

- 1. Desafíos Modernos en el Monitoreo y Control de un Proceso de Fermentación a Escala Industrial
  - Objetivo del estudio:
  - Variables estudiadas:
  - Técnicas utilizadas:
  - Resultados clave:
  - Conclusión:
- 2. Desarrollo de una Simulación de Fermentación Fed-Batch a Escala Industrial
  - Objetivo del estudio:
  - Variables estudiadas:
  - Técnicas utilizadas:
  - Resultados clave:
  - Conclusión:
- 3. Multivariate Statistical Process Control of an Industrial-Scale Fed-Batch Simulator
  - Objetivo del estudio
  - Variables estudiadas
  - Técnicas utilizadas
    - 1. Optimización de lotes mediante Batch-to-Batch (B2B)
    - 2. Control Predictivo Basado en Modelo (MPC)
    - 3. Métodos de estimación de datos faltantes
  - Resultados clave
  - Conclusión
- Comparación de los Artículos sobre Fermentación a Escala Industrial
  - Explicación de las Fuentes de Datos
  - Conclusión General

Aquí tienes un resumen más detallado con un enfoque en las variables utilizadas y las técnicas aplicadas en cada estudio.

---

# 1. Desafíos Modernos en el Monitoreo y Control de un Proceso de Fermentación a Escala Industrial

---

**Autores:** Stephen Goldrick, Carlos A. Duran-Villalobos, Karolis Jankauskas, David Lovett, Suzanne S. Farid, Barry Lennox

**Publicación:** *Computers and Chemical Engineering* (2019)

## Objetivo del estudio:

Evaluar y mejorar estrategias de monitoreo y control en procesos de fermentación a escala industrial mediante la simulación **IndPenSim**, la cual incorpora herramientas avanzadas de análisis de procesos y detección de fallos.

## Variables estudiadas:

- **Variables de control:**

- Temperatura (  $T$  ), controlada mediante un algoritmo PID.
- pH, también regulado con PID.
- Flujo de sustrato (  $F_s$  ), controlado manualmente o por receta.
- Flujo de ácido fenilacético (  $F_{PAA}$  ), controlado manualmente.

- **Variables de monitoreo:**

- Concentración de oxígeno disuelto (  $DO_2$  ).
- Concentración de penicilina (  $P$  ).
- Biomasa (  $X$  ).
- Concentración de ácido fenilacético (  $PAA$  ).
- Concentración de nitrógeno (  $N$  ).
- Viscosidad (  $\mu$  ).
- Medición de gases (  $CO_2$  ,  $O_2$  en off-gas).
- Mediciones de espectroscopia Raman.

## Técnicas utilizadas:

- **Simulación de procesos:**

- Desarrollo y uso de **IndPenSim**, basado en un modelo matemático detallado de fermentación de penicilina.
- Capacidad de operar en modo fijo o controlado por operador.
- Incorporación de espectroscopia Raman simulada para mejorar la predicción en línea de parámetros clave.

- **Control avanzado:**
  - Implementación de *Quality by Design (QbD)* y *Process Analytical Technology (PAT)* para mejorar la calidad del producto final.
  - Evaluación de estrategias de control para minimizar la variabilidad del proceso.
- **Detección de fallos:**
  - Uso de algoritmos para detectar anomalías en el proceso mediante datos de múltiples lotes de producción.
  - Aplicación de técnicas de *big data* y *machine learning* para análisis predictivo.

## Resultados clave:

- **IndPenSim** permitió evaluar estrategias de control y mejorar el rendimiento del proceso de fermentación.
- Se identificaron variables críticas (  $pH$  ,  $T$  ,  $DO_2$  ) que afectan directamente la producción de penicilina.
- Se propuso un modelo de control basado en la optimización de parámetros como el tiempo de cosecha, maximizando la producción anual.
- Se demostró que la espectroscopia Raman integrada a la simulación puede mejorar la predicción en tiempo real de compuestos clave en el proceso.

## Conclusión:

Este estudio destaca la importancia de incorporar tecnologías avanzadas en el monitoreo y control de fermentaciones industriales, optimizando tanto la producción como la estabilidad del proceso.

---

## 2. Desarrollo de una Simulación de Fermentación Fed-Batch a Escala Industrial

---

**Autores:** Stephen Goldrick, Andrei Ștefan, David Lovett, Gary Montague, Barry Lennox

## Objetivo del estudio:

Desarrollar un modelo estructurado para simular un proceso de fermentación *fed-batch* de penicilina a escala industrial, considerando variables críticas y restricciones operacionales reales.

