refrigerante é aumentada, a despeito

da pequena área de troca. Isto reduz os efeitos de altas temperaturas sobre o catalizador, tendendo a elevar a conversão. Além disso, por efeitos de redução de diâmetro e, consequentemente, redução da resistência ao transporte de massa, o sistema possui eficiência mais elevada.

A figura 3.5 mostram os efeitos das variáveis T_0 e D para vários valores de L . De fato, o aumento ou diminuição do comprimento de um reator tem efeitos na conversão máxima do reagente, bem como na eficiência do reator. Quando se aumenta o comprimento de um reator, o efeito sobre a conversão é positiva devido ao aumento do tempo de residência do fluido e a quantidade total de catalizador. Entretanto, para reatores muito longos a conversão por unidade de comprimento diminui a partir de um determinado comprimento, devido principalmente à redução da concentração do reagente, reduzindo sua eficiência.

Como estabelecido anteriormente, a faixa de análise determinada é para valores de ζ maiores que $50,0$; portanto, deve-se localizar as linhas de contorno maiores que este valor. Nos casos de valores de L muito pequenos (figura 3.5^a), o sistema tende a ter valores de T_0 e D muito limitados e extremos, isto é, altos valores para D e baixos valores de T_0 , e vice-versa, numa faixa muito estreita para se conseguir ζ maior que $50,0$. Além disso, o valor máximo de ζ é bastante reduzido. A medida que o valor de L aumenta, a faixa de valores de T_0 e D passam a ser mais amplas e flexíveis, além de se conseguir valores maiores para o índice ζ . Entretanto, o efeito sobre ζ vai se tornando menos pronunciado. Uma fato interessante nestas figuras é que, para um determinado valor de ζ , existe uma região onde toda a extensão de D e T_0 pode ser usada.

A especificação dos valores de T_0 , D e L para o projeto do reator deve ser feita no sentido de se obter o maior valor de ζ , isto é, alta conversão κ e alta eficiência η . Além disso, é muito importante que o sistema tenha alta estabilidade ε . A figura 3.5^{a,b,c,d} nos permite visualizar diferentes regiões onde a combinação de T_0 , D e L fornece altos valores de ζ . Todavia, esta combinação pode não ser totalmente factível devido a algu-

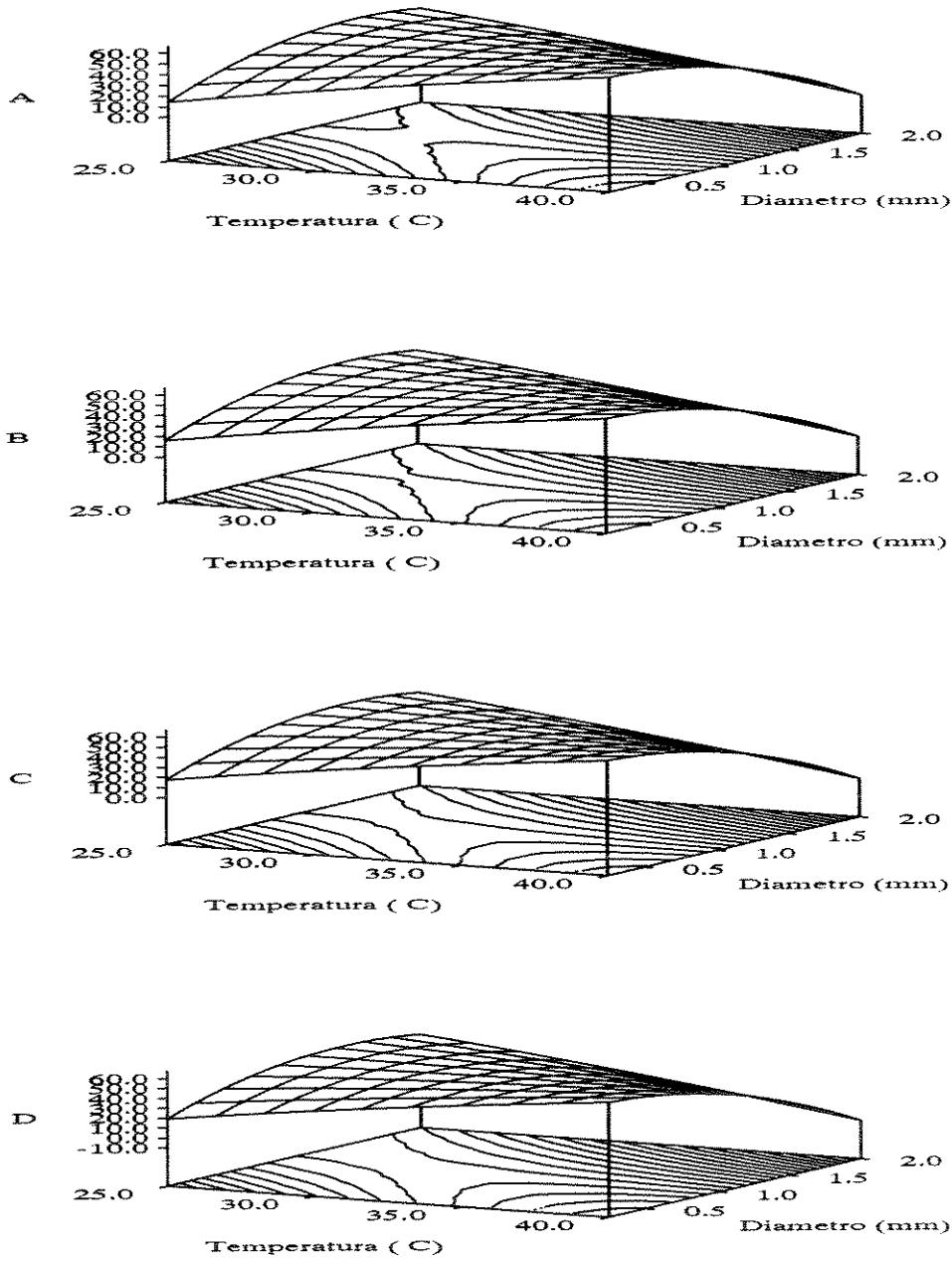


Figura 3.5: Representação da região de máximo do índice ζ em função da temperatura do fluido reagente e do diâmetro do reator para vários valores do comprimento. A) $L = 3,1 m$; B) $L = 3,5 m$; C) $L = 3,9 m$; D) $L = 4,3 m$.

mas imposições externas ao projeto. Por exemplo, poderíamos ter uma combinação de $L = 0$ (2,7 m), $T_0 = 6$ (41,0 °C) e $D = -5$ (0,8 mm) e assim obteríamos um valor de $\zeta \simeq 70,0$ (figura 3.4). Entretanto, esta temperatura poderia ocasionar sérios problemas ao fluido reagente (o sangue) e a pequena magnitude do diâmetro do reator poderia dificultar sua construção. Sendo assim, há a necessidade de se limitar, dentro de faixas de valores adequados, as variáveis T_0 , D e L . As faixas de valores de trabalho para estas variáveis, com os respectivos argumentos são descritos abaixo:

1. $D \geq 1$ mm. São valores mais comumente usados, conforme citados em Bunting & Laidler (1973) e Kobayashi & Laidler (1974). Além disso, quanto menor o valor de D mais difícil será a construção do reator.
2. $30,0^\circ C \leq T_0 \leq 33,0^\circ C$. A diminuição excessiva de T_0 vai alterar as propriedades hidrodinâmicas do fluido reagente podendo causar problemas de escoamento, principalmente pelo fato de se ter um reator de pequeno diâmetro. Por outro lado, temperatura acima de $33,0^\circ C$ pode promover uma alta liberação de energia no sistema, podendo elevar a temperatura à níveis não tolerados pela enzima. Portanto, a faixa de temperatura dada acima ficou estabelecida como sendo a mais aconselhável.
3. O valor de L é limitado pelo valor de D de forma a satisfazer um volume máximo do reator ($150,0$ cm³) o qual limita o projeto (Boldrini, 1994).

Dado esta faixa de valores para as variáveis, o projeto do reator fica estabelecido com T_0 igual a $33,0^\circ C$, D igual a $1,0$ mm e L igual a $4,3$ m, obtendo-se um valor de ζ superior a $55,0$. A tabela 3.6 resume o projeto completo do reator.

Usando os valores da tabela 3.6, o sistema é simulado e o perfil de temperatura e concentração mostrados nas figuras 3.6 e 3.7. O perfil médio de temperatura, concentração e desativação do catalizador (expresso através da atividade residual enzimática) são mostrados nas figuras 3.8, 3.9 e 3.10. Os valores obtidos para a conversão máxima de reagente,

Tabela 3.6: Valores das principais variáveis de projeto do reator.

VAZÃO (m^3/h)	T_w ($^{\circ}C$)	T_0 ($^{\circ}C$)	L (metros)	D (metros)	C_0 (moles/ m^3)	E_0 (UI)
$1,4 \cdot 10^{-3}$	25.0	33.0	4,3	$1,0 \cdot 10^{-3}$	2,0	70

desativação do catalizador e eficiência do reator em termos percentuais, foram **62,8**, **8,9** e **86,5**, respectivamente. O valor do índice ζ foi de **54,4**.

Foi determinado na fase de projeto do reator um valor de **4,3 m** para o comprimento do reator. Evidentemente, a construção de um sistema compacto é mais desejável, pela facilidade de manuseio e operacionabilidade. Assim sendo, a construção de um reator multitubular poderia ser feita subdividindo-se o tubo em vários seguimentos, isto é, formando um conjunto de **20** tubos de **21,5 cm**, encaixando-os em uma única carcaça. Considerando-se uma espessura de **1,0 mm** para a parede do tubo, um volume total de aproximadamente **0,03 litros** será ocupado pelos tubos. Usando-se uma carcaça de **1,0 litro**, a fração do volume ocupada pelos tubos será muito pequena (aproximadamente **3,0%**) e, conseqüentemente, a hipótese de temperatura constante do fluido refrigerante é facilmente satisfeita.

3.5.2 Análise de Sensibilidade Paramétrica

Na última seção, foi desenvolvido o projeto do reator em termos de Comprimento (**L**), Diâmetro (**D**) e Temperatura Inicial do Fluido Reagente (**T₀**). O estabelecimento do projeto foi efetuado, sendo que para isso foram fixados valores das variáveis tais como Temperatura do Fluido Refrigerante (**T_w**), Vazão do Fluido Reagente (**V₀**), Concentração Inicial do Reagente (**C₀**) e Concentração da Enzima Imobilizada (**E₀**). Nesta análise de sensibilidade paramétrica, três respostas importantes (ϵ , κ e η) podem ser consideradas, as quais já foram



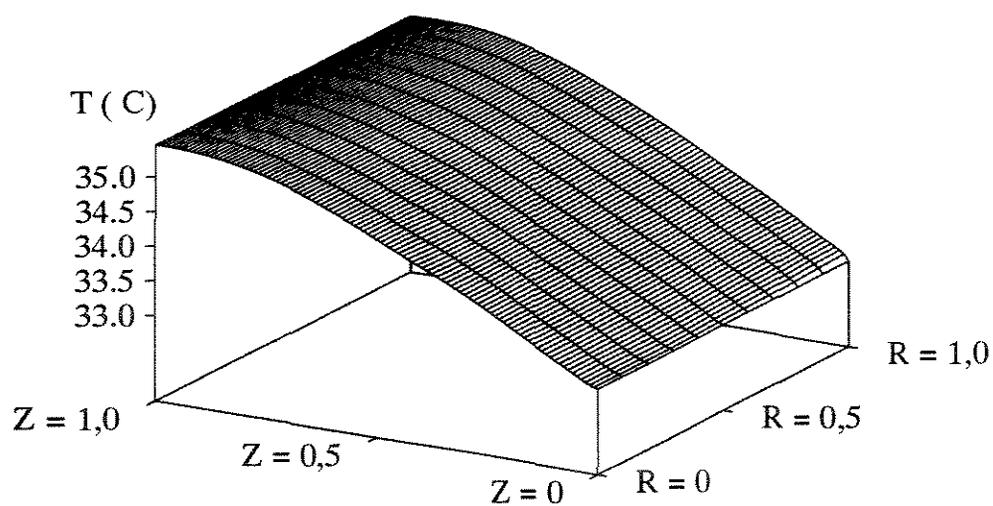


Figura 3.6: Perfil de temperatura do fluido reagente (T) para o reator bidimensional projetado. R : posição radial e Z : posição axial.

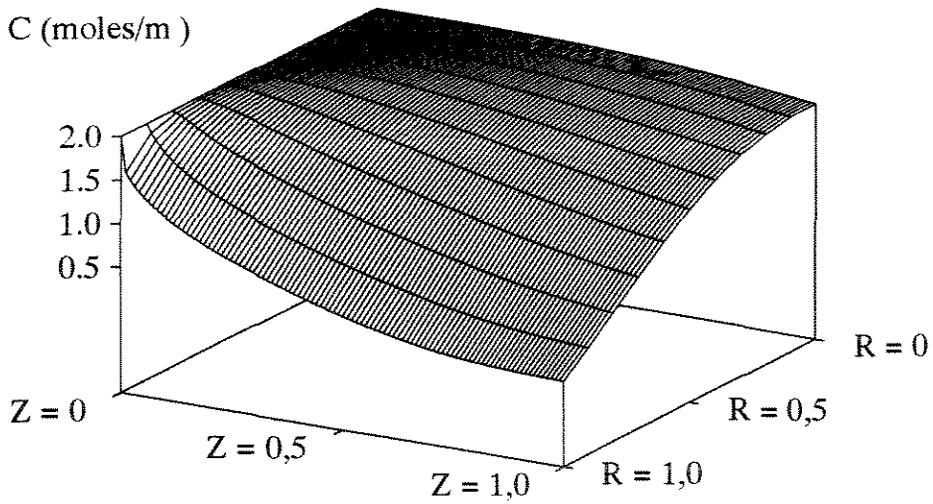


Figura 3.7: Perfis de concentração do fluido reagente (C) para o reator bidimensional projetado. R : posição radial e Z : posição axial.

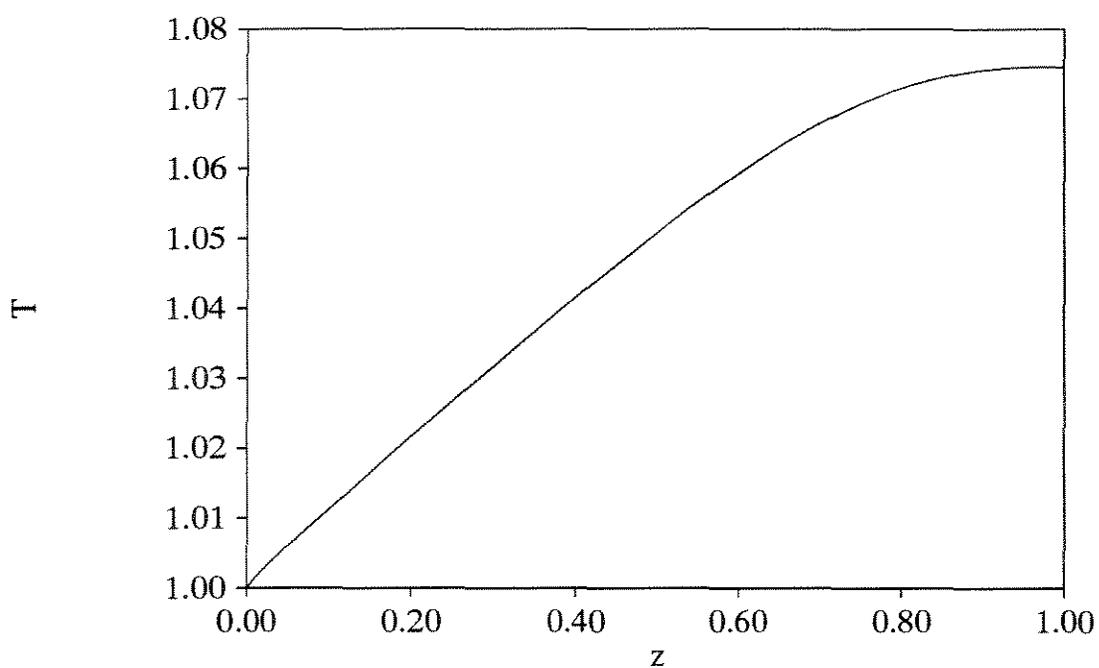


Figura 3.8: Perfil de temperatura adimensional do fluido reagente (T) ao longo do reator (valores radiais médios).

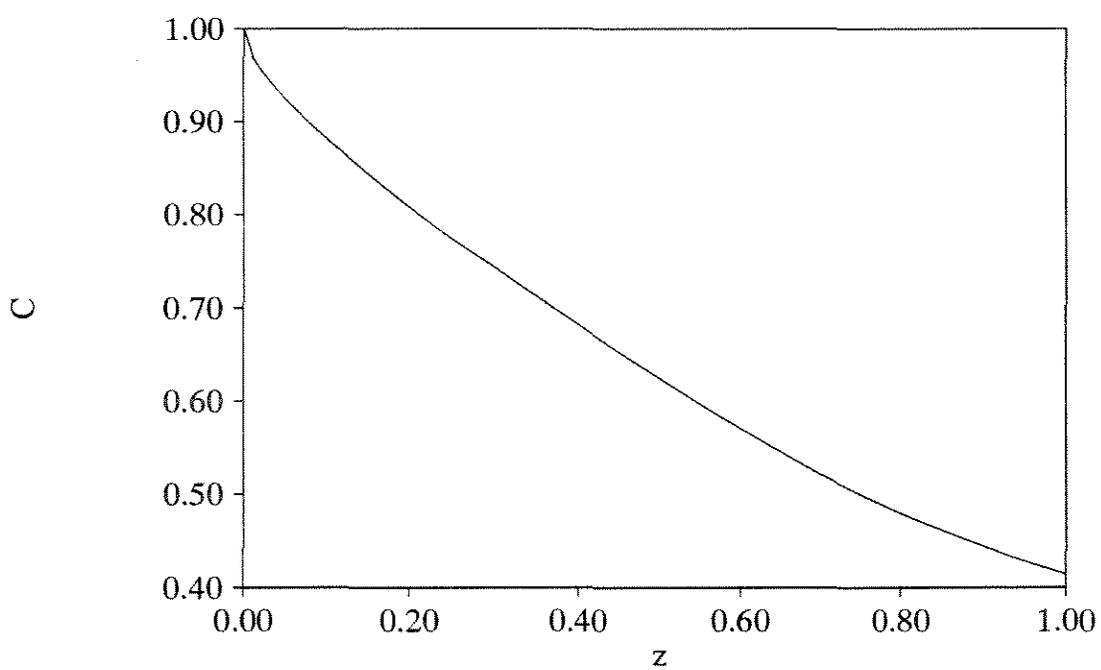


Figura 3.9: Perfil de concentração adimensional do reagente (C) ao longo do reator (valores radiais médios).

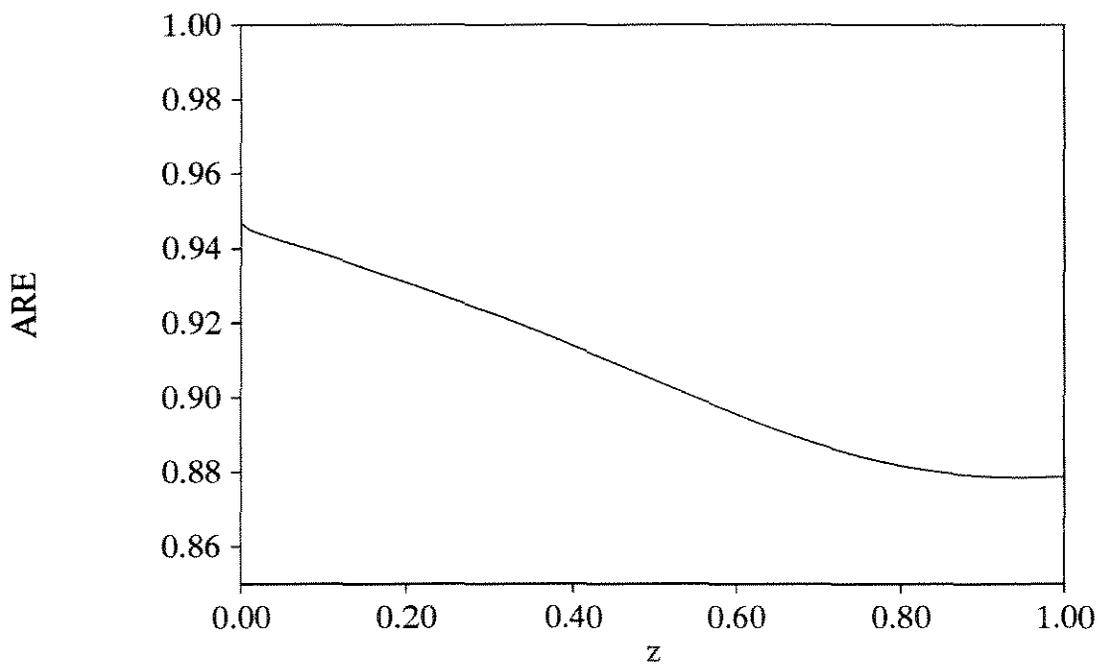


Figura 3.10: Perfil da Atividade Residual Enzimática (ARE) ao longo do reator.

definidas pelas equações 3.11, 3.12 e 3.13.

Obviamente, é natural que se realize agora uma análise de sensibilidade paramétrica, ou seja, é importante verificar os efeitos das variações dos vários fatores (ou variáveis) do sistema tais como **Temperatura do Fluido Reagente (T0)**, **Temperatura do Fluido Refrigerante (T_W)**, **Vazão do Fluido Reagente (V0)**, **Vazão do Fluido Refrigerante (VR)**, **Concentração Inicial do Reagente (C0)** e **Concentração de Enzima Imobilizada (E0)** sobre as respostas do sistema. Além disso, é interessante verificar se há interação entre estas variáveis, bem como sua natureza. Assim sendo, tem-se uma situação onde um grande número de variáveis devem ser analisadas simultaneamente. Isto é exatamente uma das situações para o qual o **delineamento fatorial** foi desenvolvido.

Considerando os vários fatores envolvidos no projeto do reator, foi decidido fazer perturbações de **10,0 %** em quatro variáveis do sistema, cada um à dois níveis. Um planejamento fatorial completo de **2⁴** foi desenvolvido (tabela 3.7) e os fatores escolhidos foram **V0, C0, T0 e T_W**.

Foi efetuado uma análise estatística dos resultados da tabela 3.7 para as três respostas do sistema obtidas por simulações, através do *software* estatístico **SAS**, utilizando-se dos procedimentos **GLM** e **UNIVARIATE**. A tabela 3.8 mostra um análise de variância para o ajuste do modelo linear dado por:

$$\begin{aligned}
 y = & \beta_0 + \beta_1 V0 + \beta_2 C0 \\
 & + \beta_{12} V0 C0 + \beta_3 T0 + \beta_{13} V0 T0 \\
 & + \beta_{23} C0 T0 + \beta_4 T_W + \beta_{14} V0 T_W \\
 & + \beta_{24} C0 T_W + \beta_{34} T0 T_W
 \end{aligned}
 \tag{3.17}$$

Tabela 3.7: Resultados do delineamento fatorial completo desenvolvido para análise de sensibilidade paramétrica. (SIM. = simulações).

SIM.	CÓDIGOS				VARIÁVEIS				RESPOSTAS		
	X_1	X_2	X_3	X_4	V_0 $10^{-6} m^3/h$	C_0 $moles/m^3$	T_0 $^{\circ}C$	T_w $^{\circ}C$	κ	ε	η
1	-1	-1	-1	-1	1,20	2,0	30,0	25,0	0,584	0,967	0,976
2	+1	-1	-1	-1	1,32	2,0	30,0	25,0	0,537	0,970	0,982
3	-1	+1	-1	-1	1,20	2,2	30,0	25,0	0,539	0,966	0,985
4	+1	+1	-1	-1	1,32	2,2	30,0	25,0	0,493	0,970	0,987
5	-1	-1	+1	-1	1,20	2,0	33,0	25,0	0,659	0,901	0,948
6	+1	-1	+1	-1	1,32	2,0	33,0	25,0	0,620	0,907	0,963
7	-1	+1	+1	-1	1,20	2,2	33,0	25,0	0,622	0,899	0,972
8	+1	+1	+1	-1	1,32	2,2	33,0	25,0	0,577	0,905	0,978
9	-1	-1	-1	+1	1,20	2,0	30,0	27,5	0,617	0,944	0,967
10	+1	-1	-1	+1	1,32	2,0	30,0	27,5	0,570	0,951	0,976
11	-1	+1	-1	+1	1,20	2,2	30,0	27,5	0,573	0,943	0,980
12	+1	+1	-1	+1	1,32	2,2	30,0	27,5	0,525	0,950	0,985
13	-1	-1	+1	+1	1,20	2,0	33,0	27,5	0,669	0,857	0,942
14	+1	-1	+1	+1	1,32	2,0	33,0	27,5	0,631	0,868	0,958
15	-1	+1	+1	+1	1,20	2,2	33,0	27,5	0,633	0,853	0,969
16	+1	+1	+1	+1	1,32	2,2	33,0	27,5	0,590	0,864	0,976

onde os valores de β_{ii} são dados pela tabela 3.9 e y correspondendo a κ , ε e η .

Tabela 3.8: Análise estatística de ajuste do modelo linear.

FONTE	GL	SQ			F			$Pr > F$		
		κ	ε	η	κ	ε	η	κ	ε	η
MODELO	10	3,7E-2	2,8E-2	2,6E-3	1,8E3	1,3E4	1,8E2	1,0E-4	1,0E-4	1,0E-4
ERRO	5	1,0E-5	1,0E-5	7,0E-5						
TOTAL	15	3,7E-2	2,8E-2	2,6E-3						
R^2		0,9997	0,9999	0,9972						

Tabela 3.9: Parâmetros do modelo linear ajustado para as três respostas estudadas.

PARÂMETROS	RESPOSTAS $\times 10^3$		
	κ	ε	η
INTERCEPTO	+590,047	+919,725	+971,571
VZ	-22,037	+3,422	+4,120
C0	-20,834	-0,884	+7,577
VZ-C0	-0,606	+0,204	-1,521
T0	+35,182	-37,907	-8,231
VZ-T0	+1,408	+0,872	+1,457
C0-T0	+1,251	-0,559	+3,032
T_W	+10,979	-15,817	-2,422
VZ- T_W	+0,051	+1,125	+0,451
C0- T_W	+0,203	-0,234	+0,921
T0- T_W	-5,363	-5,330	+0,377

As interações estudadas foram somente **interações duplas** para todos os fatores. Na tabela 3.10 pode-se verificar os valores individuais de F para todas as variáveis principais

e suas interações, os quais são importantes para se fazer uma comparação de sensibilidade entre estas variáveis, além de verificar a ocorrência de interação. Da mesma forma, o valor dos coeficientes do polinômio ajustado para as variáveis principais, dado pela tabela 3.9, fornecem um índice de sensibilidade destas variáveis. Os resultados são discutidos em seguida, considerando separadamente as três respostas do sistema.

Tabela 3.10: Análise estatística de ajuste do modelo linear. Valores individualizados de F .

FONTE DE VARIAÇÃO	GL	SQ			F			$P > F$		
		κ	ϵ	η	κ	ϵ	η	κ	ϵ	η
VZ	1	0,007770	0,000187	0,000272	3837,05	888,82	186,09	0,0001	0,0001	0,0001
C0	1	0,006945	0,000012	0,000919	3429,72	59,26	629,47	0,0001	0,0006	0,0001
VZ-C0	1	0,000006	0,000001	0,000037	2,90	3,15	25,37	0,1494	0,1361	0,0040
T0	1	0,019804	0,022992	0,001084	9779,93	99999,99	742,77	0,0001	0,0001	0,0001
VZ-T0	1	0,000032	0,000012	0,000034	15,67	57,76	23,29	0,0108	0,0006	0,0048
C0-T0	1	0,000025	0,000005	0,000147	12,36	23,69	100,81	0,0170	0,0046	0,0002
T_W	1	0,001929	0,004003	0,000094	952,47	18984,60	64,34	0,0001	0,0001	0,0005
VZ- T_W	1	0,000000	0,000020	0,000003	0,02	96,04	2,23	0,8924	0,0002	0,1954
C0- T_W	1	0,000001	0,000001	0,000014	0,33	4,15	9,30	0,5927	0,0973	0,0284
T0- T_W	1	0,000460	0,000454	0,000002	227,27	2155,66	1,56	0,0001	0,0001	0,2666

1. **Conversão (κ):** A figura 3.11 mostra o gráfico dos resíduos em relação aos valores preditos pelo modelo linear ajustado. Nota-se uma uniformidade razoável na distribuição dos pontos em torno do zero dos resíduos com uma amplitude máxima menor que 0,2%, sugerindo que os dados podem ser tratados da maneira como estão, sem qualquer transformação.

Verifica-se, através do valor F do modelo (tabela 3.8), que a probabilidade de todos os fatores analisados não influenciarem na conversão do reagente é menor que 0,01%, ou seja, existe uma grande evidência de que um ou mais fatores alterem significativamente o valor de κ .

Analisando-se agora os valores individuais de F para cada um dos fatores principais (tabela 3.10), observa-se que todos tiveram efeitos significativos a um nível acima

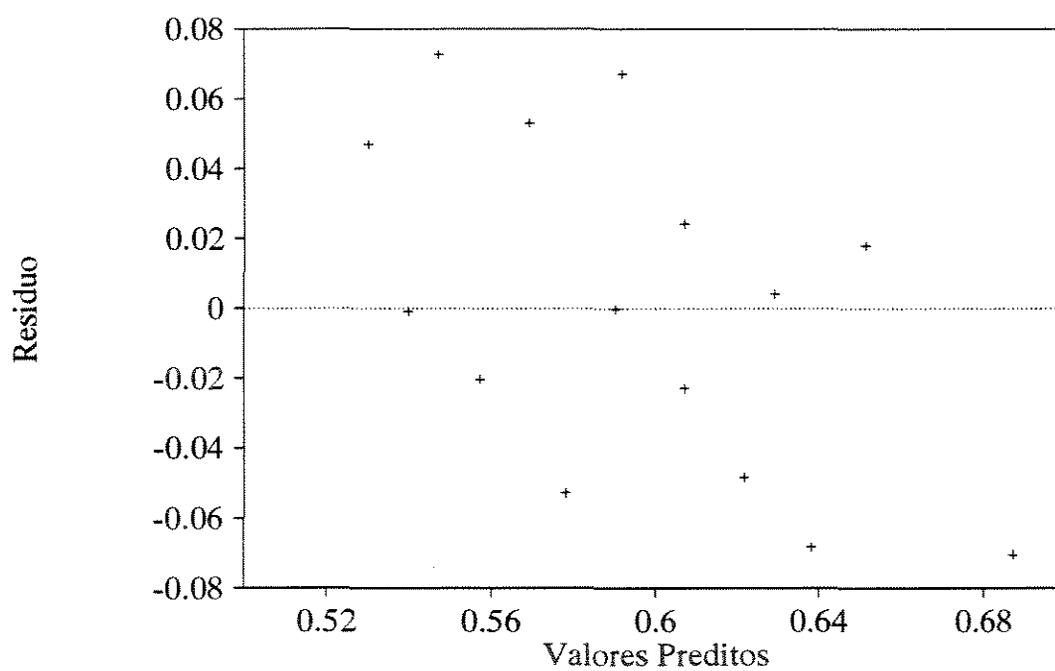


Figura 3.11: Gráfico dos resíduos versus valores preditos para a conversão (κ) do reagente.

de 95,0 % de significância, isto é, há uma grande evidência de que uma perturbação de 10,0 % em cada um dos fatores alterem significativamente κ . Um resultado muito importante pode ser obtido comparando-se os valores individuais de F de cada um dos fatores. Nota-se que T_0 possui o maior valor de F indicando que o sistema é mais sensível à variação de T_0 . Por outro lado, o fator T_W possui o menor valor de F dentre as variáveis principais estudadas, indicando uma menor sensibilidade pelo sistema. Isto acontece devido principalmente ao fato de que a resistência à transferência de calor entre o fluido refrigerante e reagente é alta, resultante da baixa condutividade térmica do material de construção do reator (nylon).

Uma vez que existe interação entre as variáveis estudadas (exceto para o caso de interação entre V_0 e C_0 , V_0 e T_W e C_0 e T_W), é importante que se estude os efeitos destas variáveis conjuntamente. A natureza das interações é mais facilmente interpretada através de uma comparação dos efeitos indicados em um gráfico de médias (figuras 3.12, 3.13 e 3.14).

Interação V_0 e T_0 : Evidentemente, um aumento na vazão provoca uma redução no valor de κ . A interação entre estas variáveis (figura 3.12) ocorre justamente porque sob altas vazões, um aumento na temperatura do fluido reagente produz um efeito positivo mais pronunciado sobre κ do que sob baixas vazões. Pode-se dizer que, sob baixas vazões, o aumento em T_0 é suficiente para provocar uma perda significativa da atividade enzimática, resultando num menor grau de hidrólise.

Interação C_0 e T_0 : Neste caso, um aumento na concentração do reagente provoca uma diminuição em κ , pois o comprimento do reator não é suficiente para converter o mesmo percentual convertido em um nível mais baixo de C_0 (figura 3.13). A interação acontece devido ao fato de que, sob níveis altos de concentração, um aumento em T_0 afeta de forma mais pronunciada a conversão do reagente, isto é, há um maior aumento em κ , em comparação a um nível mais baixo de C_0 .

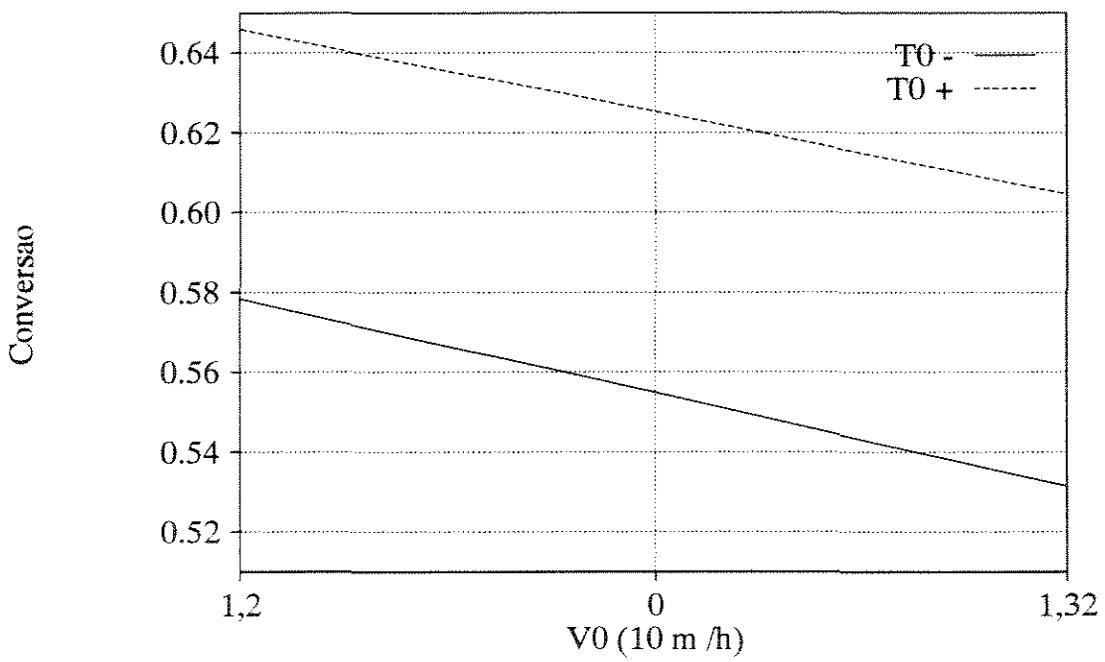


Figura 3.12: Valores médios de Conversão do reagente entre os níveis inferior e superior. Efeito da interação entre Vazão e T_0 .

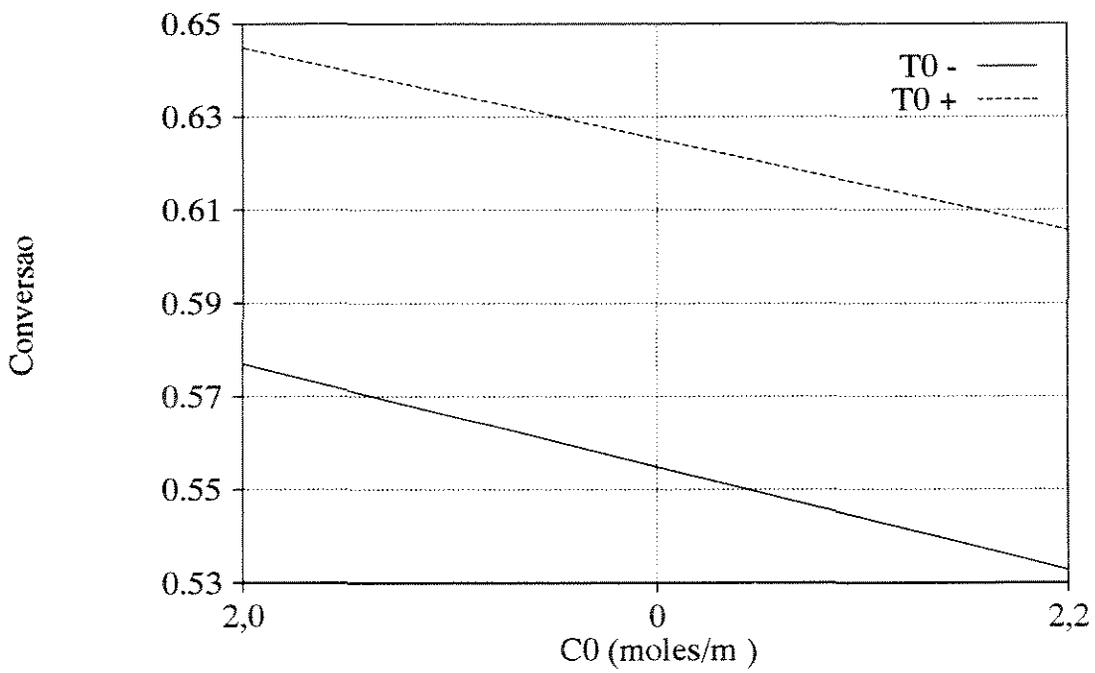


Figura 3.13: Valores médios de Conversão do reagente entre os níveis inferior e superior. Efeito da interação entre C_0 e T_0 .

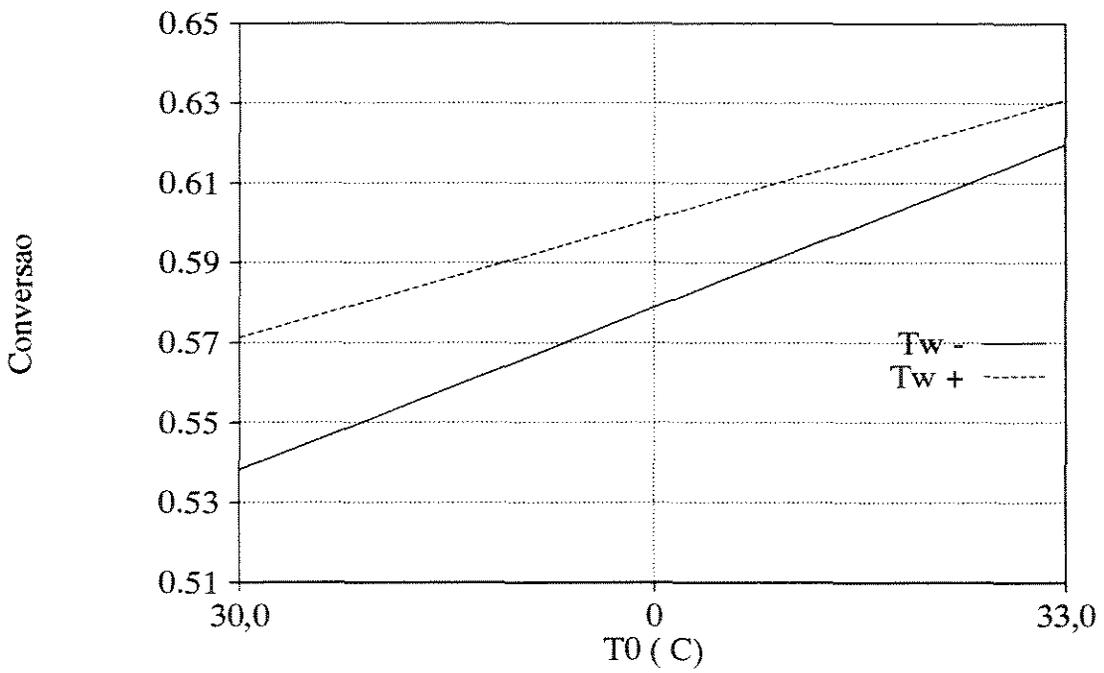


Figura 3.14: Valores médios de Conversão do reagente entre os níveis inferior e superior. Efeito da interação entre T_0 e T_w .

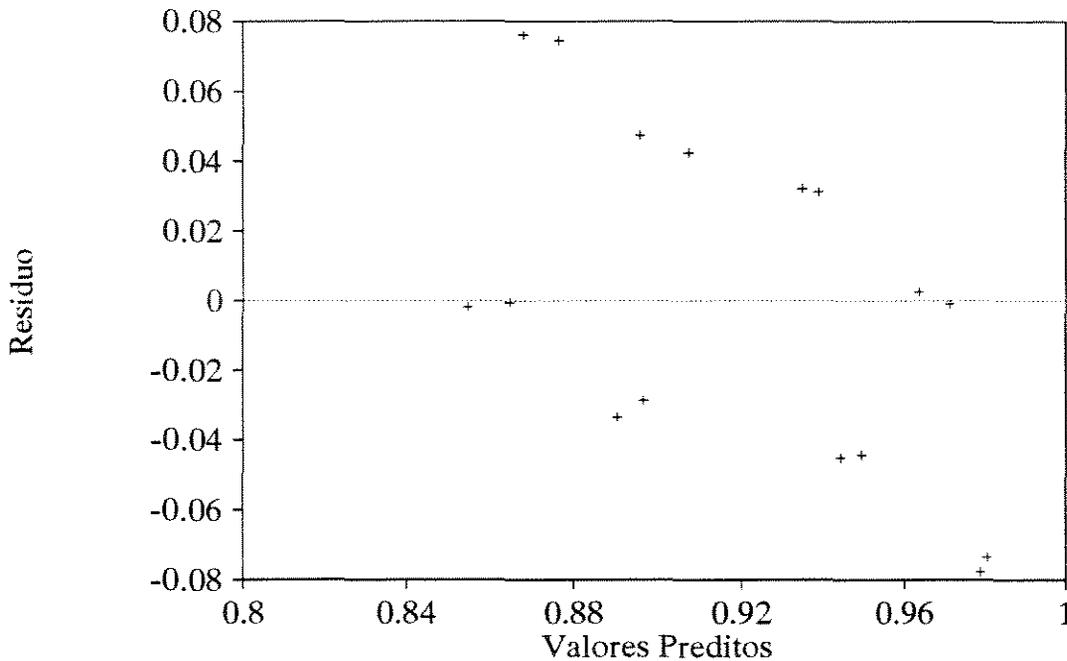


Figura 3.15: Gráfico dos resíduos versus valores preditos para a Estabilidade do reator.

Interação T_0 e T_W : Aqui, um aumento em T_0 provoca um aumento em κ . A interação acontece pelo fato de que sob um nível mais baixo de T_0 , um aumento em T_W tem um efeito mais pronunciado sobre κ , isto é, há um maior aumento na conversão do reagente, quando comparado com um nível mais alto de T_0 (figura 3.14).

