



PREDICTOR DE SMITH MODIFICADO PARA EL CONTROL DE LA CONCENTRACIÓN EN EL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS INYECTABLES

MODIFIED SMITH PREDICTOR FOR CONCENTRATION CONTROL IN MANUFACTURING PROCESS OF INJECTABLE DRUGS

I.O. Benítez-González¹, R. Rivas-Pérez^{2*}, V. Feliu-Battle³

^{1,2} Instituto Superior Politécnico José Antonio Echeverría. 114 e/ Ciclo vía y Rotonda, Marianao, La Habana, CP 19390, Cuba.

³ Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales, Universidad de Castilla-La Mancha, Campus Universitario s/n, Ciudad Real, C.P. 13005, España.

Recibido 30 de Junio de 2016; Aceptado 11 de Enero de 2017

Resumen

En el presente trabajo se desarrolla el diseño de un controlador con estructura modificada del predictor de Smith, mediante un bloque adaptativo basado en lógica difusa y un compensador anticipatorio, para el control efectivo de la concentración de la mezcla en el proceso de producción de medicamentos inyectables en la industria farmacéutica. Se obtiene un nuevo modelo matemático con retardo de tiempo variante en el tiempo que caracteriza de forma adecuada el comportamiento dinámico de la planta objeto de estudio. Se demuestra que el controlador diseñado posibilita controlar con elevada efectividad dicha planta considerando diferentes escenarios reales de operación industrial.

Palabras clave: predictor de Smith modificado, retardo de tiempo variante en el tiempo, lógica difusa, control anticipatorio, producción de medicamentos inyectables.

Abstract

In this paper a modified Smith predictor, using an adaptive block based on fuzzy logic and a feedforward compensator, for effective control of mixture concentration in the injectable drugs manufacturing process of a pharmaceutical industry is designed. A new mathematical model with varying time delay that adequately characterized the dynamic behavior of the plant under study is obtained. It is shown that the designed controller allows controlling this plant with a high accuracy considering different real industrial operation scenarios.

Keywords: modified Smith predictor, varying time delay, fuzzy logic, feedforward control, injectable drugs production.

1 Introducción

Actualmente, en la industria farmacéutica existe un creciente interés en la producción de medicamentos inyectables debido a su eficaz e inmediato efecto terapéutico sobre los pacientes (Benitez-Gonzalez y col., 2015; Aulton, 2004). Estos medicamentos se producen en reactores químicos a partir de fórmulas maestras o recetas establecidas, y requieren de un control exigente de calidad que garantice su preparación de forma uniforme y sin riesgos para la vida (Rogers y Ierapetritou, 2015).

En el proceso de producción de medicamentos inyectables en reactores químicos se controlan 4 variables fundamentales: temperatura, concentración,

nivel y velocidad de agitación (Stanke y Hitzmann, 2013). La concentración de la mezcla constituye la variable que presenta mayor incidencia en la calidad de los medicamentos inyectables (Brunton y col., 2011), es por ello que se requiere un control preciso de dicha variable. El comportamiento dinámico de esta variable se caracteriza por presentar retardo de tiempo dominante y variante en el tiempo, el cual por lo general se halla asociado a la velocidad de respuesta de la reacción química, así como al tiempo de respuesta de los sensores de medición de concentración (Huang y col., 2011; Slavov y Roeva, 2011). Además, este proceso se encuentra afectado por

* Corresponding author. E-mail: rivas@electronica.cujae.edu.cu
Tel. 00-537-266-3347, Fax 00-537-267-2964

diferentes perturbaciones externas medibles.

El control de la concentración de la mezcla en el proceso de producción de medicamentos inyectables en reactores químicos se realiza mediante dos procedimientos fundamentales: a) la aplicación de controladores convencionales del tipo PID, los cuales se caracterizan por su simple estructura y fácil sintonización por los operarios; b) a través de estrategias avanzadas de control. Sin embargo, diferentes estudios muestran que los controladores PID no son suficientes cuando los procesos presentan retardo de tiempo dominante, debido a la fase negativa que introduce este parámetro, lo cual puede provocar la inestabilidad del sistema de control o un aumento significativo del tiempo de establecimiento de la respuesta temporal (Castillo-García y col., 2013; Normey-Rico y Camacho, 2007; Rivas-Perez y col., 2000). Ello puede conllevar a que se origine un deterioro en las propiedades terapéuticas de los medicamentos inyectables, con riesgos para la vida humana. Por otro lado, las estrategias avanzadas de control, como el control robusto (ver por ejemplo, Feliu-Batlle y col., 2011) o el control predictivo basado en modelo (ver por ejemplo, Rivas-Perez y col., 2016), se caracterizan por la complejidad matemática de sus algoritmos de control y difícil entendimiento por los operarios, por lo que no siempre resulta factible su implementación.