## Variables estudiadas:

- **Variables de crecimiento y producción:**

- Biomasa total (  $X$  ), subdividida en:
  - Biomasa en crecimiento (  $A_0$  ).
  - Biomasa no creciente (  $A_1$  ).
  - Biomasa degenerada (  $A_3$  ).
  - Biomasa autolizada (  $A_4$  ).
- Concentración de penicilina (  $P$  ).
- Sustrato consumido (  $S$  ).

- **Variables ambientales:**

- Temperatura del caldo (  $T_b$  ).
- pH.
- Oxígeno disuelto (  $DO_2$  ).
- Dióxido de carbono disuelto (  $CO_2$  ).

- **Variables de control y alimentación:**

- Flujo de azúcar (  $F_s$  ).
- Flujo de ácido fenilacético (  $F_{PAA}$  ).
- Flujo de aceite de soja (  $F_{oil}$  ).
- Tasa de aireación (  $F_g$  ).
- Potencia del agitador (  $P_{ag}$  ).

## Técnicas utilizadas:

- **Modelado matemático:**

- Se utilizó un modelo estructurado basado en ecuaciones diferenciales para describir el crecimiento de *Penicillium chrysogenum* y la producción de penicilina.

- Se incluyeron efectos de transferencia de masa y consumo de oxígeno.
- Se modelaron reacciones de hidrólisis que afectan la estabilidad de la penicilina.
- **Validación con datos industriales:**
  - Se compararon las predicciones del modelo con registros de 10 fermentaciones de 100,000 litros.
  - Se evaluaron variaciones de crecimiento y producción entre lotes.
- **Optimización del proceso:**
  - Se analizaron estrategias para mantener la concentración de oxígeno y mejorar la transferencia de masa.
  - Se evaluó el impacto de fluctuaciones en nutrientes como nitrógeno y fenilacético en la producción de penicilina.

## Resultados clave:

- El modelo logró predecir con precisión la variabilidad del proceso, incluyendo retrasos en la medición de parámetros clave.
- Se identificó que la viscosidad del caldo afecta la transferencia de oxígeno y, por lo tanto, la producción de penicilina.
- Se propuso un enfoque para optimizar estrategias de alimentación, asegurando un suministro adecuado de nutrientes y evitando inhibición por acumulación de productos metabólicos.

## Conclusión:

El simulador desarrollado permite analizar y mejorar estrategias de control en fermentaciones industriales, proporcionando una herramienta útil para optimizar la producción de penicilina y reducir variabilidad en la calidad del producto final.

---

# 3. Multivariate Statistical Process Control of an Industrial-Scale Fed-Batch Simulator

---

## Objetivo del estudio

Este artículo presenta una estrategia de control estadístico multivariado de procesos (*Multivariate Statistical Process Control* - MSPC) aplicada a un simulador industrial de fermentación *fed-batch*. Se desarrollaron métodos de control predictivo y optimización de lotes para mejorar la calidad del producto final y reducir la variabilidad entre lotes.

---

## Variables estudiadas

- **Variables de entrada (control y alimentación):**
    - Tasa de alimentación de glucosa (  $F_{glucosa}$  ).
    - Concentración de oxígeno disuelto (  $DO_2$  ).
    - Flujo de aire (  $F_{aire}$  ).
    - pH del medio de cultivo.
    - Temperatura del reactor.
    - Concentración de fenilacético (  $PAA$  ).
  - **Variables de monitoreo y salida:**
    - Concentración de penicilina (  $P$  ).
    - Crecimiento de biomasa (  $X$  ).
    - Producción de  $CO_2$  en el gas de salida (  $CO_{2\_off-gas}$  ).
    - Transferencia de oxígeno (  $k_{La}$  ).
    - Volumen del medio de fermentación.
- 

## Técnicas utilizadas

### 1. Optimización de lotes mediante Batch-to-Batch (B2B)

- Ajusta los parámetros de control en cada lote con base en el rendimiento previo.
- Minimiza la variabilidad causada por fluctuaciones en las materias primas y perturbaciones en el proceso.
- Implementa un modelo adaptativo basado en **Partial Least Squares (PLS)** para predecir el comportamiento del sistema.