2. **Estabilidade (ε):** A figura 3.15 mostra o gráfico dos resíduos em relação aos valores preditos pelo modelo linear ajustado. Nota-se uma uniformidade razoável na distribuição dos pontos em torno do **zero** dos resíduos com uma amplitude máxima menor que **0,1 %**, sugerindo que os dados podem ser tratados da maneira como estão, sem qualquer transformação.

Verifica-se, através do valor F do modelo (tabela 3.9), que a probabilidade de todos os fatores analisados não influenciarem na estabilidade do reator é menor que

0,01 %, ou seja, existe uma grande evidência de que um ou mais fatores alterem significativamente o valor de ε .

Analisando-se agora os valores individuais de F para cada um dos fatores principais (tabela 3.10), observa-se que todos tiveram efeitos significativos a um nível acima de 95,0% de significância, isto é, há uma grande evidência de que uma perturbação de 10,0% em cada um dos fatores alterem significativamente ε . Um resultado muito importante pode ser obtido comparando-se os valores individuais de F de cada um dos fatores. Nota-se que T_0 possui o maior valor de F indicando que o sistema é mais sensível à variação de T_0 , ou seja, há uma grande desativação da enzima pelo aumento de T_0 . Por outro lado, o fator C_0 possui o menor valor de F dentre as variáveis principais estudadas, indicando uma menor sensibilidade pelo sistema. Isto indica que a alteração da concentração não é suficiente para produzir efeitos térmicos sensíveis capazes de desativar significativamente a enzima.

Novamente, existindo interação entre as variáveis estudadas (exceto para o caso de interação entre V_0-C_0 e C_0-T_w), é importante que se estude os efeitos destas variáveis conjuntamente, analisando-se o gráfico das médias (figuras 3.16, 3.17, 3.18 e 3.19).

Interação V_0 e T_0 : Neste caso, altas vazões provocam um aumento no valor de ε , uma vez que os efeitos térmicos são minimizados. A interação entre estas variáveis (figura 3.16) ocorre justamente porque sob baixas vazões, um aumento na temperatura do fluido reagente produz um efeito muito mais pronunciado sobre ε , isto é, a estabilidade do reator diminui mais sensivelmente.

Interação C_0 e T_0 : Um aumento na concentração do reagente provoca uma diminuição em ε , devido ao aumento na energia liberada pela reação. Neste caso (figura 3.17), a interação acontece devido ao fato de que, sob níveis altos de concentração, um aumento em T_0 afeta de forma mais pronunciada a estabilidade do reator, isto é, há uma maior redução em ε em comparação a um nível mais baixo

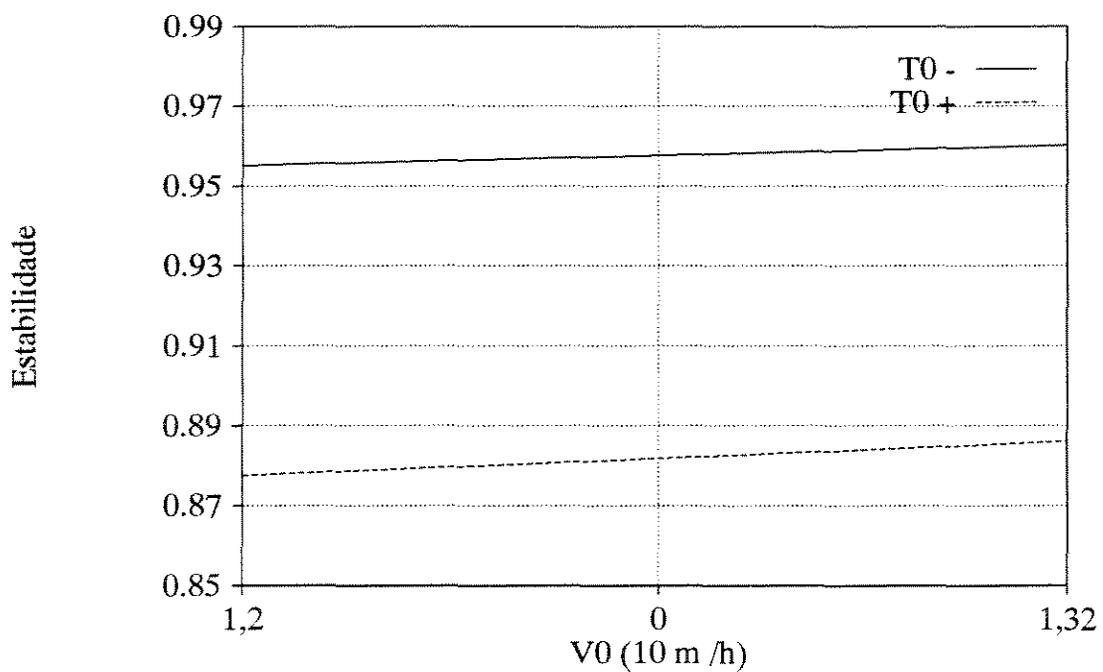


Figura 3.16: Valores médios da Estabilidade do reator entre os níveis inferior e superior. Efeito da interação entre V_0 e T_0 .

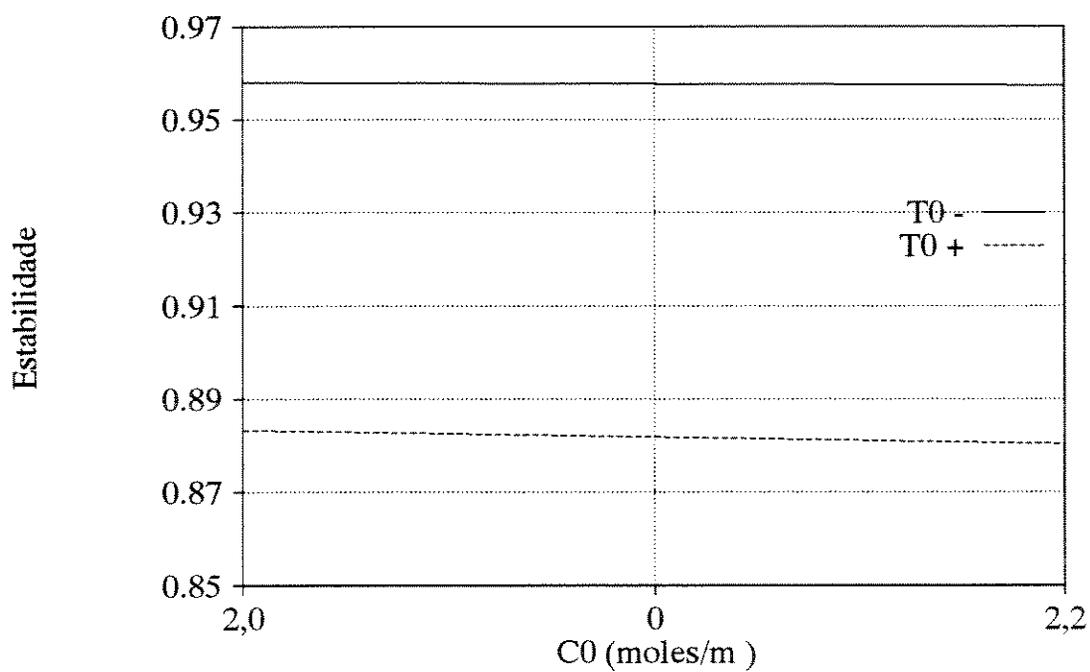


Figura 3.17: Valores médios da Estabilidade do reator entre os níveis inferior e superior. Efeito da interação entre C_0 e T_0 .

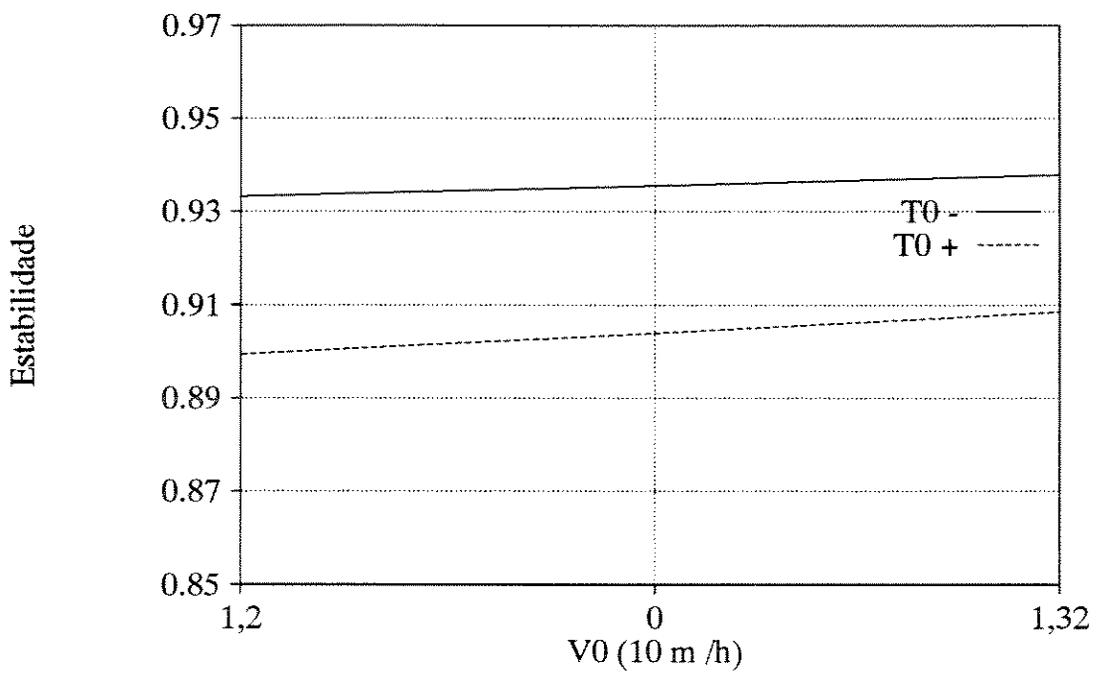


Figura 3.18: Valores médios da Estabilidade do reator entre os níveis inferior e superior. Efeito da interação entre V_0 e T_W .

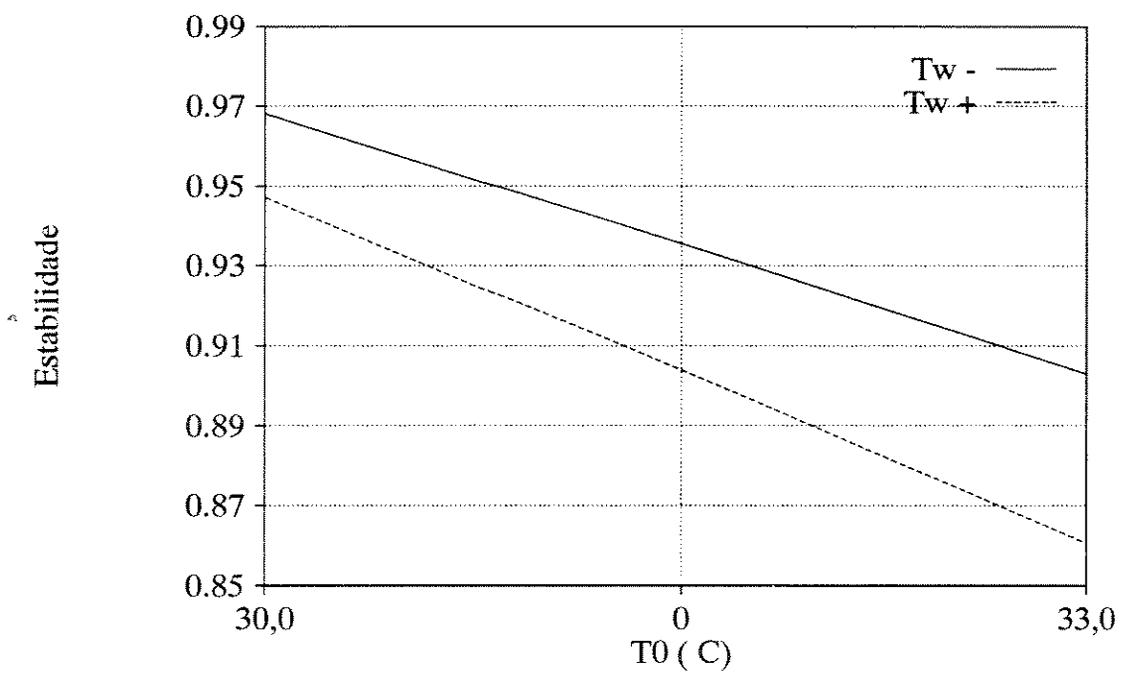


Figura 3.19: Valores médios da Estabilidade do reator entre os níveis inferior e superior. Efeito da interação entre T_0 e T_w .

de CO , pelo fato da reação química se processar mais rapidamente e, consequentemente, liberar mais energia e de forma mais rápida.

Interação V_0 e T_w : A interação entre estas variáveis acontece porque, sob altos níveis de vazão, um aumento em T_w afeta de forma menos pronunciada a estabilidade do reator (figura 3.18), isto é, há uma redução na estabilidade do reator muito menos significativa em relação à níveis inferiores de V_0 pelo fato da troca térmica ser mais eficiente.

Interação T_0 e T_w : Um aumento em T_0 provoca uma redução em ε . A interação acontece pelo fato de que sob um nível mais alto de T_0 , um aumento em T_w tem um efeito muito mais pronunciado sobre ε (figura 3.19), isto é, há uma redução mais significativa na estabilidade do reator, quando comparado com um nível mais baixo de T_0 , pois o aumento da temperatura nas proximidades da enzima é maior.

3. **Eficiência (η):** A figura 3.20 mostra o gráfico dos resíduos em relação aos valores preditos pelo modelo linear ajustado. Nota-se uma uniformidade razoável na distribuição dos pontos em torno do **zero** dos resíduos com uma amplitude máxima menor que **0,2 %**, sugerindo que os dados podem ser tratados da maneira como estão, sem qualquer transformação.

Verifica-se, através do valor F do modelo (tabela 3.9), que a probabilidade de todos os fatores analisados não influenciarem na conversão do reagente é menor que **0,01 %**, ou seja, existe uma grande evidência de que um ou mais fatores alterem significativamente o valor de η .

Analisando-se agora os valores individuais de F para cada um dos fatores principais (tabela 3.10), observa-se que todos tiveram efeitos significativos a um nível acima de **95,0 %** de significância, isto é, há uma grande evidência de que uma perturbação de **10,0 %** em cada um dos fatores alterem significativamente η . Um resultado muito

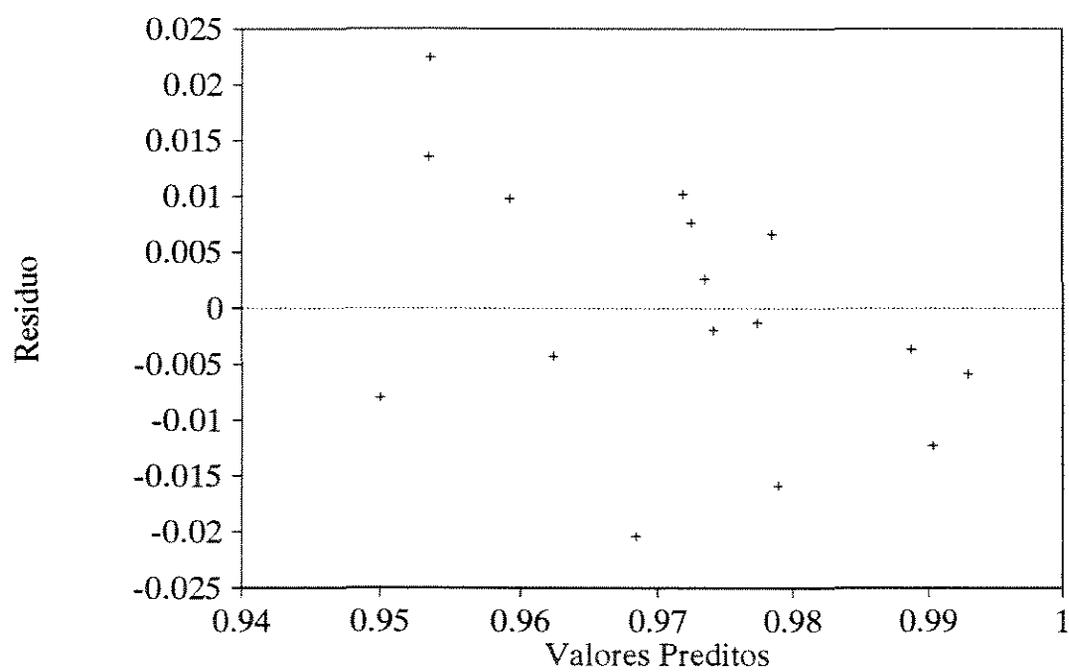


Figura 3.20: Gráfico dos resíduos versus valores preditos para a Eficiência do reator.

importante pode ser obtido comparando-se os valores individuais de F de cada um dos fatores. Nota-se que T_0 possui o maior valor de F indicando que o sistema é mais sensível à variação desta variável, ou seja, há uma maior diminuição da eficiência do reator pelo aumento de T_0 . Cabe ressaltar que a sensibilidade do sistema em relação à variável C_0 também é alta, mas neste caso, um aumento nesta variável aumenta o valor de η . Por outro lado, o fator T_w possui o menor valor de F dentre as variáveis principais estudadas, indicando uma menor sensibilidade pelo sistema. Isto mostra que uma variação em T_w não produz efeitos significativos sobre a eficiência do reator.

Novamente, existindo interação entre as variáveis estudadas (exceto para o caso de interação entre V_0 e T_w e T_0 e T_w), é importante que se estude os efeitos destas variáveis conjuntamente, analisando-se o gráfico das médias (figuras 3.21, 3.22, 3.23 e 3.24).

Interação V_0 e C_0 : Neste caso, altas vazões provocam um aumento no valor de η . A interação entre estas variáveis (figura 3.21) ocorre justamente porque, sob altas vazões, um aumento na concentração do reagente produz um efeito menos significativo sobre η , isto é, a eficiência do reator aumenta de forma menos intensa, comparado com um nível inferior de C_0 .

Interação V_0 e T_0 : A interação entre estas variáveis (figura 3.22) ocorre justamente porque, sob baixas vazões, um aumento na temperatura do fluido reagente produz um efeito muito mais pronunciado sobre ϵ , isto é, a estabilidade do reator diminui mais sensivelmente, pois há uma conversão muito mais acentuada nas partes iniciais do reator.

Interação C_0 e T_0 : Um aumento na concentração do reagente provoca um aumento em η . Neste caso (figura 3.18), a interação acontece pelo fato de que, sob níveis altos de concentração, um aumento em T_0 afeta de forma menos significativa a eficiência do reator, isto é, há uma redução menos pronunciado em η , em comparação com um nível mais baixo de C_0 .

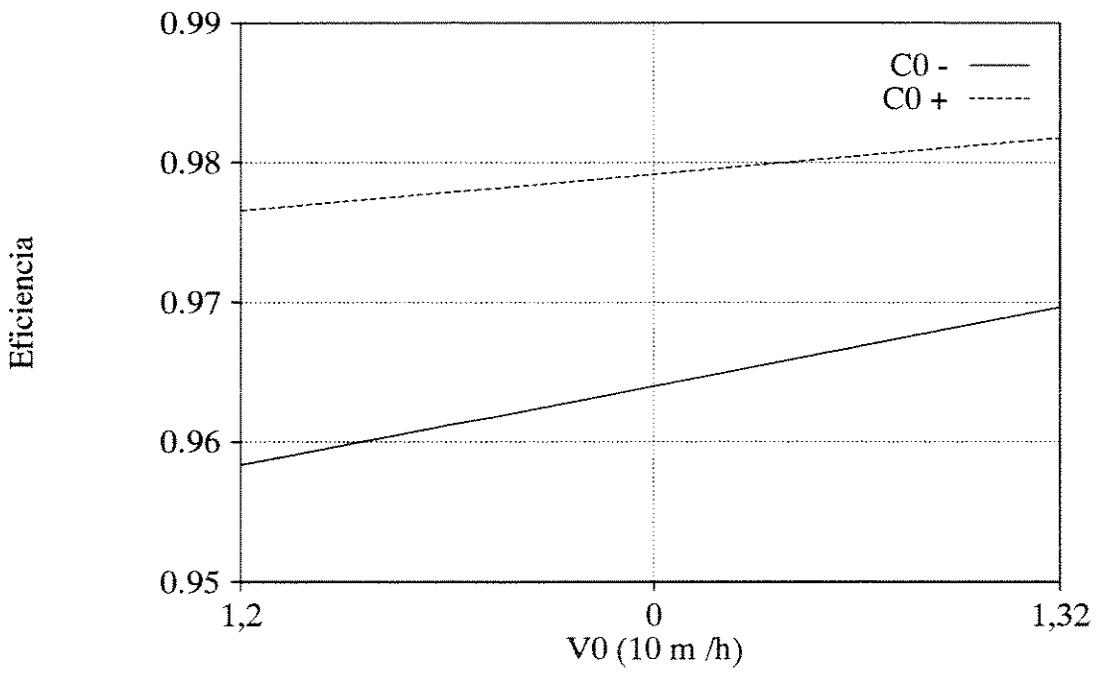


Figura 3.21: Valores médios da Eficiência do reator entre os níveis inferior e superior. Efeito da interação entre V_0 e C_0 .

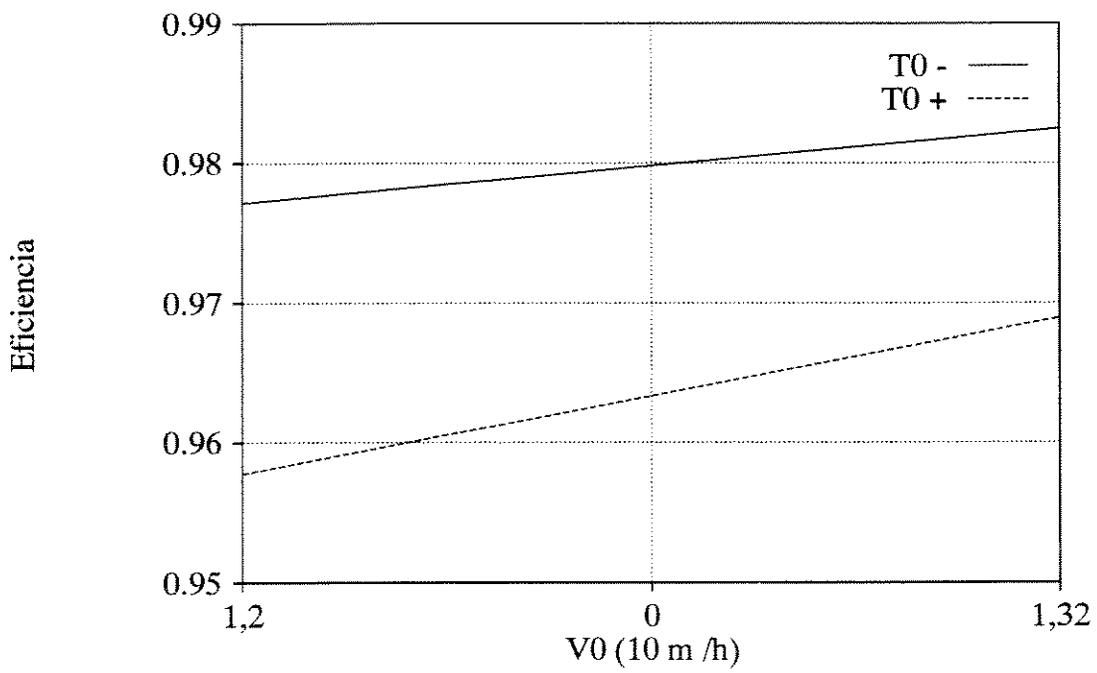


Figura 3.22: Valores médios da Eficiência do reator entre os níveis inferior e superior. Efeito da interação entre Vazão e T_0 .

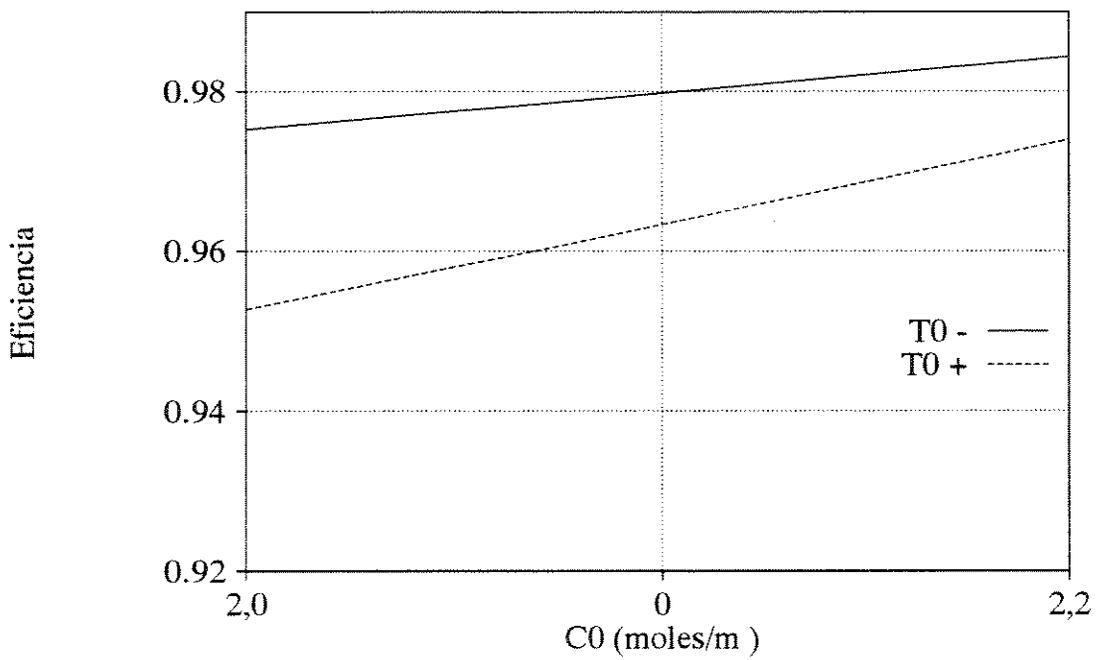


Figura 3.23: Valores médios da Eficiência do reator entre os níveis inferior e superior. Efeito da interação entre C_0 e T_W .

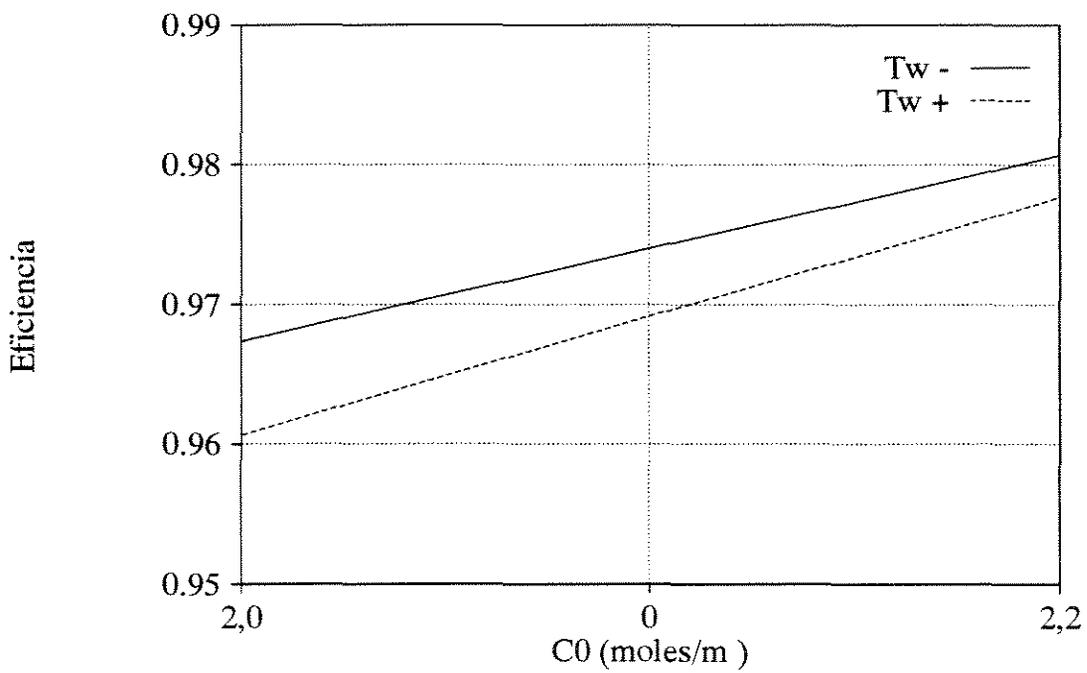


Figura 3.24: Valores médios da Eficiência do reator entre os níveis inferior e superior. Efeito da interação entre C_0 e T_0 .

Interação C0 e T_W: A interação entre estas variáveis acontece porque sob altos níveis de concentração, um aumento em T_W produz um efeito menos significativo em η , isto é, há uma redução na eficiência do reator muito menos significativa em relação à níveis inferiores de C0 (figura 3.19).

Finalmente, nota-se que a temperatura do fluido reagente (T₀) é a variável a qual o sistema é mais sensível em relação às três respostas estudadas. A temperatura do fluido refrigerante (T_W) é, por outro lado, a variável a qual o sistema apresentou uma menor sensibilidade, exceto quando a resposta estudada foi ε , a qual sofre diretamente os efeitos térmicos de T_W.

3.5.3 Estudo do Sistema em Processo de Regime Cinético e de Transferência de Massa

Nesta seção, uma análise do comportamento do reator sob diferentes condições de processo, isto é, regime cinético e de transferência de massa, bem como diferentes concentrações iniciais de reagente, será coberta.

De forma a facilitar a comparação dos vários casos estudados, os seguintes parâmetros adimensionais são definidos (Kleinstreuer & Agarwall, 1985; Kobayashi & Laidler, 1973):

Módulo de Thiele Modificado (λ^2):

$$\lambda^2 = \frac{V_M d^2}{K_M D_{eff}}$$

Constante ρ_1 :

$$\rho_1 = \frac{K_M}{C_0}$$

Taxa (R_A):

$$R_A = \frac{V_M}{\rho l + 1}$$

O módulo de Thiele (λ^2), neste caso, é usado para se expressar os efeitos de transferência de massa do reagente do seio da solução para a superfície do tubo.

Variação do Módulo de Thiele (λ^2)

Uma medida da performance bioquímica de reatores é representada através do **Fator de Efetividade** η , o qual já foi definido anteriormente (equação 3.13). A figura 3.25 mostra o comportamento de η em função de λ^2 , o qual varia numa ampla faixa de valores, englobando desde processos em regime puramente cinético, isto é, a conversão κ é limitada pela reação bioquímica (valores baixos de λ^2), até uma faixa onde a reação bioquímica é limitada por processos de transferência de massa (valores altos de λ^2). Nota-se claramente que η diminui rapidamente a medida em que se passa de um regime puramente cinético para um regime de transferência de massa, o que já era esperado pela própria definição de η . Dois pontos importantes devem ser mencionados nesta análise. Para valores de λ^2 menores do que **0,1**, o valor de η é maior do que **99,0%**, significando que valores de λ^2 abaixo deste, onde o processo está em regime puramente cinético, não há variação de η . Num outro extremo, a curva apresenta um comportamento assintótico, mostrando que para valores de λ^2 acima de **3,6**, o processo se encontra em regime puramente de transferência de massa.

Como seria de se esperar, a conversão do reagente deveria cair com o aumento de λ^2 , devido à resistência à transferência de massa que reduz a quantidade de reagente em contato com a enzima na superfície do tubo, em relação a um processo puramente cinético. Isto de fato acontece, mas somente para valores do módulo de Thiele acima de

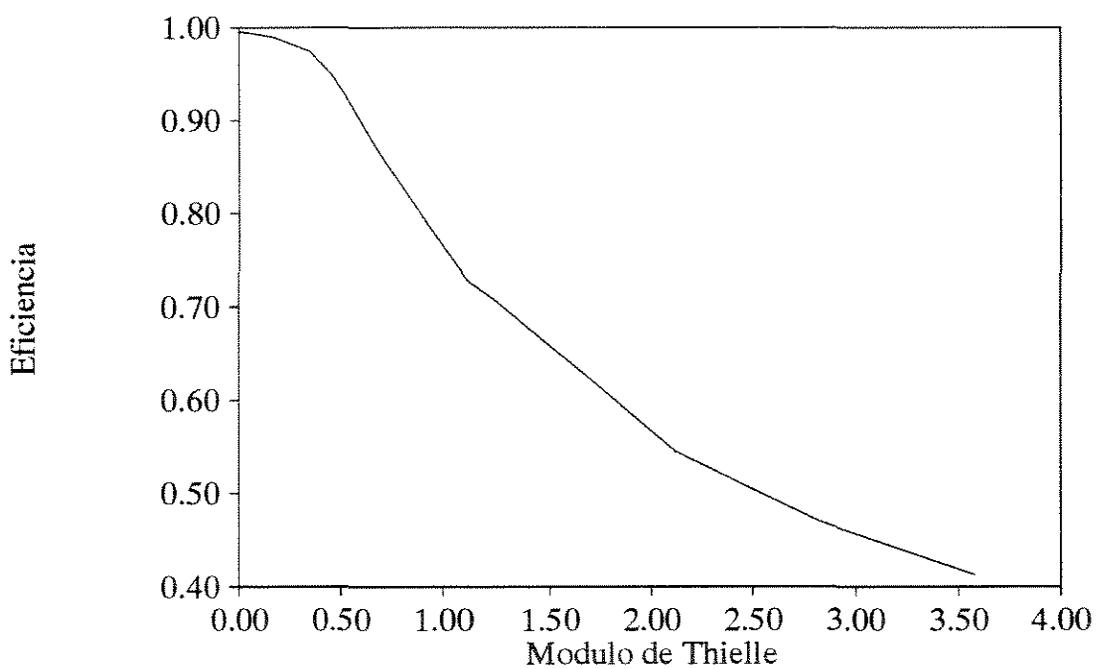


Figura 3.25: Comportamento da eficiência no reator em função do módulo de Thiele.

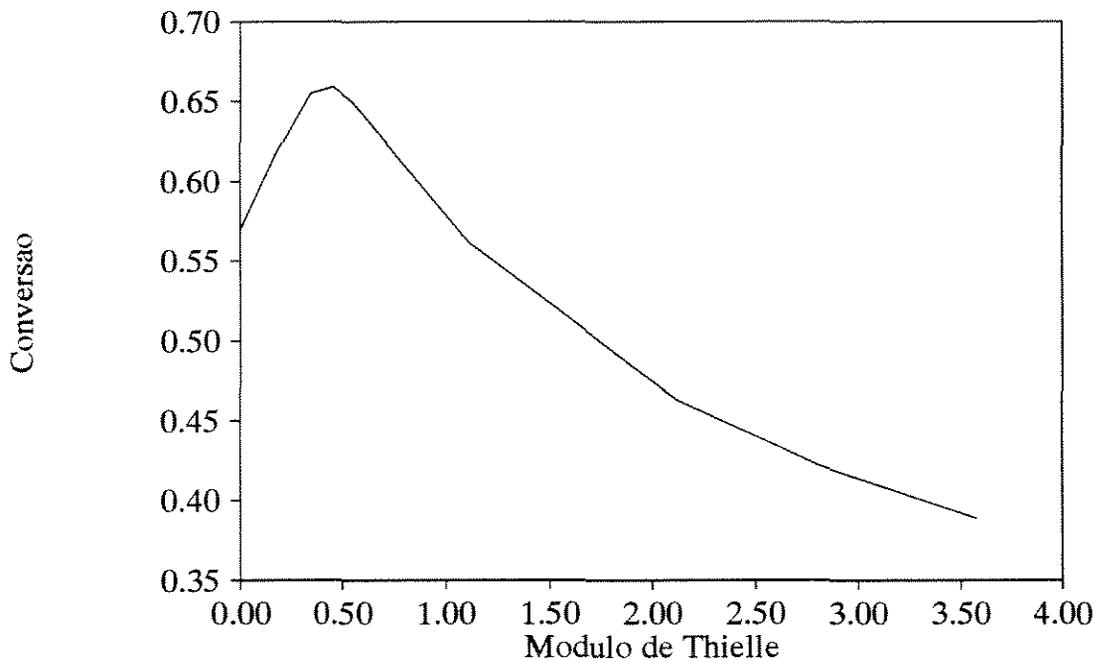


Figura 3.26: Comportamento da conversão do reator em função do módulo de Thiele.

0,5 (figura 3.26). Valores de λ^2 abaixo de 0,5 significa que o reagente é transportado muito rapidamente para a superfície do tubo, onde se encontra o catalizador. Isto provoca uma alta taxa de reação, elevando muito rapidamente a temperatura naquela região do reator e, conseqüentemente, desativando rapidamente a enzima, o que é claramente observado na figura 3.27 (isto evidentemente acontece pelo fato de se ter considerado a exotermicidade da reação). A medida em que λ^2 se eleva até um valor de 0,5, a velocidade da reação passa a ser mais suave e a desativação da enzima passa a ser menor. Em conseqüência disto, ocorre um aumento na conversão do reagente. Valores acima de 0,5 reduzem a conversão devido a uma alta resistência ao transporte do reagente para a superfície do tubo.

As figuras 3.28 e 3.29 mostram o perfil de temperatura e concentração característico de um sistema em processo de regime puramente cinético. Neste caso, ocorre uma grande

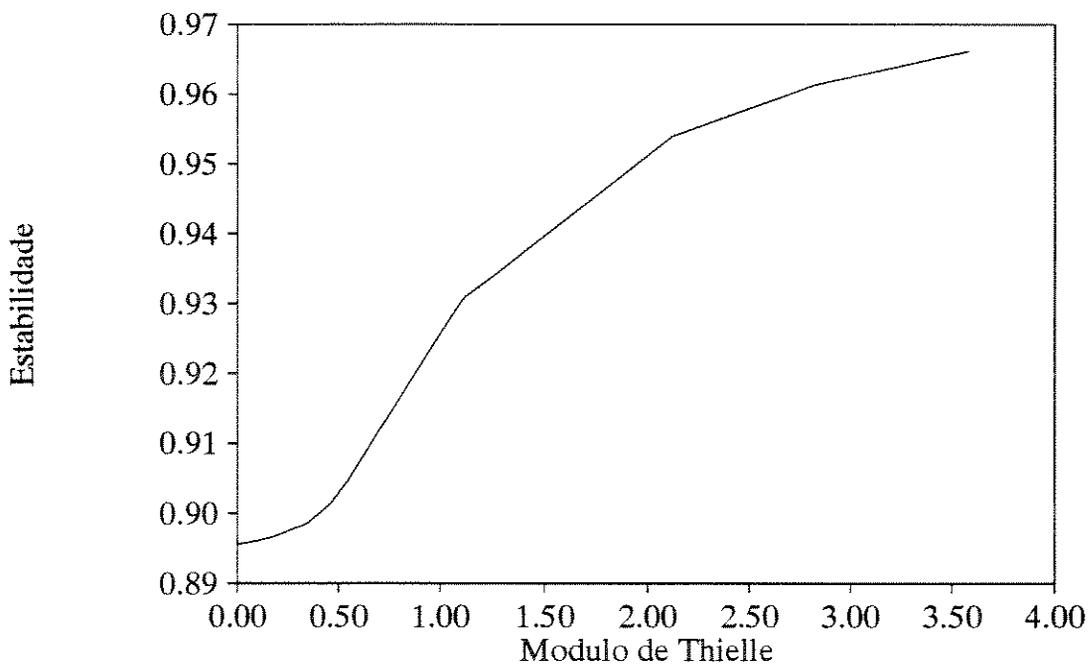


Figura 3.27: Comportamento da estabilidade do reator em função do módulo de Thiele.

elevação da temperatura no reator (figura 3.28) fazendo com que a desativação do catalizador (e conseqüentemente, a perda de estabilidade ϵ do reator) seja grande. Isto, evidentemente, não permite que a conversão do reagente seja maior. Para casos em que os regimes cinéticos e de transferência são ambos importantes (ex., $\lambda^2 \approx 0,5$), o processo de transferência de massa passa a ser mais lento, formando um gradiente de concentração e reduzindo a concentração do reagente em contato com a enzima (figura 3.31). Isto provoca uma diminuição da taxa de reação e, conseqüentemente, a liberação de energia é mais suave, observando um valor máximo de temperatura na região de saída do reator (figura 3.30). Finalmente, considerando um caso onde predomina um processo em regime puramente de transferência de massa, observa-se que a concentração do reagente próximo à superfície do tubo é muito baixa ao longo de todo o reator (figura 3.33), caracterizando a alta resistência ao transporte de massa. Este fato faz com que a taxa de reação seja lenta devido a baixa concentração do reagente próximo a enzima. Conseqüentemente, a temperatura máxima no reator irá se localizar próximo à sua entrada, pelo fato de que a concentração do reagente é maior naquela região (figura 3.32).

A comparação destes três casos discutidos, em termos de efeitos sobre ϵ do reator, é mostrado na figura 3.34. Nota-se que a enzima é desativada ao longo do reator para os dois primeiros casos, nos quais a temperatura alcança valores mais altos. No último caso, como a temperatura ao longo do reator diminui em relação à entrada, a concentração do catalizador é superior nas partes finais do reator.

Varição do Adimensional ρ_1

A performance do reator η pode também ser analisada em termos do adimensional ρ_1 , que é uma relação entre K_M e C^0 , constituindo-se num índice da ordem da reação. Para valores altos de ρ_1 em relação à unidade, a reação é de **1ª ordem** do tipo $R_A \simeq K C_a$ onde $K = V_M/K_M$, e nesta condição a reação é uma função linear da concentração do reagente.

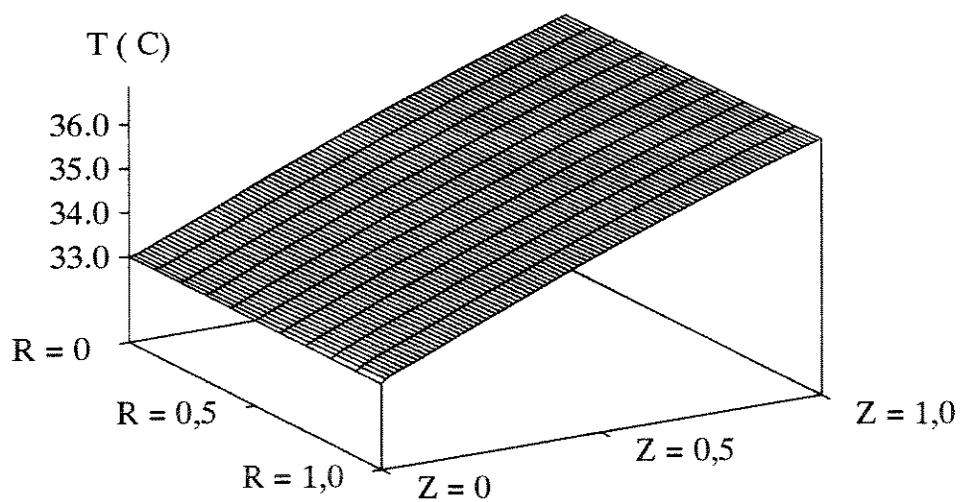


Figura 3.28: Perfil de temperatura do fluido reagente para um processo em regime puramente cinético.