En la actualidad, uno de los controladores más utilizados en el control de procesos con retardo de tiempo dominante es el predictor de Smith (PS), el cual incluye en su estructura un modelo rápido (sin retardo de tiempo) y un modelo completo (con retardo de tiempo) de la planta a controlar (Smith, 1957). La principal ventaja de este controlador consiste en que elimina el retardo de tiempo de la ecuación característica del sistema de control en lazo cerrado (Marquez-Rubio y col., 2010). De este modo, el problema de diseño y análisis de sistemas de control de procesos con retardo de tiempo se realiza como si no existiera dicho retardo. Entre las principales deficiencias del PS se encuentran: a) requerimiento de disponer de un modelo exacto de la planta a controlar, por lo que cualquier imprecisión o incertidumbres de dicho modelo debido, por ejemplo, a variaciones en los parámetros dinámicos de la planta conllevan a la degradación de la efectividad en el control, y en algunos casos a la pérdida de la estabilidad del sistema de control; b) pobre rechazo al efecto de perturbaciones externas medibles (Feliu-Batlle y col., 2013). Ello ha motivado el desarrollo de diferentes modificaciones de la estructura clásica del PS para

mejorar sus prestaciones (ver por ejemplo, Astrom y col., 1994; Benitez-Gonzalez y col., 2015; Normey-Rico y Camacho, 2007; Palmor, 1996; Rivas-Perez y col., 2014; Tsai y Tung, 2012; Zheng y Gao, 2014). Sin embargo, es notorio señalar que estas modificaciones no resuelven el problema del control efectivo de plantas con retardo de tiempo dominante y variante en el tiempo, así como sometidas al efecto de perturbaciones medibles.

Para la estimación del retardo de tiempo han sido utilizados diferentes métodos, entre los que se encuentran: métodos de correlación (Ljung, 1999), métodos estadísticos de alto orden (Bjorklund y Ljung, 2009), métodos de minimización de un determinado índice de desempeño (Boyi y col., 2010), etc. Se destaca, que todos estos métodos presentan una elevada complejidad matemática, lo cual dificulta su aplicación práctica. En los últimos años, para la estimación del retardo de tiempo han sido propuestos estimadores basados en la lógica difusa (ver por ejemplo, Kuo y col., 2012), los cuales se caracterizan por su elevada efectividad y simple implementación. Sin embargo, estos estimadores presentan la dificultad de que no disponen de un mecanismo de aprendizaje que posibilite reajustar sus parámetros en línea en correspondencia con las variaciones dinámicas que experimentan los sistemas reales.

El presente trabajo tiene como objetivo fundamental diseñar un controlador con estructura modificada del PS (PSM), para el control efectivo de la concentración de la mezcla en el proceso de producción de medicamentos inyectables en reactores químicos de la industria farmacéutica, mediante la combinación de un bloque adaptativo basado en lógica difusa, para la estimación y reajuste (en el modelo completo) del retardo de tiempo de la planta, y de un compensador anticipatorio (feedforward) para el rechazo efectivo de las perturbaciones externas medibles.

Las principales contribuciones de este trabajo consisten en: 1) la obtención de un modelo matemático con retardo de tiempo variante en el tiempo del comportamiento dinámico de la concentración de la mezcla en el proceso de producción de medicamentos inyectables en un reactor químico de una industria farmacéutica; 2) el diseño de un controlador con estructura PSM, mediante la combinación de un bloque adaptativo basado en lógica difusa y de un compensador anticipatorio, el cual se comporta de forma robusta frente al efecto de variaciones en el retardo de tiempo de la planta, así como de perturbaciones externas medibles.

Este trabajo ha sido organizado de la siguiente forma: en la Sección 2 mediante la aplicación de las herramientas de identificación de sistemas se obtiene un modelo matemático del comportamiento dinámico de la concentración de la mezcla en un reactor químico. En la Sección 3 se diseña un controlador con estructura PSM para el control de la concentración de la mezcla en el proceso de producción de medicamentos inyectables en un reactor químico. En la Sección 4 se realiza el análisis y discusión de los resultados obtenidos. Finalmente, en la Sección 5 se ofrecen las conclusiones.

2 Identificación del comportamiento dinámico de la concentración en el proceso de producción de medicamentos inyectables

En los últimos años, los métodos de identificación de sistemas se vienen aplicando de forma exitosa en el diseño de sistemas de control avanzado de procesos caracterizados por presentar comportamientos dinámicos difíciles (ver por ejemplo, Mandloi y Shah, 2015; Rivas-Perez y col., 2008b). En este trabajo se aplican los métodos de identificación no paramétrica de sistemas (Ljung, 1999; Rivas-Perez y col., 2008a) para la obtención de un modelo

matemático adecuado del comportamiento dinámico nominal de la concentración de la mezcla en un reactor químico real de los laboratorios AICA de la industria farmacéutica de Cuba, utilizado en la producción de diferentes medicamentos inyectables. Dicho reactor tiene una capacidad máxima de 250 litros y tiene instalado un motor eléctrico que agita la mezcla con velocidad constante de 276 r.p.m, a una temperatura de 61°C. El reactor dispone de lazos de control de temperatura, nivel, velocidad de agitación y concentración.

En la Fig. 1 se muestra un diagrama del proceso de producción del medicamento inyectable amiodarona en el reactor químico objeto de estudio. En el diagrama se muestran los diferentes reactivos y sustancias auxiliares utilizados en el proceso productivo de obtención de dicho medicamento, entre los que se encuentran: el polisorbato 80, el ácido acético, el acetato de sodio, el agua purificada, el alcohol bencílico y la materia prima amiodarona.

