

# Métodos de Quasi-MonteCarlo para el Cálculo de Conjuntos en Teoría de Conjuntos en Control

Alex Alzate <sup>†1</sup>, Adriana Amicarelli <sup>†2</sup>, Lina Gómez <sup>\*3</sup> y Fernando di Sciascio <sup>†4</sup>

<sup>†</sup>INAUT-CONICET

Argentina

<sup>1</sup>aalzate@inaut.unsj.edu.ar

<sup>2</sup>amicarelli@inaut.unsj.edu.ar

<sup>4</sup>fernando@inaut.unsj.edu.ar

\*Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín  
Colombia

<sup>3</sup>limage@unal.edu.co

**Abstract**—In this paper the Set Theory Methods in control are implemented as an alternative for the design and improvement of controllability of a batch process of four states. For the calculation of sets Quasi-MonteCarlo Methods due to the decrease in error and the computation time are proposed.

**Resumen**— En este trabajo se implementan los Métodos de Teoría de Conjuntos en Control como alternativa para el diseño y mejora de la controlabilidad de un proceso por lotes de cuatro estados. Para el cálculo de los conjuntos se proponen los Métodos de Quasi-MonteCarlo debido a la disminución del error y el tiempo de computo.

## I. INTRODUCCIÓN

El control de bioprocesos sigue implicando un gran desafío debido a las características particulares de los mismos, principalmente porque son procesos de comportamiento altamente no lineal, no estacionario y debido a la imposibilidad de medir ciertas variables biológicas por la inexistencia de sensores o su alto costo. En la actualidad, prácticamente todas las estrategias de control están basadas en modelos matemáticos. Estos modelos normalmente se obtienen mediante técnicas de modelado e identificación de sistemas y posteriormente son utilizados para emular el sistema real en simulaciones durante la etapa de análisis y diseño o como parte integrante (subsistema) del propio controlador. A partir de la disponibilidad de un modelo en el espacio de estados del sistema real, existen métodos y técnicas de análisis y diseño que utilizan distintas herramientas matemáticas. En este trabajo se propone el cálculo de los conjuntos alcanzables, controlables y de trayectorias controlables para un bioproceso particular: La producción de  $\delta$ -endotoxinas a partir del microorganismo *Bacillus thuringiensis* (Bt), para su posterior uso en distintos aspectos del análisis y del diseño de sistema de control de este proceso.

Los primeros trabajos sobre el cálculo aproximado de los Conjuntos Alcanzable y Controlable estaban basados en conceptos de la teoría de Control Óptimo, en [1] propusieron para el cálculo del Conjunto Alcanzable el “Principio de Máxima Alcanzabilidad” y para el cálculo del Conjunto Controlable el “Principio de Mínima Controlabilidad”. En la misma época un enfoque alternativo a los métodos de control óptimo utilizaba como basamento teórico teoremas

similares a los de Lyapunov [2]–[6]. El survey de Gayek [7] describe todos los avances de esa época y más recientemente sobre los métodos basado en control óptimo en el trabajo de Varaiya [8]. Posteriormente y hasta la actualidad se han publicado innumerables trabajos con una gran variedad de métodos de aproximación, algunos de los más relevantes son: i) Métodos basados en la solución de ecuaciones diferenciales en derivadas parciales del tipo Hamilton-Jacobi-Bellman-Isaacs (HJBI), [9]–[11], ii) Métodos de conjuntos de nivel, [12], [13], iii) Métodos de aproximación elipsoidal, [14], [15]. Sobre esta técnica existe disponible un toolbox para Matlab<sup>®</sup> (Ellipsoidat Toolbox) [16], iv) Métodos de aproximación mediante polítopos [17]. v) Métodos basados en MonteCarlo [18].

En distintos trabajos se han implementado algoritmos basados en los Métodos de MonteCarlo [19]–[22], y se observa que estos métodos necesitan del orden de 30000 muestras. Es por ello que en este trabajo se propone una alternativa a estos métodos, y es la implementación de los Métodos de Quasi-MonteCarlo, debido a que se han observado mejoras en el tiempo de cálculo y reducción de error en otras aplicaciones [23]–[28].

En la Sección II se establecen las definiciones de los Conjuntos Alcanzable, Controlable y de Trayectorias Controlables y con base en este último conjunto se define un indicador de controlabilidad, además se describen los métodos de Quasi-MonteCarlo empleados. En la Sección III se describe el proceso sobre el cual se implementarán los cálculos: La producción de  $\delta$ -endotoxinas de Bt. En la Sección IV se presentan los resultados obtenidos y finalmente en la Sección V se exponen las conclusiones del trabajo.

## II. CONCEPTOS BÁSICOS

La controlabilidad es la propiedad del sistema de control que garantiza que se llegue a una condición deseada desde una condición dada, en la controlabilidad clásica tal como fue definida por Kalman [29] es una propiedad binaria, es decir, es o no controlable. Un enfoque complementario de analizar la controlabilidad es posible por medio de los Métodos en Teoría de Conjuntos en Control [30].

