

ESTIMATIVA DE PARÂMETROS PARA PROCESSOS CROMATOGRÁFICOS EM LEITO MÓVEL SIMULADO

Pedro Pacheco Mendes Filho¹, Claudir Oliveira² e Josecley Fialho Góes³

¹ Instituto de Engenharia e Geociência, UFOPA, Santarém - Pará, Brasil

² Instituto de Ciências da Educação, UFOPA, , Santarém - Pará, Brasil

³ Instituto de Engenharia e Geociência, UFOPA, Santarém - Pará, Brasil

Resumo—Em aplicações nas indústrias, a cromatografia em sistema de Leito Móvel Simulado (LMS) é utilizado na separação e purificação de misturas. Na modelagem matemática dos fenômenos envolvidos, a estimativa de parâmetros para as etapas de separação é um fator fundamental para conseguir grandes avanços no processo de transporte de massa. O objetivo deste trabalho consiste no uso da abordagem de problemas inversos para determinar parâmetros em um sistema de LMS, composto por oito colunas e quatro seções, usando a estimativa por *Máxima Verossimilhança* e *Máximo a Posteriori* via algoritmo de Evolução Diferencial. Utilizou-se o modelo de Transporte Dispersivo a representação das colunas que compõem o LMS e na solução do problema direto considerou-se uma simulação de separação do 1,1'-bi-2-naftol, por ser um dos constituintes bastante procurado em processos quirais. A isoterma bi-Langmuir foi usada para descrever o equilíbrio entre as fases líquida e sólida na separação dos enantiômeros. Para a solução do problema inverso, a modelagem matemática de problema direto foi validada por meio de dados experimentais obtidos na literatura. O sistema de equações diferenciais resultante da modelagem das colunas do LMS é resolvido via método de Runge-Kutta de quarta ordem.

Palavras chave—Problemas Inversos, Estimativa de Parâmetros, Método Estocástico, Separação de Substância, Transporte de Massa.

Abstract—In industrial applications the chromatography in Simulated Moving Bed(SMB) is used in separation and purification of mixtures. In the mathematical modeling of phenomena involved, the estimation of parameters for the stage of separation is a fundamental factor in greater progress in mass transport process. The objective of this work is to use the approach of inverse problem to determine parameters in a SMB system, consisting of eight columns and four sections, using the *Maximum-Likelihood Estimation*(MLE) and *Maximum a Posteriori*(MAP) via algorithm of Differential Evolution. The Dispersive Transport model was used to representation of columns that compose the SMB and solve the direct problem it was considered a separation simulation of 1,1'-bi-2-naphthol, being one of the constituents most sought in chiral process. The bi-Langmuir isotherm was used to describe the balance between the liquid and solid phases in the separation of the enantiomers. For the solution of the inverse problem, the mathematical modeling of direct problem was validated by means of experimental data obtained in the literature. The system of differential equation resulting modeling of the SMB columns is resolved via Runge-Kutta 4th Order Method.

Keywords—Inverse Problems, Estimation of Parameters, Method Stochastic, Separation of substances, Mass transport.

1 Introdução

A cromatografia, largamente usada na indústria química e bioquímica, é um método de separação usado nas áreas de pesquisas e produção. Essa técnica baseia-se na presença de duas fases imiscíveis, onde elas normalmente determinam o método cromatográfico utilizado, que são a fase estacionária e a móvel. Nesse trabalho, a

fase móvel é a solução que contém os componentes que se deseja separar. A fase estacionária é responsável pela separação dos componentes, pois a fase móvel move-se através dela, tornando possível a sua separação através de sua interação físico-química com a solução.

Então, durante a passagem da fase móvel um elemento da solução se encontra mais retido que o outro, resultando assim a migração diferencial dos componentes.

Porém, o sistema de Leito Móvel Simulado (LMS) é descrito como várias colunas cromatográficas interligadas em série em regime de permutação das portas, tem

sido bastante empregada na indústria pois permite a separação contínua dos componentes, que possibilita uma maior recuperação e produção tornando o processo mais econômico [1]. Nesse trabalho, o sistema LMS é composto por oito colunas divididas em quatro seções.