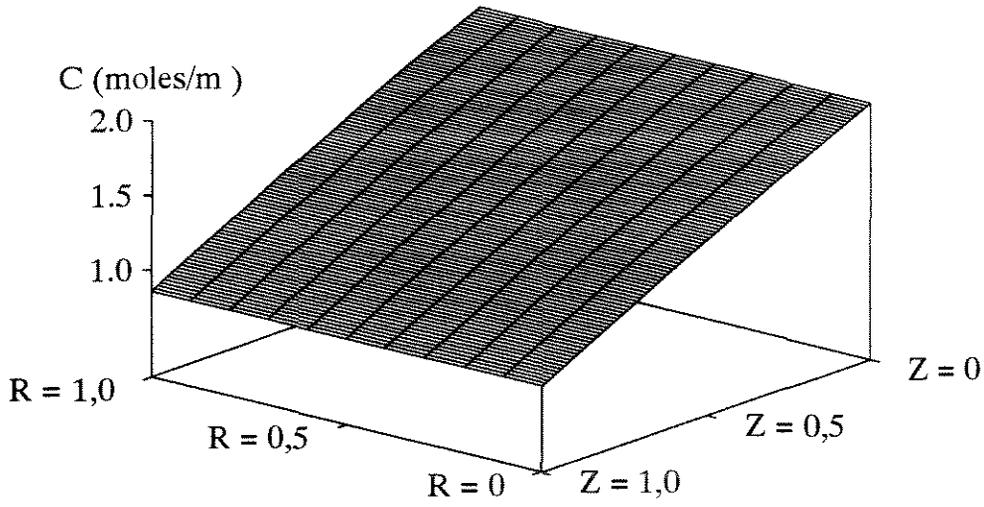


Figura 3.29: Perfil de concentração do reagente para um processo em regime puramente cinético.

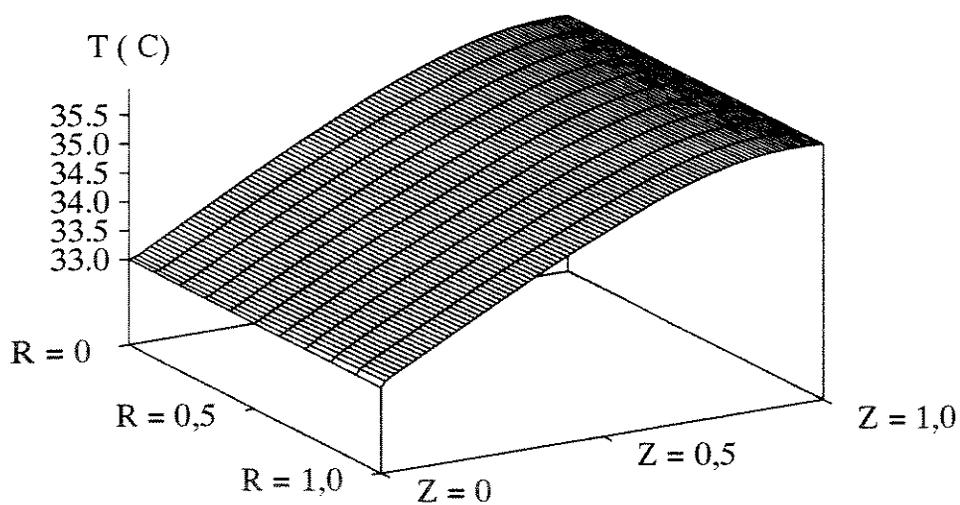


Figura 3.30: Perfil de temperatura do fluido reagente para um processo onde os regimes cinético e de transferência de massa são, ambos, importantes.

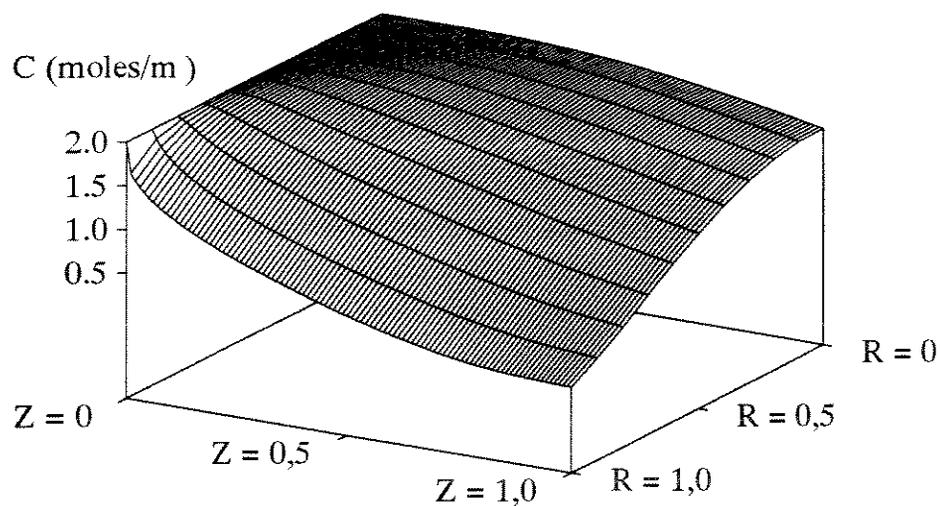


Figura 3.31: Perfil de concentração do reagente para um processo onde os regimes cinético e de transferência de massa são, ambos, importantes.

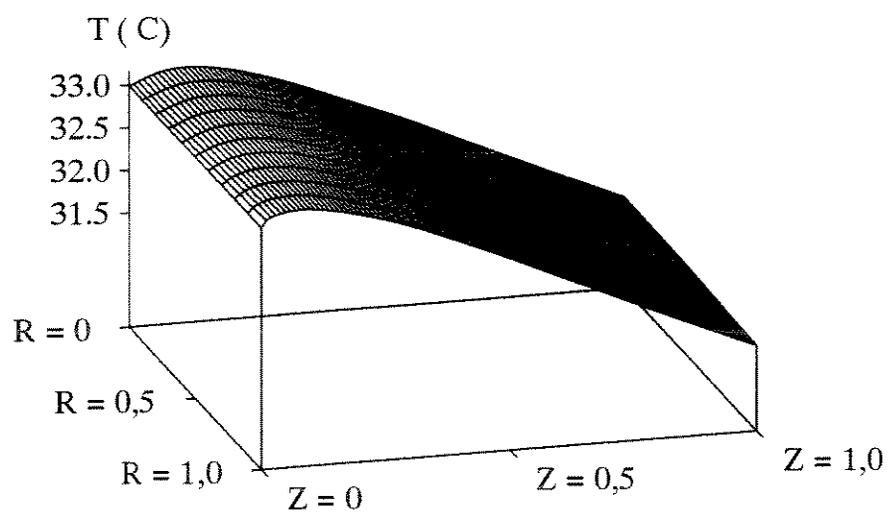


Figura 3.32: Perfil de temperatura do fluido reagente para um processo em regime puramente de transferência de massa.

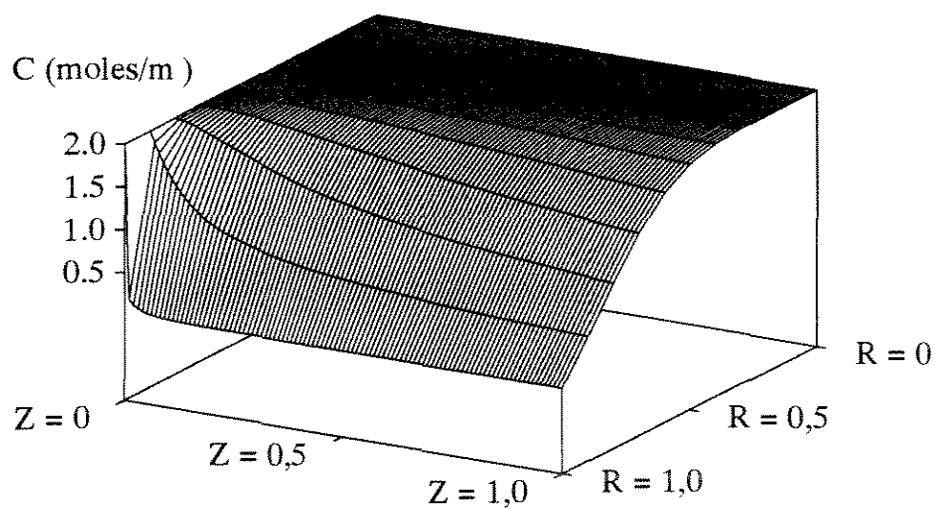


Figura 3.33: Perfil de concentração do reagente para um processo em regime puramente de transferência de massa.

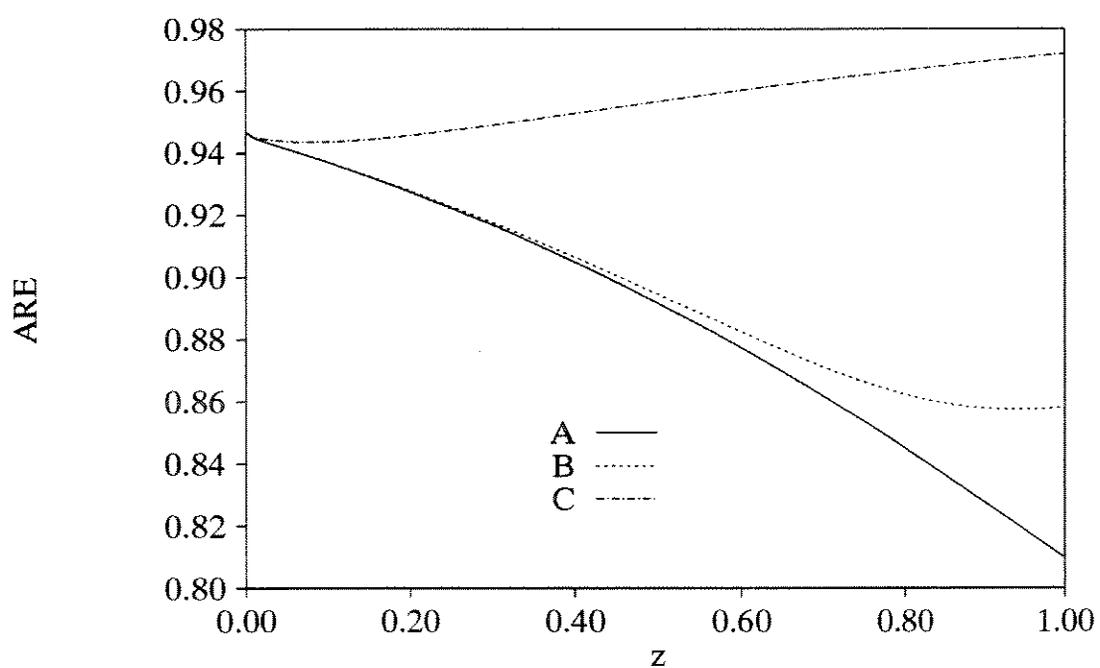


Figura 3.34: Perfis da Atividade residual enzimática (ARE) ao longo do reator para diferentes valores do Módulo de Thiele. A) $\lambda^2 = 0.001$; B) $\lambda^2 = 0.068$; C) $\lambda^2 = 3.580$.

Para baixos valores de ρ_1 (ou seja, $\rho_1 \ll 1$) a reação é de **ordem zero** do tipo $R_A \simeq V_M$ e se processa à velocidade máxima. Deve-se ressaltar que o valor de ρ_1 é, neste caso, obtido através da variação da concentração inicial do reagente C_0 . Conseqüentemente, uma reação de **ordem zero** em todo o reator só é possível se C_0 for suficientemente grande de forma a permitir que ρ_1 permaneça sempre baixo. Esta análise de eficiência é importante uma vez que, estando o sistema operando em circuito fechado, a concentração do reagente na entrada do reator estará reduzindo continuamente. A figura 3.35 mostra que η tem uma alta redução com o aumento de ρ_1 , para valores acima de **0,01**, chegando a níveis menores que **5,0%** (sistema altamente ineficiente) quando ρ_1 excede **0,5**. Isto indica claramente que as condições operacionais do sistema devem ser alteradas constantemente a medida em que o sistema processa o fluido sanguíneo, no sentido de buscar uma melhor performance. A figura 3.36 mostra que o percentual de conversão diminui rapidamente com o decréscimo de ρ_1 (ou seja, altos valores de C_0). Embora a quantidade convertida seja grande, as condições de operação determinadas anteriormente na fase de projeto, onde a concentração do reagente foi estabelecida em **2,0 moles/m³**, não são apropriadas para valores superiores. Além disso, a alta concentração do reagente provoca um brusco aumento da temperatura devido à reação, levando à uma alta desativação do catalizador (figura 3.37).

3.6 Considerações Finais

Neste capítulo, foi desenvolvido uma metodologia sistemática utilizada no projeto e estudo do comportamento de um **RHETA**, baseado na aplicação do método de Superfície de Resposta de otimização e aplicação da técnica do delineamento fatorial a **2** níveis. Foi realizado um número relativamente pequeno de simulações para determinação das condições de ótimo da resposta ζ analisada, sendo que para isso, foi utilizado um delineamento fatorial a **2** níveis. A escolha do índice ζ permitiu a incorporação de três respostas importantes do sistema, isto é, κ , ε e η .

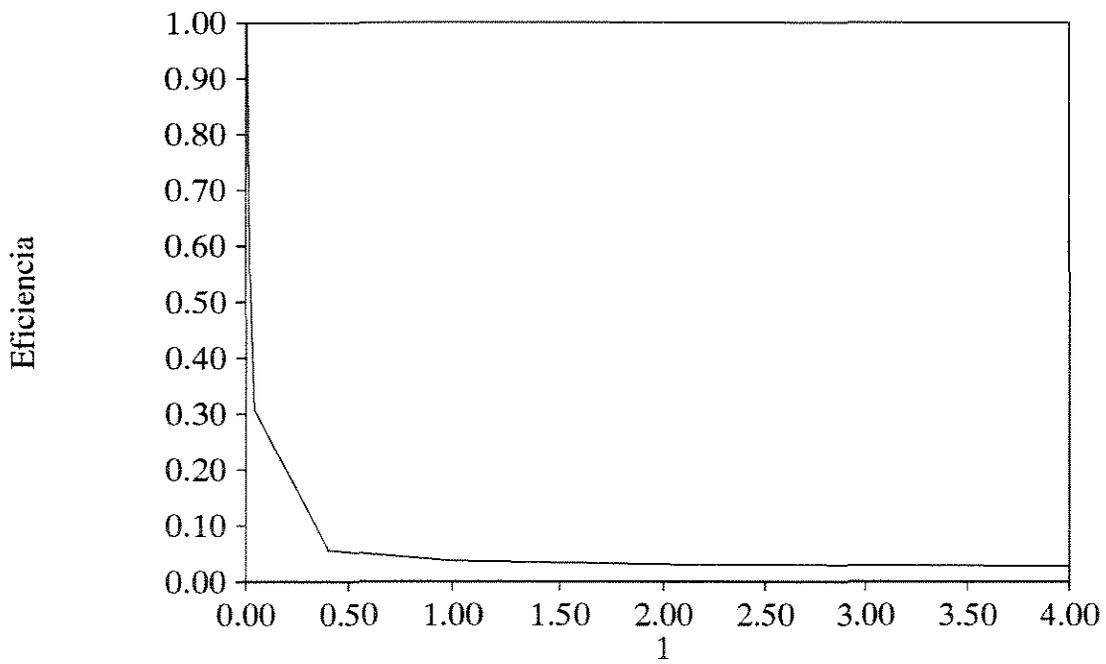


Figura 3.35: Comportamento da eficiência do reator em função do adimensional ρ_1 .

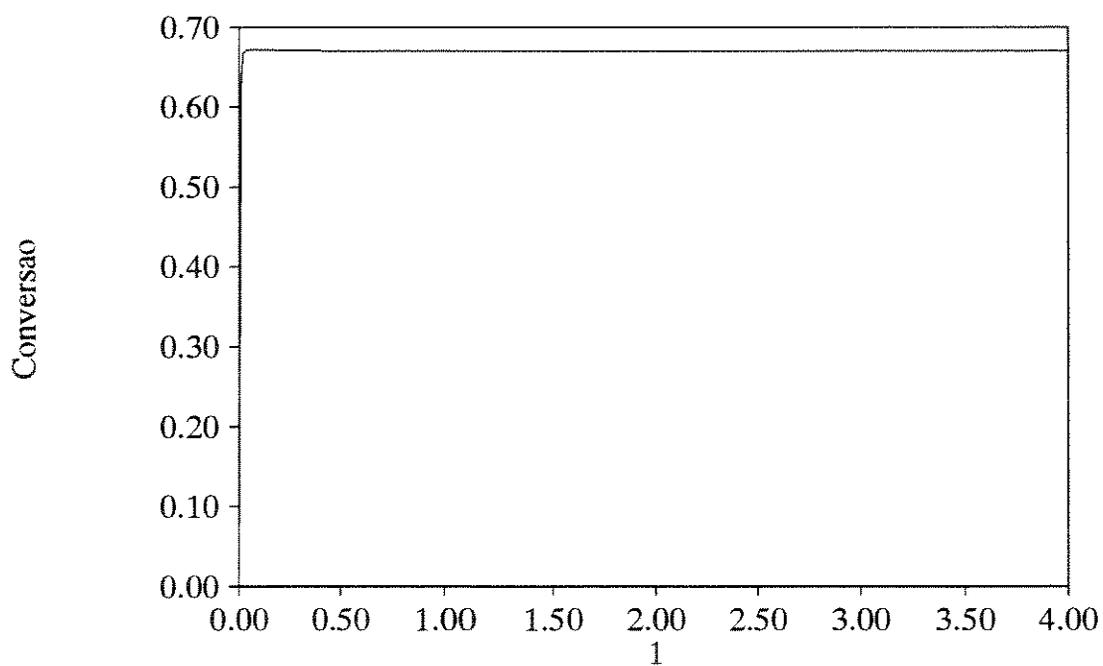


Figura 3.36: Comportamento da conversão no reator em função do adimensional ρ_1 .

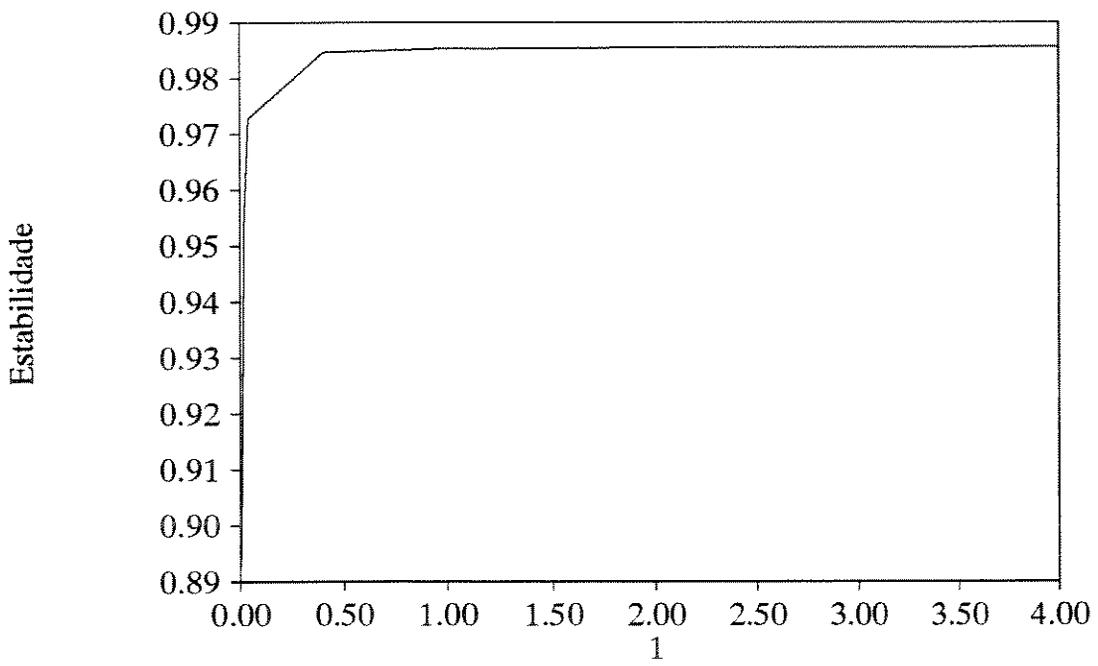


Figura 3.37: Comportamento da estabilidade do reator em função do adimensional ρ_1 .

Tendo sido projetado o reator, uma análise de sensibilidade paramétrica foi efetuada para as variáveis **Temperatura do Fluido Reagente (T₀)**, **Temperatura do Fluido Refrigerante (T_w)**, **Vazão do Fluido Reagente (V₀)** e **Concentração do Reagente (C₀)**. Para esta análise foi aplicado um delineamento fatorial de 2⁴. Foi efetuado uma análise estatística dos resultados para as três respostas (κ , ε e η). O uso do planejamento fatorial a 2 níveis juntamente com a análise estatística aplicada permitiu uma ampla análise dos resultados, utilizando-se de um pequeno número de testes. Foi verificado que a Temperatura do Fluido Reagente (T₀) é a variável a qual o sistema mostrou uma maior sensibilidade às variações, para todas as respostas. Por outro lado, a variável a qual o sistema mostrou uma menor sensibilidade às variações foi a Temperatura do Refrigerante (T_w), exceto quando a resposta analisada foi a estabilidade ε . Foi também verificado a existência de interações entre algumas variáveis, isto é, existe um efeito sinérgico, tanto positivo como negativo, entre determinadas variáveis.

Em seguida, uma análise em termos de processo em regime cinético ou de transferência de massa foi efetuada. Verificou-se que para valores de λ^2 abaixo de 0,1 e acima de 3,6, onde o sistema se encontra em regime cinético e de transferência de massa, respectivamente, o valor de η não sofre variação. Foi verificado que aumentando o valor de λ^2 a partir de 0,1 até um valor de 0,5, há um aumento na conversão do reagente, embora se esperasse o contrário devido ao aumento na resistência à transferência de massa. Isto se deve principalmente ao fato de que para valores muito baixos de λ^2 (ou seja, $\lambda^2 < 0,5$), a taxa da reação é alta e, conseqüentemente, há uma rápida liberação de energia térmica, desativando rapidamente a enzima. Foi realizado uma comparação do efeito sobre a estabilidade do reator para três condições de λ^2 , ou seja, regime puramente cinético, regime puramente de transferência de massa e ambos os regimes, mostrando que no caso de regime de transferência de massa, a estabilidade do reator é maior devido à pequena liberação de energia pela reação.

Finalmente, foi analisado a performance η do reator em termos de ρ_1 , um índice da

ordem da reação no sistema. Foi verificado que η sofre uma alta redução quando o valor de ρ_1 se torna maior que 0,01. Por outro lado, valores de ρ_1 abaixo de 0,01 proporciona uma redução em ε , devido à alta taxa de reação e conseqüente elevação da temperatura.

Capítulo 4

Comportamento Dinâmico de Reatores Enzimáticos

4.1 Introdução

O comportamento dinâmico de reatores, além de ser um fator importante no desenvolvimento de sistemas de controle, é também importante na definição de estratégias de inicialização e finalização de processos. Outros aspectos como definição de políticas operacionais são também importantes.

A simulação é uma forma importante, rápida, segura e de baixo custo de se conduzir tais estudos. Os modelos devem conter todas as informações necessárias para descrever, com um certo nível de detalhe, as características globais do processo. Quando o modelo se torna parte integrante de um algoritmo de controle, há a necessidade de que os cálculos sejam feitos em tempo real. Por esta razão, o desenvolvimento de um modelo reduzido contendo detalhes suficientes para representação das principais características dinâmicas do sistema e

que possa ser resolvido rapidamente em tempo real, é necessário.

Através do modelo geral proposto no capítulo 3, um estudo dinâmico utilizando o modelo rigoroso será realizado para identificação das principais características dinâmicas do sistema. Será analisado o efeito da introdução de um sistema de aquecimento interno através da dissipação de potência elétrica, além de se considerar a corrente elétrica como uma possível variável manipulável em sistemas de controle. Em seguida, um modelo reduzido será proposto, o qual deverá representar adequadamente o sistema e com a característica de ter os cálculos efetuados rapidamente.

4.2 Modelo Dinâmico e Procedimento Numérico

No caso dos RHETAs, o catalizador se localiza única e exclusivamente numa posição fixa dentro do reator, ou seja, imobilizado em sua superfície interna. Conseqüentemente, a taxa global da reação bioquímica depende não somente de processos cinéticos, mas também dos processos de difusão de massa e energia. Conseqüentemente, o uso de modelos bidimensionais é mais adequado por incorporar os possíveis efeitos dos processos de transferência sobre a dinâmica do sistema.

O modelo usado para estudos do comportamento dinâmico do reator já foi desenvolvido no capítulo 3, representado pelas equações 3.1 e 3.2. O procedimento numérico adotado segue aquele apresentado no capítulo 3, incluindo variações nas propriedades físicas. Este nível de detalhe não foi ainda considerado em trabalhos anteriores, os quais sempre consideraram modelos isotérmicos. Os dados cinéticos e propriedades físicas são os mesmos usados no capítulo 3. As equações algébricas resultantes, após discretização das equações 3.1 e 3.2 pelo método das diferenças finitas são mostradas a seguir:

$$\begin{aligned}
F_{i,j} &= \left(\frac{T_{i,j} - T_{i,j}^*}{(dt)^2} \right) \\
&+ \alpha_{i,j} \left(\frac{T_{i+1,j} - 2T_{i,j} + T_{i-1,j}}{(\Delta r)^2} \right) + \frac{\alpha_{i,j}}{i \Delta r} \left(\frac{T_{i+1,j} - T_{i-1,j}}{2 \Delta r} \right) \\
&+ \alpha_{i,j} \left(\frac{T_{i,j+1} - 2T_{i,j} + T_{i,j-1}}{(\Delta z)^2} \right) - V(r) \left(\frac{T_{i,j+1} - T_{i,j-1}}{2 \Delta z} \right)
\end{aligned} \tag{4.1}$$

$$\begin{aligned}
F_{i,j} &= \left(\frac{C_{i,j} - C_{i,j}^*}{(dt)^2} \right) \\
&+ D_{eff\,i,j} \left(\frac{C_{i+1,j} - 2C_{i,j} + C_{i-1,j}}{(\Delta r)^2} \right) + \frac{D_{eff\,i,j}}{i \Delta r} \left(\frac{C_{i+1,j} - C_{i-1,j}}{2 \Delta r} \right) \\
&+ D_{eff\,i,j} \left(\frac{C_{i,j+1} - 2C_{i,j} + C_{i,j-1}}{(\Delta z)^2} \right) - V(r) \left(\frac{C_{i,j+1} - C_{i,j-1}}{2 \Delta z} \right)
\end{aligned} \tag{4.2}$$

onde o asterisco indica o valor da variável no instante $k - 1$.

As mesmas condições de contorno apresentadas no capítulo 3 para as equações 4.1 e 4.2 são válidas neste caso. A condição inicial é definida como:

$$k = 0, \quad \forall i, j \quad \begin{cases} T_{i,j} = T_0 \\ C_{i,j} = 0 \end{cases}$$

O sistema de equações algébricas não lineares foi resolvido através de um algoritmo baseado no método híbrido de Powel. Foi escolhido um grid de 10 pontos na direção

radial e 50 pontos na direção axial. Os resultados do estudo dinâmico desenvolvido são mostrados a seguir.

4.3 Comportamento Dinâmico de um RHETA

A análise dinâmica do reator foi feita através do estudo de seu comportamento mediante perturbações do tipo degrau de 10,0% em várias variáveis do sistema. As variáveis usadas neste estudo foram a temperatura do fluido reagente (T_0), a vazão do fluido reagente (V_0), a concentração (C_0), a temperatura do fluido refrigerante (T_w) e a corrente elétrica (CE). A tabela 4.1 mostra os valores usados para estas variáveis antes e após a perturbação.

Tabela 4.1: Valores das variáveis usadas no estudo dinâmico.

	T_0 ($^{\circ}C$)	V_0 (ml/h)	C_0 ($moles/m^3$)	T_w ($^{\circ}C$)	CE (A)
INICIAL	30,0	70,0	2,0	25,0	0,20
FINAL	33,0	77,0	2,2	27,5	0,25

A figura 4.1 mostra os perfis radiais de temperatura em várias posições axiais do reator e em vários instantes. Nota-se um perfil radial quase que totalmente plano, característico de sistemas de baixo diâmetro e baixa exotermicidade. No entanto, percebe-se um ligeiro aumento da temperatura no sentido da superfície do tubo, resultante de uma pequena liberação de energia pela reação química (reação fracamente exotérmica) que se processa exclusivamente na superfície interna do reator. Como a troca de calor com o fluido refrigerante é baixa (o nylon tem baixa condutividade térmica), esta energia não é facilmente removida do sistema para o refrigerante. Ainda em relação à figura 4.1, o sistema foi retirado de seu estado estacionário (tempo = 0,0) através de uma perturbação de 10,0% na temperatura do fluido reagente (T_0). No caso de sistema de parâmetros distribuídos, o efeito de uma

perturbação em T_0 só é percebido nas regiões finais do reator após algum tempo, como se observa nesta figura para o tempo de 0,3 minutos. Após mais alguns instantes, o sistema atinge um novo estado estacionário, apresentando o mesmo comportamento inicial sem ter sido verificado qualquer resposta inversa.

Como já era esperado, o perfil radial de concentração (figura 4.2) tem o comportamento decrescente no sentido da superfície do tubo, uma vez que é nesta região que se processa a reação. Um outro fato importante é observado através do comportamento das curvas, que indicam que processos de transferência de massa estão presentes e se acentuam nas partes finais do reator, limitando a taxa.

Embora a perturbação em T_0 tenha aumentado a taxa da reação química pelo aumento da temperatura, um outro fenômeno também ocorreu como consequência. Uma vez que a perda de atividade enzimática está relacionada com o aumento da temperatura, este parâmetro foi afetado negativamente pela elevação de T_0 , ao longo de todo o reator figura 4.3, onde se observa o perfil de atividade residual enzimática. Isto evidentemente leva à uma perda de atividade total e, conseqüentemente, à desativação do reator, de uma maneira mais rápida. Sendo assim, esta variável (T_0) deve ser criteriosamente selecionada, preferencialmente com valores mais baixos, para garantir uma vida mais longa do reator.

As figuras 4.4 e 4.5 mostram o comportamento dinâmico do reator após uma perturbação na concentração do reagente (C_0). A análise do comportamento do reator após uma perturbação em C_0 é importante, pois como o sistema de tratamento vai operar em circuito fechado a concentração do reagente vai variar constantemente. Felizmente, como mostra a figura 4.4, nenhum efeito sobre o perfil de temperatura é observado, devido ao fato de que a reação química é fracamente exotérmica e, portanto, a atividade residual enzimática permanecerá inalterada.

A variação da vazão do fluido refrigerante (V_0) em sistemas que apresentam res-

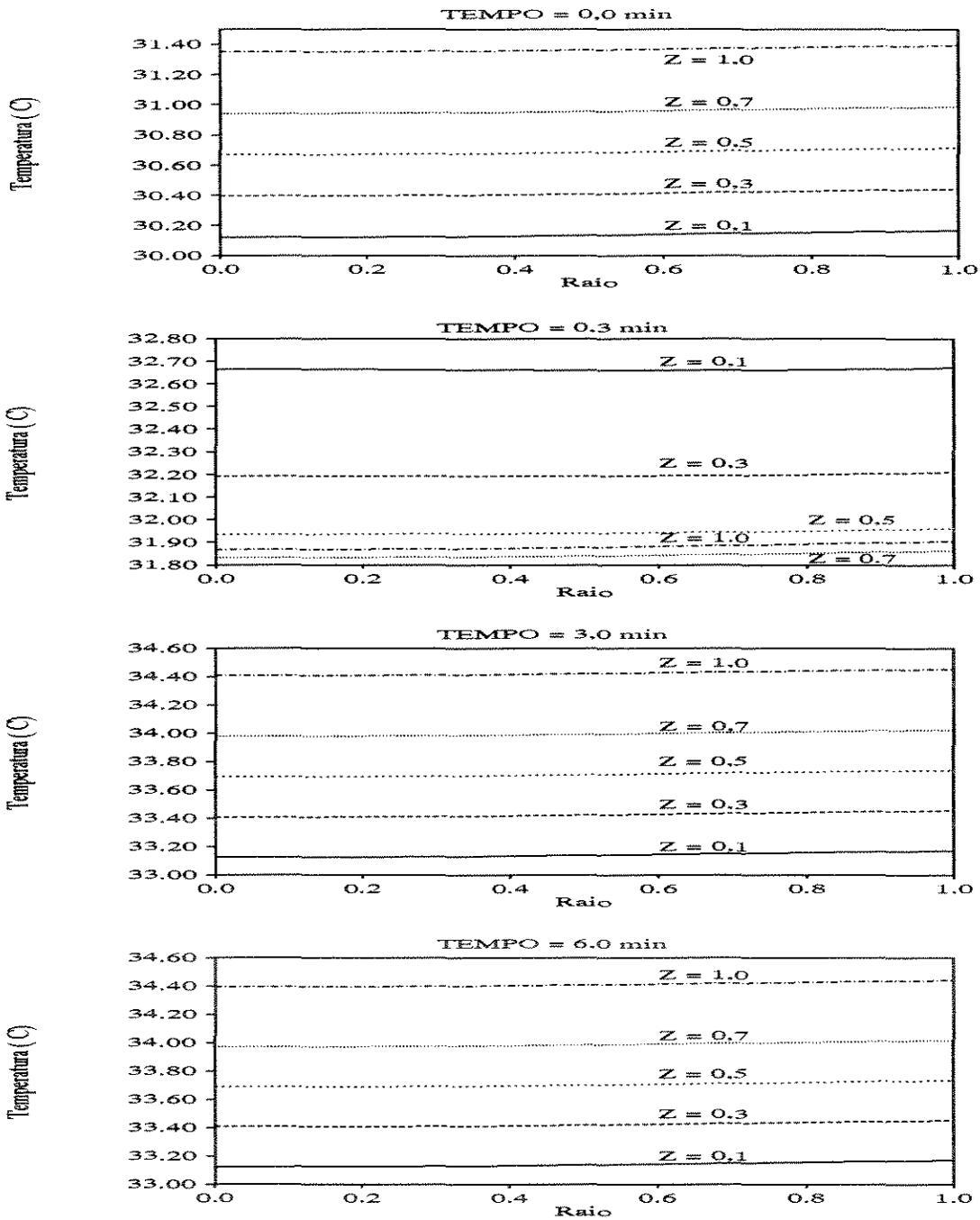


Figura 4.1: Perfis radiais de temperatura ao longo do tempo em várias posições axiais do reator. Perturbação na temperatura do fluido refrigerante (T_0).

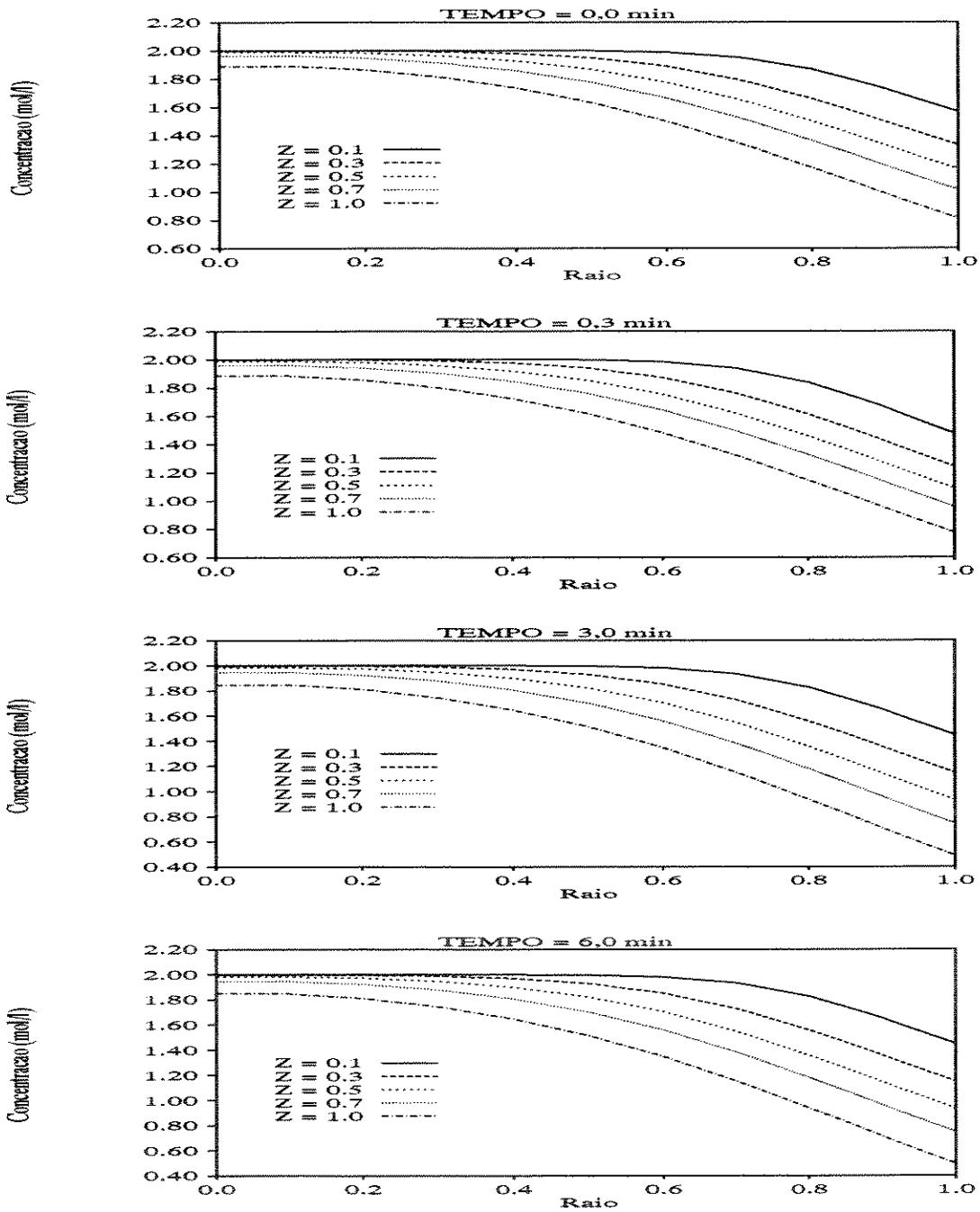


Figura 4.2: Perfis radiais de concentração ao longo do tempo em várias posições axiais do reator. Perturbação na temperatura do fluido refrigerante (T_0).

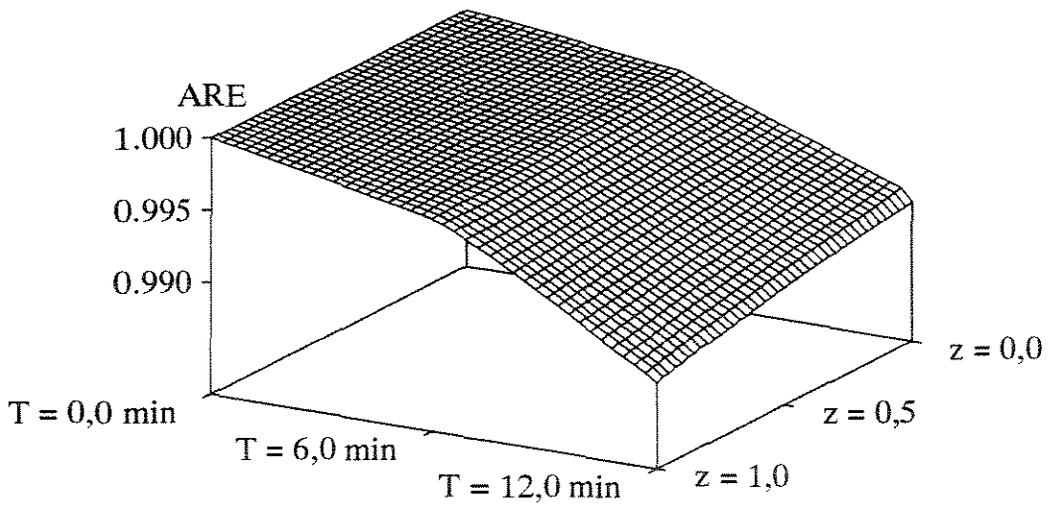


Figura 4.3: Perfil da atividade residual enzimática (**ARE**) ao longo do tempo. Perturbação na temperatura do fluido refrigerante (**T0**) após 6,0 min.

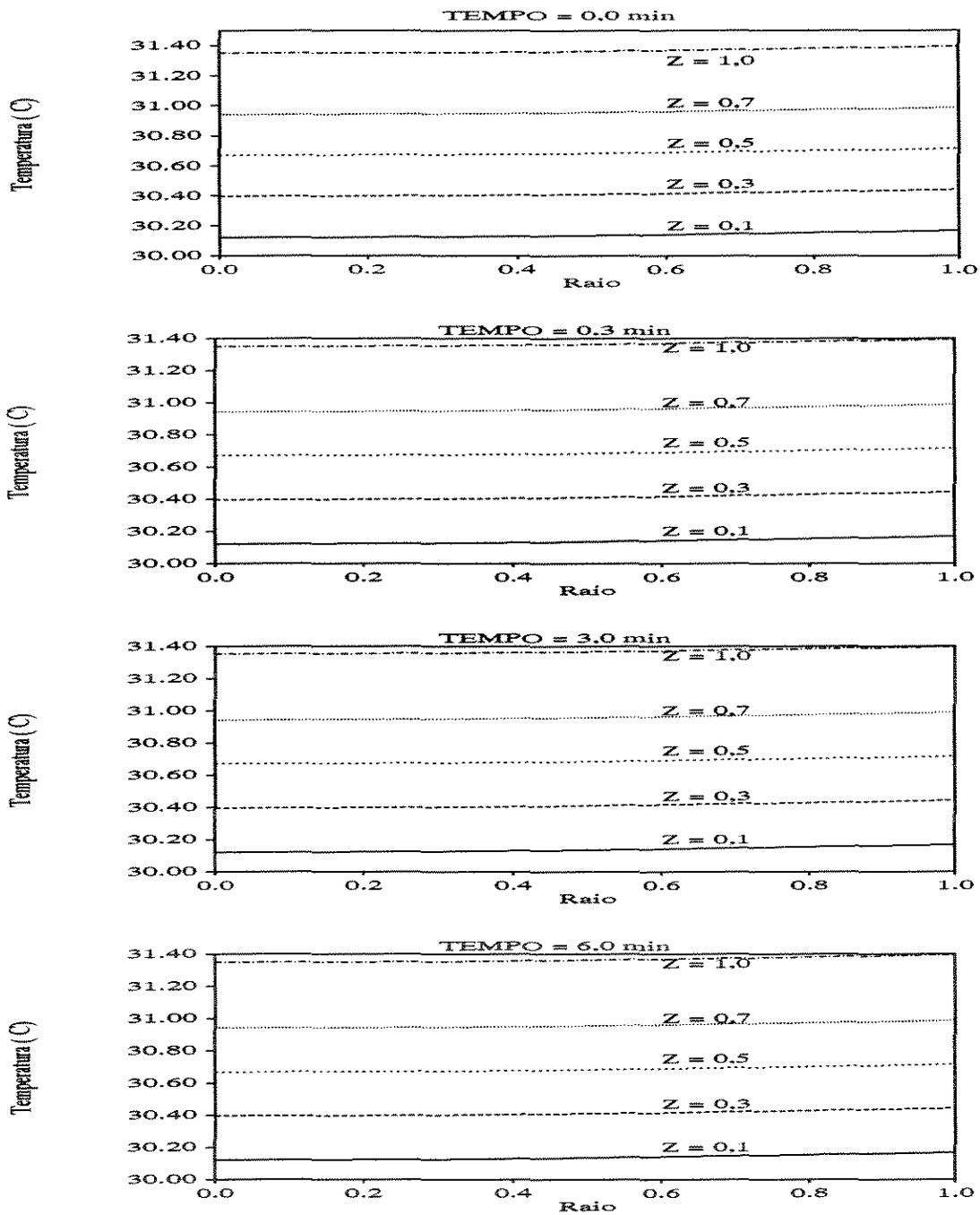


Figura 4.4: Perfis radiais de temperatura ao longo do tempo em várias posições axiais do reator. Perturbação na concentração do reagente (C_0).