### A. Métodos en Teoría de Conjuntos en Control

A continuación se establecen las definiciones de los Conjuntos Alcanzable, Controlable y de Trayectorias Controlables, con el fin de analizar la controlabilidad de estado de un proceso por lotes desde los métodos en teoría de conjuntos en control, es necesario definir los Conjuntos Alcanzable, Controlable, y de Trayectorias Controlables. Y con base en este último conjunto se define un indicador de controlabilidad.

Considere el sistema continuo dinámico no lineal

$$\dot{\mathbf{x}} = f(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t), \theta) \quad (1)$$

Donde  $\mathbf{x} \in X \subseteq \mathbb{R}^n$  es el vector de estados,  $\mathbf{u} \in U \subseteq \mathbb{R}^m$  es el vector de entradas de control admisibles,  $\theta \in \Theta \subseteq \mathbb{R}^q$  son los parámetros del sistema, y  $f(\cdot, \cdot, \cdot) : X \times U \rightarrow X$ . Para cada  $\tau \in [0, t_f]$ , la función de transición es representada por  $\phi(0, \tau, \mathbf{x}, \mathbf{u})$ .

1) *Conjunto Alcanzable*: Dado un conjunto  $\Omega_\tau$ , el Conjunto Alcanzable  $R_t(\Omega_\tau)$  desde  $\Omega_\tau$  en el tiempo  $t > \tau$  es el conjunto de todos los vectores de estado  $\mathbf{x}$ , para los cuales existe un  $\mathbf{x}(\tau) \in \Omega_\tau$  y  $\mathbf{u}(\cdot) \in U$  tal que  $\mathbf{x}(t) = \mathbf{x}$ , donde  $U$  es el conjunto de acciones de control admisibles para el sistema, y  $X$  es el conjunto de estados admisible para el sistema.

$$R_t(\Omega_\tau) = \{z \in X | \exists x \in \Omega_\tau \wedge u \in U : z = \phi(\tau, t, x, u)\} \quad (2)$$

2) *Conjunto Controlable*: Dado el conjunto  $\Omega_\tau$ , el Conjunto Controlable  $C_t(\Omega_\tau)$  hacia  $\Omega_\tau$  en un tiempo  $t < \tau$  es el conjunto de todos los vectores de estado  $\mathbf{x}$ , para los cuales existe un  $\mathbf{u}(\cdot) \in U$  tal que si  $\mathbf{x}(t) = \mathbf{x}$  entonces  $\mathbf{x}(\tau) \in \Omega_\tau$ .

$$C_t(\Omega_\tau) = \{z \in X | u \in U : \phi(\tau, t, x, u) \in \Omega_\tau\} \quad (3)$$

3) *Conjunto de Trayectorias Controlables*: Dado un conjunto  $\Omega_0$  y un conjunto  $\Omega_{t_f}$ , el Conjunto de Trayectorias Controlables desde  $\Omega_0$  hasta  $\Omega_{t_f}$  en un tiempo  $t_f$ , es el conjunto de todos los vectores de estado que pertenecen al Conjunto Alcanzable de  $\Omega_0$  en un tiempo  $t$  y al Conjunto Controlable de  $\Omega_{t_f}$  en un tiempo  $t_f - t$ .

$$\tau_{t_f}(\Omega_0, \Omega_{t_f}) = \{x \in X | x \in R_t(\Omega_0) \wedge x \in C_t(\Omega_{t_f})\} \quad (4)$$

$$\forall t \in [0, t_f]$$

4) *Índice de Controlabilidad*: Sea el hipervolumen en  $\mathbb{R}^{n+1}$  del Conjunto de Trayectorias Controlables

$$\eta_{\tau_{t_f}(\Omega_0, \Omega_{t_f})} = \int_0^{t_f} \int_{\tau_{t_f}(\Omega_0, \Omega_{t_f})} 1 dx dt \quad (5)$$

El Índice de Controlabilidad se define como la relación de la diferencia entre el hipervolumen para un parámetro y el hipervolumen para su parámetro nominal, sobre el hipervolumen para su parámetro nominal.

$$\Gamma = \frac{\eta_{\tau_{t_f}(\Omega_0, \Omega_{t_f}, \theta)} - \eta_{\tau_{t_f}(\Omega_0, \Omega_{t_f}, \theta_0)}}{\eta_{\tau_{t_f}(\Omega_0, \Omega_{t_f}, \theta_0)}} \quad (6)$$

### B. Métodos de Quasi-MonteCarlo

Como se mencionó en la Introducción, los Métodos de Quasi-MonteCarlo se han aplicado como una alternativa a lo Métodos de MonteCarlo, para describirlos se toma como punto de partida el objetivo de aproximar la integral

$$I_s(f) = \int_{[0,1]^s} f(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \quad (7)$$