A técnica de separação cromatográfica possui um alto valor agregado, por isso, faz-se necessário o uso de ferramentas para estimar parâmetros operacionais para evitar o desperdício [2].

O modelo matemático empregado para descrever a transferência de massa na coluna foi o Transporte Dispersivo que descreve fielmente a cinética de adsorção em leito fixos [3] e permite o uso da isoterma de bi-Langmuir.

Na modelagem numérica da coluna utiliza-se o Método de Linhas (*Method of Line – MOL*) para resolver as equações diferenciais parciais que descreve o fenômeno de transporte de massa da coluna. Por diferenças finitas são resolvidas e transformadas em equações diferenciais ordinárias (EDO) e resolvidas pelo método Runge-Kutta de 4 ordem.

Obtendo valores aceitáveis na modelagem do problema direto comparados a literatura para a separação dos componentes de bi-naftol. São analisadas estratégias para solução do problema inverso para estimar os parâmetros através desses dados obtidos. Para considerá-los como dados experimentais é necessário adicionar ruído, assim obtém-se valores experimentais sintéticos.

A solução inversa é executada em duas etapas baseadas no uso da estimativa *Máxima Verossimilhança* e *Máximo a Posteriori* onde sua solução numérica é encontrada a partir do algoritmo de Evolução diferencial (*Differential Evolution – DE*). A primeira etapa, é sua aplicação ao método de mínimos quadrados que permite achar a solução apenas com os resultados experimentais e seu modelo matemático. A segunda etapa, é a aplicação da estimativa com informação a Priori, onde é dado a informações de um parâmetro para facilitar o algoritmo a encontrar uma estimativa da solução.

Esse trabalho tem como premissa analisar as estimativas e a influência exercida pelo algoritmo de minimização.

2 Modelo Matemático

O modelo de Transporte Dispersivo usado, é criado a partir da primeira lei de Fick que são equações diferenciais que explica o funcionamento de fenômenos como a difusão de matéria. Nesse trabalho, descreverá o fenômeno de transferência de massa ao longo da coluna cromatográfica e o balanço de massa entre a fase líquida e sólida.

$$\frac{\partial C_{i,k}}{\partial t} + \left(\frac{1 - \varepsilon_b}{\varepsilon_b} \right) K_{eff,i} (q_{i,k}^{eq} - q_{i,k}) = D_{ax} \frac{\partial^2 C_{i,k}}{\partial x^2} - v_l \frac{\partial C_{i,k}}{\partial x} \quad (1)$$

onde,

$$i = A, B, k = 1, \dots, N_c, l = 1, \dots, N_s \quad (2)$$

em que A,B são os componentes da solução a ser separada, N_s é o número de seções e N_c número de colunas

por seção. As propriedades, ε_b é a porosidade da coluna, v_l é a velocidade da fase móvel, e os coeficientes D_{ax} e $k_{eff,i}$ são respectivamente, o coeficiente de dispersão axial e o coeficiente de transferência de massa[4].

A variável $q_{i,k}^{eq}$ é a isoterma competitiva de bi-Langmuir que consegue modelar o fenômeno de adsorção do enantiômero.

$$q_{A,k}^{eq} = \frac{H_{i,1} C_{i,k}}{1 + K_{A,1} C_{A,k} + K_{B,1} C_{B,k}} + \frac{H_{i,2} C_{i,k}}{1 + K_{A,2} C_{A,k} + K_{B,2} C_{B,k}} \quad (3)$$

Onde, $H_{i,1}$ e $H_{i,2}$ é a propriedade de saturação dos sítios, enquanto que, $K_{i,1}$ e $K_{i,2}$ é a constante de equilíbrio dos componentes em cada sítio. O problema do sistema SMB apresentado contém quatro portas que comutam periodicamente, como apresentado na Fig. 1.