Para la obtención de la concentración requerida de la mezcla del medicamento amiodarona se manipula (mediante la válvula V-2) el flujo de la materia prima amiodarona que ingresa al reactor químico, previamente calentada en un intercambiador de calor para garantizar su disolución. El reactivo polisorbato 80, por lo general, presenta concentración variable, lo cual constituye una perturbación medible del proceso objeto de estudio (Masini y col., 1985).

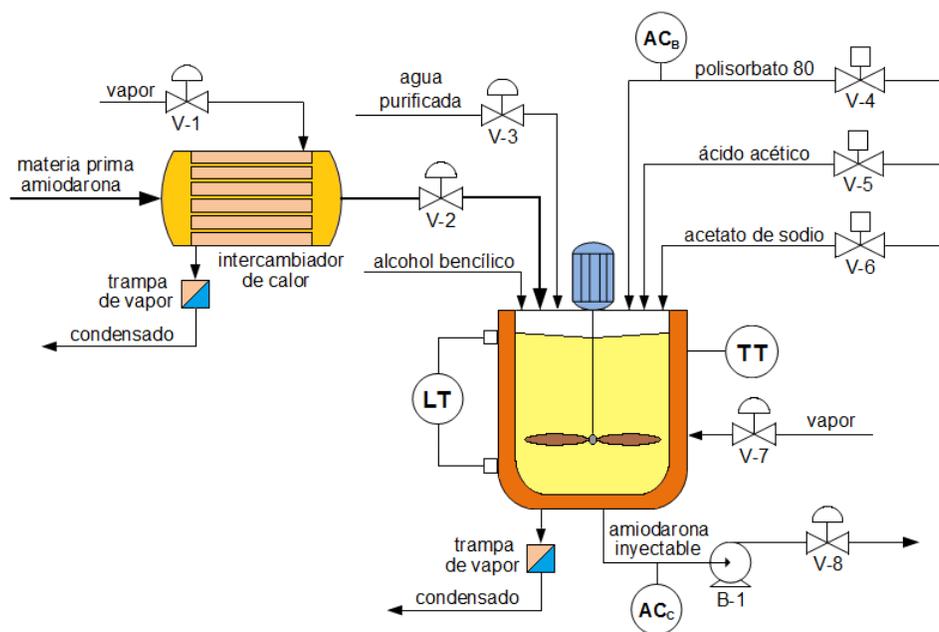


Fig. 1. Diagrama del proceso de obtención del medicamento inyectable amiodarona en un reactor químico.

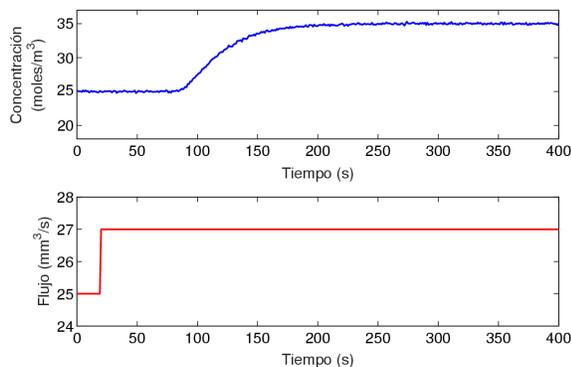


Fig. 2. Respuesta escalón de la concentración de la mezcla durante la producción del medicamento inyectable amiodarona en el reactor químico objeto de estudio.

Considerando que la concentración de la mezcla durante la producción del medicamento constituye la variable más importante a controlar debido a que representa un indicador de la calidad y efectividad terapéutica del medicamento, el modelo matemático a obtener tendrá como variable de salida la variación de la concentración de la mezcla ($\Delta y(t)$) y como variable de entrada la variación del flujo de la materia prima amiodarona ($\Delta u(t)$). La variación de la concentración del reactivo polisorbato 80 constituye la principal perturbación medible ($v(t)$) que afecta a este proceso.

Las condiciones del experimento de identificación se establecieron de forma tal que el modelo matemático a obtener de la concentración de la mezcla represente el comportamiento dinámico de operación nominal de dicha variable (35 mol/m^3). El experimento con señal escalón se desarrolló bajo las condiciones de inicialmente descender la concentración de la mezcla hasta un valor que no afecte la calidad del medicamento (25 mol/m^3 , como se establece en la fórmula maestra) y luego mediante una señal escalón llevar a esta variable a su valor de operación nominal (35 mol/m^3). Los resultados del experimento con señal escalón se exhiben en la Fig. 2. De esta figura se observa que la respuesta obtenida describe a un sistema de segundo orden con retardo de tiempo, cuyo comportamiento dinámico se representa mediante la expresión:

$$G_m(s) = \frac{\Delta Y(s)}{\Delta U(s)} = \frac{K_m}{(T_{m1}s + 1)(T_{m2}s + 1)} e^{-\tau_m s} \quad (1)$$

donde, los valores nominales estimados de los parámetros del modelo (1) son: $K_{m,nom} = 4.99 \text{ mol.s/mm}^3 \cdot \text{m}^3$, $T_{m1,nom} = 27.23 \text{ s}$, $T_{m2,nom} = 12.84 \text{ s}$, $\tau_{m,nom} = 62 \text{ s}$. Observar, que el retardo de tiempo