- Se utiliza **Bootstrap Resampling** para calcular intervalos de confianza sin asumir distribución normal.

## 2. Control Predictivo Basado en Modelo (MPC)

- Ajusta la alimentación de glucosa durante el lote para mantener la producción en su punto óptimo.
- Se basa en el control **Model Predictive Control (MPC)** , optimizando el proceso en tiempo real.
- Utiliza **Quadratic Programming (QP)** para minimizar la diferencia entre el rendimiento real y el esperado.
- Aplica restricciones de validez basadas en las estadísticas **T<sup>2</sup> de Hotelling** y **Q-statistic** para garantizar que las decisiones de control sean confiables.

## 3. Métodos de estimación de datos faltantes

- **Projection to the Model Plane (PMP)**: proyecta las mediciones disponibles en el espacio latente del modelo.
  - **Trimmed Score Regression (TSR)**: usa regresión para reconstruir valores faltantes de manera más robusta.
- 

# Resultados clave

- La optimización **B2B** redujo la variabilidad en la producción de penicilina, logrando una convergencia en 10 lotes.
  - El control predictivo **MPC** redujo la variabilidad dentro del lote y mantuvo la concentración de penicilina cerca de los 30 g/L.
  - La combinación de **B2B + MPC** mejoró la estabilidad del proceso, reduciendo la dispersión del rendimiento final.
  - Se demostró que las restricciones de validez con *bootstrap resampling* fueron más efectivas que los enfoques basados en distribución normal.
- 

# Conclusión

El estudio muestra que la combinación de **optimización B2B y control MPC** es altamente efectiva para reducir la variabilidad en fermentaciones industriales. El uso

de **PLS adaptativo, restricciones de validez y estimación de datos faltantes** permitió mejorar la estabilidad del proceso. Estos resultados sugieren que la implementación de estas estrategias en la industria biofarmacéutica podría mejorar significativamente la producción y calidad de productos fermentativos.

# Comparación de los Artículos sobre Fermentación a Escala Industrial

Criterio	Artículo 1(Modern Monitoring and Control Challenges)	Artículo 2(Development of an Industrial-Scale Fed-Batch Fermentation)	Artículo 3(Multivariate Statistical Process Control)
Objetivo	Mejorar el monitoreo y control en fermentaciones industriales usando <b>IndPenSim</b> .	Modelar y simular una fermentación <i>fed-batch</i> de penicilina para optimizar el proceso.	Aplicar**control estadístico multivariado de procesos (MSPC)y control predictivo basado en modelo (MPC)**en un proceso industrial de fermentación <i>fed-batch</i> .
Variables utilizadas	- pH, temperatura, DO <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> , fenilacético, biomasa, viscosidad, espectroscopia Raman.	- Biomasa ( <i>X</i> ), penicilina ( <i>P</i> ), sustratos ( <i>S</i> ), oxígeno disuelto, pH, temperatura, flujo de aire, tasa de crecimiento microbiano.	- Concentración de penicilina, biomasa, DO <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> , volumen, temperatura, tasa de alimentación de glucosa, flujo de aire, pH.
Cantidad de datos y	-100 lotes de fermentación generados	-10 lotes industriales de	-80 lotes de fermentación del



Criterio	Artículo 1(Modern Monitoring and Control Challenges)	Artículo 2(Development of an Industrial-Scale Fed-Batch Fermentation)	Artículo 3(Multivariate Statistical Process Control)
fuelle	con el simulador <b>IndPenSim</b> . - Datos simulados basados en un proceso real de producción de penicilina. - No se usaron datos de fermentaciones industriales reales, pero el modelo está calibrado con procesos industriales.	<b>fermentación</b> de <b>100,000 L</b> cada uno , provenientes de una planta biofarmacéutica real. - Se compararon los resultados con un simulador basado en ecuaciones mecanísticas. - Los datos fueron recopilados de registros históricos de producción de penicilina en la industria.	simulador <b>IndPenSim</b> . - Mediciones tomadas cada 10 horas dentro de cada lote para el control predictivo ( <b>MPC</b> ). - Datos utilizados en la optimización Batch-to-Batch ( <b>B2B</b> ) provienen de iteraciones dentro de la simulación.
Técnicas estadísticas / Machine Learning	-Simulación de procesoscon <b>IndPenSim</b> . -**Process Analytical Technology (PAT)**y <b>Quality by Design (QbD)</b> . - Algoritmos de detección de fallos usando <i>big data</i> .	-Modelado mecanísticobasado en ecuaciones diferenciales. - <b>Ajuste de modelos mediante validación con datos industriales</b> . - <b>Ecuaciones de balance de masa y energía</b> .	-Partial Least Squares (PLS)yMulti-way PLS (MPLS) . - <b>Bootstrap Resampling</b> para intervalos de confianza. - **Quadratic Programming (QP)**para optimización. - **Model Predictive Control (MPC)**para