Donde  $s$  es mayor que 1, para algunas funciones integrables  $f$ , por una regla  $n$ -puntos de integración de la forma

$$Q_{n,s}(f) = \frac{1}{n} \sum_{i=0}^{n-1} f(\mathbf{t}_i) \quad (8)$$

Donde los puntos de muestreo  $\mathbf{t}_0, \dots, \mathbf{t}_{n-1} \in [0, 1]^s$

La forma estandar es aproximar por medio de los Métodos de MonteCarlo, donde los puntos de muestreo son una muestra aleatoria independiente e igualmente distribuida de una distribución uniforme sobre  $[0, 1]^s$ . Aplicando la Ley de los Grandes Números, la Eq. (8) converge a la Eq. (7) en la medida que el número de evaluaciones  $n$  tiende a infinito.

Como alternativa para la aproximación se usan los métodos de Quasi-MonteCarlo (QMC), donde los puntos de muestreo se basan en conjuntos de puntos determinísticos, que son construidos para ser más uniformemente distribuidos que una muestra aleatoria. Los métodos de QMC son una regla de cubicación equi-ponderada de la forma 2, donde los puntos de muestreo  $\mathbf{t}_0, \dots, \mathbf{t}_{n-1} \in [0, 1]^s$  se seleccionan determinísticamente.

Existen dos tipos de los métodos de QMC [24]:

Tipo ‘Open’: Usa los primeros  $n$  puntos de una *secuencia infinita*. Por lo tanto, para incrementar  $n$  sólo se necesita evaluar la integral en los puntos de cubicación adicionales.

Tipo ‘close’: Usa un *conjunto finito de puntos* que dependen de  $n$ . Por lo tanto, un nuevo valor de  $n$  implica un nuevo conjunto de puntos de cubicación.

**Definición. (Función Radical Inversa).** Para los enteros  $i \geq 0$  y  $b \geq 2$ , se define la *función radical inversa*  $\phi_b(i)$  como:

si  $i = \sum_{a=1}^{\infty} i_a b^{a-1}$ , donde  $i_a \in \{0, 1, \dots, b-1\}$ , entonces

$$\phi_b(i) := \sum_{a=1}^{\infty} \frac{i_a}{b^a} \quad (9)$$

**Ejemplo. Secuencia de Halton.** Sea  $p_1, p_2, \dots, p_s$  los primeros  $s$  números primos. La *secuencia de Halton*  $\mathbf{t}_0, \mathbf{t}_1, \dots$  en dimensión  $s$  está dado por

$$\mathbf{t}_i = (\phi_{p_1}(i), \phi_{p_2}(i), \dots, \phi_{p_s}(i)), i = 0, 1, \dots$$

La secuencia de Halton es un método de QMC del tipo ‘open’. Expandiendo la secuencia se tiene

$$\begin{aligned}
\mathbf{t}_0 &= (0, 0, 0, \dots, 0) \\
\mathbf{t}_1 &= (0.1_2, 0.1_3, 0.1_5, \dots, 0.1_{p_s}) \\
\mathbf{t}_2 &= (0.01_2, 0.2_3, 0.2_5, \dots, 0.2_{p_s}) \\
\mathbf{t}_3 &= (0.11_2, 0.01_3, 0.3_5, \dots, 0.3_{p_s}) \\
&\vdots
\end{aligned}$$

### III. PROCESO DE PRODUCCIÓN DE $\delta$ -ENDOTOXINAS DE *Bacillus Thuringiensis*

#### A. Descripción del Bioproceso

El *Bacillus thuringiensis* tiene dos estados en su ciclo de vida. El primer estado es caracterizado por su crecimiento vegetativo, y un segundo estado llamado fase de esporulación, durante la esporulación se producen los cristales insecticidas de proteínas conocidas como  $\delta$ -endotoxina. Cuando termina el crecimiento vegetativo, el inicio de la fase de esporulación es inducida cuando se alcanza el punto de exhaustación del medio (deficiencia del sustrato). Después de la esporulación, el proceso se completa con la ruptura de la pared celular (lisis celular), y la consecuente liberación de esporas y cristales al medio de cultivo. La fermentación termina cuando se consume el sustrato que limita el crecimiento de Bt, o cuando se completa un 90% o más de la lisis celular. Sin considerar el periodo de latencia (el tiempo muerto del bioproceso no es considerado en este estudio), la duración de cada experimento varía entre las 14 y 30 horas, aproximadamente.

#### B. Modelo del Bioproceso

En trabajos previos fueron empleadas fermentaciones de Bt experimentales para modelar y validar el bioproceso [31] y [32]. La producción de  $\delta$ -endotoxinas de Bt es una operación aeróbica, es decir que las células requieren oxígeno como un sustrato más para lograr su normal desarrollo y crecimiento así como la formación de producto. La duración de las fermentaciones batch de Bt es limitada en el tiempo y depende de las condiciones iniciales de los microorganismos. Todas las fermentaciones fueron inicializadas con el mismo inóculo pero con diferentes concentraciones de glucosa (sustrato) para luego realizar la extensión del modelo batch a un modelo fed-batch con alimentación intermitente de sustrato. En este trabajo se hace uso del modelo batch desarrollado con una concentración inicial de Sustrato entre 20 y 32 g/L.