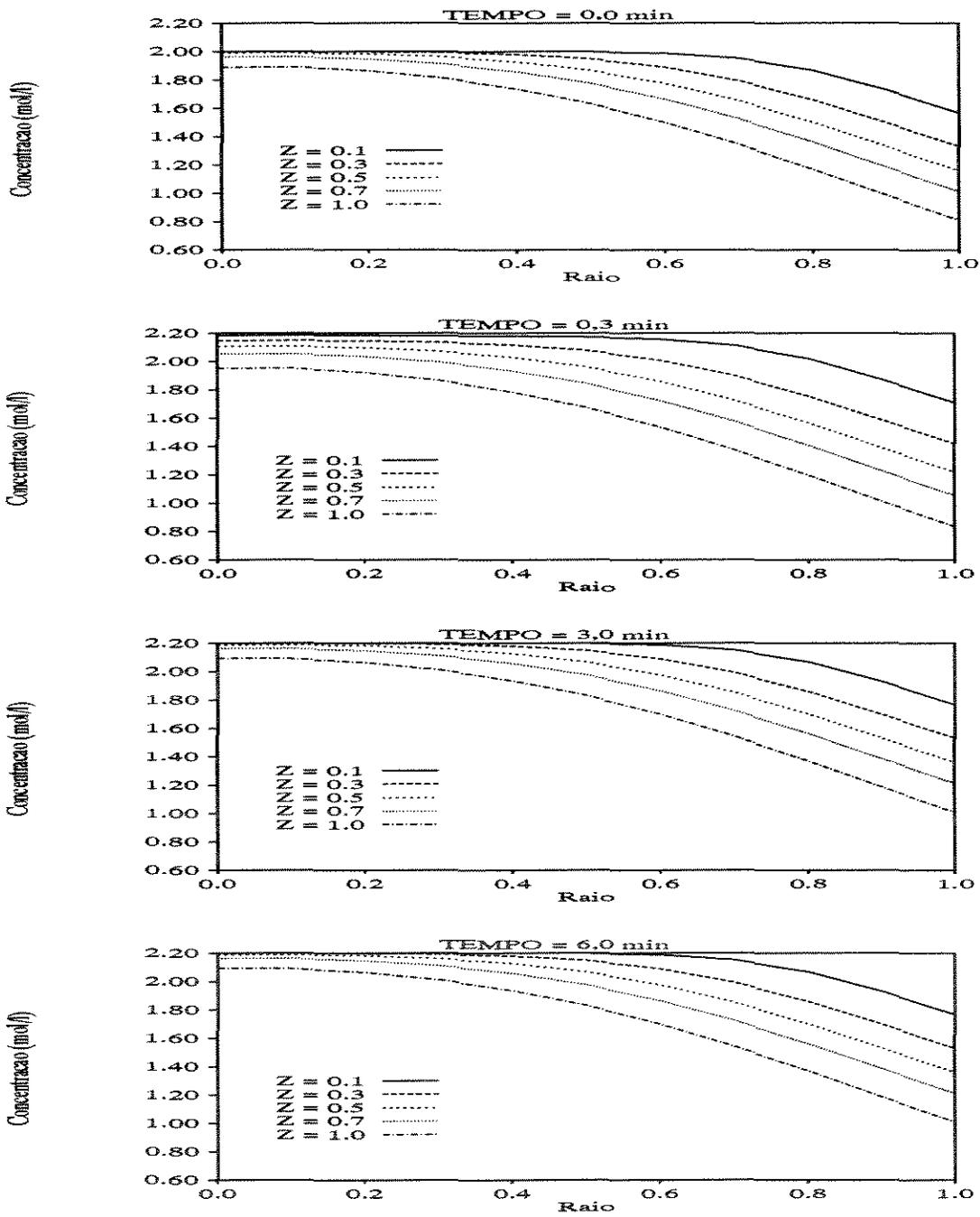


Figura 4.5: Perfis radiais de concentração ao longo do tempo em várias posições axiais do reator. Perturbação na concentração do reagente (C_0).

posta inversa tem como efeito a mudança do ponto onde esta resposta inversa se localiza, bem como sua intensidade. Nestes tipos de sistemas, a resposta inversa apresenta um problema na definição de estratégias de controle (Maciel Filho, 1989). No caso deste reator especificamente, não se verifica este comportamento (figura 4.6) e o único efeito observado quando a vazão foi perturbada positivamente foi sobre a conversão do reagente que diminuiu (figura 4.7), devido à diminuição do tempo de residência. Embora um aumento em V_0 pudesse aumentar o coeficiente de transferência de calor, neste caso este parâmetro está mais dependente da condutividade térmica do nylon. Consequentemente, a variação da temperatura no reator não foi verificada.

As figuras 4.8 e 4.9 mostram o comportamento dinâmico do reator após uma perturbação na temperatura do fluido refrigerante (T_W). Como já comentado sobre a baixa condutividade térmica do nylon, o efeito desta perturbação sobre o fluido reagente foi muito pequeno, com uma variação de temperatura no final do reator de apenas $0,6^\circ C$. Isto, evidentemente, não foi suficiente para alterar as condições de reação.

Quando se projeta um sistema de controle, deve-se selecionar algumas variáveis que poderão ser utilizadas como variáveis manipuláveis, as quais sob a ação do controlador deverão conduzir o processo sob as condições estabelecidas pelo *set point*. O estudo dinâmico possibilita obter informações acerca do comportamento do sistema, fornecendo dados para que esta escolha seja feita de maneira mais adequada, garantindo uma boa performance operacional.

No caso específico deste sistema, as variáveis C_0 e V_0 são consideradas impróprias para uso como variáveis manipuláveis, pois são características do sistema considerado (as condições de alimentação do reator são dependentes do corpo humano). Restam, portanto, apenas as variáveis T_0 e T_W , que podem ser manipuladas.

O estudo do comportamento dinâmico do reator mostrou que o sistema tem uma

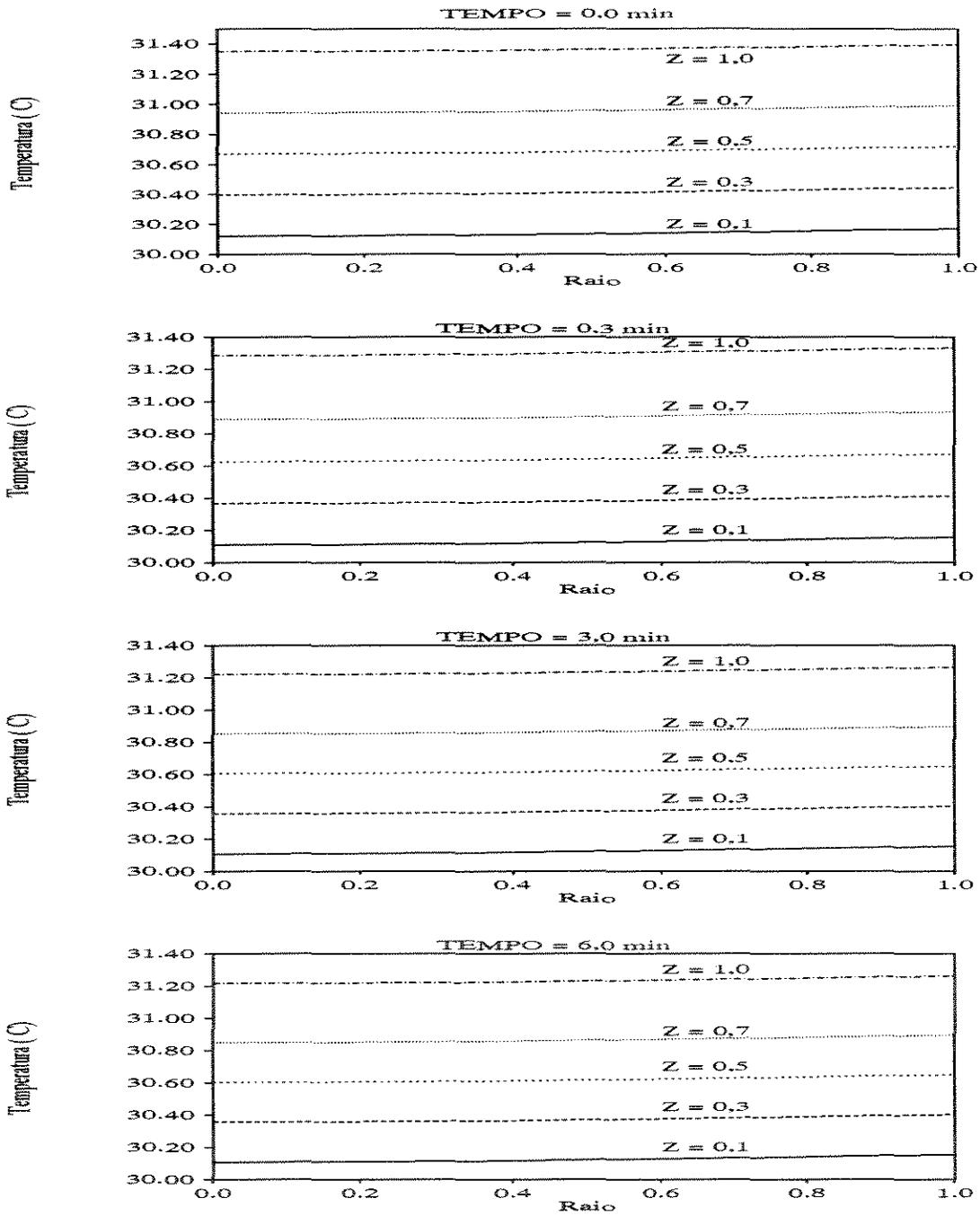


Figura 4.6: Perfis radiais de temperatura ao longo do tempo em várias posições axiais do reator. Perturbação na vazão do fluido reagente (V_0).

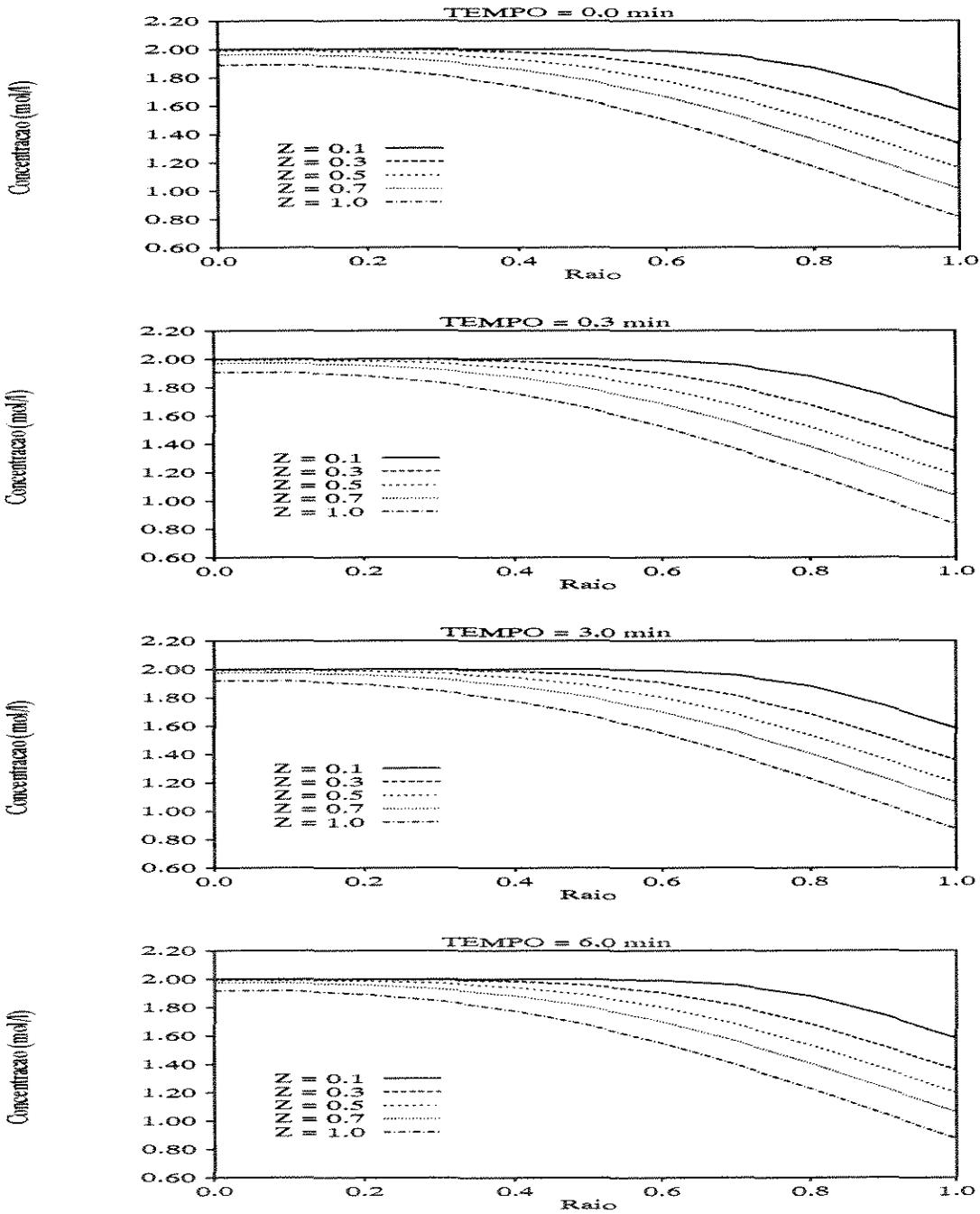


Figura 4.7: Perfis radiais de concentração ao longo do tempo em várias posições axiais do reator. Perturbação na vazão do fluido reagente (V_0).

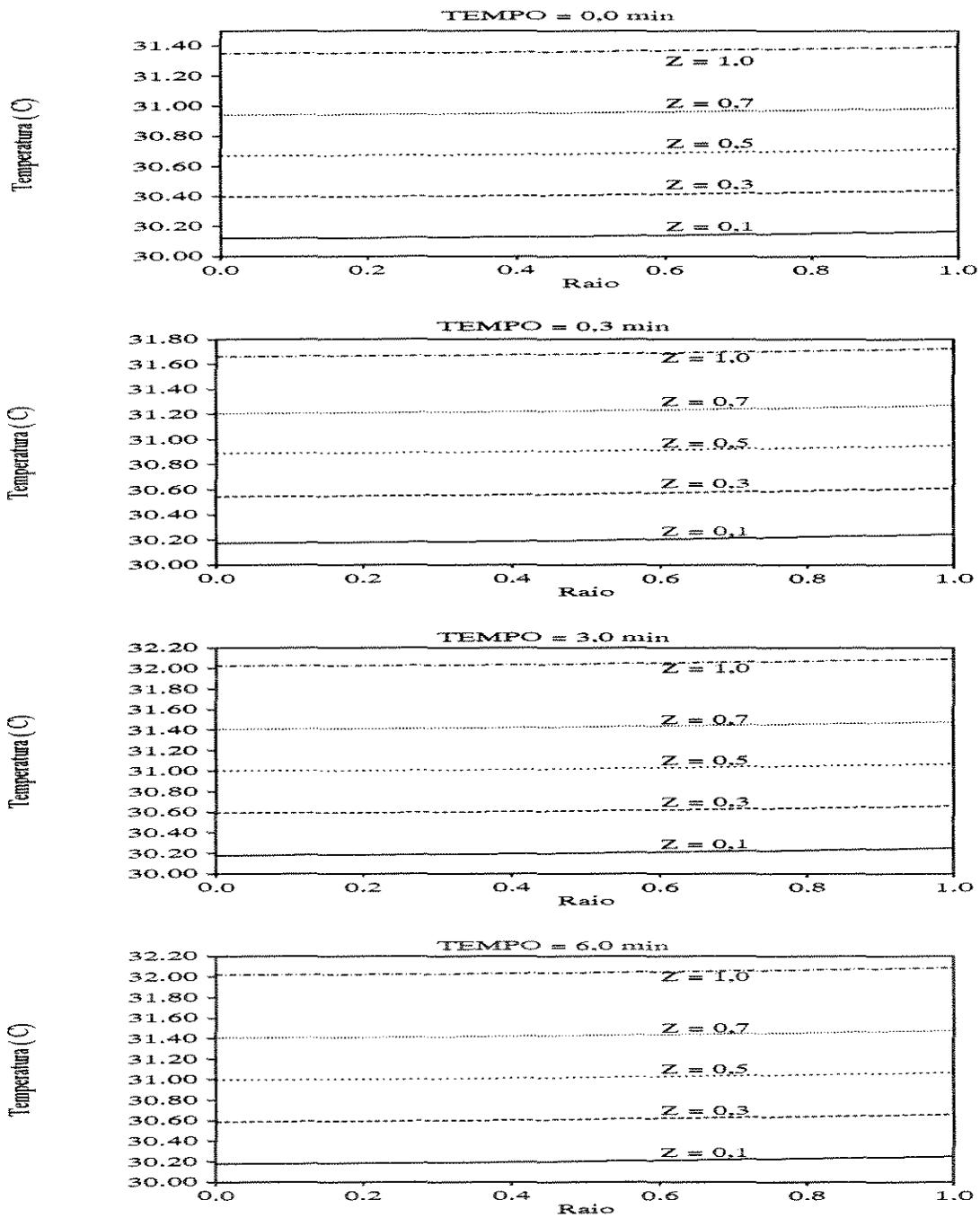


Figura 4.8: Perfis radiais de temperatura ao longo do tempo em várias posições axiais do reator. Perturbação na temperatura do fluido refrigerante (T_w).

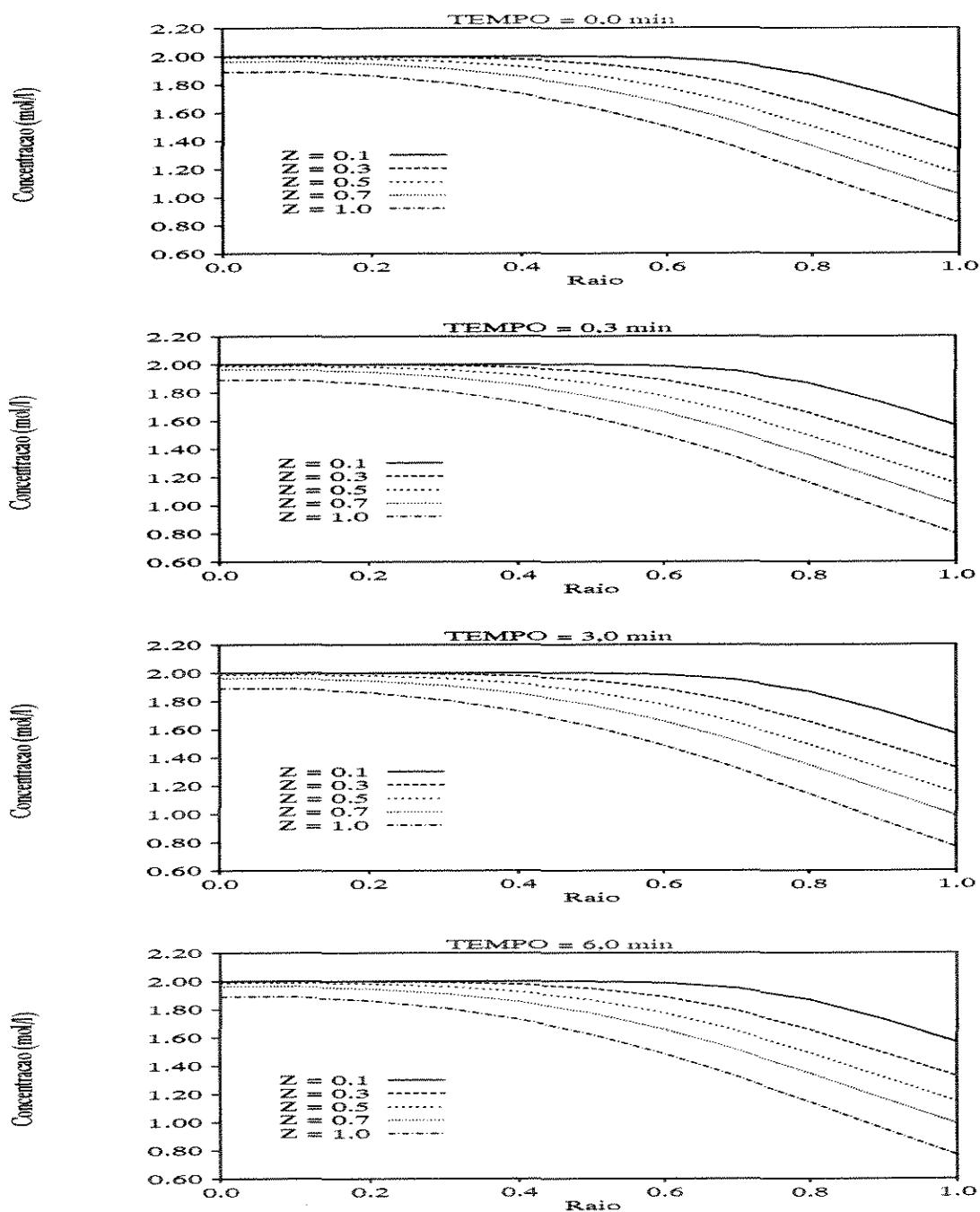


Figura 4.9: Perfis radiais de concentração ao longo do tempo em várias posições axiais do reator. Perturbação na temperatura do fluido refrigerante (T_W).

baixa sensibilidade à perturbação de T_w , o que leva a uma ação ineficiente do controlador, podendo até não permitir que os objetivos do controlador sejam alcançados. Já em relação à variável T_0 , o sistema se mostrou altamente sensível à esta variável, embora seu efeito seja distribuído. Portanto, esta variável é uma séria candidata para uso como variável manipulável para o sistema de controle a ser projetado.

Em se tratando de sistemas de controle, a manipulação da temperatura de fluidos exige que se instale eficientes trocadores de calor. Mesmo assim, esta operação tem característica de resposta lenta, o que pode ser indesejável quando se necessita de um controle rápido e eficiente. A manipulação da vazão de fluidos é uma operação mais simples, econômica e eficiente. Entretanto, como já mencionado, esta variável não pode ser usada.

Considerando as dificuldades e problemas já mencionados ao uso de T_0 como variável manipulável pelo controlador, seria interessante desenvolver um novo reator que possuísse uma nova variável, que pudesse ser utilizada como variável manipulada e que o sistema fosse altamente sensível a ela.

4.3.1 O Uso de um Reator com Aquecimento Interno

Considerando os problemas acima mencionados, foi proposto o projeto de um reator, no qual foi instalado um sistema interno de aquecimento. Foi introduzido uma resistência elétrica no centro do tubo, cujo objetivo era dissipar energia calorífica através da passagem de uma corrente elétrica pela resistência. Com isto o sistema ficou mais versátil em termos de variação de temperatura no reator. Além disso, a manipulação da corrente elétrica é uma tarefa muito mais simples, além do que seu efeito é sentido em todo o reator ao mesmo tempo.

Com a instalação desta nova variável, foi possível também alterar o perfil axial

de temperatura no reator, introduzindo-se uma resistência elétrica seccionalmente variável. Neste caso, optou-se por introduzir um fio elétrico que tivesse uma resistência crescente, no sentido do final do reator. Com isto, foi possível ter um perfil onde a temperatura era sempre mais baixa nas regiões de entrada do reator cuja concentração do reagente é mais alta, e uma temperatura mais alta nas regiões de saída do reator onde a concentração é mais baixa. O intuito era criar uma situação que fosse possível se obter alta eficiência com baixa perda de catalizador.

As figuras 4.10 e 4.11 mostram o comportamento dinâmico do reator operando com uma resistência seccionalmente variável. A introdução desta fonte de calor elevou os níveis de temperatura e, com isso, a conversão do reagente foi maior. Um ponto importante a ser considerado pode ser observado na figura 4.11, onde se verifica que o perfil radial ficou alterado, agora tendo um comportamento decrescente em direção à parede do tubo. Uma perturbação na corrente elétrica (**CE**) não causou nenhuma alteração do comportamento do reator, a não ser o acréscimo nos níveis de temperatura, o que causou uma maior conversão do reagente. Nota-se que esta perturbação teve efeito imediato em todo o reator, diferente daquele produzido pela perturbação em **T0**. Pode-se notar também que, pelo fato de se ter uma resistência elétrica variável e maior no final do reator, a variação da temperatura foi mais pronunciada somente no final do reator.

A figura 4.12 mostra o perfil da atividade residual enzimática (**ARE**) no reator ao longo do tempo. Verifica-se que, neste caso, há uma perda de atividade mais pronunciada somente nas partes finais do reator, onde a temperatura do fluido reagente é maior. Obviamente, a perda de atividade numa região onde a taxa da reação é menor devido à escassez do reagente não vai afetar significativamente a eficiência do reator. Entretanto, se a perda de atividade fosse numa região de alta concentração de reagente, a eficiência do reator seria bastante reduzida.

Um efeito importante conseguido através da instalação do sistema de aquecimento

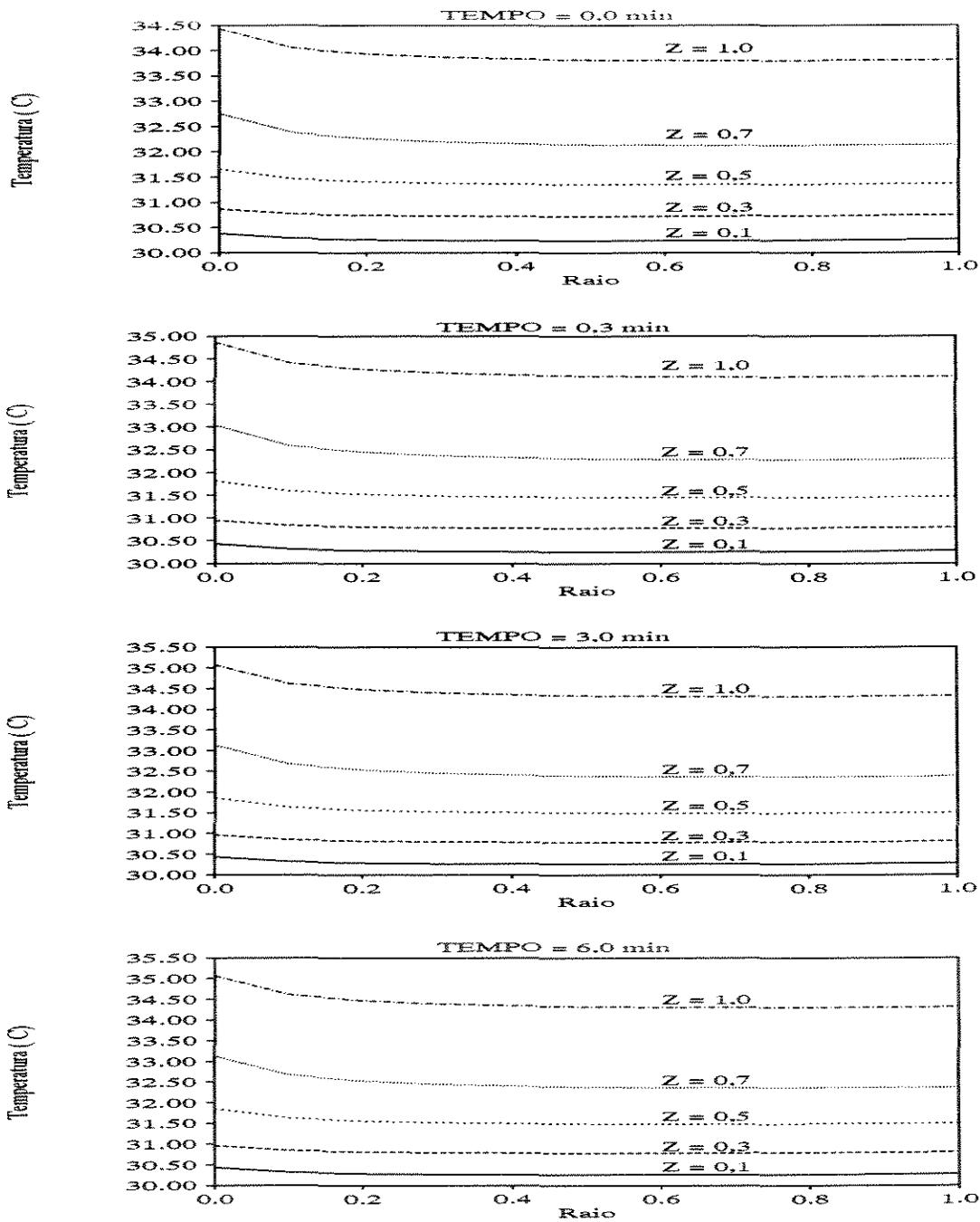


Figura 4.10: Perfis radiais de temperatura ao longo do tempo em várias posições axiais do reator com resistência elétrica seccionalmente variável. Perturbação na corrente elétrica (CE).

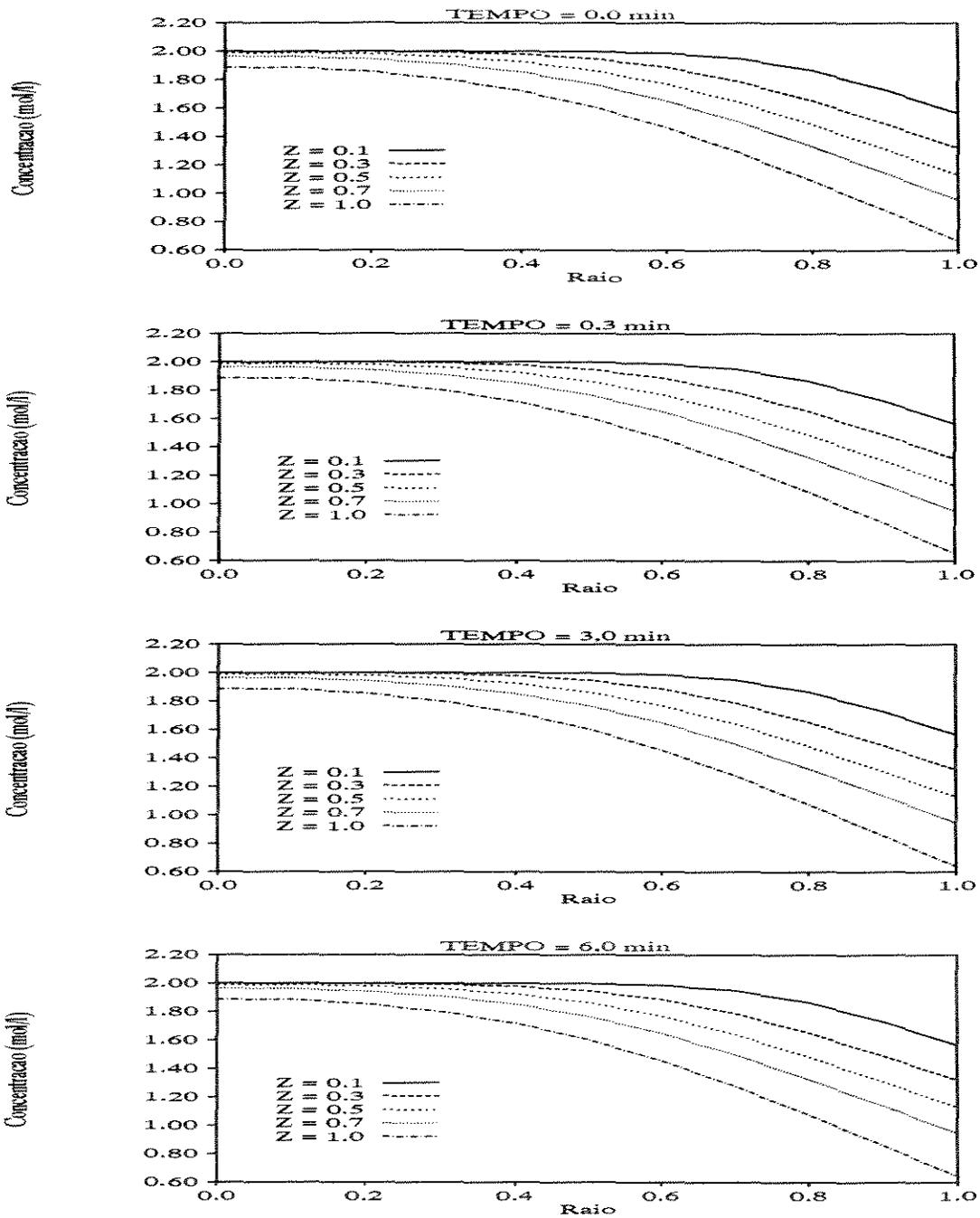


Figura 4.11: Perfis radiais de concentração ao longo do tempo em várias posições axiais do reator com resistência elétrica seccionalmente variável. Perturbação na corrente elétrica (CE).

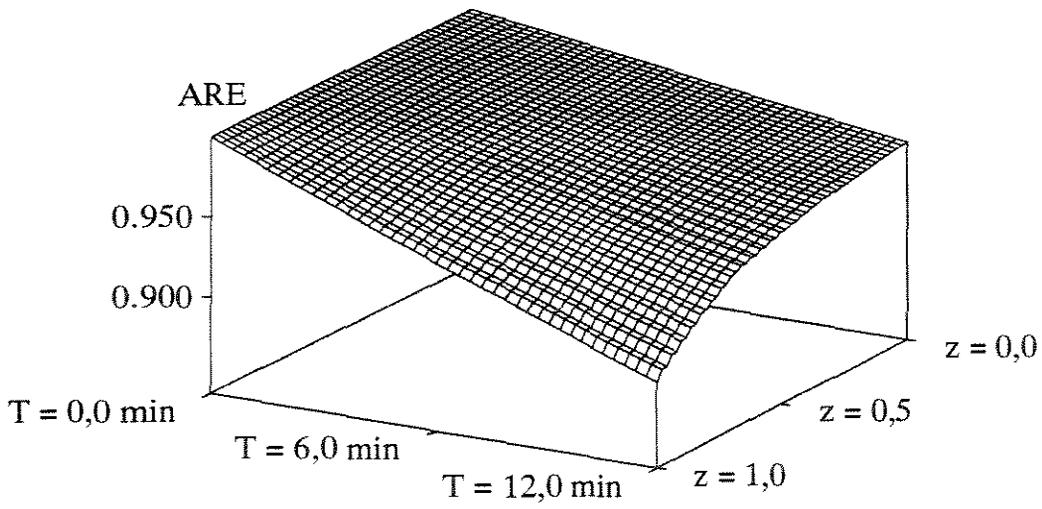


Figura 4.12: Perfil da atividade residual enzimática (**ARE**) ao longo do tempo. Perturbação na corrente elétrica (**CE**).

elétrico é a obtenção do ponto de máximo da temperatura na saída do reator. Isto é altamente satisfatório na operação do sistema sob ação de controle, quando se objetiva monitorar a temperatura máxima no reator. Diante destes resultados, a variável **CE** se constitui numa variável importante para ser usada como variável manipulável em controle, com melhores características que a variável **T0**.

Embora o desenvolvimento de um modelo rigoroso permita estudar detalhadamente as características de um sistema, a sua solução torna-se muito lenta e, para estudos do processo operando sob controle, cujas respostas devem ser obtidas em tempo real, estes modelos não são adequados. Há, portanto, a necessidade de se desenvolver modelos mais simplificados sem, entretanto, perder as características dinâmicas principais do modelo rigoroso. Este assunto é tratado na seguinte secção.

4.4 Modelo Dinâmico Simplificado

O modelo dinâmico usado anteriormente é um modelo bidimensional rigoroso, o qual incorpora termos de dispersões axial e radial, além de considerar variações nas propriedades físicas do fluido, ou seja, **densidade, viscosidade, condutividade térmica, capacidade térmica e difusividade de massa**. Estas considerações levam a uma dependência da taxa global de reação química não somente da cinética química, mas também dos processos de transferência de calor e massa.

Devido à complexidade deste modelo, sua solução é muito lenta, tornando-o inadequado para uso em estudos de controle de processos. Sendo assim, torna-se evidente a necessidade de se desenvolver um modelo dinâmico simplificado, cuja solução seja rápida. Porém, o modelo simplificado deve apresentar com um máximo de aproximação as mesmas características dinâmicas do modelo rigoroso.

Como se pode verificar através da figura 4.9, devido às propriedades físicas do fluido em questão e, principalmente, devido ao pequeno diâmetro do tubo usado, o perfil radial de temperatura é plano ao longo de todo o comprimento do reator.

Considerando que a monitoração da temperatura no reator é uma escolha adequada para a implantação do sistema de controle e o fato de se ter um perfil radial de temperatura aproximadamente plano, é possível desenvolver um modelo unidimensional pseudo-homogêneo como representativo do reator. Assim sendo, o sistema de equações diferenciais parciais (**EDP**) resultante é em descrito seguida:

$$\frac{\partial T}{\partial t} + \bar{v} \frac{\partial T}{\partial z} = \alpha \frac{\partial^2 T}{\partial z^2} + \frac{U A_L}{\rho C_p V} \Delta T + \frac{\Delta H A_L}{\rho C_p V} R_A + \frac{F_{WK} R_W}{\rho C_p V} C E^2 \quad (4.3)$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} + \bar{v} \frac{\partial C}{\partial z} = D_{eff} \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} + \frac{A_L}{V} R_A \quad (4.4)$$

O taxa da reação R_A é dada pela equação de Michaelis-Menten, como foi mostrado no capítulo 3. As condições de contorno para as equações 4.3 e 4.4 são dadas em seguida:

$$t = 0, \forall z \left\{ \begin{array}{l} T = T_0 \\ C = 0 \end{array} \right.$$

$$t > 0, z = 0 \left\{ \begin{array}{l} T = T_0 \\ C = C_0 \end{array} \right.$$

$$t > 0, z = L \quad \begin{cases} \frac{dT}{dz} = 0 \\ \frac{dC}{dz} = 0 \end{cases}$$

O sistema de **EDP** acima é um sistema de característica rígida devido as diferenças existentes nas constantes de tempo para os processos de transferência de calor e de massa, causando problemas na solução numérica. O problema de rigidez na solução numérica é solucionado através do uso do método das linhas. O método das linhas consiste em transformar o sistema de **EDP** em um grupo de equações diferenciais ordinárias (**EDO**), através de sua discretização espacial. Neste trabalho, o método das diferenças finitas foi aplicado para este propósito. Finalmente, o sistema de **EDO** é então resolvido através de sua integração no tempo por um integrador tal como **Runge-Kutta**, que neste caso foi usado o método de **Runge-Kutta** de 4^a ordem. O sistema de **EDO** resultante é descrito a seguir:

$$\begin{aligned} \frac{dT_1}{dt} = & \alpha \left(\frac{T_2 - 2T_1 + T_0}{dz^2} \right) - \bar{v} \left(\frac{T_2 - T_0}{2dz} \right) \\ & + \frac{U A_L}{\rho C_p V} (T_W - T_1) - \frac{\Delta H A_L}{\rho C_p V} R_A(T_1, C_1) + \frac{F_{WK} R_W}{\rho C_p V} C E^2 \end{aligned} \quad (4.5)$$

$$\frac{dC_1}{dt} = D_{eff} \left(\frac{C_2 - 2C_1 + C_0}{dz^2} \right) - \bar{v} \left(\frac{C_2 - C_0}{2dz} \right) + \frac{A_L}{V} R_A(T_1, C_1) \quad (4.6)$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_i}{dt} = & \alpha \left(\frac{T_{i+1} - 2T_i + T_{i-1}}{dz^2} \right) - \frac{F}{A} \left(\frac{T_{i+1} - T_{i-1}}{2dz} \right) \\ & + \frac{U A_L}{\rho C_p V} (T_W - T_i) - \frac{\Delta H A_L}{\rho C_p V} R_A(T_i, C_i) + \frac{F_{WK} R_W}{\rho C_p V} C E^2 \end{aligned} \quad (4.7)$$

$$\frac{dC_i}{dt} = \alpha \left(\frac{C_{i+1} - 2C_i + C_{i-1}}{dz^2} \right) - \bar{v} \left(\frac{C_{i+1} - C_{i-1}}{2dz} \right) + \frac{A_L}{V} R_A(T_i, C_i) \quad (4.8)$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_N}{dt} = & \alpha \left(\frac{T_{N-1} - T_N}{dz^2} \right) - \bar{v} \left(\frac{T_N - T_{N-1}}{2dz} \right) \\ & + \frac{U A_L}{\rho C_p V} (T_W - T_N) - \frac{\Delta H A_L}{\rho C_p V} R_A(T_N, C_N) + \frac{F_{WK} R_W}{\rho C_p V} C E^2 \end{aligned} \quad (4.9)$$

$$\frac{dC_N}{dt} = \alpha \left(\frac{C_{N-1} - C_N}{dz^2} \right) - \bar{v} \left(\frac{C_N - C_{N-1}}{2dz} \right) + \frac{A_L}{V} R_A(T_N, C_N) \quad (4.10)$$

A simulação deste modelo mostrou que as hipóteses levantadas acerca da adequabilidade do modelo simplificado em representar satisfatoriamente o comportamento dinâmico é razoável, como pode ser observado nas figuras 4.13 e 4.14. Nota-se que o perfil axial da temperatura possui o mesmo comportamento, com os valores da temperatura muito próximos.

Uma vez que o modelo unidimensional possui comportamento dinâmico muito próximo do modelo bidimensional, e dado que sua solução é obtida num espaço de tempo

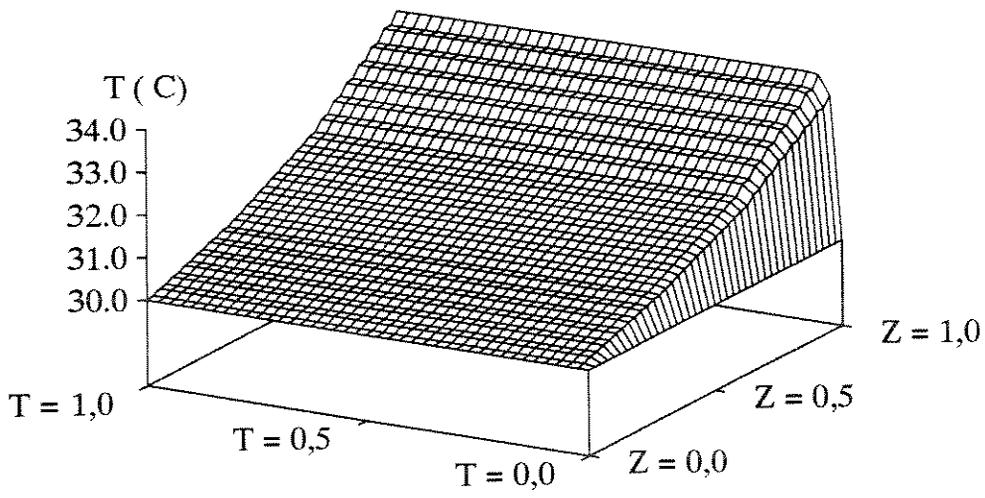


Figura 4.13: Perfil axial da temperatura do fluido reagente (T) obtido através do modelo bidimensional.

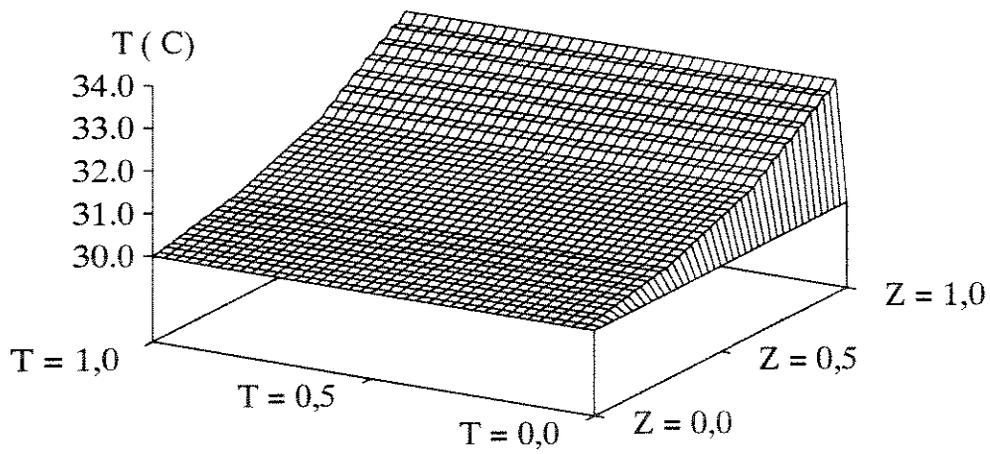


Figura 4.14: Perfil axial da temperatura do fluido reagente (T) obtido através do modelo unidimensional.

muito curto, em relação ao modelo bidimensional, os estudos de **Estimativas de Estado e Controle de Processo** serão realizados considerando este modelo mais simples.