Para utilizarmos diferenças finitas para encontrar a solução da equação diferencial ordinária, devemos definir a condição inicial e de contorno que foram abordadas por Silva [5] e usadas nesse trabalho, para correntes de extrato e refinado na fase móvel, é

$$C_{i,k}(t, x_k = 0) = C_{i,k-1}(t, x_{k-1} = L_c), k = 2, \dots, N_c \quad (4)$$

e em meio as correntes de dessorvente e alimentação, as equações usadas como condições de contorno são,

$$C_{i,1}(t, x_1 = 0) = C_{i,N_c}(t, x_{N_c} = L_c) \frac{v_4}{v_3} \quad (5)$$

$$C_{i,5}(t, x_5 = 0) = \frac{v_2 C_{i,4}(t, x_4 = L_c) + v_f C_{i,f}}{v_3} \quad (6)$$

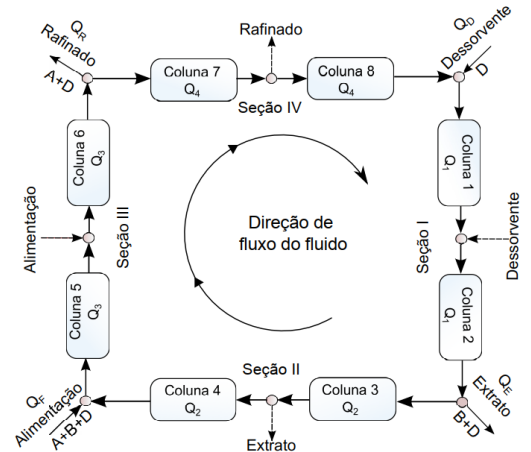


Fig. 1: Esquema do sistema LMS para oito colunas [Fonte: Oliveira, 2016].

em que a velocidade de alimentação e a concentração injetada do componente, são representadas respectivamente por, v_f e $C_{i,f}$.

Porém, a equação de advecção é usada na saída da coluna conforme [6] representado pela equação,

$$\frac{\partial C_{i,k}}{\partial t} = v_l \frac{\partial C_{i,k}}{\partial x_k} \quad (7)$$

e na fase estacionária a condição de contorno usada é,

$$q_{i,k}(t, x_k = L_c) = q_{i,k+1}(t, x_{k+1} = 0) \quad (8)$$

3 Problema Direto

A solução do problema direto é essencial para o algoritmo estimar os parâmetros utilizados para os dados experimentais. Por isso, precise que ela seja fiel em simular os dados experimentais reportados na literatura.

Para solucionar numericamente as Equações Diferenciais Parciais (EDP) com o Método de Linhas (MOL) é aplicada a aproximação utilizando a técnica da diferença centrada de segunda ordem para resolver a equação do termo difusivo, chegando à Eq. 9,

$$\frac{\partial^2 C_{i,k}}{\partial x^2} = D_{ax} \left(\frac{C_{i,k}^{n,j-1} - 2C_{i,k}^{n,j} + C_{i,k}^{n,j+1}}{2\Delta x} \right) \quad (9)$$

Porém, para o termo advectivo utilizados a técnica da diferença centrada de dois pontos, resultando em

$$\frac{\partial C_{i,k}}{\partial x} = -v_l \left(\frac{C_{i,k}^{n,j+1} - C_{i,k}^{n,j-1}}{2\Delta x} \right) \quad (10)$$

Utilizamos então o método de Runge-Kutta de 4 [QUARTA] Ordem, que é reconhecido pela sua acurácia, para solucionar o sistema de EDO.

3.1 Simulação do problema direto

Na simulação do modelo matemático utilizado, na Fig. 2, observa-se uma ótima acurácia com os resultados experimentais na separação de enantiômeros de bi-naftol.

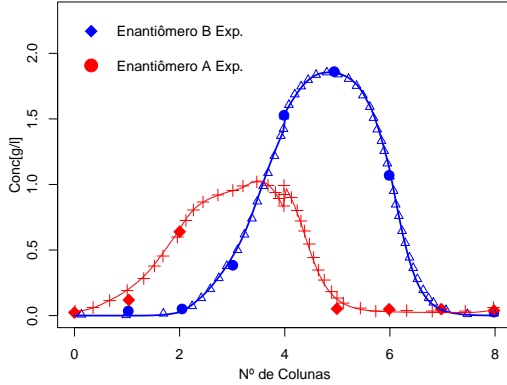


Fig. 2: Comparação do modelo matemático com os dados experimentais.

Na Fig. 2, os componentes do gráfico têm a seguinte explicação. Os símbolos \bullet e \blacklozenge são os valores de concentrações obtidos experimentalmente, enquanto que os Δ e \times são os resultados analíticos, encontrado na literatura[7] do modelo matemático usado. Enquanto que as linhas representam os dados encontrados pelo algoritmo.