Las ecuaciones para el bioproceso Batch son [32]:

$$\begin{bmatrix} \frac{dX_V(t)}{dt} \\ \frac{dX_S(t)}{dt} \\ \frac{dS(t)}{dt} \\ \frac{dC_{DO}(t)}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} (\mu(t) - k_s(t) - k_e(t)) X_V(t) \\ k_s(t) X_V(t) \\ - \left( \frac{\mu(t)}{Y_{X/S}} + m_s \right) X_V(t) \\ K_3 F_{aire-in} (C_{DO^*} - C_{DO}(t)) - K_1 \frac{dX}{dt} - K_2 X(t) \end{bmatrix} \quad (10)$$

$$\mu(t) = \mu_{max} \frac{S(t)}{K_S + S(t)} \frac{C_{DO}(t)}{K_O + C_{DO}(t)} \quad (11)$$

$$k_s(t) = k_{smax} \left( \frac{1}{1 + e^{G_S(S(t)-P_s)}} - \frac{1}{1 + e^{G_S(S_0-P_s)}} \right) \quad (12)$$

$$k_e(t) = k_{emax} \left( \frac{1}{1 + e^{G_e(t-P_e)}} - \frac{1}{1 + e^{G_e(t_0-P_e)}} \right) \quad (13)$$

Note, que la evolución del sustrato ( $S(t)$ ) está dada por las soluciones positivas de la ecuación diferencial correspondiente.

$$\begin{aligned}
S(t) &= sol_{S(t)>0} \left\{ \frac{dS(t)}{dt} + \left( \frac{\mu(t)}{Y_{X/S}} + m_s \right) X_V(t) = 0 \right\} \\
&\Rightarrow \frac{dS(t)}{dt} = \begin{cases} - \left( \frac{\mu(t)}{Y_{X/S}} + m_s \right) X_V(t) & \text{si } S(t) > 0 \\ 0 & \text{si } S(t) = 0 \end{cases}
\end{aligned}$$

Las variables del modelo están especificadas en la Tabla I y sus respectivos valores en la Tabla II. La máxima concentración de glucosa en el medio ( $S_{max}$ ) se usó como "criterio de cambio" del conjunto de parámetros a utilizar en el caso de trabajarse con el proceso semicontinuo. En este trabajo se trabaja con el proceso discontinuo y se emplea el conjunto de parámetros expuesto en la Tabla II donde  $S_{max} = S_{inicial} = 32$  g/L.

Tabla I  
VARIABLES DEL MODELO

Símbolo	Descripción
$S$	Concentración del sustrato [g/L]
$t$	Tiempo [h]
$X_S$	Concentración de células esporuladas [g/L]
$X_V$	Concentración de células vegetativas [g/L]
$X$	Concentración de células totales [g/L]
$DO$	Porcentaje de oxígeno disuelto [%]
$\mu$	Velocidad específica de crecimiento [1/h]
$\mu_{max}$	Velocidad específica de crecimiento máxima [1/h]
$m_s$	Constante de conservación [ $g_{sustrato}/g_{celulas}$ ]
$k_s$	Constante cinética de la formación de esporas [1/h]
$k_e$	Velocidad específica de muerte celular [1/h]
$Y_{X/S}$	Rendimiento de crecimiento [ $g_{celulas}/g_{sustrato}$ ]
$K_S$	Constante de saturación [g/L]
$K_{DO}$	Constante de saturación [adimensional]
$K_1$	Constante para el crecimiento de microorganismos [ $g_{celulas}/g_{O_2}$ ]
$K_2$	Constante para el uso de DO por biomasa [ $g_{O_2}/g_{celulas}h$ ]
$K_3$	Constante para el coeficiente de transferencia [1/L]
$k_{smax}$	Constante cinética máxima [1/h]
$k_{emax}$	Velocidad específica de muerte celular máxima [1/h]
$G_s$	Constante de ganancia de la ecuación sigmoidea para la velocidad de formación de esporas [L/g]
$G_e$	Constante de ganancia de la ecuación sigmoidea para la velocidad de muerte celular [1/h]
$P_s$	Constante de posición de la ecuación sigmoidea para la velocidad de formación de esporas [g/L]
$P_e$	Constante de posición de la ecuación sigmoidea para la velocidad de muerte celular [h]
$S_0$	Concentración inicial de glucosa [g/L]
$t_0$	Tiempo inicial de fermentación [h]

### IV. RESULTADOS Y ANÁLISIS

De los diferentes parámetros que tiene el modelo, se selecciona  $K_3$  como una de las variables para optimizar, dado que este parámetro está directamente relacionado con la acción