4.5 Considerações Finais

Neste capítulo, foi estudado o comportamento dinâmico de um **RHETA**. O sistema foi representado por um modelo matemático bidimensional rigoroso, no qual foram incorporados termos de dispersão axial e radial, e cujos parâmetros físicos foram considerados dependentes do valor da temperatura local. O sistema de **EDP** foi discretizado através do método das diferenças finitas e o sistema de equações algébricas não lineares resultante foi resolvido por um algoritmo baseado no método híbrido de Powell.

O estudo dinâmico mostrou um comportamento simples, sem a presença de resposta inversa. Verificou-se que o perfil de temperatura é radialmente plano, característico de reatores de pequeno diâmetro. Embora a taxa da reação seja fracamente exotérmica, a energia liberada não foi removida de maneira rápida para o fluido refrigerante, devido ao baixo coeficiente de troca térmica, resultante da baixa condutividade térmica do nylon. Em virtude disto e pelo fato da reação se processar exclusivamente na superfície do tubo, o sistema apresentou uma pequena elevação radial da temperatura na direção da parede.

Foi verificado que a reação química foi dependente de processos de transferência de massa, principalmente nas regiões finais do reator de menor concentração do reagente. A perturbação em C_0 não afetou a dinâmica do sistema, uma vez que a reação é fracamente exotérmica.

Devido às características deste sistema, as variáveis C_0 e V_0 não são próprias para manipulação bem como a variável T_W , pois o processo de transferência de calor é muito limitado. Embora o sistema tenha apresentado alta sensibilidade á variável T_0 , sua

manipulação não é uma tarefa fácil, além do que poderia aumentar a complexidade do projeto total.

A introdução de um sistema de aquecimento interno por meio de resistência elétrica disposta no centro do tubo tornou o sistema mais flexível permitindo-se alterar o perfil de temperatura, além de se obter uma nova variável manipulável para uso em controle com a característica de ser uma tarefa mais simples do que a manipulação da temperatura.

Embora o modelo simplificado não tenha fornecido resultados quantitativamente iguais ao modelo rigoroso, seu comportamento dinâmico pode ser considerado qualitativamente igual, tendo sido adequado para propósitos de estudos de controle de processo.

Capítulo 5

Estimativas de Estado e Filtragem de Sinais

5.1 Introdução

A necessidade de um conhecimento mais profundo do comportamento de reatores tem exigido o uso de novas técnicas de estimativas. Estas técnicas tem sido amplamente utilizada na engenharia química para estimativas de parâmetros e detecção de falhas, mas a falta de sensores apropriados para medições em tempo real, e que permitam medidas acuradas *on line* do sistema tem retardado sua aplicação para reatores bioquímicos.

O controle e obtenção de dados e variáveis chaves de vários processos biotecnológicos são severamente impedidos pela falta de sensores para medidas *on line* de concentração de biomassa, reagentes e produtos. Além disso, a dificuldade de se modelar satisfatoriamente estes processos, de natureza não linear e não estacionária, é um outro grande problema. Nos últimos anos, vários trabalhos tem surgido, relacionados ao estudo de métodos de re-

construção de variáveis de estado ou de estimativas de parâmetros de bioprocessos, a partir de medidas disponíveis do processo (Stephanopoulos & San, 1984; Harmon *et al.*, 1989; Thiebault *et al.*, 1990).

Em particular, é possível estimar variáveis desejadas a partir de medidas relacionadas somente de forma indireta a elas. Além disso, para evitar explicitamente a modelagem de alguns parâmetros importantes, estes podem ser tratados como estados do sistema. Stephanopoulos e San (1984), seguindo esta metodologia, implementaram um algoritmo baseado na técnica de **Filtro Kalman Estendido**, e estimaram satisfatoriamente as taxas específicas e as variáveis de estado de um processo fermentativo, através de medidas de gases de escape.

O propósito deste capítulo é apresentar uma técnica recursiva de predição de estados de um reator bioquímico, permitindo sua modelagem dinâmica, com grande aplicabilidade para propósitos de controle de processos. É desenvolvido um modelo simplificado, linearizado e de baixa dimensionalidade, a partir do modelo rigoroso proposto anteriormente. Um **Filtro Kalman Estendido** é utilizado como técnica de estimativas dos estados, a partir de medidas disponíveis de temperatura e/ou concentração. O algoritmo desenvolvido é bastante flexível de forma a permitir uma escolha adequada e possível do número de observações. Deve ser ressaltado que o **RHETA** considerado neste trabalho é um sistema distribuído, o que o torna um problema mais complexo, e que não é comum, na literatura disponível, procedimentos de estimativas de estados para estes casos, especialmente quando se trata de reatores bioquímicos.

5.2 Importância de estimativas *On line* de Bioreatores

Atualmente, vários tipos de processos biotecnológicos tem sido conduzidos em equipamentos sofisticados, empregando vários tipos de instrumentação de análise das variáveis do processo como temperatura, pH, gases dissolvidos (O_2 , CO_2), etc., além da análise de gases de escape. Além disso, estes equipamentos estão sendo interconectados com vários tipos de computadores, numa taxa crescente, principalmente para aquisição e arquivamento de dados do processo. Uma grande quantidade de informações pode ser obtida através destes dados, na forma de variáveis de estado e parâmetros do processo, requerendo o emprego de técnicas adequadas. Estas variáveis e parâmetros podem inclusive serem estimadas de forma *on line* em sistemas que já empregam computadores dedicados.

Importantes informações tais como nível celular, taxas específicas de crescimento, consumo de substrato e formação de produto, rendimentos, concentrações de substrato e produtos, desativação enzimática, constantes de equações de taxas, entre outras, podem ser obtidas sem o uso de modelos específicos e numa ampla faixa de condições operacionais.

As estimativas *on line* dos parâmetros citados acima facilitam grandemente o estudo do processo em questão. Além de se obter um conjunto de parâmetros que podem descrever de forma mais completa o processo bioquímico, as informações contínuas eliminam as incertezas a respeito de eventos que possam ocorrer entre duas amostras consecutivas. Por último, a filtragem das medidas, que também faz parte do processo de estimativas, elimina os ruídos aleatórios fornecendo estimativas mais realísticas acerca do processo. Quando filtros adequados são usados é possível considerar nas estimativas fenômenos de natureza interna, como desativação catalítica (Maciel Filho, 1989).

O uso de estimativas *on line* é também de extrema importância para propósitos

de controle. A utilização desta técnica, aliada à incorporação de computadores dedicados, pode permitir a aplicação de estratégias de controle mais sofisticadas, tal como controladores adaptativos do tipo *sel tuning*. Assim, torna-se possível o controle e manutenção de condições ótimas do processo, tal como o estabelecimento de um perfil ótimo de temperatura ou pH num processo fermentativo ou multienzimático. Além disso, quando o aumento de produtividade ou operação de grandes volumes se faz necessário, a operação em fluxo contínuo se torna mais apropriada. As aplicações em modo contínuo estão sujeitas a uma grande variedade de perturbações e instabilidades do processo, requerendo um efetivo controle do processo para uma operação mais satisfatória.

5.3 Modelo Matemático

No capítulo 3, um modelo matemático rigoroso foi desenvolvido para o reator proposto. Entretanto, para propósitos de estimativas *on line*, este modelo não é adequado, pois não permite que os cálculos sejam realizados em tempo real. Há, portanto, a necessidade de uma redução na complexidade deste modelo para uma forma mais simplificada. É necessário, entretanto, que o modelo reduzido não perca as características naturais do modelo original, ou seja, que o comportamento qualitativo do modelo reduzido siga, com o máximo de fidelidade possível, o comportamento do modelo original a despeito de sua simplicidade.

Baseando-se nestes argumentos, um **modelo unidimensional** simplificado é inicialmente desenvolvido, a partir do modelo simplificado proposto no capítulo 4 e dado pelas equações 4.3 e 4.4, sendo representado pelo seguinte sistema de **EDP**:

$$\frac{\partial T}{\partial t} + \bar{v} \frac{\partial T}{\partial z} = \frac{U A_L}{\rho C_p V} \Delta T + \frac{\Delta H A_L}{\rho C_p V} R_A + \frac{F_{WK} R_W}{\rho C_p V} C E^2 \quad (5.1)$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} + \bar{v} \frac{\partial C}{\partial z} = \frac{A_L}{V} R_A \quad (5.2)$$

noindent onde a taxa da reação R_A é dada pela equação de **Michaellis-Menten** (equação 3.5). As seguintes condições iniciais e de contorno são aplicadas:

$$1. \quad t = 0, \quad \forall z \quad \left\{ \begin{array}{l} T = T_0 \\ C = 0 \end{array} \right.$$

$$2. \quad z = 0 \quad \left\{ \begin{array}{l} T = T_0 \\ C = C_0 \end{array} \right.$$

$$3. \quad z = L \quad \left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial T}{\partial z} = 0 \\ \frac{\partial C}{\partial z} = 0 \end{array} \right.$$

O modelo dinâmico não linear resultante (equações 5.1 e 5.2) é, em seguida, linearizado em torno de um estado de referência, através de uma expansão em série de Taylor. Um sistema de **equações diferenciais parciais lineares**, em termos de **variáveis desvio**, ou seja, a diferença entre o valor da variável e seu valor num dado estado referência, é então obtido:

$$\frac{\partial \bar{T}}{\partial t} = -\bar{v} \frac{\partial \bar{T}}{\partial Z} - \frac{\Delta H A_L}{\rho C_P V} [R_1^* \bar{T} + R_2^* \bar{C}] + \frac{2 F_{WK} R_W C E_s}{\rho C_P V} \bar{C} \bar{E} + \frac{U A_L}{\rho C_P V} \bar{T} \quad (5.3)$$

$$\frac{\partial \bar{C}'}{\partial t} = -\bar{v} \frac{\partial \bar{C}'}{\partial Z} - \frac{A_L}{V} [R_1^* \bar{T} + R_2^* \bar{C}'] \quad (5.4)$$

onde R_1^* e R_2^* são dados por:

$$\left\{ \begin{array}{l} R_1^* = \frac{\partial R_A}{\partial T} \Big|_{C=C_S} \\ R_2^* = \frac{\partial R_A}{\partial C'} \Big|_{T=T_S} \end{array} \right.$$

A necessidade de uma ampla simplificação do modelo permite fazer uma modificação no sistema de equações diferenciais de um sistema de parâmetros distribuídos para um sistema agregado, através de uma discretização espacial das equações 5.3 e 5.4. O sistema é discretizado espacialmente pelo método de **diferenças finitas**, resultando no seguinte conjunto de **equações diferenciais ordinárias**, com i variando de 1 a n , onde n é o número de secções longitudinais do reator:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\bar{T}_1}{dt} = a_2 \bar{T}_1 + a_3 \bar{T}_2 + a_4 \bar{C}'_1 + b_1 u_1 + b_2 u_2 \\ \frac{d\bar{T}_i}{dt} = a_1 \bar{T}_{i-1} + a_2 \bar{T}_i + a_3 \bar{T}_{i+1} + a_4 \bar{C}'_i + b_1 u_1 \\ \frac{d\bar{T}_n}{dt} = a_1 \bar{T}_{n-1} + (a_2 + a_3) \bar{T}_n + a_4 \bar{C}'_n + b_1 u_1 \end{array} \right. \quad (5.5)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\bar{C}_1}{dt} = a_5\bar{C}_1 + a_3\bar{C}_2 + a_6\bar{T}_1 + b_2u_3 \\ \frac{d\bar{C}_i}{dt} = a_1\bar{C}_{i-1} + a_5\bar{C}_i + a_3\bar{C}_{i+1} + a_6\bar{T}_i \\ \frac{d\bar{C}_n}{dt} = a_1\bar{C}_{n-1} + (a_5 + a_3)\bar{C}_n + a_6\bar{T}_n \end{array} \right. \quad (5.6)$$

Nas equações 5.5 e 5.6, os valores de a_j e b_j são dados pelas seguintes relações:

$$\left\{ \begin{array}{ll} a_1 = \frac{\bar{v}}{2dz} & a_2 = -\frac{A_L}{\rho C_P V} [\Delta H R_1^* + U] \\ a_3 = -\frac{\bar{v}}{2dz} & a_4 = \frac{\Delta H A_L}{\rho C_P V} R_2^* \\ a_5 = -\frac{A_L}{V} R_2^* & a_6 = -\frac{A_L}{V} R_1^* \\ b_1 = \frac{2 F_{WK} R_W C E_s}{\rho C_P V} & b_2 = \frac{1}{2dV} \end{array} \right.$$

O modelo reduzido final pode agora ser expresso na forma geral do modelo linear dado a seguir:

$$\dot{\mathbf{x}} = A(t)\mathbf{x} + B(t)\mathbf{u} \quad (5.7)$$

Sendo um modelo linear de 1^a ordem, as técnicas lineares de análise, já bem fundamentadas, podem ser aplicadas (veja detalhes no apêndice ??).

5.4 O Problema Geral de Estimativas

O problema de estimativas de estado pode ser geralmente estabelecido como se segue: se um estado \mathbf{x} de um sistema dinâmico satisfaz a seguinte equação linear (com A , B e H sendo matrizes):

$$\dot{\mathbf{x}} = A(t)\mathbf{x}(t) + B(t)\mathbf{u}(t) + \mathbf{w}(t) \quad (5.8)$$

a qual é forçada por uma variável de entrada \mathbf{u} não aleatória e por uma perturbação randômica \mathbf{w} , é possível desenvolver um algoritmo para determinação do estado \mathbf{x} no tempo t a partir de observações de uma variável de saída \mathbf{y} do sistema, corrompida com ruídos randômicos $\nu_y(t)$ e relacionada ao estado \mathbf{x} por:

$$\mathbf{y} = H\mathbf{x}(t) + \nu_y(t) \quad (5.9)$$

Devido aos ruídos $\nu_y(t)$ nas medidas, o valor de \mathbf{x} nunca poderá ser determinado corretamente e, portanto, o valor encontrado é apenas uma estimativa $\hat{\mathbf{x}}$. Conseqüentemente, na presença de ruídos randômicos \mathbf{w} e $\nu_y(t)$, o problema de estimativas deve ser visto como uma forma de se encontrar um valor estimado de x de tal forma que a incerteza, ou variância, do erro estimado seja minimizada. O processo de reconstrução de $\hat{\mathbf{x}}$ é denominado de **Filtragem de sinais**, porque ele é essencialmente uma forma de eliminar os ruídos dos sinais medidos.

5.4.1 O Filtro Kalman Estendido

O **Filtro Kalman Estendido (FKE)** é uma extensão das **EDO** não lineares do método de Kalman (Kalman, 1960; Kalman & Bucy, 1962) para minimização da variância dos estados estimados de um modelo linear. O método do **FKE** procura, de forma ótima, estimar os estados de um processo supondo que um dado modelo descreve o sistema, e que o valor médio e as covariâncias dos erros medidos, entradas e saídas, sejam conhecidos.

Seja um modelo não linear de um sistema dado por:

$$\begin{cases} \mathbf{x}(k+1) = F[\mathbf{x}(k), \mathbf{u}(k), \mathbf{w}(k), k] \\ \mathbf{y}(k+1) = g[\mathbf{x}(k), \mathbf{u}(k), k] \end{cases} \quad (5.10)$$

onde:

- $\mathbf{x}(k)$: vetor dos estados do processo;
- $\mathbf{u}(k)$: vetor das variáveis manipuláveis do processo;
- $\mathbf{y}(k)$: vetor da observações;
- $\mathbf{w}(k)$: vetor dos ruídos sobre o processo;
- k : tempo

As incertezas no modelo do processo podem ser incorporadas através dos ruídos $\mathbf{w}(k)$.

Assume-se que os ruídos nas medidas sejam aditivos, ou seja:

$$\mathbf{y}_m = \mathbf{y}(k + 1) + \nu_y(k + 1) \quad (5.11)$$

É assumido também que as variáveis de entrada são medidas com um certo ruído, ou seja:

$$\mathbf{u}_m = \mathbf{u}(k) + \nu_u(k) \quad (5.12)$$

Finalmente, assume-se que ν_y e ν_u são ruídos brancos, discretos, com média zero e que seguem uma distribuição de Gauss.

Através das equações 5.10, a melhor predição possível dos estados no tempo $k + 1$, sem o uso das medidas no instante $k + 1$ é obtida como se segue:

$$\begin{cases} \hat{\mathbf{x}}(k + 1) = F[\hat{\mathbf{x}}(k), \hat{\mathbf{u}}(k), 0, k] \\ \hat{\mathbf{y}}(k + 1) = g[\hat{\mathbf{x}}(k), \hat{\mathbf{u}}(k), k] \end{cases} \quad (5.13)$$

Neste caso, $\hat{\mathbf{x}}$ significa o valor estimado de \mathbf{x} , $\check{\mathbf{x}}$ a predição de \mathbf{x} e $\check{\mathbf{x}}(k + 1/k)$ a predição de \mathbf{x} no instante $k + 1$, baseado na informação disponível no instante k .

A estimativa de $\hat{\mathbf{u}}(k/k)$ segue da equação 5.12, atribuindo zero para o valor médio de ν_u , ou seja:

$$\hat{\mathbf{u}}(k/k) = \mathbf{u}_m(k) \quad (5.14)$$

Substituindo a equação 5.14 nas equações 5.13, obtêm-se:

$$\begin{cases} \hat{\mathbf{x}}(k+1/k) = F[\hat{\mathbf{x}}(k/k), \mathbf{u}_m(k), 0, k] \\ \hat{\mathbf{y}}(k+1/k) = g[\hat{\mathbf{x}}(k/k), \mathbf{u}_m(k), k] \end{cases} \quad (5.15)$$

Uma linearização das equações 5.10, através de uma expansão em série de Taylor, é em seguida efetuada para obter as seguintes equações:

$$\begin{aligned} F[\mathbf{x}(k), \mathbf{u}(k), \mathbf{w}(k), k] = \\ F[\hat{\mathbf{x}}(k/k), \mathbf{u}_m(k), 0, k] + \Phi(k) [\mathbf{x}(k) - \hat{\mathbf{x}}(k/k)] \\ + \Psi(k) [\mathbf{u}(k) - \mathbf{u}_m(k)] + \Gamma(k) \mathbf{w}(k) + \dots \end{aligned} \quad (5.16)$$

onde:

$$\begin{cases} \Phi(k) = \left. \frac{\partial F}{\partial \mathbf{x}} \right|_{\mathbf{x}(k)=\hat{\mathbf{x}}(k/k)} \\ \Psi(k) = \left. \frac{\partial F}{\partial \mathbf{u}} \right|_{\mathbf{u}(k)=\mathbf{u}_m(k)} \\ \Gamma(k) = \left. \frac{\partial F}{\partial \mathbf{w}} \right|_{\mathbf{w}(k)=0} \end{cases} \quad (5.17)$$

Ignorando termos de alta ordem na equação 5.16 obtêm-se:

$$\begin{aligned}
 F[\mathbf{x}(k), \mathbf{u}(k), \mathbf{w}(k), k] - [\Phi(k)\mathbf{x}(k) + \Psi(k)\mathbf{u}(k) + \Gamma(k)\mathbf{w}(k)] = \\
 F[\hat{\mathbf{x}}(k/k), \mathbf{u}_m(k), 0, k] - [\Phi(k)\hat{\mathbf{x}}(k/k) + \Psi(k)\mathbf{u}_m(k)]
 \end{aligned} \tag{5.18}$$

De maneira similar, obtêm-se para g na equação 5.10:

$$\begin{aligned}
 g[\mathbf{x}(k), \mathbf{u}(k), k] - [H\mathbf{x}(k) + \Omega\mathbf{u}(k)] = \\
 g[\hat{\mathbf{x}}(k/k), \mathbf{u}_m(k), k] - [H\hat{\mathbf{x}}(k/k) + \Omega\mathbf{u}_m(k)]
 \end{aligned} \tag{5.19}$$

onde:

$$\left\{ \begin{array}{l} H = \frac{\partial g}{\partial \mathbf{x}} \Big|_{\mathbf{x}(k)=\hat{\mathbf{x}}(k/k)} \\ \Omega = \frac{\partial g}{\partial \mathbf{u}} \Big|_{\mathbf{u}(k)=\mathbf{u}_m(k)} \end{array} \right. \tag{5.20}$$

Combinando entre si as equações 5.15 a 5.20, obtêm-se:

$$\left\{ \begin{array}{l} \check{\mathbf{x}}(k+1/k) = \Phi(k)\hat{\mathbf{x}}(k/k) + \Psi(k)\mathbf{u}_m(k) \\ \check{\mathbf{y}}(k+1/k) = H\hat{\mathbf{x}}(k/k) + \Omega\mathbf{u}_m(k) \end{array} \right. \tag{5.21}$$

No instante $k+1$, uma nova medida y_m se torna disponível e a diferença entre este valor com o valor predito pela equação 5.21 é denominado de **inovação**, ou seja:

$$\tilde{e}_y(k+1/k) = y_m(k+1) - \hat{y}(k+1/k) \quad (5.22)$$

A próxima estimativa dos estados é então baseada na predição anterior, corrigida pelo cálculo da inovação:

$$\hat{\mathbf{x}}(k+1/k+1) = \hat{\mathbf{x}}(k+1/k) + G(k+1)\tilde{e}_y(k+1/k) \quad (5.23)$$

O problema agora é a determinação do valor G , o qual é feito baseado no princípio dos mínimos quadrados. Portanto, deve-se efetuar em seguida uma análise dos erros estimados e das variâncias destes erros.

Variância dos Erros Estimados

O erro na estimativas dos estados no tempo $k+1$ é dados por:

$$\hat{\mathbf{e}}(k+1/k+1) = \mathbf{x}(k+1) - \hat{\mathbf{x}}(k+1/k+1) \quad (5.24)$$

Substituindo este erro na equação 5.23, obtém-se:

$$\hat{\mathbf{e}}(k+1/k+1) = \hat{\mathbf{e}}(k+1/k) - G(k+1)\check{e}_y(k+1/k) \quad (5.25)$$

Através das equações 5.10, 5.12 e 5.18 obtêm-se:

$$\check{e}(k+1/k) = \Phi \hat{e} - \Psi \nu_u + \Gamma \mathbf{w} \quad (5.26)$$

onde:

$$\hat{e} = \mathbf{x}(k) - \hat{\mathbf{x}}(k/k) \quad (5.27)$$

Da mesma forma, obtêm-se para \check{e}_y , através das equações 5.10, 5.12 e 5.18:

$$\check{e}_y(k+1/k) = H \hat{e} - \Omega \nu_u + \nu_y(k+1) \quad (5.28)$$

Substituindo-se as equações 5.26 e 5.28 na equação 5.25, obtêm-se:

$$\hat{e}^* = [\Phi - G^* H] \hat{e} - [\Psi - G^* \Omega] \nu_u + \Gamma \mathbf{w} G^* \nu_y^* \quad (5.29)$$

onde o asterisco substitui os índices $k+1$.

A variância dos erros estimados pode então ser expressa pela seguinte equação:

$$\begin{aligned} P^* &= (\Phi - G^* H) P (\Phi - G^* H)^T + \Gamma Q \Gamma^T \\ &\quad + (\Psi - G^* \Omega) N (\Psi - G^* \Omega)^T + G^* R^* G^{*T} \end{aligned} \quad (5.30)$$

onde:

$$\left\{ \begin{array}{l} P(k) = E[\mathbf{e} \mathbf{e}^T] \\ Q(k) = E[\mathbf{w} \mathbf{w}^T] \\ N(k) = E[\nu_u \nu_u^T] \\ R(k+1) = R^* = E[\nu_y^* \nu_y^{*T}] \end{array} \right. \quad (5.31)$$

5.4.2 Minimização das Variâncias dos Erros Estimados

O passo seguinte é a minimização da soma ponderada das variâncias dos erros estimados, ou seja:

$$\text{Min } J^* = \sum_{j=1}^n a_{jj}^* P_{jj}^* \quad (5.32)$$

onde a_{jj} são os pesos.

A condição necessária para a determinação do ótimo é dada por:

$$\frac{\partial J^*}{\partial G^*} = -2A \left[(\Phi - G^* H) P H^T - (\Psi - G^* \Omega) N \Omega^T + G^* R^* \right] = 0 \quad (5.33)$$

Uma expressão para o cálculo do **Ganho do Filtro Kalman** G^* é então obtida:

$$G^* = (\Phi P H^T + \Psi N \Omega^T) (H P H^T + \Omega N \Omega^T + R^*)^{-1} \quad (5.34)$$

onde assume-se que o segundo membro do lado direito da equação 5.34 possa ser invertido.

Finalmente, usando-se a equação 5.34, obtêm-se uma relação simplificada para P^* (a matriz de covariança dos erros estimados no tempo $k + 1$):

$$P^* = (\Phi P \Phi^T + \Psi N \Psi + \Gamma Q \Gamma) - G^* (H P \Phi^T + \Omega N \Psi^T) \quad (5.35)$$

Sumarizando, a utilização do filtro é dada pela seguinte sequência:

1. Todas as predições são feitas com as equações 5.15:

$$\begin{cases} \hat{\mathbf{x}}(k+1/k) = F[\hat{\mathbf{x}}(k/k), \mathbf{u}_m(k), 0, k] \\ \hat{\mathbf{y}}(k+1/k) = g[\hat{\mathbf{x}}(k/k), \mathbf{u}_m(k), k] \end{cases}$$

2. Em seguida, é feito o cálculo das variâncias dos erros das predições:

$$\begin{cases} \tilde{P}(k+1/k) = (\Phi P \Phi^T + \Psi N \Psi + \Gamma Q \Gamma) \\ \tilde{P}_y(k+1/k) = (H P H^T + \Omega N \Omega^T + R^*) \end{cases} \quad (5.36)$$

3. Segue-se então, o cálculo de G^* :

$$G^* = (\Phi P H^T + \Psi N \Omega^T) [\check{P}_y(k + 1/k)]^{-1} \quad (5.37)$$

4. As novas estimativas são feitas utilizando-se do valor do ganho G^* atualizado pela equação 5.23:

$$\hat{\mathbf{x}}(k + 1/k + 1) = \check{\mathbf{x}}(k + 1/k) + G(k + 1) [\mathbf{y}_m(k + 1) - \check{\mathbf{y}}(k + 1/k)]$$

5. Finalmente, a atualização das covariâncias do processo são efetuadas:

$$P(k + 1/k + 1) = \check{P}(k + 1/k) - G(k + 1) [\Phi P H^T + \Psi N \Omega^T] \quad (5.38)$$

A equação 5.38 indica que as novas covariâncias são menores que as preditas anteriormente. A estrutura geral do **Filtro Kalman** é mostrada na figura 5.1.

É óbvio que o processo fornece os valores de $\mathbf{u}_m(k)$ e $\mathbf{y}_m(k + 1)$. Em relação aos valores das matrizes de covariância Q , N e R , estes são selecionados no início do processo e mantidos constantes, muito embora o filtro seja capaz de trabalhar com valores variáveis. O algoritmo deve ser inicializado com uma estimativa inicial $\mathbf{x}(0)$ dos estados.

A parte inferior da figura 5.1 é executada somente um número limitado de vezes e o processamento das medidas é feito somente pela parte superior do esquema, baseado no último valor de G .

Em aplicações reais frequentemente não se conhece bem o processo e, consequentemente, não se sabe ao certo se o modelo do processo é correto. Esta incerteza deve ser considerada através de um valor aumentado da matriz de covariância Q que caracteriza os ruídos sobre o processo.

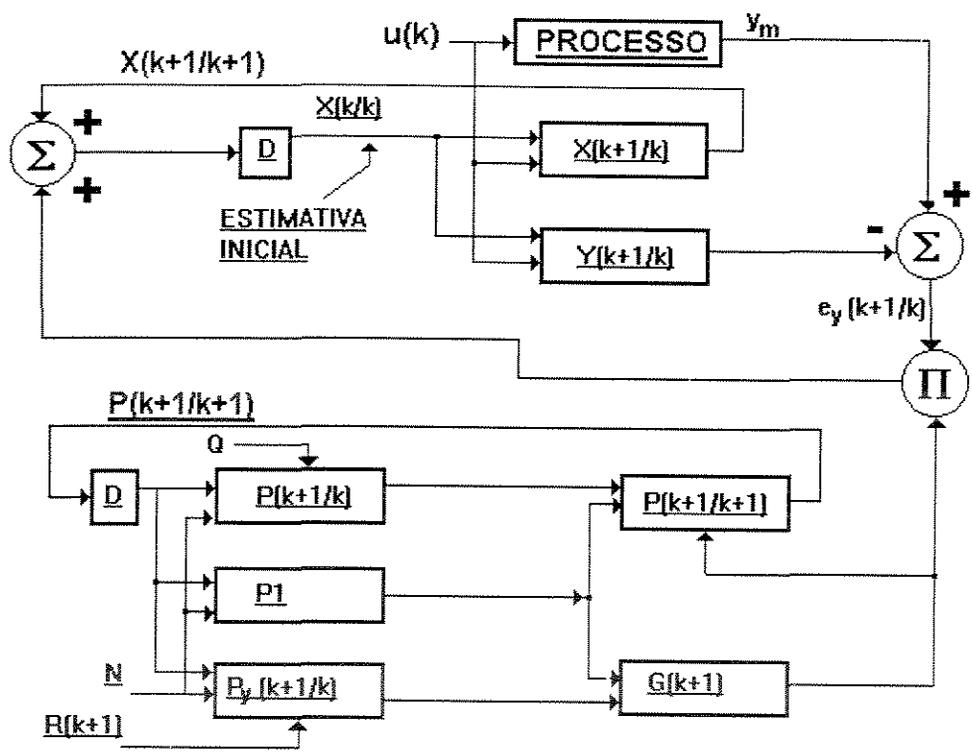


Figura 5.1: Diagrama esquemático do Filtro Kalman.

A performance correta do filtro pode ser verificada através do valor da **inovação** (equação 5.22). Pode ser mostrado que a inovação deve ter o caráter de ruídos brancos, isto é:

$$E[\check{e}_y(k+1/k) \check{e}_y(k/k-1)] = 0 \quad (5.39)$$

para um valor ótimo de G .

5.5 Performance do Filtro Kalman

Uma série de simulações numéricas são, em seguida, realizadas com o propósito de avaliar as características gerais do estimador proposto.

O procedimento de simulação foi conduzido como se segue: Um modelo dinâmico rigoroso, representando o sistema real, foi integrado durante um intervalo de tempo igual ao tempo de amostragem (9,0 segundos) para fornecer os valores de temperatura e/ou concentração, usados como observações nos pontos de medidas escolhidos (equação 5.10). Estes valores foram, subsequentemente, corrompidos aditivamente com um ruído aleatório. À cada intervalo de 1,5 minutos o processo sofreu uma perturbação tipo degrau de $10,0^{\circ}\text{C}$ na temperatura do fluido reagente (perturbações positiva e negativa, subsequentemente).

O objetivo destes estudos numéricos é analisar as propriedades dinâmicas gerais do estimador, comparando os valores reais fornecidos pelo modelo dinâmico rigoroso com os valores estimados, sob diferentes condições operacionais. Além disso, a habilidade do estimador de fornecer valores corretos dos estados, partindo de estimativas iniciais inaccuradas, é também verificada.

Inicialmente, é verificado a importância de se estabelecer um valor apropriado das

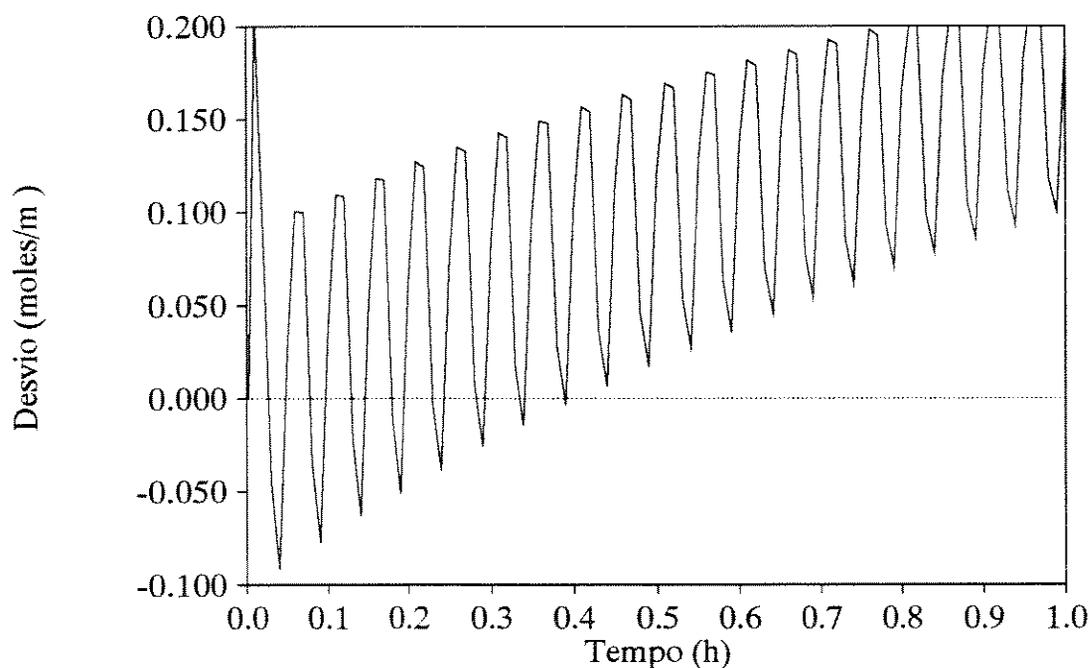


Figura 5.2: Estimativa da concentração do reagente na saída do reator. Efeito de um valor não apropriado para a matriz Q sobre a performance do filtro Kalman.

matrizes de covariância, para uma boa convergência do processo de estimativas. Quando se considera que os valores iniciais dos estados estimados estão longe dos valores verdadeiros, pode-se atribuir um peso maior para a matriz das covariância dos erros do processo P . Além disso, se é considerado que o modelo do filtro, usado para representar o processo, não é bom, atribui-se também um valor alto para a matriz de covariância dos ruídos sobre o processo Q . Entretanto, estes valores devem ser criteriosamente escolhidos para que o processo de convergência seja rápido e não aconteça o problema de oscilação, como mostrado na figura 5.2. Considerando o mesmo caso, mas escolhendo um valor apropriado para a matriz Q , obtêm-se as estimativas dos estado mais rápida e eficiente (figura 5.3). Da mesma forma, a escolha dos valores para a matriz de covariância dos ruídos sobre as medidas do processo R pode levar aos mesmos tipos de problemas como no caso acima.

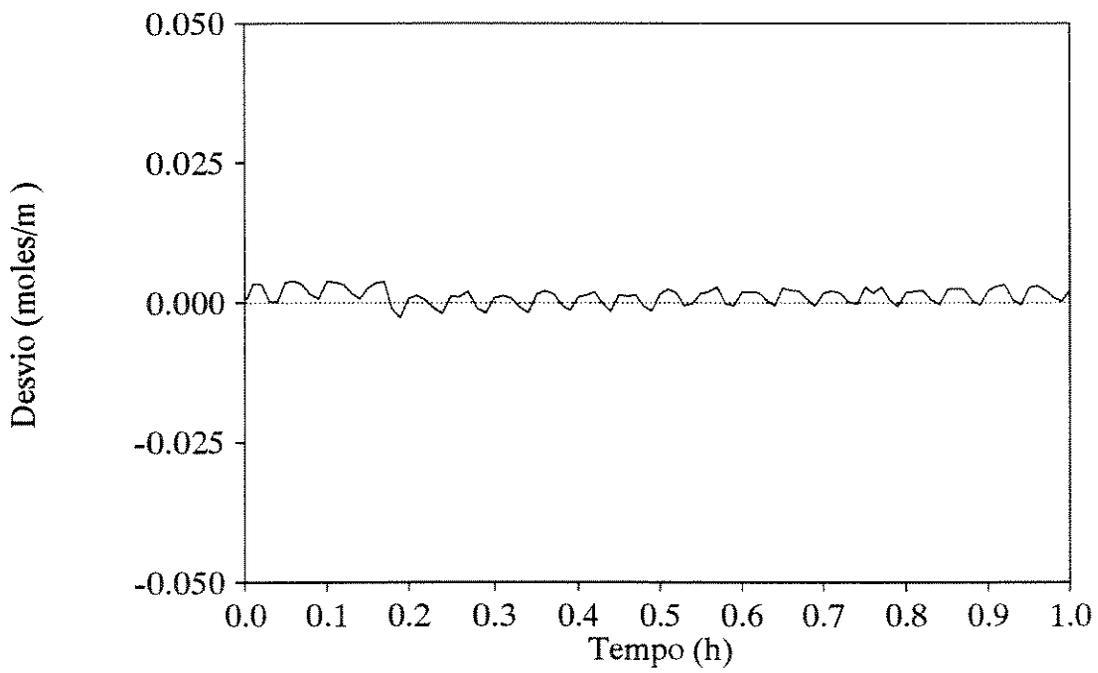


Figura 5.3: Estimativa da concentração do reagente na saída do reator. Performance do filtro Kalman usando um valor apropriado para a matriz Q .

A performance do estimador foi verificada usando valores constantes pre-determinados das observações, em 2 pontos do reator. Estes valores foram de 0,5 e 1,5 para a concentração e de 25,0 e 35,0 para a temperatura. A figura 5.4 mostram os resíduos entre os valores medidos e preditos ($y_m - y_p$) para a concentração e temperatura ao longo do reator. Embora os valores medidos (observações) não sejam resultantes da simulação do modelo proposto para o processo, o qual resultou no modelo do filtro após simplificação, os baixos valores dos resíduos indicam uma boa performance do estimador. Este tipo de análise é importante, pois os resultados mostram uma atuação correta do filtro, o qual estima corretamente o valor de uma variável que não é resultado da simulação do modelo, ou seja, estima um valor que poderia ser obtido de um processo completamente diferente.

Com a finalidade de mostrar a robustez do estimador, os valores pre-determinados para as observações, como dado no caso anterior, tiveram sua sequência invertida ao longo do reator. Novamente é observado a boa performance do Filtro Kalman em estimar corretamente os estados do processo, através dos baixos resíduos indicados na figura 5.5, embora neste caso seja observado o aparecimento de um pequeno *off set*.

Em seguida, as observações são obtidas através da simulação do processo operando sob perturbação do tipo degrau de 10,0% na variável temperatura, em intervalos de 1,5 minutos. São usados, neste caso, dois pontos de medida ao longo do reator, ou seja, no centro e no final. Em cada ponto mede-se a concentração do reagente e sua temperatura. Neste caso, o filtro Kalman é capaz de estimar os estados do reator eficientemente, como pode ser observado na figura 5.6, onde é mostrado os baixos valores dos resíduos entre a variável medida e a predita pelo filtro. Nota-se que mesmo sob constante perturbação e, conseqüentemente, alteração das condições do processo, o estimador conseguiu acompanhar eficientemente este comportamento.

Devido à falta de sensores apropriados para medidas de concentração de forma *on line* e devido à facilidade em se medir temperatura, foi verificado a performance do

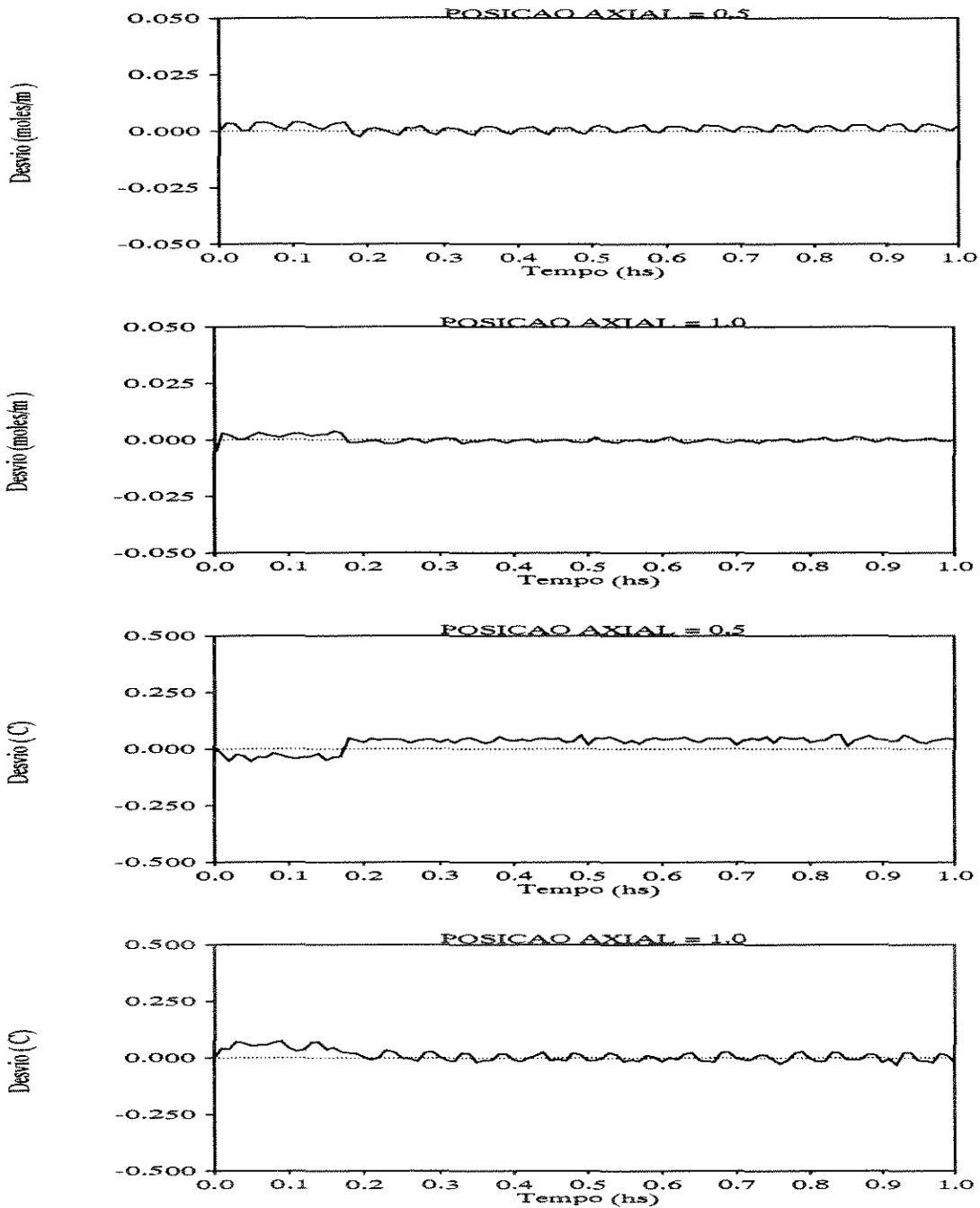


Figura 5.4: Valores desvio ($y_m - \hat{y}$) entre variável medida e predita pelo Filtro Kalman, usando valores constantes para a temperatura do fluido reagente ($30,0$ e $35,0^\circ\text{C}$) e para a concentração ($1,5$ e $1,0 \text{ moles}/\text{m}^3$) no centro e na saída do reator, respectivamente.