4 Problema Inverso

A solução do problema inverso é uma estimativa dos parâmetros usados para conseguir um conjunto de dados. Em uma função, descrevemos que desejamos encontrar o valor de x a partir dos valores de y , dessa forma, descrita como $y = f(x, \varepsilon_Y)$, onde ε_Y é o erro relacionado ao ruído e modelo utilizado. O modelo utilizado, é

$f: \mathfrak{R}^n \times \mathfrak{R}^m \Rightarrow \mathfrak{R}^M$, onde $y \in \mathfrak{R}^m$ é quantidade medida e $x \in \mathfrak{R}^n$ é o número de parâmetros a ser encontrado. Os ruídos sintéticos utilizados nesse trabalho foram gerados seguindo a Eq. 11,

$$Y = \tilde{Y} + \varepsilon_{\tilde{Y}}, \varepsilon_{\tilde{Y}} \sim N(0, \sigma_{\tilde{Y}}) \quad (11)$$

sabendo que \tilde{Y} são os dados experimentais reais e Y os dados experimentais com ruído simulado [8], esses dados experimentais sintéticos são demonstrados na Fig. 3, que mostra no gráfico a linha da função para os parâmetros calculados e os pontos os dados experimentais sintéticos com $\sigma_Y = 0,025$ dando a porcentagem total de ruído de 5%.

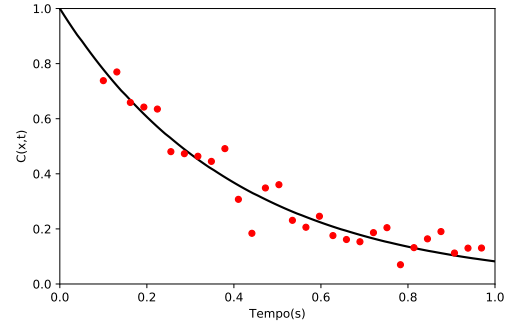


Fig. 3: Dados analíticos comparados aos dados experimentais sintéticos.

O problema inverso se baseia na comparação de duas estimativas, ambas resolvidas pelo algoritmo de Evolução Diferencial que encontrará o mínimo da função objetivo, sendo essas a abordagem da Máxima Verossimilhança(MLE) e Máximo a Posteriori(MAP), onde essas se dividem em duas situações respectivamente, quando não existe ou existe informação a priori.

E como critério de escolha dos parâmetros que serão estimados pelas abordagens, é necessário analisar a influência dos parâmetros sobre os dados dos perfis de concentração, por isso é feito estudo da sensibilidade desses parâmetros através de gráficos de sensibilidade[4]. O parâmetros ideais para uso em estimativa, serão os que apresentarem alta ou baixa sensibilidade e não apresentar dependência a outro parâmetro[9]. Foi escolhidos os parâmetros do número da coeficiente de Henry para o componente A da solução para o sítio 1 e 2, apresentado respectivamente nas Fig. 4 e 5. A motivação para escolha desses parâmetros é por que apresentaram alta sensibilidade que aumenta as chances de encontrar estimativas precisas, segundo a literatura[10].

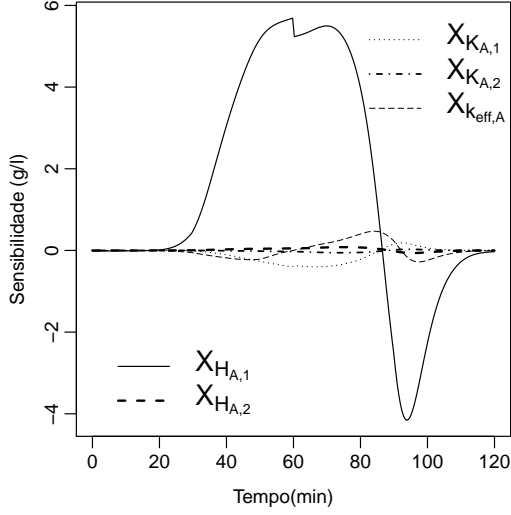


Fig. 4: Gráfico de sensibilidade com o parâmetro $H_{A,1}$
[Fonte: Oliveira, 2016]