Tabla II  
PARÁMETROS DEL MODELO

	$20g/L < S_{max} < 32g/L$
$\mu_{max}$	0.65
$Y_{X/S}$	0.37
$K_S$	3
$m_S$	0.005
$k_{s\ max}$	0.5
$G_s$	1
$P_s$	1
$k_{e\ max}$	0.1
$G_e$	5
$P_e$	4.9
$K_1$	$3.795 \cdot 10^{-3}$
$K_2$	$0.729 \cdot 10^{-3}$
$K_3$	$2.114 \cdot 10^{-3}$

de control, por lo tanto, también afecta la controlabilidad del proceso. De igual forma, también se escoge la concentración inicial de sustrato  $S_0$ , dado que esta variable es irreversible, y es crítica para el proceso.

#### A. Caso Nominal

Para el cálculo de los diferentes conjuntos, es necesario definir el espacio admisible de los estados y de la acción de control, para ello se escogieron los siguientes límites con criterios heurísticos, y fueron la base para normalizar los conjuntos. Para los estados, límite inferior  $L_x = [0\ 0\ 0\ 0]$  y límite superior,  $U_x = [25\ 25\ 40\ 0.00759]g/L$ , y para la acción de control  $U = 0 \leq u \leq 1800L/h$ . Y el Conjunto inicial es  $[0.424\ 0\ 20\ 0.00759]$  y el Conjunto final  $[5\ 12\ 10\ 0.00759]$

Para el cálculo de los conjuntos se utilizó un  $n = 1000$  de la secuencia de Halton, y considerando como parámetros nominales  $K_3 = 2.114 \cdot 10^{-3}$  y  $S_0 = 20$ , obteniéndose un  $\eta_{\tau_{t_f}}(\Omega_0, \Omega_{t_f}, \theta_0) = 2.9570 \cdot 10^{-4}$ .

En las Fig. 1 y 2 se representan el comportamiento de cada uno de los estados durante el tiempo del lote, también normalizado, en el Conjunto de Trayectorias Controlables, que indica cuales son las regiones del espacio de estados admisibles, y con las acciones de control admisibles, que me garantizan que se llegará desde el Conjunto inicial al final.

En la Fig. 1 se puede observar que las células vegetativas ( $X_V$ ) tienen el comportamiento típico de crecer para luego convertirse en células esporuladas en la correspondiente fase de esporulación, y las células esporuladas ( $X_S$ ) de aumentar en la medida del paso del tiempo, a partir del punto en donde comienza la fase de esporulación (aproximadamente a las 7 horas del proceso). Por su parte, en la Fig. 2 se puede observar que el sustrato ( $S$ ) converge a cero, situación que tiene sentido, dado que es alimento para la bacteria. El estado  $C_{DO}$  es el que presenta mayor rango de variación, y que es una variable crítica para la producción de la toxina, recalando la necesidad de su control.

#### B. Optimización

Para la optimización se utilizó el algoritmo *Simulated Annealing* implementado en Matlab<sup>®</sup>. En este algoritmo se va disminuyendo la temperatura del sistema de acuerdo a un determinado esquema de enfriamiento, y es de esperar que el algoritmo converja a un mínimo, y su convergencia