Criterio	Artículo 1(Modern Monitoring and Control Challenges)	Artículo 2(Development of an Industrial-Scale Fed-Batch Fermentation)	Artículo 3(Multivariate Statistical Process Control)
			<p>ajustar parámetros en tiempo real. -</p> <p><b>**Batch-to-Batch Optimization (B2B)**</b>para mejorar el rendimiento de un lote al siguiente. -</p> <p><b>Multivariate Statistical Process Control (MSPC)</b>usando <math>T^2</math> de Hotelling y Q-statistic .</p>
Resultados	<p><b>-Mejor control de la fermentación</b>con algoritmos avanzados. -</p> <p><b>Reducción de la variabilidad</b>en la producción de penicilina.</p> <p><b>-Espectroscopia Raman</b>mejoró la predicción en línea de compuestos clave.</p>	<p><b>-Simulación precisa de fermentaciones industriales . -</b></p> <p><b>Mejor entendimiento del proceso</b>mediante modelado mecanístico. -</p> <p><b>Control de oxígeno y nutrientes clave</b>mejoró la estabilidad del proceso.</p>	<p><b>-B2B redujo la variabilidad entre lotes</b>y optimizó la producción en 10 lotes. <b>-MPC redujo la variabilidad dentro del lote</b>y mantuvo la concentración en <b>30 g/L . -</b></p> <p><b>Uso de PLS y restricciones de validez</b>mejoró la <b>robustez del modelo . -</b></p>

Criterio	Artículo 1(Modern Monitoring and Control Challenges)	Artículo 2(Development of an Industrial-Scale Fed-Batch Fermentation)	Artículo 3(Multivariate Statistical Process Control)
			Bootstrap Resampling superó métodos basados en distribución normal .
Conclusión	<p>- Integrar <b>PAT y QbD</b> en fermentaciones mejora la estabilidad del proceso. - <b>IndPenSimes</b> una herramienta útil para optimizar estrategias de control. - Tecnologías de monitoreo avanzado como <b>espectroscopia Raman</b> pueden mejorar la predicción en tiempo real.</p>	<p>-El modelado <b>mecanístico es esencial</b> para optimizar fermentaciones industriales. - La simulación proporciona una herramienta poderosa para <b>probar estrategias de control antes de aplicarlas en la industria</b> . - <b>Factores críticos</b> como oxígeno disuelto y viscosidad afectan la producción de penicilina.</p>	<p>-Combinar <b>B2B y MPC</b> mejora la eficiencia del proceso . - <b>PLS y Bootstrap Resampling</b> mejoran la confiabilidad de los modelos predictivos . - <b>Control predictivo</b> reduce la variabilidad en la producción de penicilina en <b>fermentaciones industriales</b> .</p>

## Explicación de las Fuentes de Datos

1. **Artículo 1:** Los datos provienen **de simulaciones realizadas con IndPenSim** , una herramienta que imita un proceso de fermentación industrial de penicilina.

2. **Artículo 2:** Se usaron **datos reales de 10 lotes industriales** de fermentación de **100,000 litros cada uno** , provenientes de registros históricos de producción en una planta industrial de biofarmacéuticos.
  3. **Artículo 3:** Se trabajó con **datos simulados de 80 lotes en IndPenSim** , con mediciones dentro de cada lote para el control predictivo.
- 

## Conclusión General

Los tres estudios tienen objetivos diferentes pero complementarios:

- **Artículo 1:** Se enfoca en **el monitoreo avanzado** y en mejorar la predicción mediante técnicas como espectroscopia Raman.
- **Artículo 2:** Se basa en **datos reales de producción** y usa modelos mecanísticos para optimizar la fermentación industrial.
- **Artículo 3:** Usa **control estadístico y técnicas de machine learning** para reducir la variabilidad y optimizar la producción de penicilina.