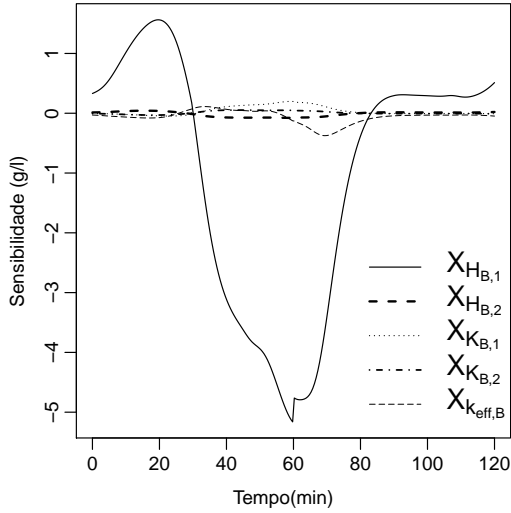


Fig. 5: Gráfico de sensibilidade com o parâmetro $H_{A,2}$
[Fonte: Oliveira, 2016]

Essas estimativas permitem determinar uma aproximação dos dados que não podem ser obtidos experimentalmente ou são muito caros para serem obtidos.

5 Máxima Verossimilhança

A estimativa por Máxima Verossimilhança (Maximum Likelihood Estimation – MLE) funciona através do ajuste de dados estimando os parâmetros através de modelos estatísticos. A função objetivo é a distância do modelo calculado e os dados experimentais. Quando se admite que o modelo é perfeito e as flutuações dos erros experimentais são conhecidas e com distribuição normal, tem-se a função de densidade de probabilidade dos desvios entre o experimento, que deve ser maximizada. Nesse caso, a função é dada por Kaipio & Somersalo [11].

$$p(Y|Z) = \frac{1}{\sqrt{(2\pi)^{N_d}}} |W|^{\frac{1}{2}} \times \exp\left(-\frac{1}{2}[Y - C(Z)]^T W^{-1}[Y - C(Z)]\right) \quad (12)$$

em que Y e C são vetores que correspondem respectivamente, aos dados experimentais e calculados, Z é o vetor de parâmetro, W é a matriz de covariância dos erros experimentais e N_d é a quantidade de dados.

A função da máxima verossimilhança é um problema de otimização, que se faz necessária minimizar o funcional de resíduos quadrados entre as quantidades de medidas experimentalmente e os valores calculados pelo modelo. A função objetivo, portanto é utilizada no procedimento de inversão é dada pela Eq. 13, a qual resulta em parâmetros com variância mínima.

$$R(Z) = [Y_i - C_i(Z)]^T [Y_i - C_i(Z)] = \sum_{i=0}^{N_c} [Y_i - C_i(Z)]^2 \quad (13)$$

6 Máximo a Posteriori(MAP)

Essa estimativa, se desenvolve da premissa de que existem informações *a priori* dos parâmetros na forma de uma distribuição Gaussiana, e que Y e Z são independentes, e então, é utilizada para a minimização da função objetivo. Do teorema de Bayes tem-se que,

$$p(Z|Y) = \frac{p(Y|Z)q(Z)}{p(Y)} \quad (14)$$

onde $q(Z)$ é a probabilidade *a priori*, ou seja, é a probabilidade da amostra para o parâmetro Z , podendo ser estimado pela Eq. 15,

$$q(Z) = 2\pi^{-\frac{N_{un}}{2}} |V|^{-\frac{1}{2}} \times \exp\left(-\frac{1}{2}[Z - \mu_{pr}]^T V^{-1}[Z - \mu_{pr}]\right) \quad (15)$$

sabendo que μ_{pr} é a informação *a priori* e V é a matriz de covariância, e então aplicando a função de logaritmo natural ao teorema geral de Bayes, obtemos a Equação 16

$$\ln(p(Z|Y)) = \ln(q(Z)) + \ln(p(Y|Z)) - \ln(p(Y)) \quad (16)$$

que substituindo, na Eq. 16, as Eq. 15 e 12, e resolvendo e manipulando as equações é obtido a Eq. 17,

$$\ln(p(Z|Y)) = -\frac{1}{2}[(N_{un} + N_d)\ln(2\pi) + \ln|V^{-1}| + \ln|W^{-1}| + F_{map}(Z)] \quad (17)$$

tomando que a função $F_{map}(Z)$, é

$$F_{map}(Z) = ([Y - C(Z)]^T W^{-1}[Y - C(Z)] + [Z - \mu_{pr}]^T V^{-1}[Z - \mu_{pr}]) \quad (18)$$