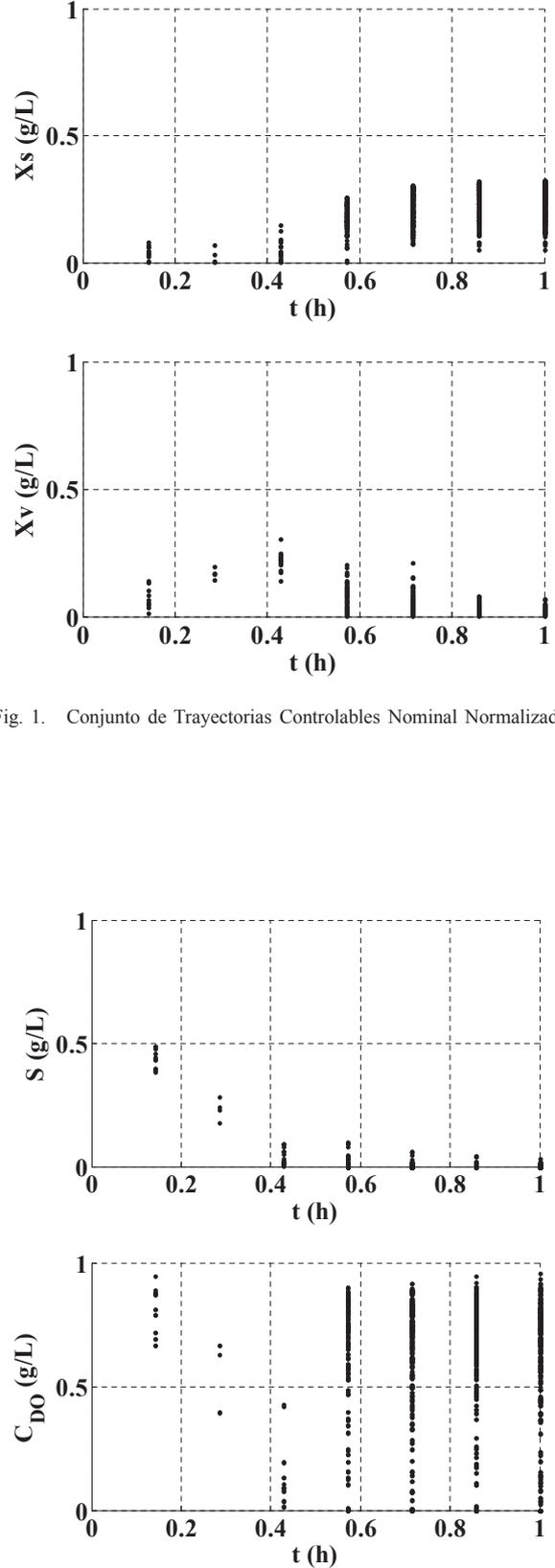


Fig. 1. Conjunto de Trayectorias Controlables Nominal Normalizado

Fig. 2. Conjunto de Trayectorias Controlables Nominal Normalizado

teórica a un mínimo absoluto está probada siempre y cuando se verifique una determinada cota de enfriamiento.

De forma similar, los límites para las variables de optimización se determinan de forma heurística y son:  $[0.68 \cdot 10^{-3} \leq K_3 \leq 3.55 \cdot 10^{-3}]$  y  $[20 \leq S_0 \leq 32]$ .

El comportamiento de la función objetivo se observa en la Fig. 3. En esta figura se observa que después de 5 iteraciones, se estabiliza en un valor, por lo que se alcanzó un mínimo. El valor de la función objetivo es de  $-811$ , este valor significa que el hipervolumen del Conjunto de Trayectorias Controlables aumentó en un factor de 8 con base a su valor nominal.

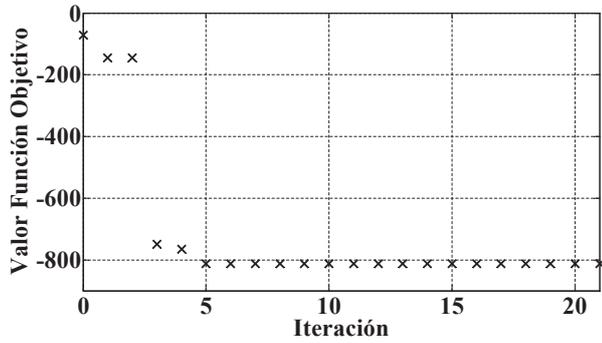


Fig. 3. Valor de la Función Objetivo

### C. Caso Óptimo

Se repiten los valores utilizados en el caso nominal, pero ahora los valores de  $K_3$  y  $S_0$ , son los indicados por la optimización, los cuales son:  $K_3 = 2.960 \cdot 10^{-3}$  y  $S_0 = 31.98$ .

De forma similar, en las Fig. 4 y 5 se representan cada uno de los estados respecto al tiempo después de la optimización en el Conjunto de Trayectorias Controlables. De la Fig. 4 se puede observar que las células vegetativas y esporuladas, siguen la misma tendencia que se tiene en la Fig. 1, sólo que ahora tienen un rango más amplio, lo que implica que con la misma acción de control se tiene más controlabilidad sobre estos estados, dado que es posible desde más lugares del espacio de estados llegar desde el Conjunto inicial al final. Y de la Fig. 5 se puede observar que el sustrato sigue convergiendo a cero y el estado  $C_{DO}$  no presentan cambios significativos alguno, situación que tiene sentido, debido a que el sustrato se consume y es no reversible.

### V. CONCLUSIONES

En este trabajo se presenta una metodología basada en los Métodos de Teoría de Conjuntos en Control para el diseño y mejora de controlabilidad de un proceso por lotes, se observa que el índice de controlabilidad propuesto aumenta en un factor de 8 después de realizada la optimización, lo que implicó que dos de los estados  $X_S$  y  $X_V$  aumentarían su rango de control.