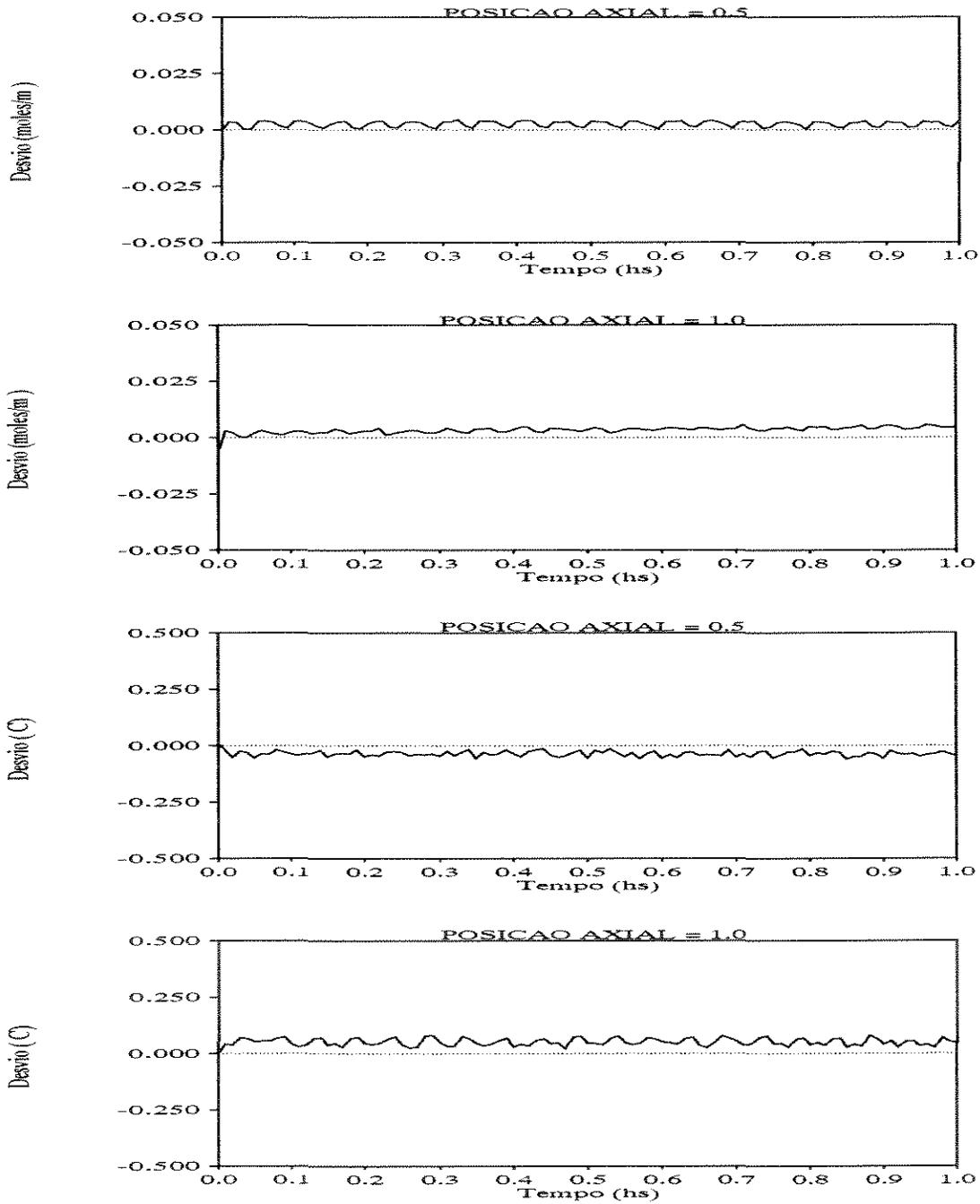


Figura 5.5: Valores desvio ($y_m - \hat{y}$) entre variável medida e predita pelo Filtro Kalman, usando valores constantes para a temperatura do fluido reagente (30.5 e $30.0^\circ C$) e para a concentração (1.0 e $1.5 \text{ moles} \cdot \text{m}^3$) no centro e na saída do reator, respectivamente.

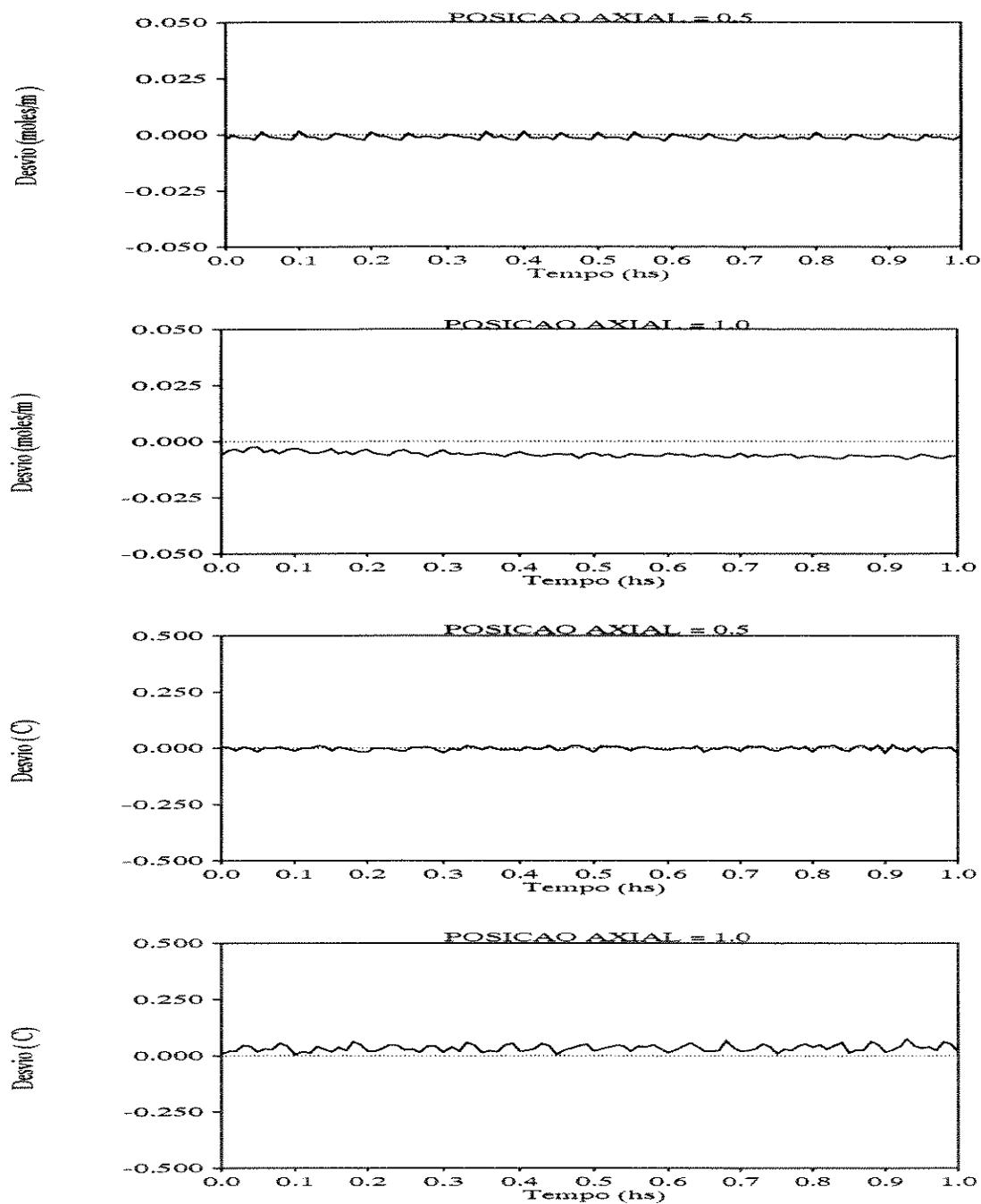


Figura 5.6: Valores desvio ($y_m - \hat{y}$) entre variável medida e predita pelo Filtro Kalman, usando dois pontos de medidas de concentração e temperatura.

Filtro Kalman através do uso de somente a temperatura do fluido reagente como variável observada, em 4 pontos do reator. A figura 5.7 mostra novamente baixos valores dos resíduos para a concentração e temperatura, ao longo do reator, indicando que o estimador atuou eficientemente, mesmo na ausência de medidas de concentração. Evidentemente, a boa estimativa da variável concentração é devido à boa observabilidade do modelo.

Finalmente, foi realizado um estudo para se estimar a temperatura e a concentração ao longo do reator, usando somente um ponto de medida de temperatura na saída do reator. Observa-se, através da figura 5.8, que novamente o Filtro Kalman apresentou uma boa performance, estimando satisfatoriamente as variáveis concentração e temperatura, mesmo usando somente um ponto de medida. Novamente, cabe ressaltar que isto só é possível devido à boa observabilidade do modelo.

5.6 Considerações Finais

Neste capítulo, foi apresentado uma técnica recursiva de estimativas de estados, através da técnica do Filtro Kalman Estendido. O algoritmo desenvolvido foi aplicado a um sistema estocástico de parâmetros distribuídos, representado por um reator tubular enzimático, com o propósito de estimar os estados do reator a partir de medidas disponíveis do processo. As medidas utilizadas foram a concentração do reagente e a temperatura do fluido refrigerante, as quais foram corrompidas com um ruído aleatório.

Foi demonstrado que a avaliação criteriosa dos valores atribuídos às matrizes de covariância é necessária, pois a estabilidade do algoritmo é fortemente dependente destes valores. Muitas vezes, a convergência da predição é conseguida somente às custas de um longo tempo, podendo as vezes acontecer a não convergência, como foi mostrado. A escolha correta dos valores de Q e R torna o processo de predição eficiente e a convergência é rapidamente obtida.

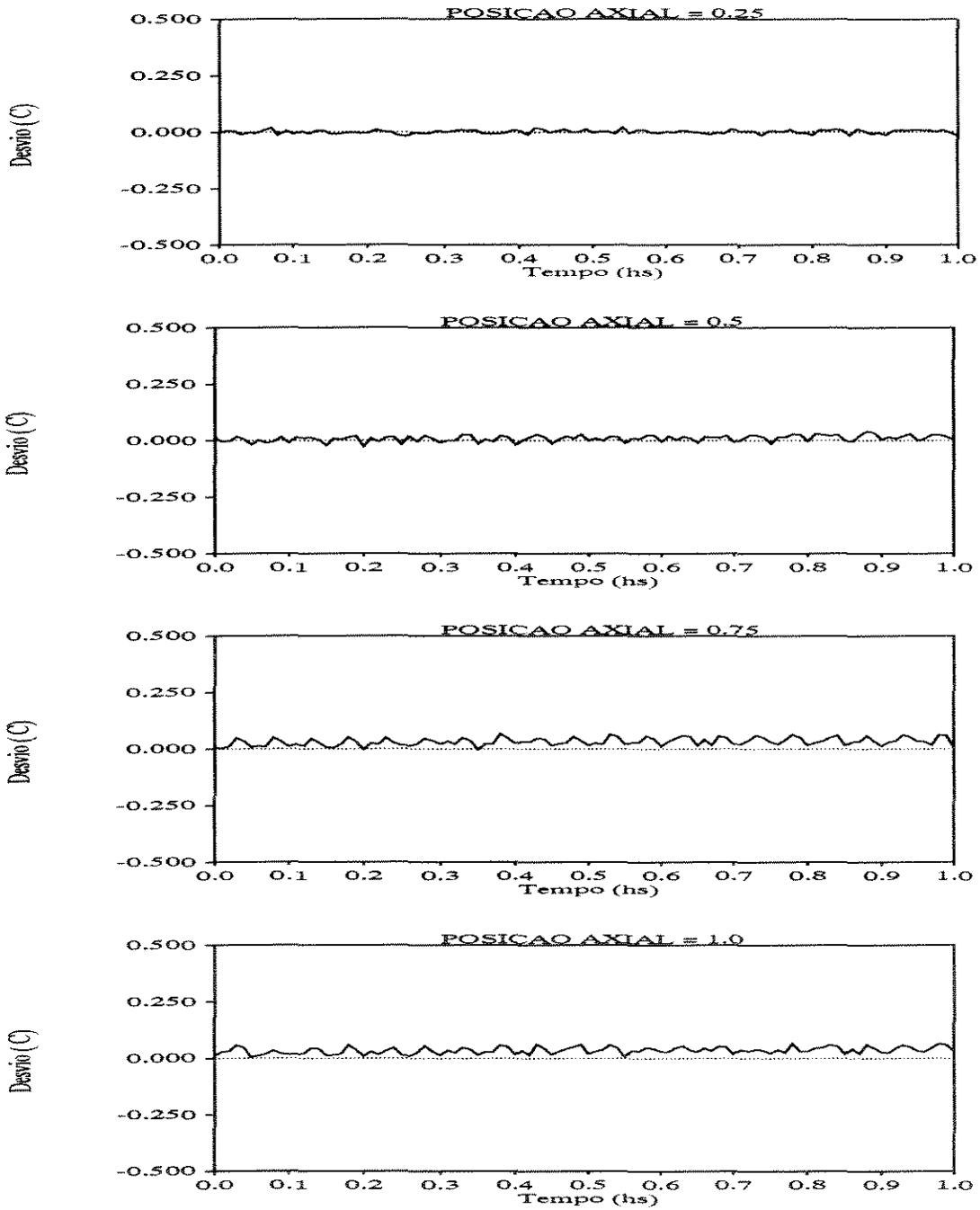


Figura 5.7: Valores desvio ($y_m - \hat{y}$) entre variável medida e predita pelo Filtro Kalman, usando quatro pontos de medidas de temperatura.

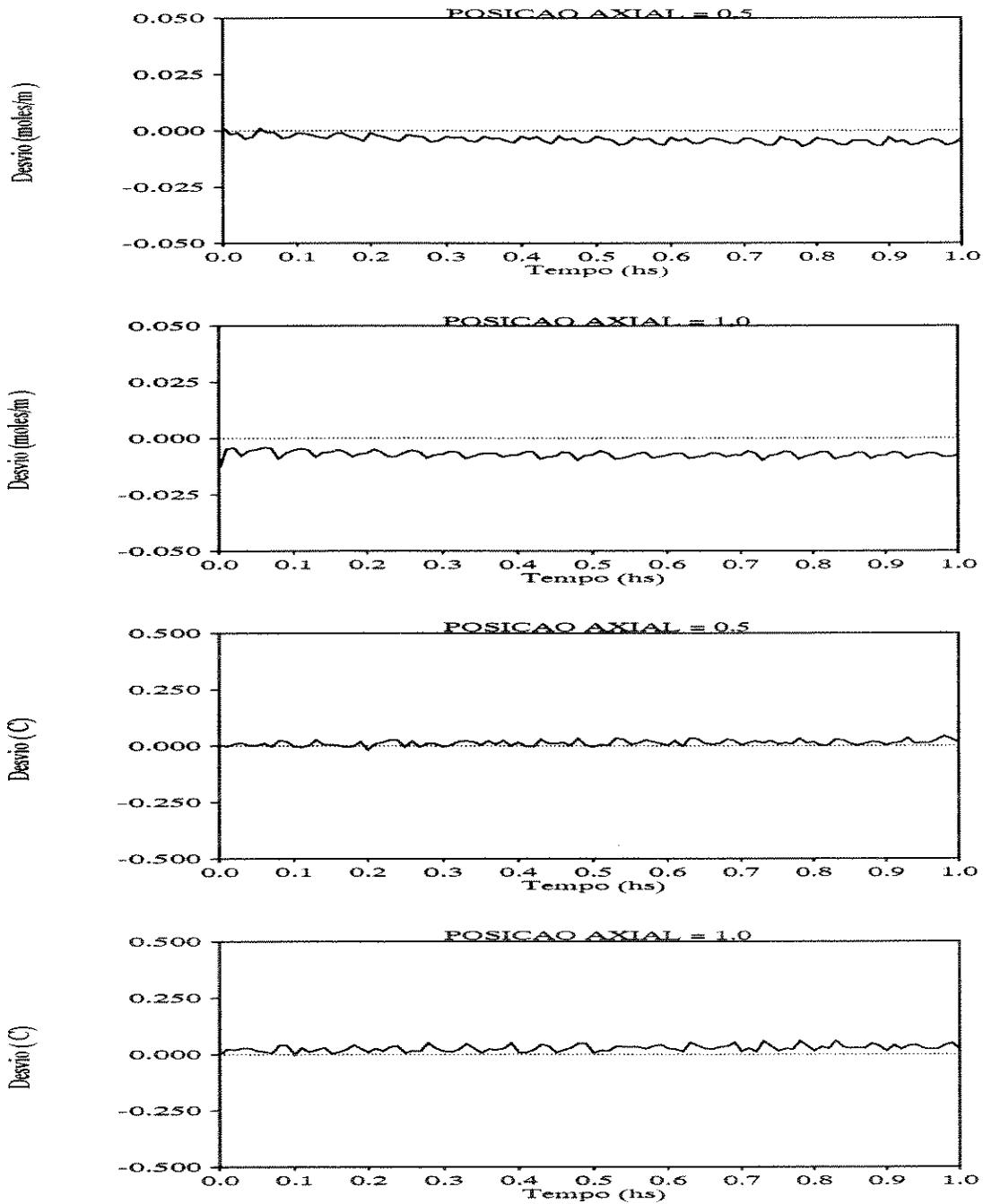


Figura 5.8: Valores desvio ($y_m - \hat{y}$) entre variável medida e predita pelo Filtro Kalman, usando somente um ponto de medida de temperatura na saída do reator.

A importância de se desenvolver um modelo simplificado do processo para uso no algoritmo de estimativas, a partir do modelo rigoroso, deve-se ao fato de que o modelo simplificado produzirá um comportamento qualitativamente igual ao modelo rigoroso, ou seja, o modelo simplificado deverá ser capaz de prever com uma certa aproximação o comportamento dinâmico do processo real. Isto pode permitir que determinados comportamentos, inerentes a um dado processo, possa ser identificado através do processo de estimativas. Embora isto seja necessário na aplicação em sistemas de controle do tipo adaptativo, principalmente naqueles processos que apresentam pontos quentes e resposta inversa, o algoritmo desenvolvido foi capaz de estimar os valores observados, obtidos a partir de uma atribuição de valores pre-determinados e constantes às medidas.

É evidente que quanto maior o número de observações utilizadas no processo de estimativas, maior será a eficiência e rapidez na obtenção das estimativas, na estabilidade e convergência do filtro. Isto se deve ao fato de que a observabilidade do modelo aumenta. No entanto, em sistemas naturalmente observáveis, espera-se que o aumento no número de observações não tenha efeitos significativos no processo de estimativas. Este fato foi verificado quando variou-se o número de medidas utilizadas, onde foi mostrado que usando-se somente um ponto de medida de temperatura na saída do reator, o estimador atuou eficientemente.

Finalmente, o processo de estimativas se mostrou eficiente no sentido de identificar os estados do processo. Este fato é muito importante para a aplicação de que controladores adaptativos, os quais são baseados na simultânea identificação do modelo e o controle propriamente dito, principalmente em processo complexos não lineares e de parâmetros distribuídos. Este é o assunto do próximo capítulo, onde será abordado o desenvolvimento e aplicação de um controlador *self tuning* para o reator tubular proposto.

Capítulo 6

Controle Adaptativo

6.1 Introdução

Controle de processos não lineares e com parâmetros dependentes do tempo inevitavelmente necessitam de frequentes ajustes dos parâmetros do controlador de forma a permitir a operação de um processo numa ampla faixa de condições e em condições desejadas. Tipicamente, o ajuste dos parâmetros do controlador é feito após a instalação do sistema de controle, através de procedimentos de tentativa e erro, consumindo muito tempo para se chegar a uma condição adequada de operação. Além disso, se as condições do processo mudam significativamente, o controlador deve ser novamente ajustado para reconduzir o processo a um determinado estado desejado. Este procedimento é típico de controladores clássicos. Nos últimos anos, tem havido grande interesse em sistemas de controle adaptativo os quais ajustam automaticamente os parâmetros do controlador de forma a compensar as mudanças do processo (Seborg *et alli*, 1986). Além disso, estes sistemas de controle podem incorporar as incertezas do processo, não-linearidades e as variações dos parâmetros. Consequentemente, sistemas de controle adaptativo se tornam de grande potencial para o controle de processos

mais complicados, como por exemplo processos catalíticos em reatores multitubulares de leito fixo os quais representam um sistema de parâmetros distribuídos não-lineares e cuja dinâmica é complexa; processos fermentativos em reatores tanque ou tubulares que além de possuir uma dinâmica complexa, a inadequidade dos modelos e a falta de sensores apropriados para medidas *on line* tornam o problema mais agravante; e reatores enzimáticos de tubo aberto que, apesar de não possuírem dinâmica tão complicada como nos casos acima, são também difíceis de operar devido principalmente à sua grande instabilidade e sensibilidade à temperatura.

Nestes casos, os procedimentos de controle clássico não são capazes de conduzir a operação sob alta performance e controle aceitável e por isso são inadequados. Neste capítulo, um controlador adaptativo do tipo *self tuning* é desenvolvido baseado na técnica de variáveis de estados e usando o método implícito para estimativas dos parâmetros do controlador, os quais são estimados via Filtro Kalman Estendido através de sua inclusão no vetor de estados. A performance do controlador é então testada sob diferentes condições operacionais e usando diferentes variáveis manipuláveis. Além disso, a performance do controlador atuando como servo mecanismo é também verificada.

6.2 Identificação do Problema de Controle

A definição de uma estratégia de controle requer que as características do sistema sejam conhecidas de tal forma que uma ação corretiva apropriada seja tomada para corrigir os efeitos das perturbações sobre o processo.

O problema de se encontrar uma estrutura de controle apropriada está associado com a determinação das variáveis as quais deverão ser medidas, controladas e manipuladas. A interrelação destas variáveis deve ser incorporada no modelo proposto e, portanto, a sua formulação é fundamental.

Um passo inicial muito importante é classificar as variáveis do modelo, que pode ser feito como segue:

I. Variáveis Controladas:

- Concentração do reagente (ou produto) na saída do reator;
- Temperatura do fluido reagente na saída do reator;
- Temperatura do ponto quente.

II. Variáveis Manipuladas:

- Corrente elétrica;
- Vazão do fluido reagente;
- Temperatura do fluido reagente;
- Composição do fluido reagente;
- Vazão do fluido refrigerante;
- Temperatura do fluido refrigerante.

III. Variáveis Medidas:

- Temperatura do fluido reagente em pontos selecionados;
- Concentração do reagente (ou produto) em pontos selecionados;
- Temperatura do refrigerante em pontos selecionados;
- Vazão do reagente.

Cabe, portanto, encontrar um grupo de variáveis compatíveis as quais podem ser usadas convenientemente. Para isto deve se considerar a dinâmica da ação de controle. Por exemplo, a corrente elétrica é mais fácil de se manipular do que a temperatura, a qual tende a

ter um tempo de resposta mais demorado. A dificuldade associada com as medidas é também um problema que deve ser solucionado. Neste caso, é mais fácil (e também mais barato e mais rápido) medir temperatura do que concentração. Usualmente, somente temperaturas locais são monitoradas, sendo função de vários parâmetros relacionados ao projeto e operação assim como sensibilidade às diversas perturbações que podem ocorrer sobre o processo.

A dificuldade em se obter informação de uma dada variável pode ser contornada pelo uso da metodologia de controle por variáveis de estados, a qual provê meios de se determinar estas variáveis indiretamente, através da equação de observações, parte inerente da modelagem para controle.

Devido às fortes não linearidades e natureza distribuída exibidas por reatores tubulares catalíticos, é difícil desenvolver um modelo numa forma reduzida apropriada para controle *on line*. Isto sugere que o uso de controladores adaptativos sejam mais apropriados. A grande vantagem deste método é que o ajuste *on line* dos parâmetros do controlador contorna os problemas associados com a inadequada natureza preditiva do modelo desenvolvido e melhora a robustez do controlador.

A formulação geral do problema de controle adaptativo, no contexto de controle ótimo, leva à algumas considerações interessantes. Uma destas é a idéia de **controle dual**, onde se considera que as entradas do sistema possuem uma tarefa dupla: **aprendizagem e regulação**. Em relação à **aprendizagem**, as entradas introduzem perturbações que fornecem informações a respeito da dinâmica do sistema, melhorando o processo de estimativas e permitindo que as incertezas dos estados e parâmetros sejam reduzidas. Em relação à **regulação**, as entradas tentam manter as saídas no valor do *set point* (Goodwin e Sin, 1984). Por outro lado, ignorando as incertezas nas estimativas dos parâmetros, pode-se fazer os cálculos do controlador como se os parâmetros estimados fossem os verdadeiros parâmetros do sistema. Este método é comumente chamado de *princípio da equivalência* e envolve a separação em duas malhas distintas dos processos de estimativas dos parâmetros e cálculos

do controlador. Uma técnica bastante conhecida que usa este princípio é o controlador *self tuning* (Astron e Wittenmark, 1973).

Na maioria dos trabalhos publicados, um estimador de estados recursivo tem sido usado para determinação dos parâmetros do controlador, usualmente não estando na forma de variáveis de estados. Recentemente, Maciel Filho (1989) propôs um novo algoritmo de controle adaptativo, baseado na técnica de variáveis de estados, para o controle de reatores catalíticos multitubulares. Em seguida, será considerado o desenvolvimento de uma estrutura de controle para um reator enzimático de tubo aberto, baseado na técnica implícita e com especial atenção ao fato de que poucas medidas são disponíveis e à dificuldade em se medir concentração.

6.3 Esquema de Controle Proposto

6.3.1 O Controlador Servo Self Tuning

Uma estratégia geral para o *design* de sistemas de controle adaptativo é a estimativa dos parâmetros do modelo de forma *on line* e posteriormente o ajuste dos parâmetros do controlador baseado nestas estimativas do modelo. Esta técnica é frequentemente referida como *Controle Self Tuning* e foi inicialmente proposta por Kalman (1958). A figura 6.1 mostra um esquema de controle *self tuning*. Esta configuração é suficientemente flexível para permitir uma ampla variedade de técnicas de estimativas de parâmetros, como mínimos quadrados recursivos, mínimos quadrados estendidos, máxima verosimelhança, etc, e estratégias de *design* (Seborg *et alli*, 1986).

Uma forma de modelagem e *design* pode ser feita da seguinte maneira:

- I. Determina-se inicialmente a estrutura apropriada do modelo;

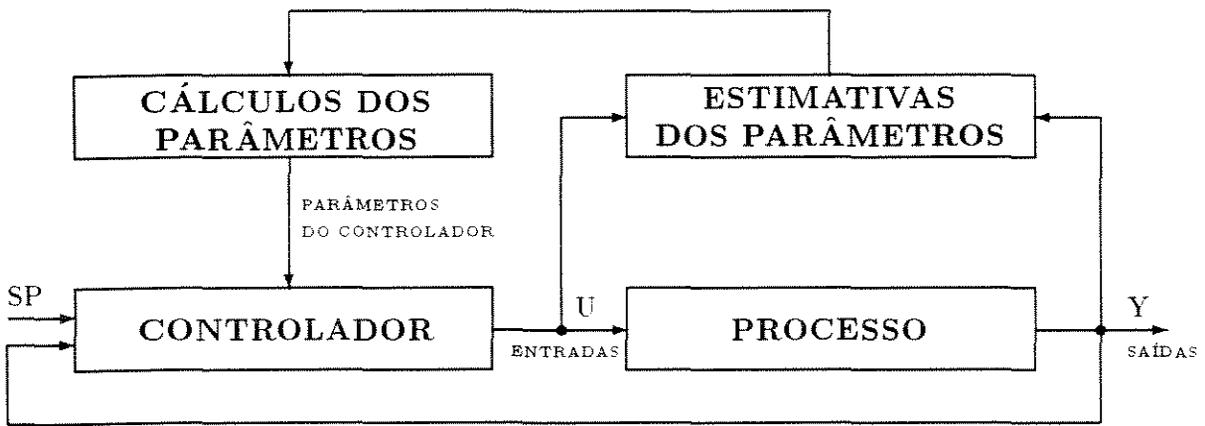


Figura 6.1: Esquema de Controle *Self Tuning*

- II. Estima-se os parâmetros do modelo recursivamente usando um método apropriado, por exemplo mínimos quadrados;
- III. As estimativas do modelo são então usadas para calcular a lei de controle por um método de *design* apropriado.

O controlador pode ser visto como sendo composto por duas malhas. A malha interna consiste do processo e de um controlador linear *feedback* comum. Os parâmetros do controlador são ajustados pela malha externa, a qual é composta por um estimador de estados recursivo e pelo *design* do controlador.

A lei de controle no algoritmo *Self Tuning* e as estimativas do controlador obtidas de forma adaptativa podem ser formuladas da seguinte maneira:

Um sistema não-linear dado por:

$$\mathbf{x}_{k+1} = f(\mathbf{x}_k, \Phi_k, \mathbf{u}_k, \mathbf{w}_k, k) \quad (6.1)$$

pode ser modelado estocasticamente com os parâmetros dependentes do tempo.

A linearização do sistema (eq. 6.1) resulta em:

$$\mathbf{x}_{k+1} = \Phi_k \mathbf{x}_k + \Gamma_k \mathbf{u}_k + \mathbf{w}_k \quad (6.2)$$

e as medidas dos estados \mathbf{y}_k são obtidas através da seguinte equação:

$$\mathbf{y}_k = H \mathbf{x}_k + \nu_{y k} \quad (6.3)$$

onde H é a matriz das observações.

O modelo da planta (equação 6.2) junto com as observações dos estados (equação 6.3) podem ser usadas num filtro recursivo, tal como um **Filtro Kalman**, e o seguinte predictor adaptativo pode ser obtido:

$$\hat{\mathbf{x}}_{k+1} = \check{\mathbf{x}}_k + G_{k+1} [\mathbf{y}_{k+1} - H \check{\mathbf{x}}_k] \quad (6.4)$$

com $\check{\mathbf{x}}_k$ sendo dado pelo modelo linear:

$$\check{\mathbf{x}}_k = \Phi_k \hat{\mathbf{x}}_k + \Gamma_k \mathbf{u}_k \quad (6.5)$$

e com G_{k+1} sendo o ganho do filtro Kalman.

É possível estimar os parâmetros do controlador através de sua inclusão na matriz dos estados, formando assim os estados estendidos:

$$\hat{\mathbf{X}}_k = \begin{bmatrix} \mathbf{x} \\ \mathbf{x}_c \end{bmatrix}_k \quad (6.6)$$

onde \mathbf{x}_c representa os elementos dos parâmetros do controlador (K_c).

Para o processo representado pela equação 6.2, os valores das entradas \mathbf{u} , os quais devem conduzir o processo através de uma trajetória de referência, podem ser determinados pelo uso de uma lei de controle *feedback* proporcional da forma:

$$\mathbf{u}_k = \mathbf{u}_{k-1} - K_c (\mathbf{y}_{k+1} - \mathbf{y}_d) \quad (6.7)$$

onde \mathbf{y}_d é o valor desejado da variável controlada.

Um novo algoritmo de controle *self tuning* pode ser obtido se o erro associado com a variável controlada e o valor desejado for considerado como uma entrada dos estados estendidos, isto é, os parâmetros do controlador, tal que a seguinte equação é obtida:

$$\tilde{\mathbf{x}}_{c,k+1} = \phi_k \tilde{\mathbf{x}}_{c,k} + \gamma_k (\mathbf{y}_{k+1} - \mathbf{y}_d) \quad (6.8)$$

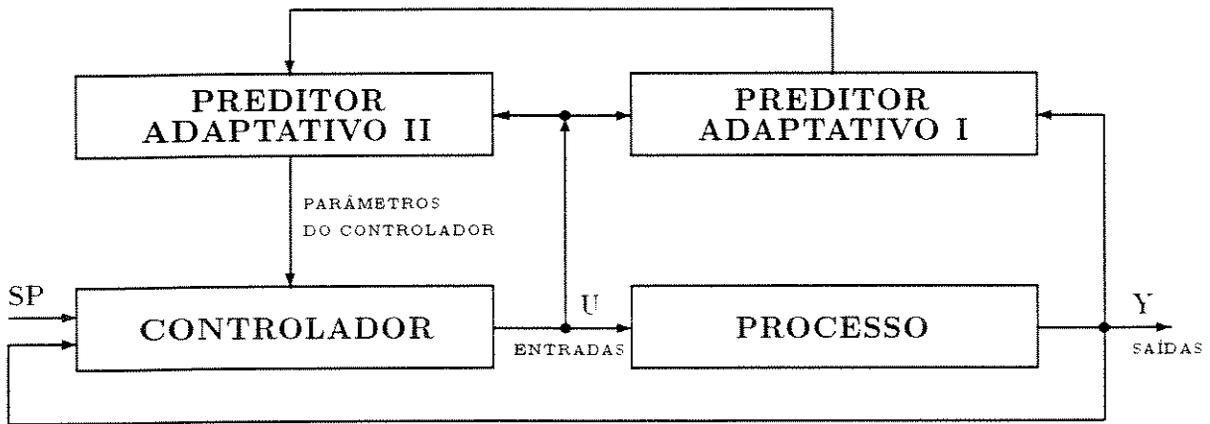


Figura 6.2: Controlador self tuning proposto

onde y_{k+1} é a variável medida e y_d o valor do set point. As matrizes Φ e Γ assumem, em seguida, a seguinte forma estendida:

$$\Phi_k^E = \begin{bmatrix} \Phi \\ \phi \end{bmatrix}_k \quad (6.9)$$

$$\Gamma_k^E = \begin{bmatrix} \Gamma \\ \gamma \end{bmatrix}_k \quad (6.10)$$

Os ganhos do controlador podem então ser calculados através de um procedimento implícito do filtro Kalman (veja figura 6.2).

Para a implementação da estratégia de controle mostrada acima, é necessário encontrar um modelo simplificado da planta real, na forma da equação 6.2.

6.4 Modelagem de um Sistema de Parâmetros Distribuídos

Na formulação do problema de controle, uma das técnicas é a utilização de modelos no domínio do espaço de estados, uma vez que os modelos empíricos não representam com boa fidelidade todos os fenômenos que ocorrem no sistema.

Problemas de controle de sistemas de parâmetros distribuídos podem ser formulados como sistemas estocásticos não lineares. Entretanto, são difíceis de resolver devido à sua alta dimensionalidade e quantidade de informações que é requerida para resolução do problema. É possível aproximar as equações de tal forma a permitir a aplicação de técnicas lineares e respostas de cálculo em tempo real.

O modelo discreto simplificado dado pela equação 5.6, adicionado de **ruídos randômicos brancos** que incorporam erros de modelagem, incertezas dos parâmetros e não linearidades desconsideradas é então usado para representação do sistema. A estrutura geral do modelo linear discreto então se torna:

$$\mathbf{x}_{k+1} = A_k \mathbf{x}_k + B_k \mathbf{u}_k + \mathbf{w}_k \quad (6.11)$$

A estrutura geral das matrizes A e B é:

$$A_k = \begin{bmatrix} a_{1,1} & a_{1,2} & 0 & 0 & 0 & \dots & a_{1,n+1} & 0 & 0 & 0 & \dots \\ a_{2,1} & a_{2,2} & a_{2,3} & 0 & 0 & \dots & 0 & a_{1,n+2} & 0 & 0 & \dots \\ 0 & a_{3,2} & a_{3,3} & a_{3,4} & 0 & \dots & 0 & 0 & a_{1,n+3} & 0 & \dots \\ \vdots & \vdots \\ a_{n+1,1} & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & a_{n+1,n-1} & a_{n+1,n-2} & 0 & 0 & \dots \\ 0 & a_{n+2,2} & 0 & 0 & 0 & \dots & a_{n+2,n+1} & a_{n+2,n+2} & a_{n+3,n+3} & 0 & \dots \\ 0 & 0 & a_{n+3,3} & 0 & 0 & \dots & 0 & a_{n+3,n+2} & a_{n+3,n+3} & a_{n+3,n+4} & \dots \\ \vdots & \vdots \end{bmatrix}$$

$$B_k = \begin{bmatrix} b_{1,1} & b_{1,2} & 0 \\ b_{2,1} & 0 & 0 \\ b_{3,1} & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & b_{n+1,3} \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots \end{bmatrix}$$

Os termos $a_{i,j}$ e $b_{i,j}$ compreendem termos derivados do modelo discretizado dado pela equação 6.11.

6.5 Performance do Controlador

No caso específico deste sistema, algumas variáveis que poderiam ser usadas para manipulação, no sentido de conduzir o sistema às condições desejadas, não são convenientes. Por exemplo, a composição do fluido reagente não pode ser usada como variável manipulada

Tabela 6.1: Valores típicos dos parâmetros dos estimadores usados para simulação de controle.

P	Q	N	R
$1.0E - 2$	$1.0E - 6$	$1.0E - 9$	$1.0E - 3$

uma vez que o objetivo principal do processo é sua eliminação e, além disso, não há nenhuma possibilidade de se efetuar este procedimento neste caso estudado. Uma outra possibilidade seria a manipulação da vazão do fluido reagente, que também se constituiria numa prática inconveniente. No caso da vazão ou temperatura do fluido refrigerante, as análises efetuadas no capítulo 4 mostraram que o sistema é extremamente insensível à estas variáveis devido à baixa taxa de troca térmica pela superfície do tubo. A escolha da temperatura do fluido reagente como variável medida foi feita baseando-se na facilidade e rapidez do tempo de resposta para esta variável, bem como à grande observabilidade do sistema. Finalmente, para a variável controlada, foi escolhida a temperatura do fluido reagente, no final do reator, levando-se em conta que a estabilidade do reator é o parâmetro mais importante. Uma vez que o reator possui uma resistência elétrica variável, crescente no sentido de sua saída, o ponto máximo de temperatura vai estar localizado na saída do reator, indicando que esta escolha é a mais correta.

O objetivo do controlador é **manter a temperatura do fluido reagente na saída do reator** num valor desejado, a despeito das perturbações impostas nos *inputs* do processo. Somente uma variável manipulada é usada por vez. Os valores usados para as matrizes de covariância, usadas no filtro Kalman, são mostrados na tabela 6.5. O nível de confiança no modelo desenvolvido é expresso pela matriz de covariância Q dos ruídos sobre o processo, a qual tem uma influência direta sobre o ganho do filtro.

A escolha da temperatura desejada foi feita considerando-se a relação entre a atividade e estabilidade enzimática. A L-asparaginase tem a temperatura ótima de atividade em

37°C , mas a melhor estabilidade é conseguida em temperaturas mais baixas (Kobayashi e Laidler, 1972). Além disso, acima de $37,0^{\circ}\text{C}$ a enzima é rapidamente desativada de forma irreversível. Quando o fluido entra no sistema a $30,0^{\circ}\text{C}$ ele sofre um aquecimento através da dissipação de energia na resistência elétrica produzindo um gradiente crescente de temperatura na direção axial do reator, em contraste com o gradiente decrescente de concentração do reagente. Consequentemente, a enzima atua desde uma faixa de temperatura de baixa atividade catalítica e alta estabilidade onde a concentração do reagente é alta, até uma faixa de temperatura com alta atividade, mas baixa estabilidade, onde a concentração do reagente se tornou baixa. Desta forma, permite-se que o sistema tenha uma maior vida útil para operação. Todavia, um bom algoritmo de controle é necessário para se fazer um melhor uso do sistema.

A Figura 6.3 mostra a temperatura do reator em diferentes posições axiais com o sistema sem a ação do controlador. Devido à baixa temperatura do fluido na entrada do reator ($30,0^{\circ}\text{C}$) e à baixa dissipação de energia elétrica, a temperatura do fluido reagente no final do reator decresce para em torno de $25,8^{\circ}\text{C}$, muito longe do valor desejado que é de $36,0^{\circ}\text{C}$, levando à uma baixa eficiência do sistema resultante da baixa atividade catalítica da enzima (a temperatura ótima para sua atividade é de aproximadamente $37,0^{\circ}\text{C}$).

A figura 6.4 mostra a resposta do sistema sob ação do controlador usando a corrente elétrica como variável manipulada. Partindo-se de um estado inicial longe do desejado, a ação do controlador rapidamente ajustou a temperatura ($\approx 2\text{min}$) na saída do reator às condições desejadas. Houve um aumento da temperatura em todo o sistema e o perfil transiente de temperatura foi similar em toda sua extensão. Embora a taxa da reação química seja exotérmica (expresso pelo modelo desenvolvido no capítulo 3), a variação de energia no reator esta mais sujeita à ação de liberação de energia pela dissipação elétrica através da resistência passando pelo centro do reator. Esta característica, aliada ao projeto do reator, faz com que o ponto de temperatura máxima se localize em sua extremidade final.

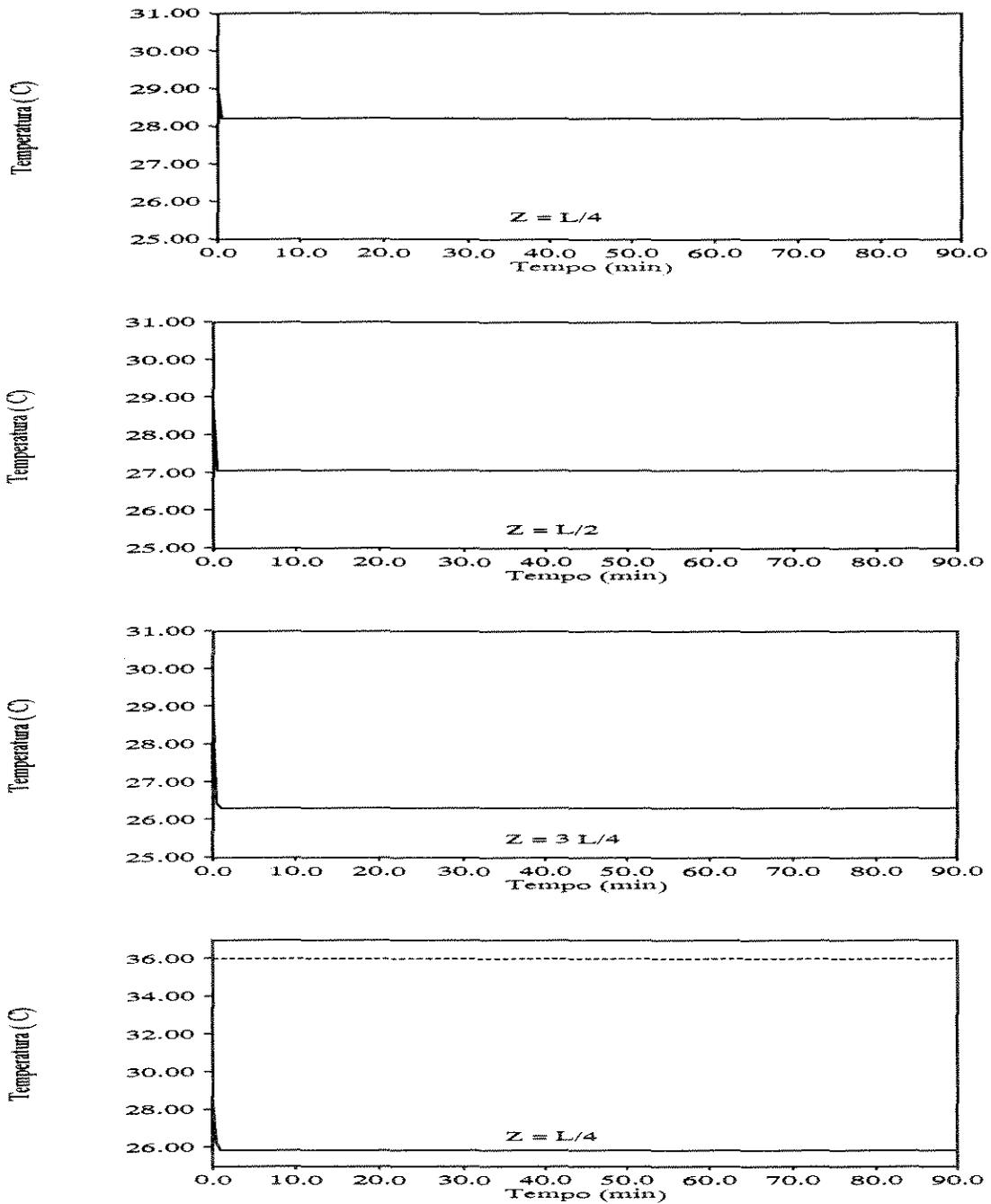


Figura 6.3: Perfis de temperatura do fluido reagente em diferentes posições do reator (L é o comprimento máximo do reator), sem a ação do controlador

como pode ser observado na figura 6.5 e, por isso, o controle da temperatura nesta posição do reator é mais adequada. Uma vez que a atividade catalítica da enzima é uma função da temperatura ao longo do reator, a variação no valor do *set point* vai determinar o perfil de concentração ao longo do reator (figura 6.6), bem como o perfil da concentração da enzima ativa (figura 6.7). Portanto, uma escolha adequada das condições de operação do reator pode permitir uma maior eficiência do sistema, além de permitir uma maior estabilidade.