Supondo que vetor Z maximiza $\ln(p(Z|Y))$ é igual a $\max(p(Z|Y))$, então implica na Eq. 19,

$$\mathbf{Z}^{max} p(Z|Y) \Leftrightarrow \mathbf{Z}^{max} [\ln(p(Z|Y))] \Leftrightarrow \mathbf{Z}^{min} [F_{map}(Z)] \quad (19)$$

onde Z corresponde ao vetor das amostras aleatórias com média μ e matriz de covariância conhecida V que introduzem informação *a priori* a respeito do vetor Z . A minimização de F_{map} produz estimativas de Z que maximizam a distribuição *a posteriori* $p(Z|Y)$.

7 Evolução Diferencial (DE)

O algoritmo de evolução diferencial é um algoritmo, que tem como finalidade a otimização de uma função, é eficiente e simples que se trata de um método estocástico que se inspira na teoria da evolução e seleção natural [12].

Descrito como um algoritmo que tem como função a manipulação de uma população N_{pop} indivíduos, que representam as soluções da otimização [13]. Ao passar das gerações, esses candidatos passam por processos nomeados de *mutação* e *cruzamento*, que tem o intuito de criar soluções melhores para que possam passar pela *seleção* para poder iniciar uma nova geração.

Inicialmente, é gerado uma população de números N_{pop} a partir da Equação 20,

$$X_{i,j} = X_{j,lower} + r_{ij}(X_{j,upper} - X_{j,lower}), \quad (20)$$

$$i = 1, \dots, N_{pop}, j = 1, \dots, N_p$$

onde $X_{j,lower}$ e $X_{j,upper}$ são intervalo de busca mínimo e máximo, respectivamente, N_p é a quantidade de parâmetros e r_{ij} é o número real aleatório gerado dentro do intervalo de 0 a 1.

Após a geração da população entra em fase a parte de *mutação* dos indivíduos. Todos os indivíduos da população são modificados através da Eq. 21, onde é retirada a diferença entre dois indivíduos diferentes X_{l_2} , X_{l_3} , escolhido aleatoriamente e feito produto com uma taxa de perturbação F , gerado aleatoriamente entre 0 e 2, e então somado ao vetor de referência X_{l_1} , para gerar um terceiro indivíduo.

$$X_{l,new} = X_{l_1} + F(X_{l_2} - X_{l_3}) \quad (21)$$

Sendo que esse novo indivíduo deve passar pela etapa de cruzamento, que é o processo de decisão para adicionar o novo indivíduo a população, se não, é mantido indivíduo anterior X_{l_1} representado pela Equação 22, que C_r é a probabilidade de mutação, e r_1 é o número real aleatório do intervalo de 0 a 1.

$$X_l = \begin{cases} X_{l,new}, & \text{se } r_1 < C_r \text{ ou } j = j_{rand} \\ X_{l_1}, & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (22)$$

8 Resultados e Discussões

Sabendo a influência dos parâmetros no perfil de concentração é possível estimar a partir dos métodos de *máxima verosimilhança* e *máximo a posteriori*. Com 13 execuções foi possível analisar a estimativa a partir do método DE, para minimização da função objetivo, foi definido com probabilidade de mutação $C_r = 0,9$ e o número da população $N_p = 30$ como critério de parada sendo o número de gerações igual a 80, também definindo o intervalo de busca e os valores de referência de acordo com [10] para cada parâmetro, apresentado na Tab. 1.

No término das execuções, foi calculado o resultado para obter a média o desvio padrão e o coeficiente de variação desses parâmetros, da isoterma de bi-Langmuir para substância A, para estimativa MLE e MAP para serem apresentados na Tab. 2.