Al igual que se observa, que a través de los Métodos de Quasi-MonteCarlo, es posible el cálculo de los Conjuntos Alcanzable, Controlable y de Trayectorias Controlables para el proceso de producción de  $\delta$ -endotoxinas de Bt, obteniendo un incremento importante en el índice de controlabilidad

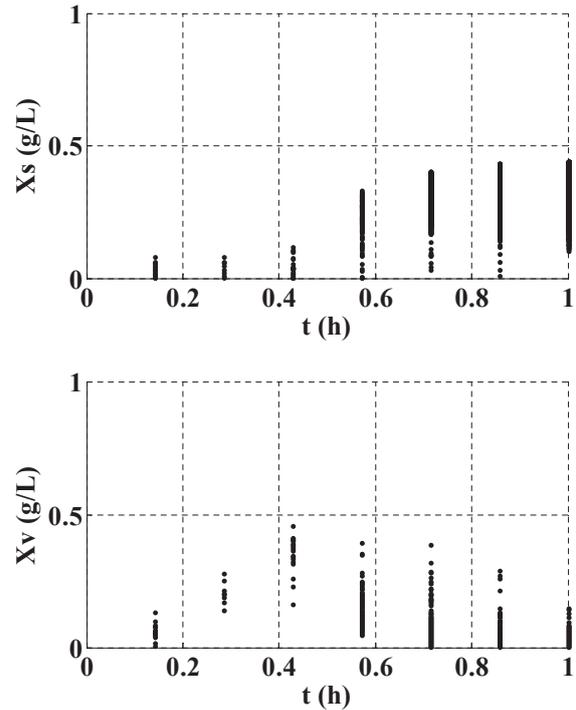


Fig. 4. Conjunto de Trayectorias Controlables Óptimo Normalizado

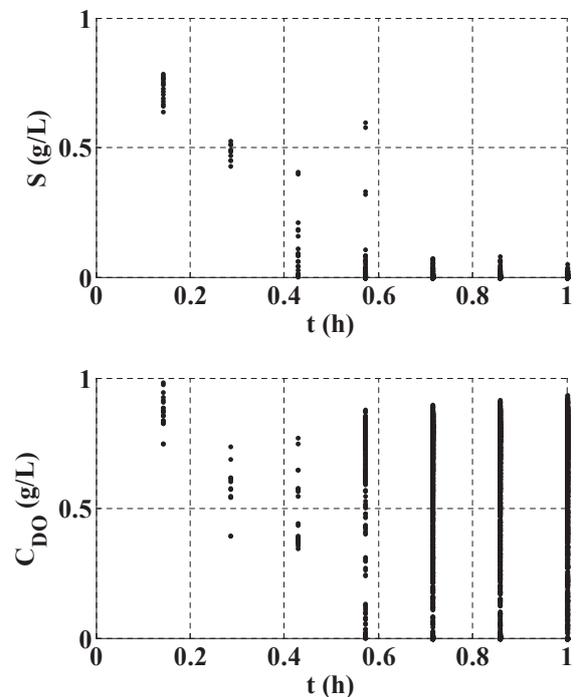


Fig. 5. Conjunto de Trayectorias Controlables Óptimo Normalizado

respecto a los métodos convencionales empleados anteriormente, mejorando los tiempos de computo de los algoritmos anteriormente reportados basados en Métodos de Monte-Carlo. Finalmente es notable que los Métodos de Teoría de Conjuntos en Control son una alternativa válida para cuantificar la controlabilidad de sistemas irreversibles como los bioprocesos batch y esta metodología es fácilmente extensible a otros procesos irreversibles de diversa naturaleza.