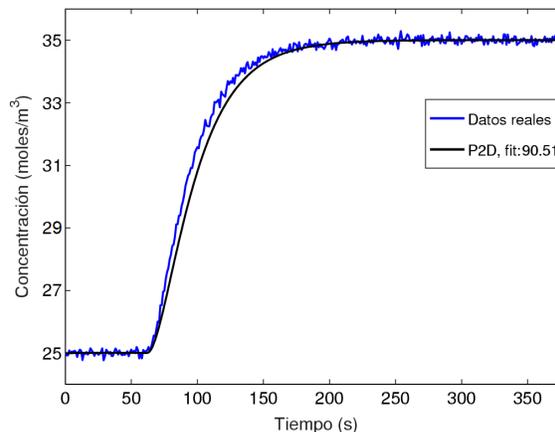


Fig. 3. Resultados de validación del modelo matemático obtenido de la concentración de la mezcla durante la producción del medicamento inyectable amiodarona.

obtenido es superior a la mayor constante de tiempo del modelo, por consiguiente el proceso objeto de estudio presenta retardo de tiempo dominante, además el tiempo de establecimiento en lazo abierto es de aproximadamente $t_s \approx 180 \text{ s}$.

Durante el procedimiento de validación del modelo (1) con los parámetros nominales estimados se consideraron otros modelos lineales (de primer y tercer orden). Con el modelo de primer orden más retardo de tiempo (P1D) se obtuvo un índice de ajuste (FIT) de 81.86%, con el de segundo orden más retardo de tiempo (P2D) se obtuvo un índice de ajuste (FIT) de 90.51%, y finalmente con el de tercer orden más retardo de tiempo (P3D) se obtuvo un índice de ajuste (FIT) de 90.54%. A la vista de estos resultados, la mejora que aporta el empleo de un sistema de tercer orden con respecto al de segundo orden es despreciable, por lo que el modelo seleccionado para representar la dinámica del proceso objeto de estudio fue el de segundo orden más retardo de tiempo (Ec. 1). Los resultados de validación de dicho modelo con los parámetros nominales estimados se exhiben en la Fig. 3, de donde es posible observar la adecuada correspondencia que existe entre los datos experimentales y las predicciones que realiza el modelo.

Como resultado de las investigaciones realizadas en el presente trabajo se demostró, que el comportamiento dinámico de la concentración de la mezcla en el proceso de producción de medicamentos inyectables en un reactor químico se caracteriza por presentar retardo de tiempo variante en el tiempo, es decir $\tau_m \in [\tau_{m,min}, \tau_{m,max}]$.

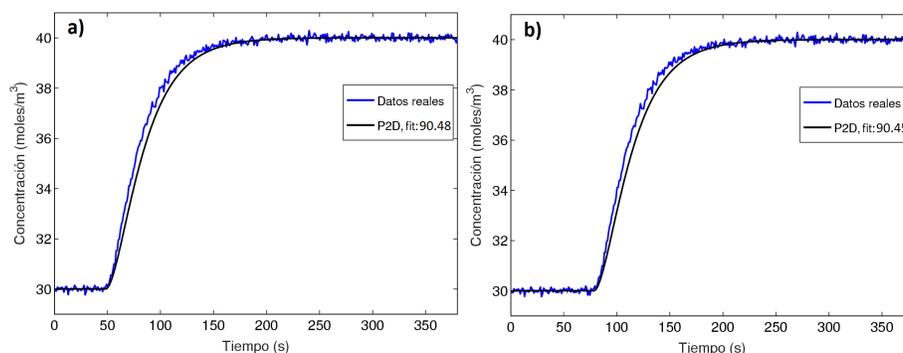


Fig. 4. Resultados de validación de los modelos matemáticos de la concentración de la mezcla durante la producción de los medicamentos inyectables a) miconazol y b) haloperidol.

Ello se debe a que habitualmente en la industria farmacéutica los reactores químicos son polifuncionales, lo cual implica que un mismo reactor químico y línea productiva se utilicen indistintamente en la fabricación de diferentes medicamentos (Vallejo y Vallejo, 2006), por lo que el tiempo requerido por la concentración de la mezcla para responder a los reactivos de cada medicamento es variable. Experimentalmente se determinó que el rango de variación del retardo de tiempo de la concentración de la mezcla de los diferentes medicamentos que se producen en el reactor químico objeto de estudio, es:

$$[\tau_{m.min}, \tau_{m.max}] = \{\tau_m(t) | 50s \leq \tau_m \leq 74s\} \quad (2)$$

Además, se comprobó que las variaciones que experimentan los restantes parámetros dinámicos (ganancia y constantes de tiempo) del modelo Ec. (1) cuando cambia la formulación del medicamento son despreciables (menor de un $\pm 1\%$). Por ejemplo, los modelos matemáticos obtenidos del comportamiento dinámico de la concentración de la mezcla de los medicamentos inyectables miconazol y haloperidol en el reactor químico objeto de estudio se representan respectivamente mediante las siguientes expresiones:

$$G_{micon}(s) = \frac{4.98}{(27.17s + 1)(12.82s + 1)} e^{-50s} \quad (3)$$

$$G_{halop}(s) = \frac{5.01}{(27.3s + 1)(12.86s + 1)} e^{-74s} \quad (4)$$

En la Fig. 4 se muestran los resultados de validación de los modelos matemáticos obtenidos (Ecs. (3) y (4)). De la figura se observa que el comportamiento dinámico de la concentración de la mezcla de estos medicamentos es muy similar al obtenido para el medicamento amiodarona, pero que el retardo de tiempo es diferente, aproximadamente 50 s para el

medicamento miconazol y 74 s para el medicamento haloperidol.