Considerando o mesmo caso acima, porém adicionando um ruído randômico nas medidas, o controlador foi ainda suficiente para manter satisfatoriamente o sistema sob controle (figura 6.8). Neste caso, os perfis de temperatura no reator possuem um comportamento mais oscilatório nas regiões iniciais. A medida que se caminha para o final do reator, este comportamento oscilatório é amortecido pela própria característica do sistema. A adição de ruídos nas variáveis observadas é importante em simulações, pois no caso real isto sempre acontece devido à ação de perturbações externas, bem como variações nas medidas, inerentes ao próprio sensor usado. Além disso, estando o sistema sob controle e não havendo perturbações sobre o sistema, esta estabilidade pode levar a uma posterior falha no processo de estimativas, realizado pelo filtro, pois a matriz de covariância dos erros das estimativas P irá decrescer a valores extremamente baixos (ver equação 5.38).

Posteriormente, as análises serão todas efetuadas mantendo os ruídos sobre as medidas.

A performance do controlador esta intimamente relacionada com o valor escolhido para as matrizes de covariância do filtro Kalman Q e R , uma vez que o valor da constante K_c do controlador é estimada pelo filtro, e depende também da acuracidade das estimativas dos estados do sistema. Uma escolha inadequada destes valores pode levar a uma situação indesejável, tal como a mostrada na figura 6.9, onde se verifica um comportamento oscilatório do perfil de temperatura em toda extensão do reator, atingindo valores perigosos à estabilidade do reator, e se caracterizando como uma condição de não controle.

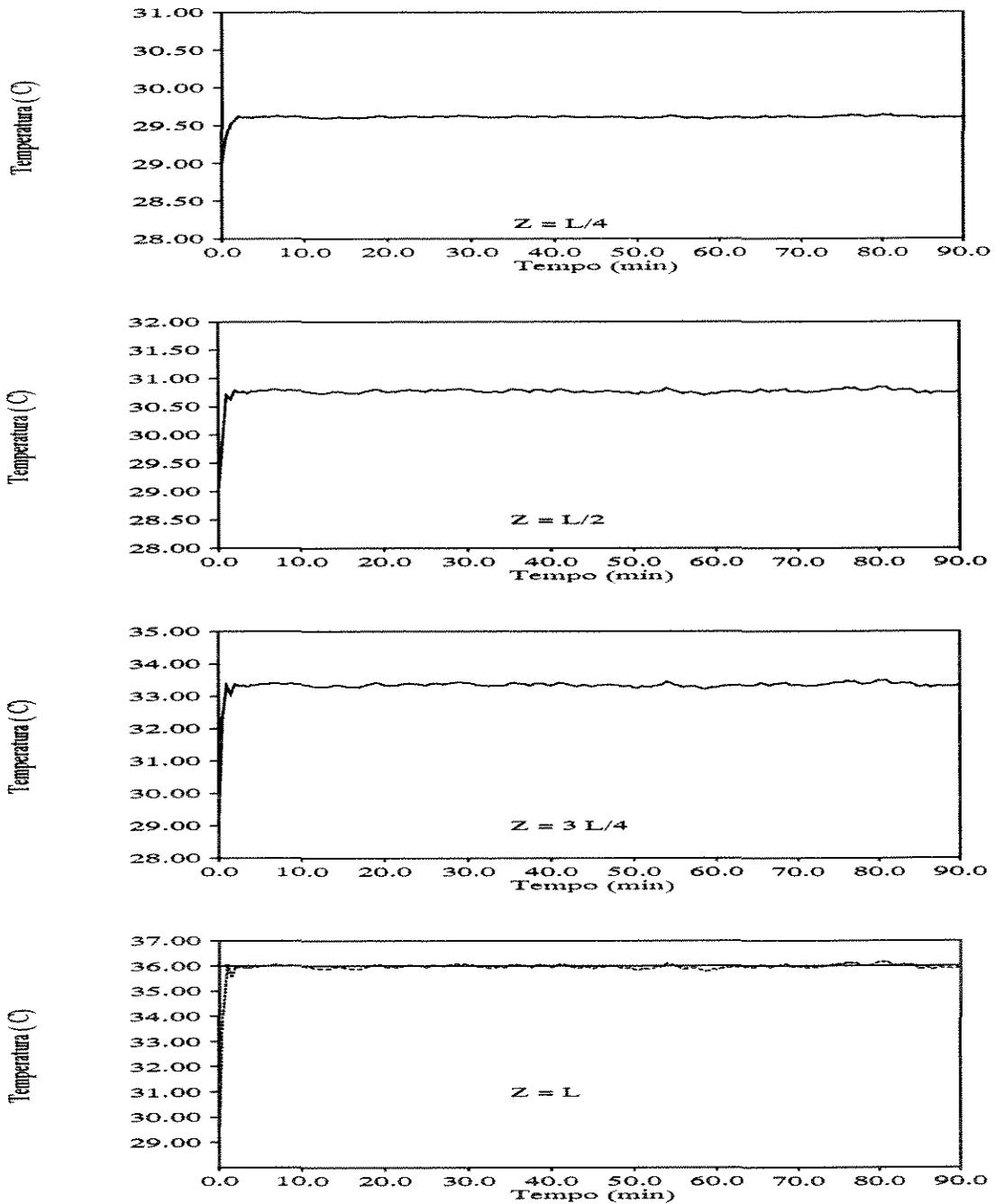


Figura 6.4: Perfis de temperatura do fluido reagente em diferentes posições do reator (L é o comprimento máximo do reator), operando sob ação do controlador.

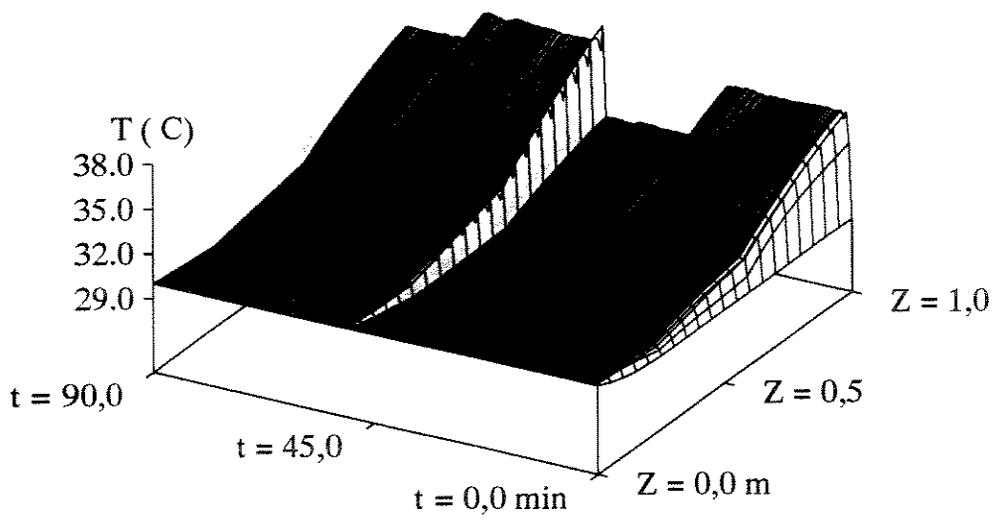


Figura 6.5: Perfil de temperatura ao longo do reator, operando sob ação do controlador com variação do *set point*.

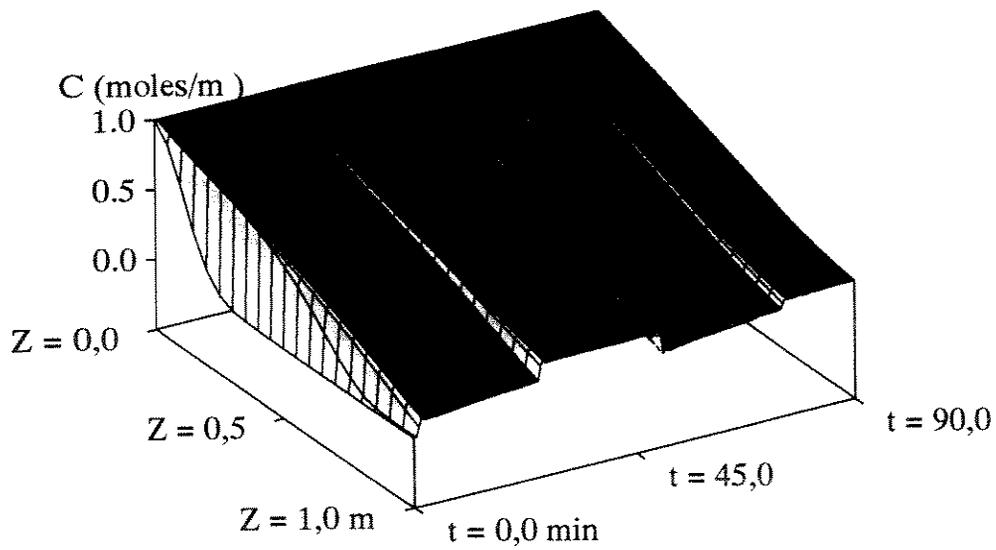


Figura 6.6: Perfil de concentração ao longo do reator, operando sob ação do controlador com variação do *set point*.

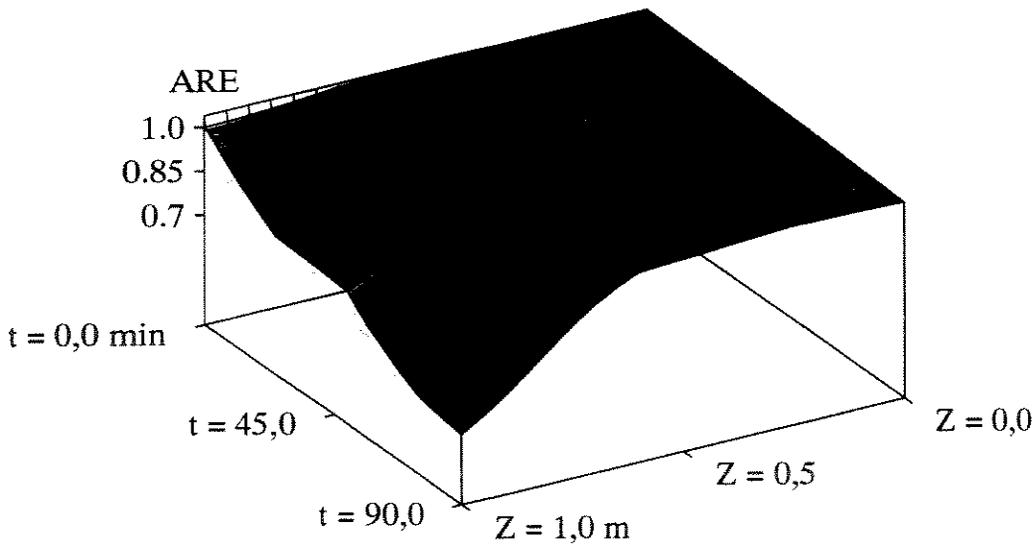


Figura 6.7: Perfil da atividade residual enzimática (ARE) ao longo do reator, operando sob ação do controlador com variação do *set point*.

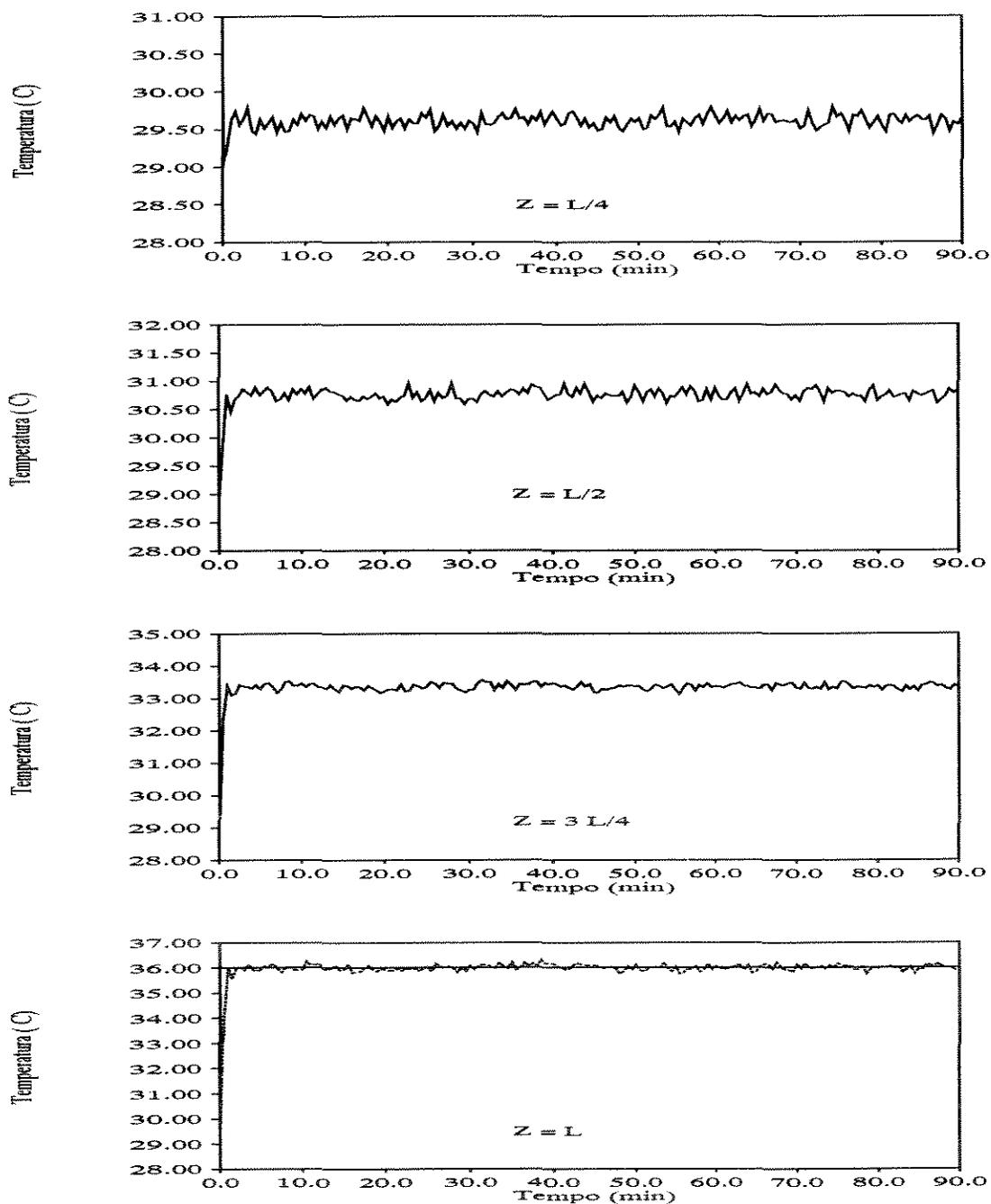


Figura 6.8: Perfis de temperatura do fluido reagente em diferentes posições do reator (L é o comprimento máximo do reator), operando sob ação do controlador. Efeitos dos ruídos sobre as medidas.

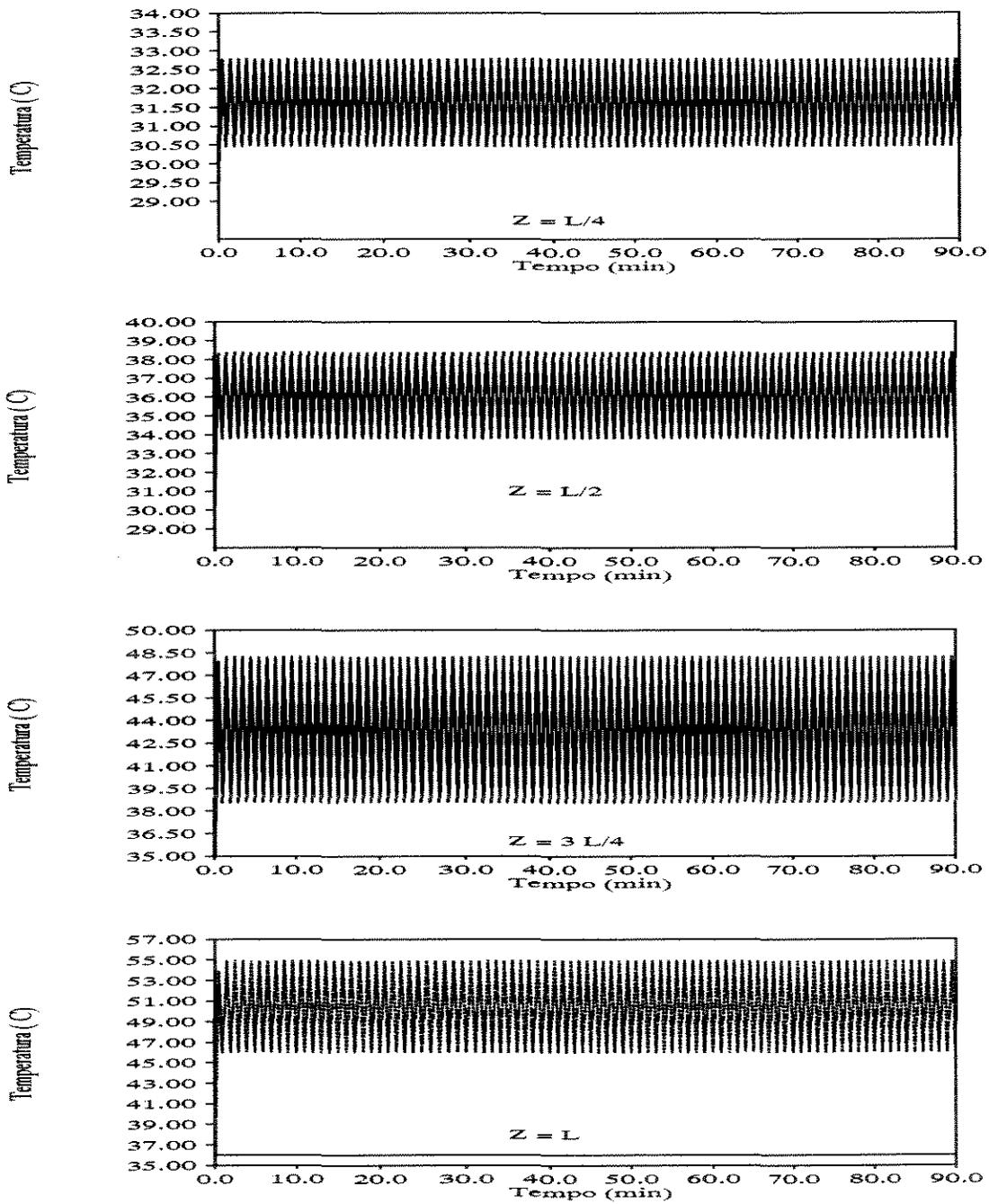


Figura 6.9: Efeito de uma escolha inadequada dos valores das matrizes de covariância sobre a performance do controlador.

Como mencionado anteriormente, a variável corrente elétrica se mostrou mais adequada para manipulação do que as outras, embora o sistema tenha se mostrado sensível às variações da temperatura do fluido reagente na entrada do reator. Entretanto, devido às características próprias deste sistema, ou seja, sistema distribuído e baixa condutividade térmica do tubo (nylon), uma perturbação nesta variável é sentida, de forma distribuída, por todo o sistema sem, entretanto, ser amortecida por meio de processos de transferência de calor para o meio vizinho. Conseqüentemente, quando a temperatura do reagente foi usada como variável manipulada a performance do controlador foi ruim, pois o comportamento transiente do perfil de temperatura adquiriu um caracter oscilatório e o tempo necessário para se chegar à condição desejada foi muito longo (figura 6.10). Além disso, o nível de energia em todo o reator foi aumentado em relação ao caso mostrado na figura 6.8, o que resulta numa menor estabilidade do sistema.

Uma característica importante dos sistemas de controle adaptativos é o comportamento dos ganhos do controlador K_c . Partindo-se de um estado inicial longe das condições de *set point*, o sistema de controle, através do estimador de estados e parâmetros, determina um valor apropriado para K_c de tal forma que o processo se ajusta rapidamente às condições desejadas (figura 6.11). Neste caso, onde há uma constante alteração nas condições de operação do processo, representado pela variação do valor do *set point*, o sistema de controle deve encontrar valores apropriados de K_c para estabilização rápida do processo aos novos valores estabelecidos. No caso do controlador proposto neste trabalho, os valores de K_c sofrem uma contínua redução a partir do momento em que o processo se estabiliza nas condições desejadas e, se o processo permanecer estável indefinidamente, este valor vai tender assintoticamente à zero. Isto evidentemente não é desejável, uma vez que a operação de controle pode falhar, pelo fato de termos um valor muito baixo para K_c e também para a matriz de covariância P , prejudicando o processo de estimativas. Conseqüentemente, há a necessidade de que haja uma contínua perturbação do sistema para que o controlador permaneça constantemente ativo e o processo de estimativas permaneça eficiente.

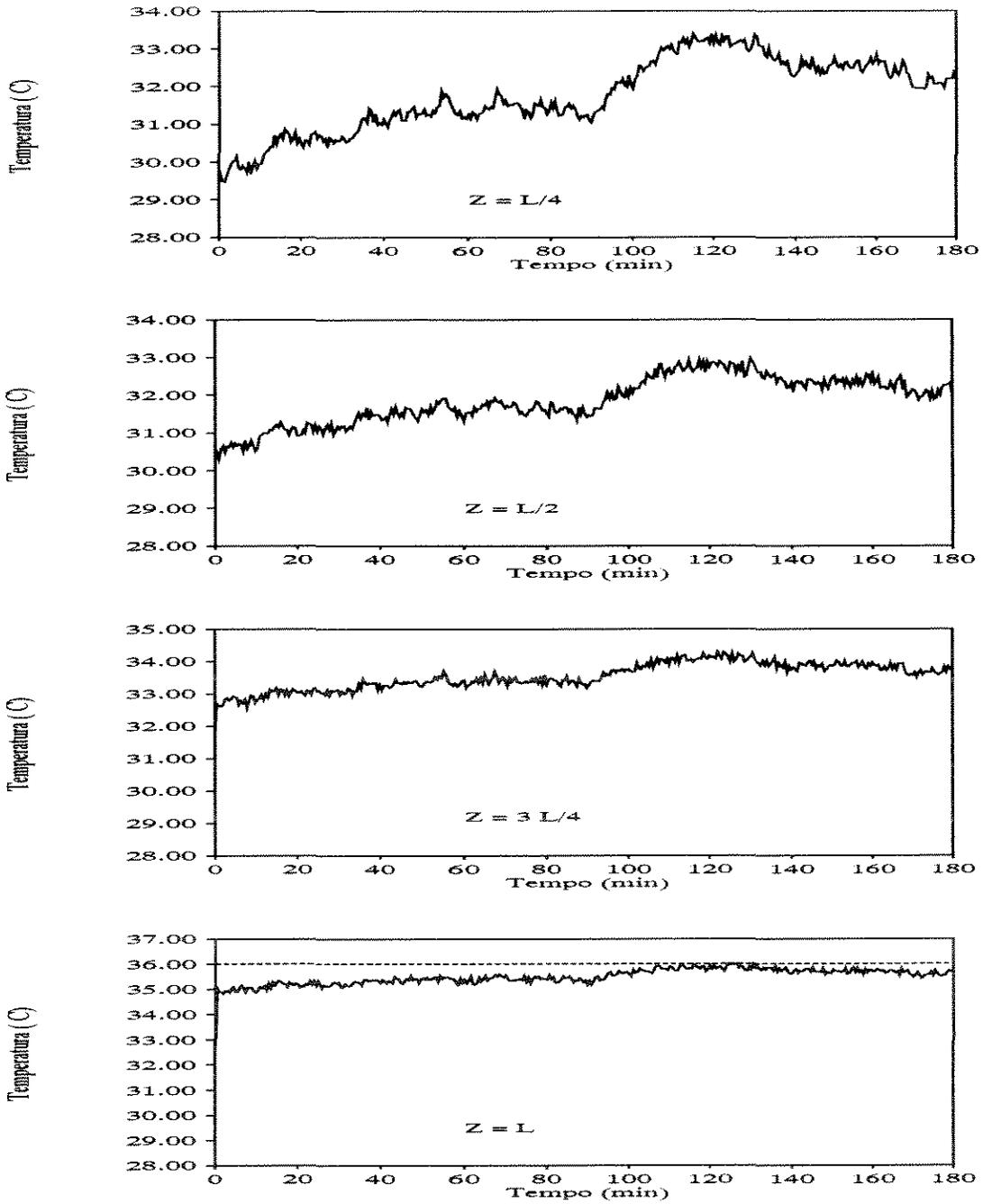


Figura 6.10: Perfis de temperatura do fluido reagente em diferentes posições do reator (L é o comprimento máximo do reator), operando sob ação do controlador. O uso de T_0 como variável manipulada.

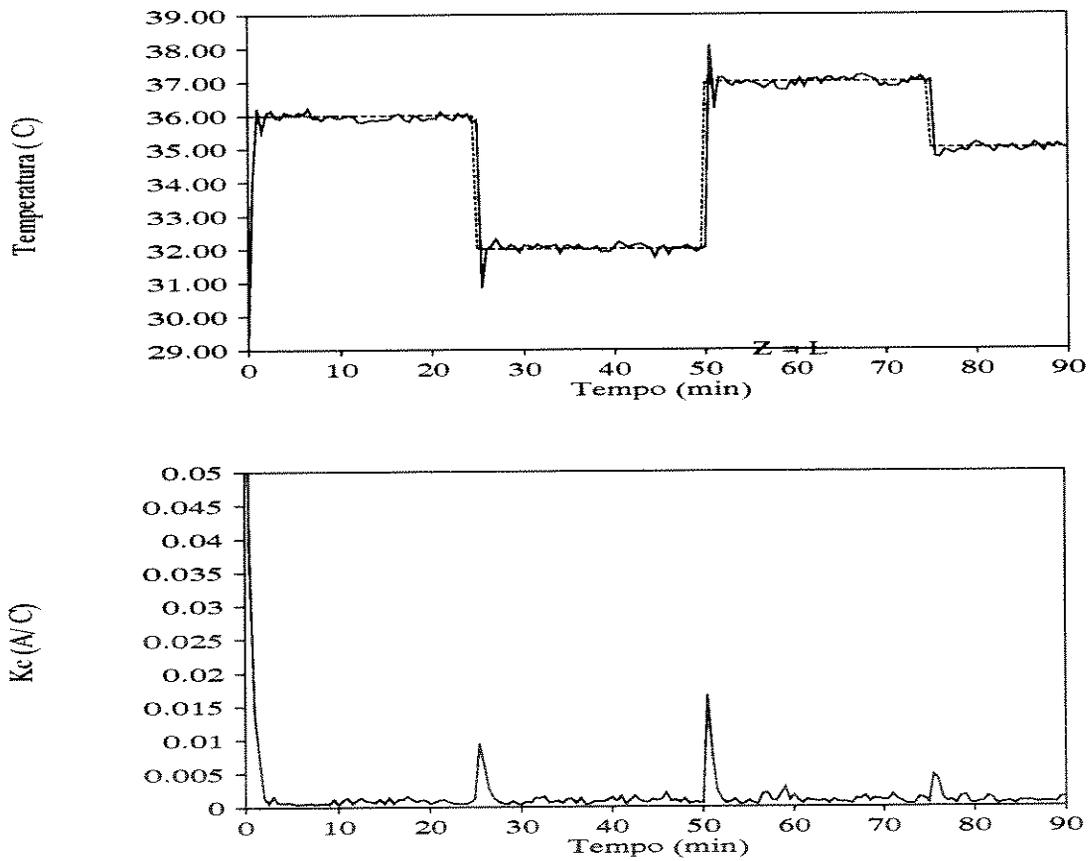


Figura 6.11: Comportamento dos ganhos K_c do controlador em função das condições de processo com *set point* variável.

6.5.1 O Servo Controlador

Para testar a robustez do controlador, uma série de análises foram feitas referentes ao comportamento do sistema sob ação do controlador, perturbando-se diferentes variáveis em intervalos de tempo determinados (perturbação degrau). Além disso, o sistema de controle é testado no sentido de atuar como um servo mecanismo.

- Perturbação na Temperatura do Reagente

A figura 6.12 mostra os perfis de temperatura em várias regiões do reator, operando sob ação do controlador, numa situação onde a temperatura do fluido reagente (T_0) sofre uma perturbação positiva de 10% após 30 min de operação, e uma perturbação negativa de mesma intensidade após 60 min de operação. Verifica-se que o perfil transiente de temperatura tem comportamento similar em todas as zonas do reator. Perturbações feitas em T_0 promovem uma perturbação sobre todo o sistema de forma distribuída, buscando rapidamente uma nova condição de estado estacionário. Entretanto, verifica-se que a temperatura na saída do reator é mantida constante mostrando um bom desempenho do controlador a despeito das poucas informações obtidas do sistema, isto é, somente 4 pontos de tomada de temperatura.

- Perturbação na Vazão do Fluido Reagente

Uma perturbação nesta variável é sentida de forma imediata em todo o reator. Após uma perturbação positiva de 20% ou uma perturbação negativa de 20% nesta variável, há uma tendência imediata de redução (ou aumento) do nível de temperatura no sistema. A atuação corretiva do controlador é feita de forma precisa (figura 6.13) eliminando os efeitos desta perturbação e mantendo o sistema nas condições de *set point*.

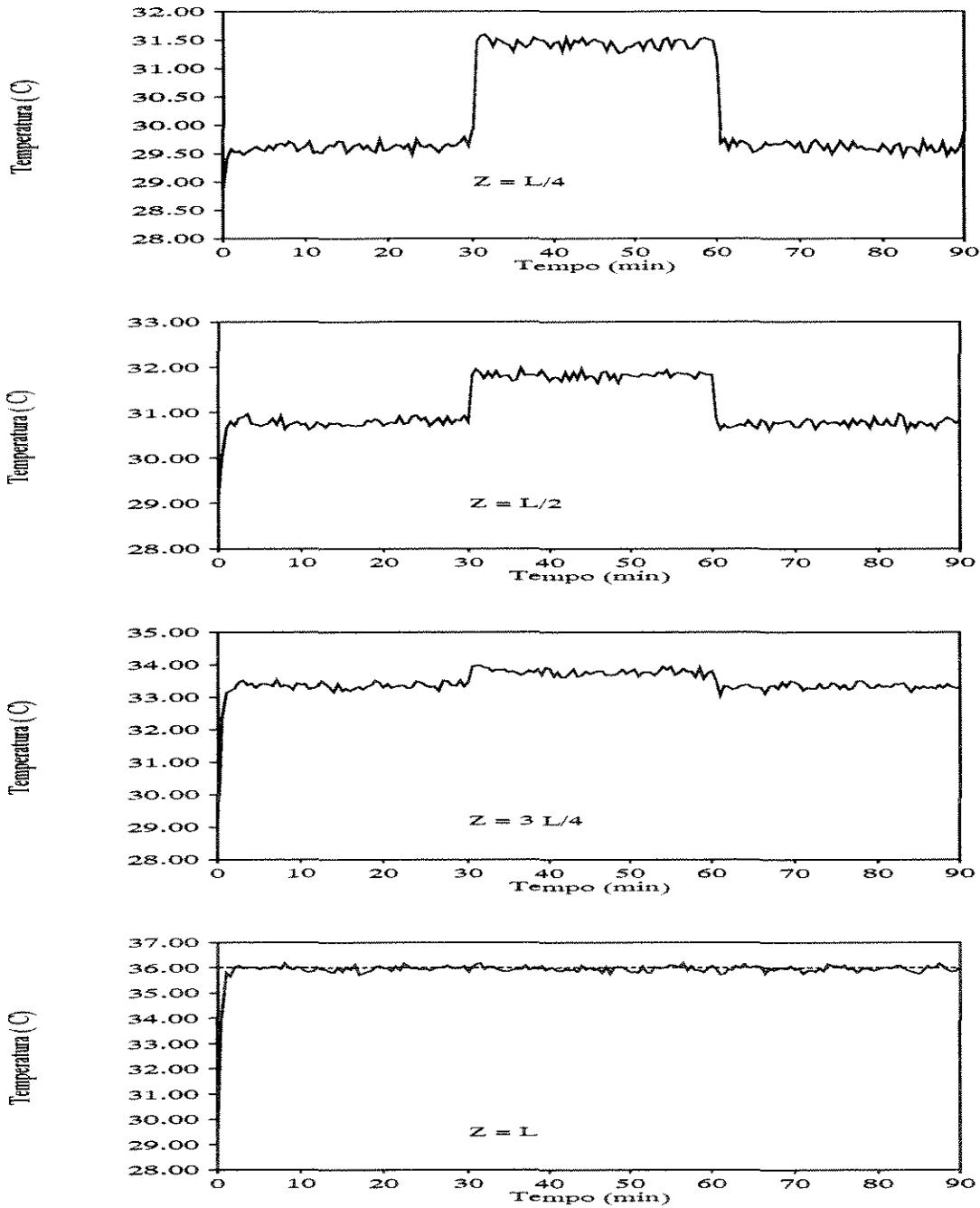


Figura 6.12: Perfis de temperatura em diferentes regiões do reator operando sob ação de controle, com perturbações na temperatura do fluido reagente (T_0), após 30 min e 60 min.

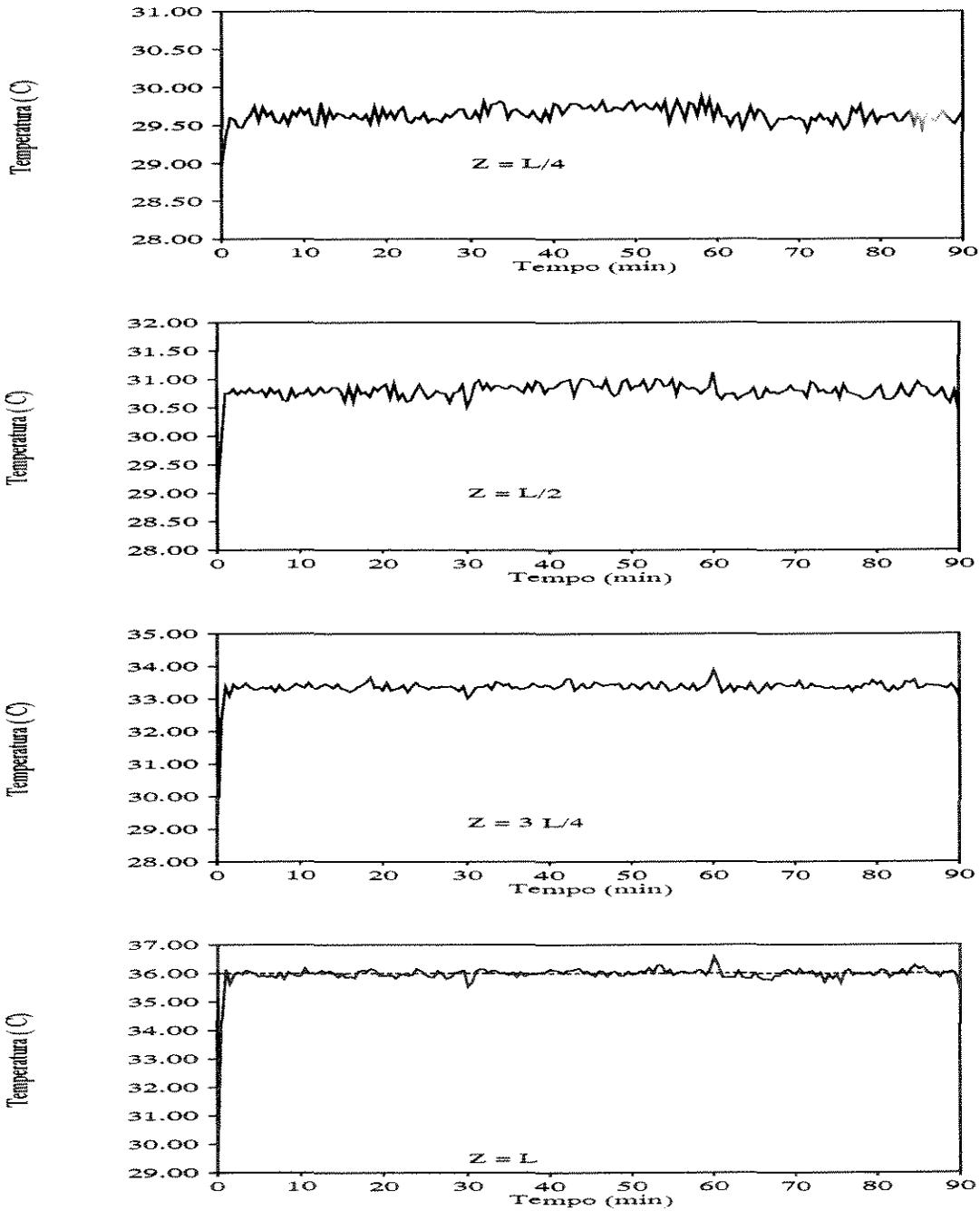


Figura 6.13: Perfis de temperatura em diferentes regiões do reator operando sob ação de controle, com perturbações na vazão do fluido reagente (V_0), após 30 min e 60 min.

- Perturbação na Concentração Inicial do Reagente

No caso de uma perturbação na concentração inicial do reagente (C_0) (perturbação positiva e negativa de 30%) não se verificou efeito significativo sobre o sistema (figura 6.14), uma vez que a variação de energia liberada pela reação química é pequena (reação pouco exotérmica), principalmente quando comparada com a energia liberada pela dissipação elétrica na resistência, a qual sobrepõe seus efeitos sobre aqueles resultantes da reação química.

- Perturbação no Set Point

A performance do controlador foi também testada para os casos onde uma atuação como um servo mecanismo é importante, ou seja, o sistema de controle deve ser capaz de conduzir o processo através de uma trajetória definida, dada por um *set point* variável. Esta característica é importante quando se deseja conduzir um processo de forma ótima, através da programação de *set points* ótimos em toda a fase do processo. A figura 6.15 mostra os perfis de temperatura nas diversas regiões do reator operando sob ação de um **servo controlador**. O valor do *set point* foi alterado em intervalos de 25min e o controlador foi preciso, no sentido de conduzir o processo às novas condições desejadas.

6.6 Considerações Finais

Neste capítulo foi desenvolvido um controlador adaptativo, baseado na técnica de variáveis de estados. Através do uso de um algoritmo de estimativas e da reformulação do problema de controle, onde se incluiu os parâmetros do controlador no vetor de estados, formando os estados estendidos, foi possível obter os parâmetros do controlador (K_c) por meio de um procedimento implícito ao processo de estimativas, o qual foi baseado na técnica do Filtro Kalman Estendido. A importância de uma escolha adequada dos valores

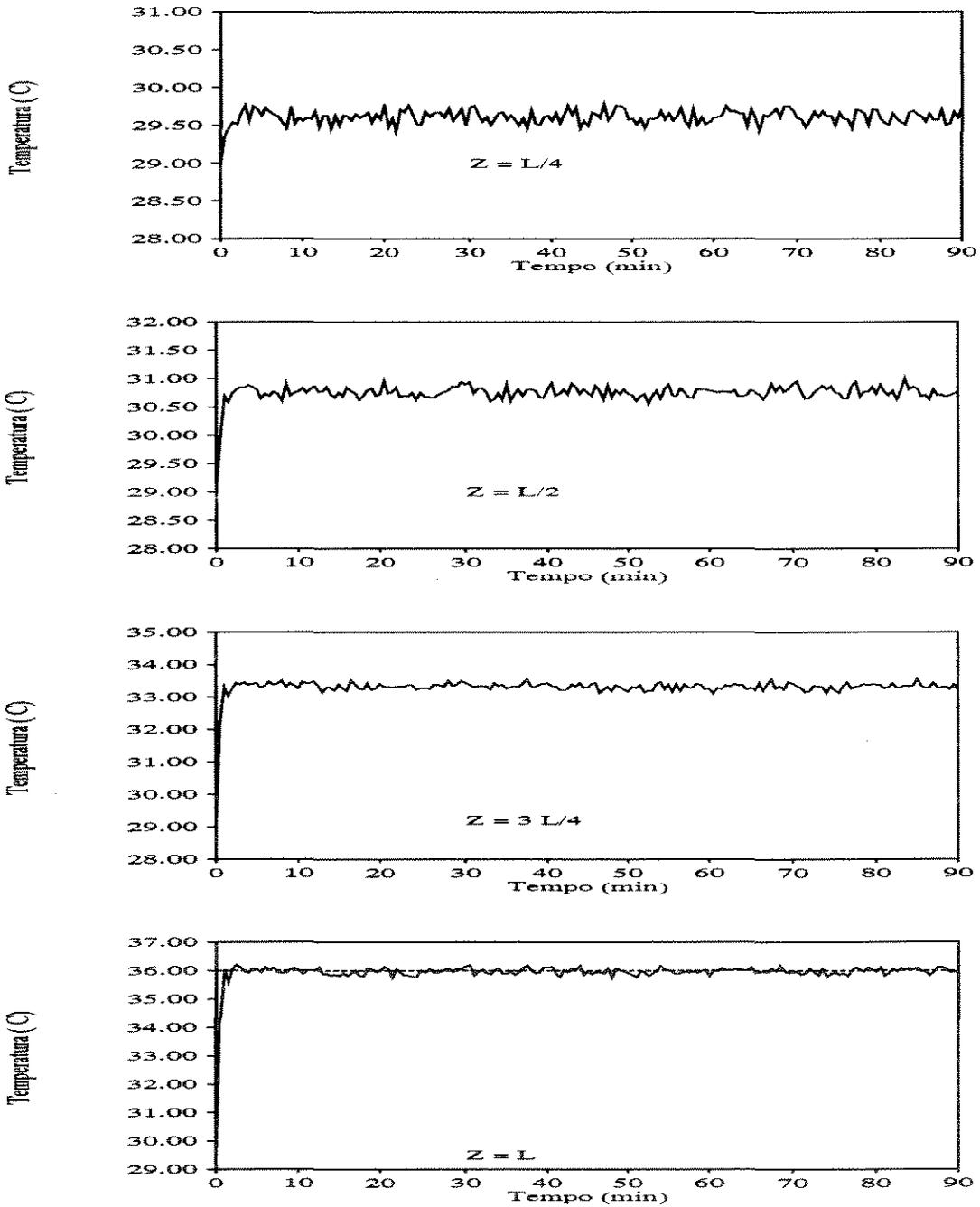


Figura 6.14: Perfis de temperatura em diferentes regiões do reator operando sob ação de controle, com perturbações na concentração do reagente (C_0), após 30 min e 60 min.