Tabela 1: INTERVALO DE BUSCA E VALORES DE REFERÊNCIA.

| Parâmetros | Valor de Ref. | $L_{min}; L_{max}$ |
|------------|---------------|--------------------|
| $H_{A,1}$ | 2,69 | [1; 3] |
| $H_{A,2}$ | 0,1 | [0; 0,5] |

Tabela 2: INTERVALO DE BUSCA E VALORES DE REFERÊNCIA.

| | Parâmetros | $H_{A,1}$ | $H_{A,2}$ |
|---------------|---------------------------|-----------|-----------|
| MLE | Média(μ) | 2,6782 | 0,1636 |
| | Desvio(σ) | 0,0098 | 0,0364 |
| | $(\sigma/\mu) \times 100$ | 0,3641 | 22,2310 |
| MAP | Média(μ) | 2,6887 | 0,1184 |
| | Desvio(σ) | 0,0088 | 0,0309 |
| | $(\sigma/\mu) \times 100$ | 0,3285 | 26,0985 |
| Valor de Ref. | | 2,69 | 0,1 |

9 Conclusão

Concluimos que

Referências

- [1] M. A. Cremasco, B. J. Hritzko, and N. H. L. Wang, "Experimental purification of paclitaxel from a complex mixture of taxanes using a simulated moving bed," *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, vol. 26, no. 1, pp. 207–218, 2009.
- [2] A. L. J. Bihain, "Desenvolvimento e avaliação de novas abordagens de modelagem de processos de separação em leito móvel simulado," Doutorado em Modelagem Computacional, Instituto Politécnico, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2014.
- [3] L. T. Biegler, L. Jiang, and V. G. Fox, "Recent advances in simulation and optimal design of pressure swing adsorption systems," *SPRECU*, vol. 33, pp. 1–39, 01 2004.
- [4] C. Oliveira, "Solução de problemas diretos e inversos para separação cromatográfica em equipamentos de leito móvel simulado," Doutorado em Modelagem Computacional, Instituto Politécnico, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2016.
- [5] E. A. B. da Silva, "Modelagem e simulação numérica de uma unidade de leito móvel simulado," Mestrado em Engenharia Química, Universidade Federal de Santa Catarina, 2000.
- [6] J. Haag, A. V. Wouwer, S. Lehoucq, and P. Saucez, "Modeling and simulation of a smb chromatographic process designed for enantioseparation," *IFAC Proceedings Volumes*, vol. 33, no. 10, pp. 195 – 200, 2000, iFAC Symposium on Advanced Control of Chemical Processes 2000, Pisa, Italy, 14-16 June 2000. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474667017385415>

- [7] L. S. Pais, J. M. Loureiro, and A. E. Rodrigues, “Modeling, simulation and operation of a simulated moving bed for continuous chromatographic separation of 1,1’-bi-2- naphthol enantiomers,” *Journal of Chromatography A.*, vol. 769, no. 1, pp. 25–36, 1997.
- [8] C. Oliveira, J. L. Junior, and A. J. da Silva Neto, “Estimativa de parâmetros em um sistema de leito móvel simulado via algoritmo de colisão de partícula populacional,” *ENMC - Encontro Nacional de Modelagem Computacional*, p. 11, 2017.
- [9] J. L. Lugon, “Solução de problemas inversos na adsorção de proteínas em interfaces gás-líquido e na secagem em meio poroso unidimensional,” Doutorado em Modelagem Computacional, Instituto Politécnico, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2005.
- [10] J. F. Vasconcelos, A. J. S. Neto, and C. C. Santana, “An inverse mass transfer problem in solid-liquid adsorption systems,” *Inverse Problems in Engineering*, vol. 11, pp. 391 – 408, 2003.
- [11] J. Knapik and E. Somersalo, *Statistical and Computational Inverse Problems*, 1st ed. New York: Springer-Verlag, 2005.
- [12] R. Storn and K. Price, “Differential evolution – a simple and efficient heuristic for global optimization over continuous spaces,” *Journal of Global Optimization*, vol. 11, no. 4, pp. 341–359, Dec 1997. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1023/A:1008202821328>
- [13] R. A. Leppaus, “Evolução diferencial para problemas de otimização com restrições lineares,” Mestrado em Modelagem Computacional, Universidade Federal de Juiz de Fora, 2016.