Por consiguiente, el controlador a diseñar debe contar con la capacidad de contrarrestar los efectos negativos que originan las variaciones del retardo de tiempo de la concentración de la mezcla, para de esta forma garantizar la calidad requerida en los medicamentos. Una estimación precisa de la variación del retardo de tiempo de la concentración de la mezcla en el reactor químico objeto de estudio mediante la aplicación de procedimientos analíticos rigurosos es muy difícil de obtener debido a la complejidad de los procesos químicos involucrados, así como a las incertidumbres.

3 Diseño del controlador con estructura PSM para el control de la concentración en un reactor químico

El PS con estructura clásica ha evidenciado un buen desempeño con un determinado grado de robustez en el control de diversas plantas industriales (ver por ejemplo, Feliu-Batlle y col., 2013; Lee y col., 1999). La estructura clásica del PS se muestra en la Fig. 5, la misma consta de dos partes fundamentales: el controlador ($G_c(s)$) y el predictor (Smith, 1957). El predictor está formado por un modelo rápido de la planta ($G_m(s)$), sin retardo de tiempo, el cual posibilita predecir mediante la señal $Y_{m2}(s)$ la salida de la planta ($Y(s)$), así como por un modelo completo de la planta que incluye el retardo de tiempo ($G_{m.c} = G_m(s)e^{-\tau_m s}$), cuya salida es la señal $Y_{m1}(s)$. La planta ($P(s) = G_p(s)e^{-\tau_p s}$) se describe mediante la Ec. (1).

3.1 Diseño del bloque adaptativo basado en lógica difusa para la estimación del retardo de tiempo de la planta

Los métodos convencionales de estimación de parámetros dinámicos se fundamentan en formulaciones matemáticas, las cuales no son adecuadas cuando las plantas son muy complejas o presentan incertidumbres, debido a la dificultad de disponer de una función o estructura analítica general. Por el contrario, las metodologías basadas en inteligencia artificial han posibilitado solucionar estos casos obteniendo resultados satisfactorios (Martin del Brio y Sanz Molina, 2001). Entre estas técnicas se encuentra la lógica difusa, propuesta por el profesor de teoría de sistemas, de la Universidad de California (Berkeley), Lotfi A. Zadeh, la cual ofrece un entorno de representación del conocimiento y su inferencia, que se asemeja al modo en que los humanos expresan e infieren ese conocimiento, posibilitando tratar con la imprecisión y vaguedad de los conceptos empleados habitualmente en términos lingüísticos (Zadeh, 1988).

Entre las características trascendentales de la lógica difusa se encuentra la utilización del lenguaje natural para representar el conocimiento mediante variables lingüísticas. Estas variables toman valores definidos mediante conjuntos difusos, caracterizados por etiquetas lingüísticas. El significado de una variable lingüística puede ser interpretado como una restricción flexible de su valor, es decir, dotado de imprecisión. Esta peculiaridad posibilita el desarrollo de estimadores de parámetros dinámicos, así como de modelos cualitativos de elevado interés en disímiles campos de la ingeniería, debido esencialmente a la posibilidad de reflejar de manera fácilmente interpretable fenómenos muy complejos y difícilmente modelables analíticamente (Andújar y col., 2004).

Teóricamente se ha demostrado, que bajo ciertas condiciones, un sistema basado en lógica difusa se puede comportar como un aproximador universal (Wang, 1997). Fundamentado en esta aproximación el modelado mediante lógica difusa constituye una de las metodologías utilizadas para representar el comportamiento dinámico de sistemas complejos y con incertidumbres, en los cuales el conocimiento a priori es escaso o nulo, o sólo se dispone de datos acerca del sistema (Ross, 2010). Además, estos sistemas tienen la capacidad de aprender de los datos mediante determinados algoritmos de aprendizaje (Martin del Brio y Sanz Molina, 2001).

Para el diseño del bloque adaptativo basado en lógica difusa se determinaron tres variables lingüísticas, dos de entradas y una de salida. Las

variables de entradas son: el error ($e_1(t)$) y su variación ($\Delta e_1(t)$), definidas mediante las expresiones:

$$e_1(t) = y(t) - y_{m1}(t) \quad (6)$$

$$\Delta e_1(t) = \frac{de_1}{dt} \quad (7)$$

Las variaciones del error ($\Delta e_1(t)$) indican si el retardo de tiempo real de la planta ($\tau_p(t)$) aumenta o disminuye. La variable de salida $\Delta \hat{\tau}_m(t)$ corresponde a la estimación de la variación del retardo de tiempo de la planta y se define como:

$$\Delta \hat{\tau}_m(t) = f(e_1(t), \Delta e_1(t)) \quad (8)$$

donde la función f es proporcionada por el dispositivo de inferencia difusa.