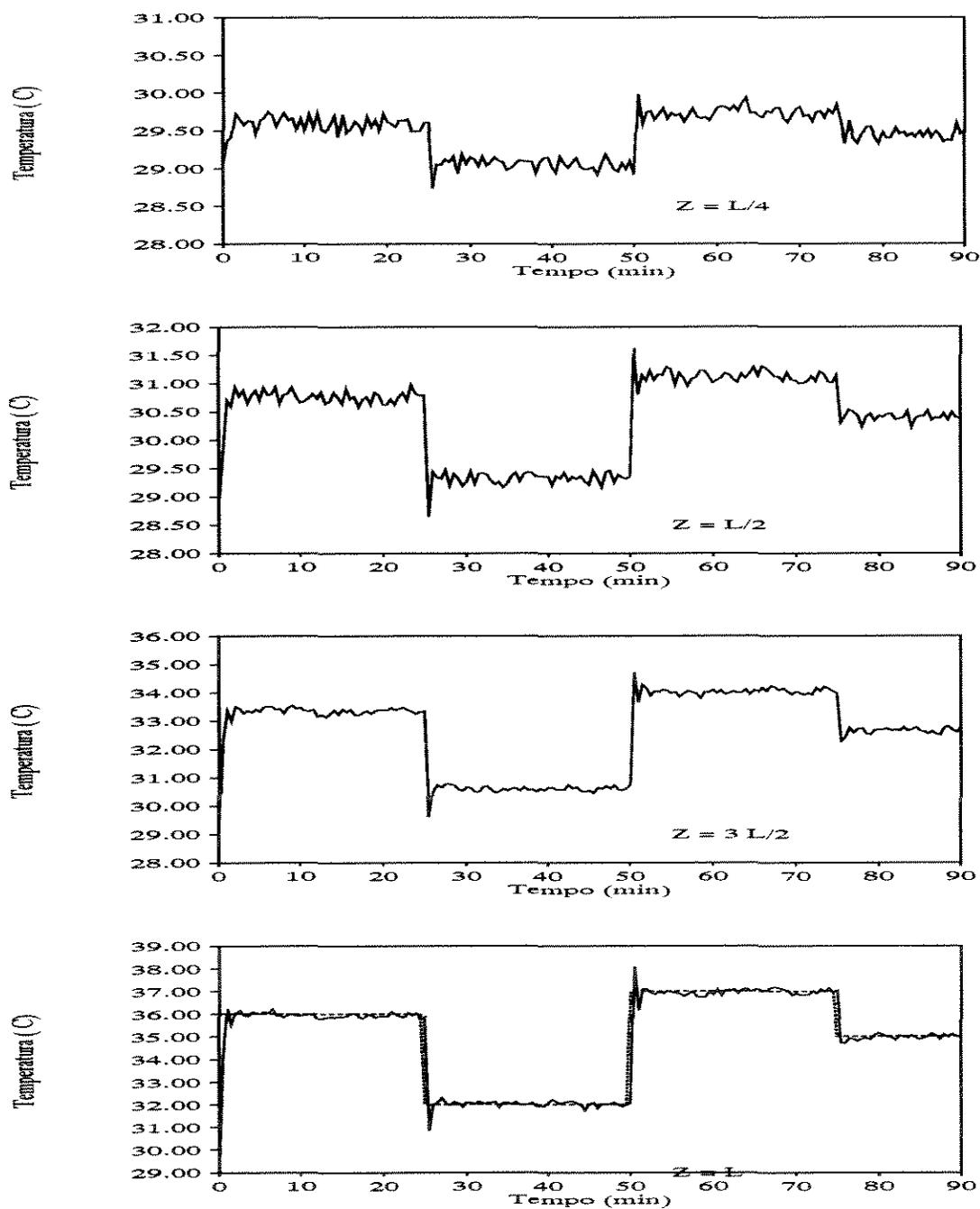


Figura 6.15: Perfis de temperatura em diferentes regiões do reator operando sob ação de controle, com perturbações no *set point*, após 25 min, 50 min e 75 min.

das matrizes de covariância ficou transparente, onde se observou que valores inadequados produzem efeitos indesejáveis sobre o processo de estimativas e, conseqüentemente, sobre a performance do controlador. Ficou demonstrado também a necessidade de uma excitação contínua do processo, uma vez que o valor de K_c determinado pelo controlador é uma função desta excitação, além de melhorar o processo de *aprendizagem* do estimador. Finalmente, foi demonstrado a performance do controlador, sob diferentes condições de operação, onde diferentes variáveis do processo foram perturbadas. O controlador mostrou ótimo desempenho, sendo capaz de conduzir rapidamente o processo às condições desejadas e mantê-lo nestas condições, mesmo quando perturbações são impostas sobre o processo. Além disso, o controlador foi capaz de operar como um **servo controlador**, conduzindo rapidamente o processo às diferentes condições de operação estabelecidas pela variação do *set point*.

Capítulo 7

Conclusões

O desenvolvimento de reatores médicos é uma importante área da engenharia, muito promissora para aplicação em sistemas de tratamento extracorporal de diversas enfermidades, constituindo-se numa forma alternativa, ou mesmo de substituição, dos métodos convencionais de tratamento com grandes possibilidades de eliminação dos problemas associados. A viabilidade do processo de tratamento extracorporal vai depender da performance e segurança do sistema empregado. É, portanto, necessário desenvolver estudos teórico e experimental detalhados sobre estes sistemas, no sentido de projetar eficientemente o reator e, associado a ele, o sistema de controle. Estes estudos vão permitir o conhecimento detalhado do comportamento dinâmico destes sistemas, operando tanto em malha aberta como sob ação de controle, e permitir a definição de uma política operacional eficiente e segura, além de permitir a aplicação de técnicas de otimização.

Neste trabalho foi realizado um estudo baseado em simulação por computador para o desenvolvimento de um sistema médico com aplicação no tratamento extracorporal de leucemia linfoblástica em crianças. O sistema foi inicialmente modelado matematicamente. A solução deste modelo permitiu o projeto do reator e análise do comportamento dinâmico.

útil para o desenvolvimento de estratégias de controle. Devido à natureza não linear e distribuída do modelo, resultando no aparecimento de um problema de controle complexo, foi desenvolvido um procedimento de controle adaptativo do tipo *self tuning* através da técnica de variáveis de estados. Para isto, houve a necessidade do desenvolvimento de um estimador de estados baseado na técnica do Filtro Kalman, a partir do qual foi possível estimar os parâmetros do controlador.

O estudo desenvolvido neste trabalho para o projeto e controle do reator médico considerado permitiu que fossem extraídas as seguintes conclusões:

- O desenvolvimento de um modelo bidimensional do reator e a técnica de solução aplicada permitiu o estudo do comportamento do reator em estado estacionário e dinâmico. Ficou demonstrado que um modelo unidimensional é suficiente para descrição do processo de transferência de energia. Por outro lado, há a necessidade de um modelo bidimensional para a descrição do processo de transferência de massa e, além disso, a hipótese de transferência em uma fina camada próxima à superfície do tubo não é totalmente válida.
- A aplicação da técnica de superfície de resposta ao projeto ótimo do reator mostrou ser uma forma realizável, eficiente e rápida, onde as variáveis puderam ser consideradas simultaneamente e onde um número relativamente pequeno de simulações foi suficiente.
- Através da aplicação de um procedimento estatístico, onde se usou um planejamento fatorial a dois níveis, foi realizada uma análise de sensibilidade paramétrica sendo considerado simultaneamente 4 variáveis do processo. Um pequeno número de simulações foi necessário e os efeitos das variáveis sobre o processo foi analisado comparativamente, através da aplicação do teste F de significância. Foi possível verificar a maior e menor sensibilidade pelo sistema em relação às variáveis T_0 e T_W , respectivamente. Além disso, os resultados proporcionaram condições de se verificar a existência de interações

entre as variáveis.

- A análise do processo em condições de operação sob regime cinético e de transferência de massa indicou que, para valores de λ^2 abaixo de 0,01 e acima de 3,6 o sistema se encontra totalmente em regime cinético e de transferência de massa, respectivamente, e a eficiência do reator não sofre alteração nestas regiões de operação. A conversão máxima ocorreu quando o valor de λ^2 esteve próximo de 0,5.
- Uma análise de η e ε em relação à ρ_1 mostrou que, valores de ρ_1 acima de 0,01 ocorreu uma grande redução da eficiência do reator. Por outro lado, ocorreu uma grande redução na estabilidade (ε) do reator para valores de ρ_1 menores que 0,01.
- O estudo dinâmico do reator mostrou um comportamento simples, sem a presença de resposta inversa, sendo este resultado de grande importância na definição de estratégias de controle a serem adotadas. O sistema apresentou uma pequena elevação radial da temperatura, em direção à superfície do tubo, pelo fato de que a reação, fracamente exotérmica, ocorre exclusivamente neste local e também, devido à baixa condutividade térmica do nylon, impedindo a remoção rápida da energia liberada para o fluido refrigerante. A reação química foi dependente de procesos de transferência de massa, principalmente nas regiões finais do reator.
- A introdução de um sistema de aquecimento interno por meio de resistência elétrica, disposta no centro do tubo, tornou o sistema mais flexível permitindo-se alterar o perfil de temperatura, além de se obter uma nova variável manipulável para uso em controle com a característica de ser uma tarefa mais simples do que a manipulação da temperatura.
- As variáveis **concentração do reagente C_0** e **vazão do fluido reagente V_0** não foram apropriadas para manipulação devido às características próprias do sistema. Embora o sistema seja muito sensível à variável **temperatura do fluido reagente T_0** , cuja resposta dinâmica é simples, sua manipulação não é uma tarefa fácil. Portanto,

a variável mais adequada para manipulação foi determinada como sendo a **corrente elétrica CE** .

- Embora o modelo simplificado não tenha fornecido resultados quantitativamente iguais ao modelo rigoroso, seu comportamento dinâmico pode ser considerado qualitativamente igual, tendo sido adequado para propósitos de estudos de controle de processos.
- O estimador de estados desenvolvido, baseado na técnica do Filtro Kalman, permitiu que se estimasse eficientemente os estados do processo. Isto foi possível mesmo quando um número mínimo de observação foi usado. Ficou constatado a grande importância da escolha dos valores para as matrizes de covariância na performance do estimador.
- Finalmente, o problema de controle *on line* de um sistema médico foi considerado. O reator foi representado por um modelo não linear, não estacionário e de parâmetros distribuídos. Foi demonstrado que o controlador *self tuning* proposto e a estratégia de controle adotada teve uma boa performance, mesmo quando diferentes condições de operação foram consideradas e somente uma variável manipulada foi usada. A **temperatura do fluido reagente** na entrada do reator (T_0) não foi apropriada como variável manipulada, devido principalmente à natureza distribuída do sistema e às restrições do projeto. A manipulação da variável **corrente elétrica**, por outro lado, tornou a ação de controle mais estável. O controlador mostrou que pode ser usado como **servo controlador** e, portanto, uma programação do *set point* pode ser usada para tornar o sistema mais eficiente e estável.

Recomendações para Trabalhos Futuros

Este trabalho constituiu-se numa etapa preliminar para o projeto real de um sistema médico para tratamento de leucemia, onde foi desenvolvida uma metodologia sistemática

para o projeto ótimo e estudo de reatores do tipo **RHETA**, além do estimador de estados, técnica importante na estimativa de estados e parâmetros, e do controlador adaptativo. Os resultados aqui apresentados são básicos para trabalhos futuros destes tipos de sistemas e de grande utilidade na implantação do projeto físico em laboratório. Algumas recomendações são citadas a seguir:

- A partir do algoritmo de estimativas de estados desenvolvido, é importante que se faça uma modificação em sua estrutura de forma a permitir que o mesmo possa ser usado como um estimador de parâmetros. Isto é de grande importância para se estudar, de forma *on line* e sob condições de operação, os processos de desativação enzimática, bem como vários parâmetros de transporte.
- Uma outra alteração de grande importância poderia ser introduzida no algoritmo de controle adaptativo desenvolvido, através da introdução de técnicas adequadas para otimização e cálculo do valor ótimo do *set point*.
- Baseado nos resultados deste trabalho, o projeto físico do reator deve ser implantado em laboratório. Análises experimentais devem ser conduzidas com o intuito de validar o modelo desenvolvido. Além disso, através do interfaceamento do sistema real com um computador dedicado, a aplicação prática do algoritmo de estimativas de estados e parâmetros deve ser realizada com o intuito de se realizar estudos cinéticos mais aprofundados, bem como os testes de campo do controlador adaptativo desenvolvido.
- Finalmente, há a necessidade de um interfaceamento com a área biológica no sentido de se fazer testes de bioensaio com o sistema médico a ser desenvolvido.

Bibliografia

- [1] Abell, C.W.; Hodgins, D.S. and Stith, W.J. (1973). An *in vivo* Evaluation of the Chemotherapeutic Potency of Pheninalanine Ammonia-Lyase. **Cancer Res.**, 33: 2529-2532.
- [2] Agarwal, M. and Seborg, D.E. (1987). A Multivariable Non-Linear Self-Tuning Controller. **AICHE J.**, 33(8): 1379-1386.
- [3] Anderson, W.A.; Moo-Young, M. and Ledge, R.L. (1992). Development of a multi-enzyme Reactor for Dopamine Synthesis: 2. Reactor Engineering and Simulation. **Biotechnology and Bioengineering**, 40: 388-395.
- [4] Astrom, K.J. and Wittenmark, B. (1973). On Self-Tuning Regulators. **Automática**, 9: 185-199.
- [5] Astrom, K.J. and Wittenmark, B.. **Computer Controlled Systems**. by Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N.J. 07632, 1984.
- [6] Axelsson, J.P.; Mandenius, C.F.; Holst, O.; Hagander, P. and Matiasson, B. (1988). **Bioprocess Engng**, 3: 1.
- [7] Balchem, J.G.; Ljungquist, D. and Strand, S. (1992). State-Space Predictive Model. **Chem. Eng. Science**, 47(4): 787-807.
- [8] Belfort, G. (1989). Membranes and Bioreactors: A Technical Challenge in Biotechnology. **Biotechnology and Bioengineering**, 30: 239-250.

-
- [9] Bernstein, H.; Yang, V.C. and Langer, R. (1987). Immobilized Heparinase Heparinase: *In Vitro* Reactor Model. **Biothecnology and Bioengineering**, 30: 239:250.
- [10] Bilimoria, M.W. (1969). Condition for the Production of L-Asparaginase 2 by *Coliform bacteria*. **Applied Microbiology**, 18: 1025-1030.
- [11] Bortolotto, G.E. and Jorgensen, S.B. (1985). Adaptive Control of a Recycle Reactor. **IFAC Adaptive Control of Chemical Process**, 27-32.
- [12] Box, G.E.P.; Hunter, W.G. and Hunter, J.S. **Statistics for Experimenters. An Introduction to Design, Data Analysis, and Model Building**. E. Jhon Wiley & sons, 1978.
- [13] Bunting, P.S. and Laidler, K.J. (1974), Flow Kinetics of L-Asparaginase Attached to Nylon Tubing. **Biotechnology and Bioengineering**, 16: 119-134.
- [14] Caminal, G.; Lafuente, J.; López-Santin, J.; Poch, M. and Solà, C. (1987). Applications of Extended Kalman Filter to Identification of Enzymatic Deactivation. **Biothecnology and Bioengineering**, 29: 366-369.
- [15] Carnahan, B.; Luther, H.A. and Wilkes, J.O. **Applied Numerical Methods**. Ed. Jhon Wiley & sons, New York, 1969.
- [16] Cedar, H. and Schuartz, J.H. (1968). Production of L-Asparaginase II by *Escherichia coli*. **J. of Bacteriology**, 2043-2048.
- [17] Chattaway, T. and Stephanopoulos, G.N. (1989), An Adaptive State Estimator for Detecting Contaminants in Bioresctors. **Biothecnology and Bioengineering**, 34: 647-659.
- [18] Comfort, A.R.; ALbert, E.C. and Langer, R. (1989). Immobilized Enzyme Cellulose Hollow Fibers: 1- Immobilization of Heparinase. **Biothecnology and Bioengineering**. 34:1366-1373.

-
- [19] Crowter R.D. (1971). L-Asparaginase and Human Malignant Disease. **Nature**, 229: 168-185.
- [20] Dairaku, K.; Izumoto, E.; Morikawa, H.; Shioya, S. and Takamatsu, T. (1983). **J. Ferment. Technol.**, 61: 189.
- [21] Demopoulos, H.B. (1966a). Effects of Reducing the Pheninalanine-Tyrosine Intake of Patients with Advanced Malignant Melanoma. **Cancer**, 19:657-664.
- [22] Demopoulos, H.B. (1966b). Effects of Low Pheninalanine-Tyrosine Diets on **S91** Mouse Melanomas. **J. Natl. Cancer Inst.**, 37: 185-190.
- [23] Dimitrov, N.V.; Hanz, J.; Toth, M.A. and Bortolotta, B. (1971). Serine and Aspartic Acid Metabolism in Leukemic Leukocytes: Correlation to Effectiveness of Therapy. **Blood**, 38(5): 638-647.
- [24] Fabiani, C.; Giubileo, G.; Pizzichini, M. and Violante, V. (1987). Steady State Modelling of a Hollow Fiber Enzymatic Reactor. **Biotechnology and Bioengineering**, 30: 458-461.
- [25] Frater, R.W.M.; Oka, Y.; Hong, Y.; Tsubo, T.; Loubser, P.G. and Masone, R. (1984). Protamine Induced Circulatory Changes. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, 87: 687-692.
- [26] Gervin, A.S. (1975). Complications of Heparin Therapy. **Surg. Gynecolog. Obstet.**, 140: 789-796.
- [27] Gilman, A.F.; Goodman, L.S.; Rall, T.W. and Murad, F. **As Bases Farmacológicas da terapêutica**. 7^a ed., 843-844, Editora Guanabara, 1987.
- [28] Goldstein, J.L.; Hazzard, W.R.; Schrott, H.G.; Bierman, E.C. and Motulsky, A.G. (1973). Hyperglycemia in coronary Heart Disease-lipoprotein characteristics of a Classification Based on Genetic Analysis. **J. Clin. Invest.**, 52: 1533-1544.

-
- [29] Goosen, M.F.A.; O'Shea, G.M.; Gharapetian, H.M.; Chow, S. and Sun, A.M. (1985). Optimization of Microencapsulation Parameters: Semipermeable Microcapsules as a Bioartificial Pancreas. **Biothecnology and Bioengineering**, 27: 146-150.
- [30] Greenfield, R.S. and Wellner, D. (1977). Effects of Threonine Deaminase on Growth and Viability of Mammalian Cells in Tissue Culture and Its Selective Citotoxicity Toward Leukemia Cells. **Cancer Res.**, 37: 2523-2529.
- [31] Harmon, J.L.; Lyberatos, G. and Svoronos, S.A. (1989). A New Method for the Adaptive Determination of Optimum pH and Temperature. **Biothecnology and Bioengineering**, 33: 1419-1424.
- [32] Heinmann, B. and Horward, A.J. (1969). Production of Tumor-Inhibitory L-Asparaginase by Submerged Growth of *Serratia marcescens*. **Applied Microbiology**, 550-554.
- [33] Horwath, C.; Shendalman, L.H. and Light, R.T. (1972). Open Tubular Heterogeneous Enzyme Reactors: Analysis of a Theoretical Model. **Chemical Engineering Science**, 28(2): 375-388.
- [34] Horwath, C. and Solomon, A.B. (1972). Open Tubular Heterogeneous Enzyme Reactors: Preparation and Kinetics Behavior. **Biotechnology and Bioengineering**, 14: 885-914.
- [35] Ichijo, H.; Suehiro, T.; Nagasawa, J. and Yamauchi, A. (1985). Enzyme Reactor with Knitted Fabric Made of Poly (Vinyl Alcohol) Superfine Filaments. **Biothecnology and Bioengineering**, 27: 1077-1080.
- [36] Isaacs, S.H. and Thoma, M. (1992). The Adaptive Control of an Arlift Tower Loop Fermenter: An Application of Model-Based Control Employing a Sophisticated Process Model. **Chem. Eng. Science**, 47(4): 943-958.

-
- [37] Isermann, R. and Kofahl, R. (1985). On the Application of Parameter Adaptive Control Systems for Industrial Processes. **IFAC Adaptive Control of Chemical Process**, 121-126.
- [38] Kalman, R.E. (1958), Design of a Self-Optimizing Control Systems. **Trans. ASME, J. Basic Eng.**, Serie D, 80: 468-478.
- [39] Kalman, R.E. (1960). A new Approach to Linear Filtering and Predictions Problems. **Trans. ASME, J. Basic Eng.**, Serie D, 83: 95-108.
- [40] Kalman, R.E. and Bucy, R.S. (1961). News Results in Linear Filtering and Predictions Problems. **Trans. ASME, J. Basic Eng.**, Serie D, 83: 95-108.
- [41] Kim, I.H. and Chang, H.N. (1983a). Variable Volume Enzyme Reactor with Ultrafiltration Swing: A Theoretical Study on CSTR Case. **AIChE J.**, 29(4): 645-651.
- [42] Kim, I.H. and Chang, H.N. (1983b). Variable Volume Hollow Fiber Enzyme Reactor with Pulsatil Flow. **AIChE J.**, 29(6): 910-914.
- [43] Kleinstreuer, C. and Agarwall, S.S. (1986). Analysis and Simulation of Hollow Fiber Bioreactor Dynamics. **Biotechnology and Bioengineering**, 28: 1233-1240.
- [44] Kobaiashi, T. and Laidler, K.J. (1974). Theory of the Kinetics of Reactions Catalized by Enzymes Attached to the interior Surfaces of Tubes. **Biotechnology and Bioengineering**, 16: 99-118.
- [45] Kreis, W. and Hession, C. (1973). Biological Effects of Enzymatic Deprivation of L-Methionine in Cell Culture and an Experimental Tumor. **Cancer Res.**, 33: 1866-1869.
- [46] Kusacabe, H.; Kodame, K. ; Kunimaka, A. ;Yoshiro, H. and Soda. K. (1980). Citado em Reinken, S.R. and Briedis, D.M. (1990). The Use of a Single-Fiber Reactor for the Enzymatic Removal of Amino Acid from Solutions. **Biotechnology and Bioengineering**, 35: 260-267.

-
- [47] Labeque, R.; Mullon, C.J.P.; Ferreira, J.P.M.; Lee, R.S. and Langer, R. (1993). Enzymatic Modification of Plasma Low Density Lipoprotein: a Potencial Treatment for Hypercholesterolemia. **Proc. Natl. Acad. Sci., USA**, 19: 3476-3480.
- [48] Langer, R.; Bernstein, H.; Brown, L. and Cima, L. (1990), Medical Reactors. **Chemical Engineering Science**, 45(8): 1967-1978.
- [49] Le, M.S.; Spark, L.B.; Ward, P.S. and Nadwa, N. (1984). Microbial Asparaginase Recovery by Membrane Process. **Journal of Membrane Science**, 21: 307-319.
- [50] Lee, S.; Ross, J.T.; Gustafson, M.E.; Wroble, M.H. and Mushik, G.M. (1986). Large Scale Recovery and Purification of L-Asparaginase from *Erwinia corotovora*. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, 12: 229-247.
- [51] Lee, S.M.; Ross, J.T.; Gustafson, M.H. and Wroble, M.H. (1988). Process for Manufacture of L-Asparaginase from *Erwinia crysanthemi*. U.S. Department Health and Human Services, Washington, DC (USA), Mar.8, 1988, US Patent 4, 729, 957. US Cl 435/229; Int. Cl. 12N 9/82, C12 R 1/18.
- [52] Lee, S.C.; Hwang, Y.B.; Chang, H.N. and Chang, Y.K. (1991). Adaptive Control of Dissolved Oxygen Concentration in a Bioreactor. **Biothecnology and Bioengineering**, 37: 597-607.
- [53] Lewis, W. and Middleman, S. (1974). Conversion in a Hollow Fiber Membrane/Enzyme Reactor. **AIChE J.**, 20(5): 1012-1014.
- [54] Liu, E.S. and Zajic, J.E. (1973). Fermentation Kinetics and Continuous Process of L-Asparaginase Production. **Applied Microbiology**, 25: 92-96.
- [55] Lorincz, A.B. and Kuttner, R.E. (1965). Response of Malignancy to Pheninalanine Restriction. **Nebraska State Med. J.**, 50: 609-17.

-
- [56] Ma, X., Mohammad, S.F. and Kim, S.W. (1992). Heparin Removal from Blood Using Poly (L-Lysine) Immobilized Hollow Fiber. **Biotechnology and Bioengineering**, 40: 530-536.
- [57] Maciel Filho, R. (1989). Modelling and Control of Multitubular Reactors. PhD Thesis, University of Leeds, Leeds, U.K.
- [58] Maciel Filho, R. and Minim, L.A. (1992). Performance of Control Algorithms in Industrial Chemical Reactors. **IFAC Symposium on Dynamics and Control of Chemical Reactors, Distillation Columns and Batch Processes**, Dycord+'92, Maryland, USA.
- [59] Maciel Filho, R. and Minim, L.A. (1994). Adaptive Control of an Open Tubular Heterogeneous Enzyme Reactor for Extracorporeal Leukaemia Treatment. *J. on the Process Control. no prelo.*
- [60] McGreavy, C, and Maciel Filho, R. (1991). Adaptive Control of Multivariable Distributed Parameter System. **European Control Conference**, Grenoble, France, 1883-1888.
- [61] Meadows, G.G.; DiGiovanni, J.; Minor, L. and Elmer, G.W. (1976). Some Biological Properties and *in vivo* evaluation fo Tyrosine Phenol-Liase on Growth of **B-16** Melanomas. **Cancer Res.**, 36: 167-171.
- [62] Minim, L.A., Tese de Mestrado, UNICAMP, Faculdade de Engenharia de Alimentos. Departamento de Engenharia. (1991).
- [63] Minim, L.A. and Monte Alegre, R. (1992) Production of L-Asparaginase Enzyme from *Erwinia aroideae*. **Arq. Biol. Tecnol.**, 35(2): 277-283.
- [64] Minim, L.A. and Maciel Filho, R. (1993). Modelling and Adaptive Control of L-Asparaginase Reactor. **Computers Chem. Engng**, 18: S693-S697.

-
- [65] Minim, L.A. and Maciel Filho, R. Computer Controlled Enzymatic Reactor. Em **Advances in Bioprocess Engineering**. Kluwer academic publishers, 1994 - *no prelo*.
- [66] Monte Alegre, R. e Minim, L.A. (1993). Utilização de Soro de Queijo para Produção de L-Asparaginase por *Erwinia aroideae* NRRL B-138 em Planta Piloto. **Arq. Biol. Tecnol.**, 36(3): 525-534.
- [67] Mori, T.; Sato T.; Matsuo Y.; Tosa T. and Chibata I. (1972), Preparation and characteristics of microcapsules containing asparaginase. **Biotechnology and Bioengineering**, 14: 663-673.
- [68] Onderwater, D. and MacGregor, J.F. (1988). Use of a Nonlinear Transformation and a Self-Tuning Regulator to Develop an Algorithm for Catalytic Reactor Temperature Control. *The Canadian Journal of Chem. Eng.*, 66: 478-484.
- [69] Peterson, R.E. and Ciegler, A. (1972). Factors Influencing L-Asparaginase Production by *Erwinia aroideae*. **Applied Microbiology**, 23: 668-671.
- [70] Ray, W. **Advanced Process Control**. Jhon Wiley & sons.
- [71] Reid, R.; Prausnitz, J.M. and Poling, B.E. **The Properties of Gases & Liquids**. 4^a ed., McGraw-Hill Book Company, 1988.
- [72] Reinken, S.R. and Briedis, D.M. (1990). The Use of a Single-Fiber Reactor for the Enzymatic Removal of Amino Acid from Solutions. **Biotechnology and Bioengineering**. 35: 260-267.
- [73] Renard, P.; Van Breusegen, V.; Nguyen, M.T.; Naveau, H. and Nyns, E.J. (1991). Implementation of an Adaptive Controller for the Startup and Steady-State Running of a Biomethanation Process Operated in the CSTR Mode. **Biotechnology and Bioengineering**, 38: 805-812.

-
- [74] Seborg, D.E.; Edgar, T.F. and Shah, S.L. (1986). Adaptive Control Strategies for Process Control: A Survey. *AIChE J.*, 32(6): 881-913.
- [75] Shefer, S.D.; Payne, R.G. and Langer, R. (1993). Design of a Biomedical Reactor for PLasma Low-Density Lipoprotein Removal. **Biotechnology and Bioengineering**, 42: 1252-1262.
- [76] Shi, H.; Shimizu, K.; Watanabe, N. and Kobayashi, T. (1989). Adaptive On-Line Optimizing Control of Bioreactors Systems. **Biotechnology and Bioengineering**, 33: 999-1009.
- [77] Stephanopoulos, G. and San, K.Y. (1984). Studies on On-Line Bioreactor Identification.1- Theory. **Biotechnology and Bioengineering**, 26: 1176-1188.
- [78] Stewart, W.J.; McSweeney, S.M.; Kellet, M.A.; Faxon, D.P. and Ryan, T.J. (1984). Increased Risk of Severe Protamine Reactions in NPH Insulin-Dependent Diabetics Undergoing Cardiac Characterization. *Circulation*, 70: 788-792.
- [79] Sung, C.; Lavin, A.; Klibanov, A.M. and Langer, R. (1986). An immobilized Enzyme Reactor for the Detoxification of Bilirubin. **Biotechnology and Bioengineering**, 28: 1531-1539.
- [80] Theuer, R.C. (1971). Effect of Essencial Amino Acid Restriction on the Growth of Female **C57BL** Mice and Their Implanted **BW10232** Adenocarcinomas. *J. Nutr.*, 101: 223-232.
- [81] Thibault, J.; Van Breusegen, V. and Chérury, A. (1990). On-Line Prediction of Fermentation Variables Using Neural Networks. **Biotechnology and Bioengineering**, 36: 1041-1048.
- [82] Vigié, P. and Goma, G. (1990). Adaptive Preditive Control of a Multistage Fermentation Process. **Biotechnology and Bioengineering**, 35: 217-223.

Apêndice A

Parâmetros Físicos e Cinéticos

A.1 Modelos para o Cálculo dos Parâmetros Físicos

Os seguintes modelos foram usados para o cálculo dos parâmetros físicos, obtidos na literatura disponível (Reid *et alli*, 1988):

A.1.1 Cálculo da massa específica

- Técnica Modificada de *Rackett*

$$\rho = \frac{RT_c}{P_c} \left\{ Z_{RA} \left[1 + (1 - T_R)^{\frac{2}{3}} \right] \right\} \quad (cm^3 mol^{-1}) \quad (A.1)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} R = 83,14 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}^{-1} \\ Z_{RA} = 0,2338 \text{ bar} \\ T_R = \frac{T(K)}{T_c} \\ T_c - \text{temperatura crítica (H}_2\text{O)} = 647,3 \text{ K} \\ P_c - \text{pressão crítica (H}_2\text{O)} = 221,2 \text{ bar} \end{array} \right.$$

A.1.2 Cálculo do Calor Específico à pressão constante

$$C_P = A + BT + CT^2 + DT^3 \quad (\text{J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}) \quad (\text{A.2})$$

$$\left\{ \begin{array}{l} A = 3,224 \cdot 10^1 \\ B = 1,924 \cdot 10^{-3} \\ C = 1,055 \cdot 10^{-5} \\ D = -3,596 \cdot 10^{-9} \end{array} \right.$$

A.1.3 Cálculo do Coeficiente de Condutividade Térmica do Fluido

$$K_f = A + BT + CT^2 \quad (\text{W m}^{-1} \text{ K}^{-1}) \quad (\text{A.3})$$

$$\left\{ \begin{array}{l} A = -3,838 \cdot 10^{-1} \\ B = 5,254 \cdot 10^{-3} \\ C = -6,369 \cdot 10^{-6} \end{array} \right.$$

A.1.4 Cálculo do Coeficiente de Viscosidade

$$\mu = \exp \left(A + \frac{B}{T} + CT + DT^2 \right) \text{ (cP)} \quad (\text{A.4})$$

$$\left\{ \begin{array}{l} A = -2,471 \cdot 10^1 \\ B = 4,209 \cdot 10^3 \\ C = 4,527 \cdot 10^{-2} \\ D = -3,376 \cdot 10^{-5} \end{array} \right.$$

A.1.5 Cálculo do Coeficiente de Difusão de Massa

- Wilk-Chang

$$D_{AB} = 7,4 \cdot 10^{-8} \left(\frac{\phi M_B}{\eta_B V_A^{0,6}} \right)^{\frac{1}{2}} T \text{ (cm}^2 \text{ seg}^{-1}) \quad (\text{A.5})$$

$$\left\{ \begin{array}{l} M_B(\text{Peso Molecular} - H_2O) = 18 \text{ g} \\ \mu_B(\text{Viscosidade do Solvente} - \text{cP}) \\ \phi(\text{Fator de Associação} - H_2O) = 2,6 \\ V_A(\text{Volume Molar da Asparagina} - \text{cm}^3 \text{ mol}^{-1}) \\ \text{Calculado por Schroeder (C = 7, H = 7, O = 7 e N = 7)} \end{array} \right.$$

A.2 Dados dos Principais Parâmetros do Modelo

A.2.1 Dados Práticos obtidos no Hospital Boldrini

- Fluxo Sanguíneo ($10 - 25 \text{ ml/min}$)
- Volume máximo de sangue no exterior do organismo (150.0 ml)
- Tempo de tratamento mais apropriado ($1.0 - 1.5 \text{ h}$)
- Pressão arterial ($40.0 - 120.0 \text{ mm Hg}$)
- pH ($7.3 - 7.4$)

A.2.2 Parâmetros Físicos e Cinéticos

(Kobayashi & Laidler, 1974)

$$E_0 \ 70.0 \text{ U.I.}$$

$$E_a \ 16720.0 \text{ cal mol}^{-1}$$

$$E_d \ 65700.0 \text{ cal mol}^{-1}$$

$$K^0 \ 3.0 \cdot 10^9 \text{ h}^{-1}$$

$$K_d^0 \ 4.5 \cdot 10^{45} \text{ h}^{-1}$$

$$K_M \ 0.02 \text{ mol m}^{-3}$$

$$K_s \ 0.04 \text{ Kcal h}^{-1} \text{ m}^{-1} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$$

$$\Delta H \ 1000.0 \text{ cal mol}^{-1}$$

$$\mathcal{R} \ 1.9872 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$$

Apêndice B

Desenvolvimento do Modelo Matemático

O desenvolvimento das equações 3.1 e 3.2 foi feito a partir de balanços diferenciais de energia e de massa aplicado num volume de controle diferencial. A seguir, é apresentado as etapas do desenvolvimento matemático:

Seja o volume de controle diferencial apresentado esquematicamente na figura B.1. Um balanço de energia e de massa sobre este volume de controle (VC) resulta em:

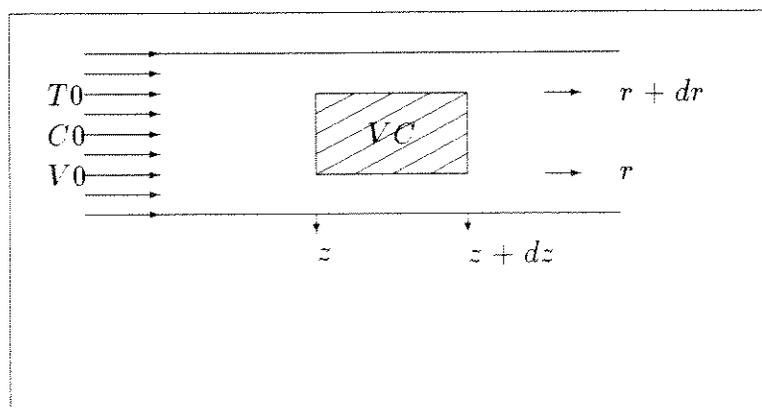


Figura B.1: Representação esquemática de um volume de controle diferencial para o reator tubular.

$$\begin{aligned}
 \left[\begin{array}{c} \text{Acúmulo de energia} \\ \text{no VC} \end{array} \right] &= \left[\begin{array}{c} \text{Entrada de energia por} \\ \text{Transporte Molecular} \\ \text{no VC} \end{array} \right]_r - \left[\begin{array}{c} \text{Saída de energia por} \\ \text{Transporte Molecular} \\ \text{do VC} \end{array} \right]_{r+dr} \\
 &+ \left[\begin{array}{c} \text{Entrada de energia por} \\ \text{Transporte Molecular} \\ \text{no VC} \end{array} \right]_z - \left[\begin{array}{c} \text{Saída de energia por} \\ \text{Transporte Molecular} \\ \text{do VC} \end{array} \right]_{z+dz} \\
 &+ \left[\begin{array}{c} \text{Entrada de energia por} \\ \text{Transporte Convectivo} \\ \text{no VC} \end{array} \right]_z - \left[\begin{array}{c} \text{Saída de energia por} \\ \text{Transporte Convectivo} \\ \text{do VC} \end{array} \right]_{z+dz}
 \end{aligned}$$

Matematicamente, a argumentação acima pode ser descrito por:

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{\partial(\rho C_p V T)}{\partial t} &= [A_r j_r)_r - A_r j_r)_{r+dr}] \\ &+ [A_z \{j_z)_z - j_z)_{z+dz}\}] \\ &+ [\{A_z \rho C_p v(r)\} (T_z - T_{z+dz})] \end{aligned} \right. \quad (\text{B.1})$$

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{\partial(V C)}{\partial t} &= [A_r N_r)_r - A_r N_r)_{r+dr}] \\ &+ [A_z \{N_z)_z - N_z)_{z+dz}\}] \\ &+ [\{A_z v(r)\} (C_z - C_{z+dz})] \end{aligned} \right. \quad (\text{B.2})$$

onde j e N são os fluxos de calor e massa, respectivamente. Resolvendo a equação B.1 e B.2, temos:

$$\frac{\partial T}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial z} (v_z(r) T) = \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(\alpha r \frac{\partial T}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(\alpha \frac{\partial T}{\partial z} \right) \quad (\text{B.3})$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial z} (v_z(r) C) = \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(D_{eff} r \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(D_{eff} \frac{\partial C}{\partial z} \right) \quad (\text{B.4})$$

Apêndice C

Sistemas Lineares

Um modelo linear geral no domínio do tempo, descrito por variáveis de estado é representado por:

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{A} \mathbf{x} + \mathbf{B} \mathbf{u} + \mathbf{\Gamma} \mathbf{d} \quad \mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0 \quad (\text{C.1})$$

$$\mathbf{y} = \mathbf{H} \mathbf{x} \quad (\text{C.2})$$

onde:

- \mathbf{d} é o vetor $(k \cdot 1)$ das perturbações;
- \mathbf{u} é o vetor $(m \cdot 1)$ das entradas;
- \mathbf{x} é o vetor $(n \cdot 1)$ dos estados;
- \mathbf{y} é o vetor $(l \cdot 1)$ das medidas;

• e A , B , H e Γ são matrizes de dimensões $n \cdot n$, $n \cdot m$, $l \cdot n$ e $n \cdot k$, respectivamente.

Nos casos de sistemas autônomos (isto é, onde A , B , H e Γ são constantes) a solução analítica do sistema acima é obtida tomando sua **Transformada de Laplace**:

$$\begin{cases} SI\bar{\mathbf{x}}(s) - \mathbf{x}_0 = A\bar{\mathbf{x}}(s) + B\bar{\mathbf{u}}(s) + \Gamma\bar{\mathbf{d}}(s) \\ \bar{\mathbf{y}}(s) = H\bar{\mathbf{x}}(s) \\ \bar{\mathbf{x}}(s) = (SI - A)^{-1} [\mathbf{x}_0 + B\bar{\mathbf{u}}(s) + \Gamma\bar{\mathbf{d}}(s)] \end{cases} \quad (\text{C.3})$$

Usando-se o **Teorema de Convolução** da Transformada de Laplace para inverter a expressão dada pela equação C.3, a solução analítica é então obtida:

$$\mathbf{x}(t) = e^{A\tau} \mathbf{x}_0 + \int_0^\tau e^{Ar} [B\mathbf{u}(r) + \Gamma\mathbf{d}(r)] dr \quad (\text{C.4})$$

onde a matriz exponencial $e^{A\tau}$ deve ser determinada.

Considerando que \mathbf{u} seja constante entre os intervalos de amostragens e retirando-se o termo representado pelas perturbações, obtêm-se a seguinte expressão para a equação C.4:

$$\begin{cases} \mathbf{x}(t+1) = \Phi \mathbf{x}(t) + \Psi \mathbf{u}(t) \\ \Phi = e^{A\tau} \\ \Psi = \int_0^\tau e^{Ar} dr B \end{cases} \quad (\text{C.5})$$

Um procedimento numérico para a avaliação de Φ e Ψ é obtido através da expansão da matriz exponencial, ou seja:

$$\Theta = \int_0^{\tau} e^{A r} dr = I \tau + \frac{A \tau^2}{2!} + \frac{A^2 \tau^3}{3!} + \dots + \frac{A^i \tau^{i+1}}{(i+1)!} \quad (\text{C.6})$$

As matrizes Φ e Ψ são dadas por:

$$\begin{cases} \Phi = I + A \Theta \\ \Psi = \Theta B \end{cases} \quad (\text{C.7})$$

Duas questões fundamentais para sistemas dinâmicos são em seguida discutidas. A primeira é se é possível conduzir um sistema de um determinado estado inicial para um outro qualquer. A segunda é como determinar os estados de um sistema dinâmico, através de observações de entradas e saídas. Surge desta forma o conceito de **controlabilidade e Observabilidade**.

Controlabilidade

Considere-se o sistema representado pela equação C.5 e assumase que o estado inicial \mathbf{x}_0 seja conhecido. O estado no tempo n , onde n é a ordem do sistema, é dado por:

$$\mathbf{x}(n) = \Phi^n \mathbf{x}(0) + \Phi^{n-1} \Psi \mathbf{u}(0) + \dots + \Psi \mathbf{u}(n-1) \quad (\text{C.8})$$

$$\mathbf{x}(n) = \Phi^n \mathbf{x}(0) + W_c U$$

onde:

$$\begin{cases} W_c = [\Psi & \Phi \Psi & \dots & \Phi^{n-1} \Psi] \\ U = [\mathbf{u}^T(n-1) & \dots & \mathbf{u}^T(0)]^T \end{cases}$$

Se W_c tem *rank* n , então é possível encontrar n equações linearmente independentes, através das quais pode-se determinar as entradas \mathbf{u} do sistema tal que o estado inicial possa ser conduzido até um desejado estado final $\mathbf{x}(n)$.

Teorema 1: *O sistema representado pela equação C.5 é controlável se e somente se a matriz W_c tem *rank* n .*

Observabilidade

Considere-se o sistema representado pela equação C.5. Sem perda de generalidade, pode-se assumir $\mathbf{u}(k) = 0$. Então, o seguinte grupo de equação é obtido:

$$\begin{cases} \mathbf{y}(0) = H \mathbf{x}(0) \\ \mathbf{y}(1) = H \mathbf{x}(1) = H \Phi \mathbf{x}(0) \\ \vdots \\ \mathbf{y}(n-1) = H \Phi^{n-1} \mathbf{x}(0) \end{cases} \quad (\text{C.9})$$

Em notação matricial temos:

$$\begin{bmatrix} H \\ H\Phi \\ \vdots \\ H\Phi^{n-1} \end{bmatrix} \mathbf{x}(0) = \begin{bmatrix} \mathbf{y}(0) \\ \mathbf{y}(1) \\ \vdots \\ \mathbf{y}(n-1) \end{bmatrix} \quad (\text{C.10})$$

O estado $\mathbf{x}(0)$ pode ser obtido da equação C.10 se e somente se a matriz de observabilidade W_o tiver *rank* n , onde W_o é dado por:

$$W_o = \begin{bmatrix} H \\ H\Phi \\ \vdots \\ H\Phi^{n-1} \end{bmatrix} \quad (\text{C.11})$$

Teorema 2: O sistema representado pela equação C.5 é observável se e somente se a matriz W_o tem *rank* n .