#### REFERENCIAS

- [1] W. J. Grantham and T. L. Vincent, "A controllability minimum principle," *J Optim Theory Appl*, vol. 17, pp. 93–114, 1975.
- [2] W. J. Grantham, *Renewable Resource Management: Proceedings of a Workshop on Control Theory Applied to Renewable Resource Management and Ecology Held in Christchurch, New Zealand January 7 – 11, 1980*, T. L. Vincent and J. M. Skowronski, Eds. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1981.
- [3] —, "Estimating Reachable Sets," *Journal of Dynamic Systems*, vol. 103, pp. 420–422, 1981.
- [4] B. Goh, "Nonvulnerability of ecosystems in unpredictable environments," *Theoretical Population Biology*, vol. 10, pp. 83–95, 1976.
- [5] G. C. W. Sabin and D. Summers, "Optimal technique for estimating the reachable set of a controlled n-dimensional linear system," *International Journal of Systems Science*, vol. 21, pp. 675–692, 1990.
- [6] D. Summers, "Lyapunov approximation of reachable sets for uncertain linear systems," *International Journal of Control*, vol. 41, pp. 1235–1243, 1985.
- [7] J. E. Gayek, "A survey of techniques for approximating reachable and controllable sets," *Proceedings of the 30<sup>th</sup> IEEE Conference on 1991*, vol. 2, pp. 1724–1729, 1991.
- [8] P. Varaiya, *Verification of Digital and Hybrid Systems*, M. K. Inan and R. P. Kurshan, Eds. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2000.
- [9] A. B. Kurzhanski and P. Varaiya, "On Reachability Under Uncertainty," *SIAM Journal on Control and Optimization*, vol. 41, pp. 181–216, 2002.
- [10] M. Oishi, I. M. Mitchell, C. Tomlin, and P. Saint-Pierre, "Computing Viable Sets and Reachable Sets to Design Feedback Linearizing Control Laws Under Saturation," *Proceedings of the 45<sup>th</sup> IEEE Conference on 2006*, pp. 3801–3807, 2006.
- [11] A. A. Kurzhanskiy and P. Varaiya, "Reach set computation and control synthesis for discrete-time dynamical systems with disturbances," *Automatica*, vol. 47, pp. 1414–1426, 2011.
- [12] I. M. Mitchell, *A toolbox of level set methods*, 1st ed., D. C. S. U. B. Columbia, Ed., 2004.
- [13] E. A. Cross and I. M. Mitchell, "Level set methods for computing reachable sets of systems with differential algebraic equation dynamics," *American Control Conference*, vol. 1, pp. 2260–2265, 2008.
- [14] A. B. Kurzhanski and I. Vályi, "Ellipsoidal Calculus for Estimation and Control," *IIASA*, 1997.
- [15] A. B. Kurzhanski and P. Varaiya, "On Ellipsoidal Techniques for Reachability Analysis. Part I: External Approximations," *Optimization Methods and Software*, vol. 17, pp. 177–206, 2002.
- [16] M. Kvasnica, P. Grieder, M. Baotić, and M. Morari, *Hybrid Systems: Computation and Control: 7th International Workshop, HSCC 2004, Philadelphia, PA, USA, March 25-27, 2004. Proceedings*, R. Alur and G. J. Pappas, Eds. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2004.
- [17] J. Bravo, D. Limon, T. Alamo, and E. Camacho, "On the computation of invariant sets for constrained nonlinear systems: An interval arithmetic approach," *Automatica*, vol. 41, no. 9, pp. 1583–1589, Sep. 2005.
- [18] L. M. Gómez, "Una Aproximación al Control de los Procesos por Lotes," Tesis Doctoral, Universidad de San Juan, Argentina, 2009.
- [19] C. Calderon, A. Alzate, L. M. Gómez, and H. Alvarez, "State Controllability Analysis and Re-design for a Wastewater Treatment Plant," *20<sup>th</sup> Mediterranean Conference on Control & Automation*, 2012.
- [20] A. Alzate, L. M. Gómez, and H. Alvarez, "Metodología para el Diseño Simultáneo de Procesos usando Teoría de Conjuntos en Control," *XV Reunión de Trabajo en Procesamiento de la Información y Control*, 2013.
- [21] —, "Diseño Simultáneo de Procesos y su control usando Teoría de Conjuntos," *Prospectiva*, vol. 13, pp. 12–23, 2015.
- [22] C. C. Zuluaga-Bedoya, A. Amicarelli, L. M. Gómez, and F. di Sciascio, "Bacillus thuringiensis process design using state controllability index," *XVI Reunión de Trabajo en Procesamiento de la Información y Control*, 2015.
- [23] J. A. Acebrón and R. Spigler, "Fast simulations of stochastic dynamical systems," *Journal of Computational Physics*, vol. 208, no. 1, pp. 106–115, 2005.
- [24] J. Dick, F. Y. Kuo, and I. H. Sloan, "High-dimensional integration: The quasi-Monte Carlo way," *Acta Numerica*, vol. 22, no. April 2013, pp. 133–288, 2013.
- [25] E. Atanassov and I. T. Dimov, "What Monte Carlo models can do and cannot do efficiently?" *Applied Mathematical Modelling*, vol. 32, no. 8, pp. 1477–1500, 2008.
- [26] P. Boyle, M. Broadie, and P. Glasserman, "Monte Carlo methods for security pricing," *Journal of Economic Dynamics and Control*, vol. 21, no. 8-9, pp. 1267–1321, 1997.
- [27] P. F. Hokayem, C. T. Abdallah, and P. Dorato, "Quasi-Monte Carlo Methods in Robust Control Design," in *42nd IEEE Conference on Decision and Control*, no. December, 2003, pp. 2435–2440.
- [28] W. Jank, "Quasi-Monte Carlo sampling to improve the efficiency of Monte Carlo EM," *Computational Statistics & Data Analysis*, vol. 48, no. 4, pp. 685–701, 2005.
- [29] R. Kalman, "On the general theory of control system," *First IFAC Congress*, pp. 481–492, 1960.
- [30] J. C. Calderón, "Nonlinear state space controllability: Set theory vs differential geometry," *15<sup>th</sup> Latinamerican Control Conference CLCA 2012*, 2012.
- [31] P. Atehortúa, H. Alvarez, and S. Orduz, "Modeling of growth and sporulation of Bacillus thuringiensis in an intermittent fed batch culture with total cell retention," *Bioprocess and Biosystems Engineering*, vol. 30, pp. 447–456, 2007.
- [32] A. Amicarelli, F. di Sciascio, J. M. Toibero, and H. Alvarez, "Including Dissolved Oxygen Dynamics to the BT  $\delta$ -Endotoxins Production Process Model and its Application to Process Control," *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, vol. 27, pp. 41–62, 2010.