En la Fig. 7 se muestra la estructura del bloque adaptativo basado en lógica difusa para la estimación y reajuste en el modelo completo de la planta del retardo de tiempo real de la concentración de la mezcla $\hat{\tau}_m(t)$, el cual se encuentra conformado por: el fusificador, la base de conocimiento (integrada por la base de datos y la base de reglas), el dispositivo de inferencia difusa, el defusificador y el mecanismo de aprendizaje. El fusificador realiza la conversión de los valores continuos de entrada ($e_1(t)$ y $\Delta e_1(t)$) a términos difusos (variables lingüísticas). La salida de este bloque es utilizada por el dispositivo de inferencia difusa, el cual maneja los datos de la base de datos e interpreta las reglas del tipo IF-THEN de la base de reglas, con el fin de obtener los valores de la estimación de la variación del retardo de tiempo a partir de los actuales valores de las variables lingüísticas de entrada, en correspondencia con el método de inferencia del tipo Mamdani. La salida de este bloque es un conjunto difuso. El defusificador transforma este conjunto difuso en valores no difusos de la estimación de la variación del retardo de tiempo ($\Delta \hat{\tau}_m(t)$) mediante el método de centro de área. El mecanismo de aprendizaje posibilita reajustar los parámetros de las funciones de pertenencia del fusificador y defusificador en correspondencia con las variaciones dinámicas que experimenta la planta real. Finalmente, la estimación de la variación del retardo de tiempo ($\Delta \hat{\tau}_m(t)$) a la salida del defusificador se suma algebraicamente con el retardo nominal de la planta ($\tau_{m_nom}(t)$) y se obtiene la estimación del retardo de tiempo real ($\hat{\tau}_m(t)$) de la concentración de la mezcla, cuyo valor se actualiza en el modelo completo de la planta de la estructura PSM, es decir:

$$\hat{\tau}_m(t) = \tau_{m_nom}(t) + \Delta \hat{\tau}_m(t) \quad (9)$$

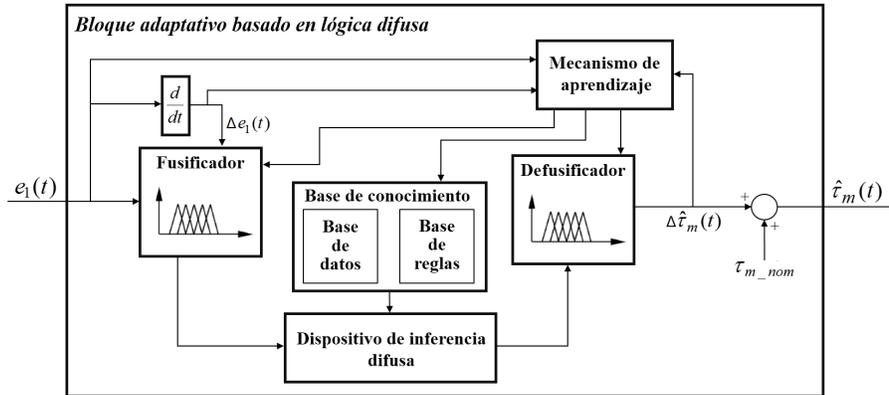


Fig. 7. Estructura del bloque adaptativo basado en lógica difusa para la estimación y reajuste del retardo de tiempo de la concentración de la mezcla.

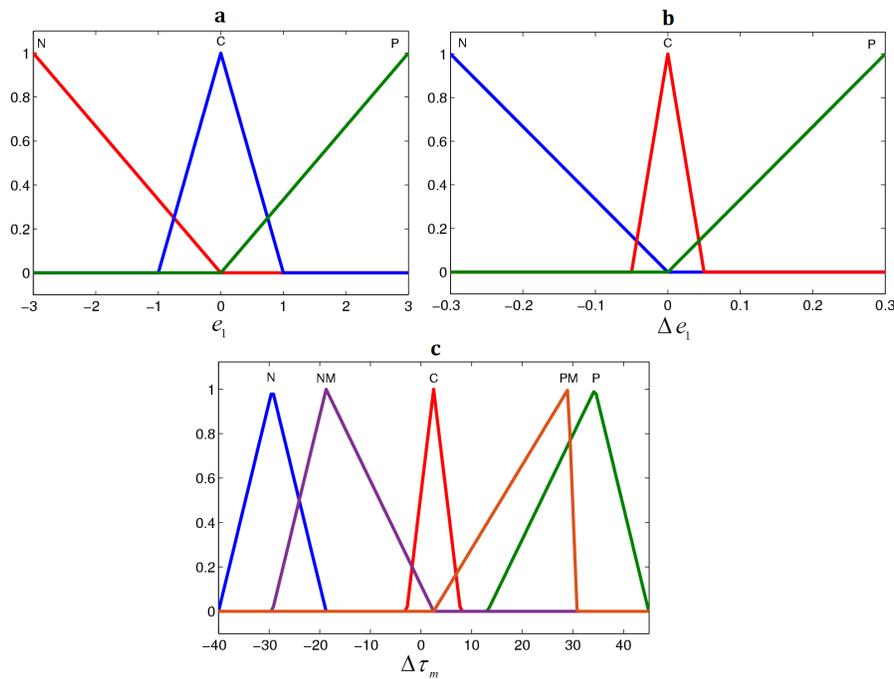


Fig. 8. Funciones de pertenencia de las variables de entradas (a y b) y de la variable de salida (c) del bloque adaptativo basado en lógica difusa.

Tabla 1. Base de reglas del dispositivo de inferencia difusa.

		Δe_1		
		N	C	P
e_1	N	P	-	P
	C	-	C	-
	P	N	NM	N

Para las variables de entradas $e_1(t)$ y $\Delta e_1(t)$ se definieron universos de discurso en los rangos $[-3, 3]$ y $[-0.3, 0.3]$ respectivamente, con tres funciones de pertenencia (etiquetas lingüísticas) por universo: N - negativo, C - cero, P - positivo. Para la variable de salida se definió un universo de discurso en el rango $[-40, 45]$, con 5 funciones de pertenencia: N - negativo, NM - negativo mediano, C - cero, PM - positivo mediano, P - positivo. Las funciones de pertenencia presentan distribuciones triangulares. En la Fig. 8 se

muestran las funciones de pertenencia de las variables de entradas (a y b) y de la variable de salida (c) del bloque adaptativo basado en lógica difusa. En la Tabla 1 se muestra la base de reglas definida para el dispositivo de inferencia difusa.

El mecanismo de aprendizaje evalúa los valores obtenidos de la estimación de la variación del retardo de tiempo ($\Delta\hat{\tau}_m(t)$) en la salida del defusificador. Si se obtiene algún valor que no se encuentra dentro del rango definido del universo de discurso de esta variable, dicho mecanismo reajusta los centros y rangos de las funciones de pertenencia de las tres variables definidas, mediante la aplicación de un método de agrupamiento en línea (ver por ejemplo, Martínez y col., 2008), y en consecuencia se reajustan las reglas de la base de regla.

3.2 Diseño del compensador anticipatorio $FF(s)$

La compensación anticipatoria (feedforward) constituye una técnica sencilla y potente que complementa a la realimentación y posibilita rechazar los efectos de las perturbaciones medibles sobre las variables controladas, debido a que suministra una acción de control que intenta eliminar dichos efectos antes de que se originen errores de control (Astrom y Hagglund, 2009). Sin embargo, la implementación práctica de este tipo de compensadores es complicada debido al requerimiento de diseño de inversión de la dinámica de la planta (Vilanova y Visioli, 2012). Cuando se utiliza un compensador anticipatorio, la señal de control se encuentra integrada por dos componentes:

$$u(t) = u_C(t) + u_{FF}(t) \quad (10)$$

donde $u_C(t)$ y $u_{FF}(t)$ son las señales de salida del controlador $G_C(s)$ y del compensador anticipatorio $FF(s)$, respectivamente (ver Fig. 6).

La función de transferencia del compensador anticipatorio $FF(s)$ se obtiene de la Fig. 6 mediante las expresiones:

$$G_{T_v}(s)FF(s)G_P(s)e^{-\tau_P s} + G_v(s) = 0 \quad (11)$$

$$FF(s) = -\frac{G_v(s)}{G_{T_v}(s)G_P(s)}e^{\tau_P s} \quad (12)$$

donde, $G_v(s)$ y $G_{T_v}(s)$ son las funciones de transferencia que describen el comportamiento dinámico de la perturbación medible (variación de la concentración del reactivo polisorbato 80) y del sensor/transmisor de dicha perturbación,

respectivamente, las cuales se representan mediante las siguientes expresiones:

$$G_v(s) = \frac{K_v}{T_v s + 1} e^{-Ls} \quad (13)$$

$$G_{T_v}(s) = \frac{K_{T_v}}{T_{T_v} s + 1} \quad (14)$$

donde L es el retardo de tiempo de la perturbación medible. Experimentalmente se obtuvo que $L=75$ s, por consiguiente $L > \tau_{m,max}$, $K_v = 1$, $T_v = 1$ s, $K_{T_v} = 0.5$, $T_{T_v} = 0.2$ s. La función de transferencia (12) del compensador anticipatorio $FF(s)$ considerando las Ecs. (1), (13) y (14) se presenta como:

$$FF(s) = -\frac{K_v(T_{T_v} s + 1)(T_{m1} s + 1)(T_{m2} s + 1)}{K_m K_{T_v}(T_v s + 1)} e^{-(L-\tau_m)s} \quad (15)$$

De la Ec. (15) se observa que la función de transferencia obtenida del compensador $FF(s)$ es impropia, por lo que físicamente no es realizable. Nuestra propuesta para hacer físicamente realizable este compensador consiste en adicionar un filtro $F_i(s)$ definido mediante la expresión:

$$F_i(s) = \frac{1}{(\lambda s + 1)^n} \quad (16)$$

donde λ , n son parámetros ajustables que posibilitan mejorar el desempeño del compensador anticipatorio frente al efecto de la perturbación medible ($v(t)$). El parámetro λ se selecciona de forma tal que $\lambda \ll 1$, para garantizar que los polos adicionales que introduce el filtro no modifiquen la dinámica del compensador. El parámetro n se selecciona en base a posibilitar que la función de transferencia del compensador $FF(s)$ sea propia. Consecuentemente, la función de transferencia Ec. (15) del compensador $FF(s)$ considerando las Ecs. (9) y (16) se reescribe como:

$$FF(s) = -\frac{K_v}{K_m K_{T_v}} \cdot \frac{(T_{T_v} s + 1)(T_{m1} s + 1)(T_{m2} s + 1)}{(T_v s + 1)} \cdot \frac{e^{-(L-\hat{\tau}_m)s}}{(\lambda s + 1)^n} \quad (17)$$

Para garantizar un rechazo efectivo del efecto de la perturbación medible ($v(t)$), el bloque adaptativo basado en lógica difusa reajusta el valor estimado del retardo de tiempo de la planta ($\hat{\tau}_m(t)$) en la función de transferencia (Ec. 17) del compensador $FF(s)$ (ver Fig. 6).

3.3 Diseño del controlador $G_C(s)$ en el dominio de la frecuencia

El diseño del controlador $G_C(s)$ representa un elemento fundamental para el funcionamiento efectivo del PS. Considerando que el PS posibilita controlar plantas con retardo de tiempo mediante modelos sin retardo de tiempo, usualmente en su estructura se utilizan controladores convencionales, es decir de la familia PID, debido a la sencillez y robustez de esta clase de controladores (Astrom y Haggglund, 2009), los cuales se diseñan para las plantas sin retardo de tiempo. Teniendo en cuenta que en las plantas con retardo de tiempo la acción derivativa del controlador PID aumenta significativamente la sensibilidad a los ruidos de medición, se propone utilizar un controlador PI convencional que genera acciones proporcionales e integrales basadas en la señal de error, y cuya función de transferencia se representa mediante la siguiente expresión:

$$G_C(s) = K_C + \frac{K_I}{s} \quad (18)$$

donde K_C es la ganancia proporcional y K_I es la ganancia integral.

El diseño del controlador PI se desarrolla en base a especificaciones en el dominio de la frecuencia, es decir el comportamiento de la respuesta temporal del sistema de control se especifica en términos del margen de fase, la frecuencia de cruce de ganancia y el error de estado estacionario, el cual determina la precisión en el estado estacionario. El diseño del controlador PI se realiza en base al siguiente procedimiento: la función de transferencia de la planta sin retardo de tiempo se describe mediante la función de respuesta en frecuencia, la cual se representa por el siguiente número complejo (Astrom y Haggglund, 2009):

$$G_P(j\omega) = \alpha(\omega) + j\beta(\omega) = \rho(\omega)e^{j\psi(\omega)} \quad (19)$$

donde $\rho(\omega) = |G_P(j\omega)|$ y $\psi(\omega) = \arg G_P(j\omega)$.

La función de respuesta en frecuencia del sistema de control de lazo abierto se obtiene de las Ecs. (18) y (19):

$$\begin{aligned} G_{LA}(j\omega) &= G_C(j\omega)G_P(j\omega) = \left(K_C - j\frac{K_I}{\omega}\right)(\alpha(\omega) + j\beta(\omega)) \\ &= \alpha(\omega)K_C + \frac{\beta(\omega)K_I}{\omega} + j(\beta(\omega))K_C - \frac{\alpha(\omega)K_I}{\omega} \end{aligned} \quad (20)$$

Considerando que se requiere un determinado margen de fase, la función de respuesta en frecuencia del

sistema de control de lazo abierto se representa mediante la siguiente expresión:

$$G_{LA}(j\omega_{gc}) = -\cos(\phi_m) - j\sin(\phi_m) \quad (21)$$

donde ω_{gc} es la frecuencia de cruce de ganancia y ϕ_m es el margen de fase requerido,

$$-\cos(\phi_m) = \alpha(\omega_{gc})K_C + \frac{\beta(\omega_{gc})K_I}{\omega_{gc}} \quad (22)$$

$$-\sin(\phi_m) = \beta(\omega_{gc})K_C - \frac{\alpha(\omega_{gc})K_I}{\omega_{gc}} \quad (23)$$

Resolviendo la Ec. (21) para K_C y K_I se obtiene:

$$\begin{aligned} K_C &= -\frac{\alpha(\omega_{gc})\cos(\phi_m) + \beta(\omega_{gc})\sin(\phi_m)}{\alpha^2(\omega_{gc}) + \beta^2(\omega_{gc})} \\ &= -\frac{1}{\rho(\omega_{gc})} \cos(\phi_m - \psi(\omega_{gc})) \end{aligned} \quad (24)$$

$$\begin{aligned} K_I &= \omega_{gc} \frac{\alpha(\omega_{gc})\sin(\phi_m) - \beta(\omega_{gc})\cos(\phi_m)}{\alpha^2(\omega_{gc}) + \beta^2(\omega_{gc})} \\ &= \frac{\omega_{gc}}{\rho(\omega_{gc})} \sin(\phi_m - \psi(\omega_{gc})) \end{aligned} \quad (25)$$

Considerando un margen de fase $\phi_m = 60^\circ$ y una frecuencia de cruce de ganancia $\omega_{gc} = 0.06556$ rad/s, de las Ecs. (24) y (25) se obtienen los parámetros del controlador PI diseñado, el cual se representa por medio de la expresión:

$$G_C(s) = 0.51 + \frac{0.0227}{s} \quad (26)$$

4 Análisis y discusión de resultados

Con el objeto de verificar la efectividad y robustez de la estructura PSM diseñada para el control de la concentración de la mezcla en el proceso de producción de medicamentos inyectables en un reactor químico, frente a variaciones del retardo de tiempo de la planta y perturbaciones medibles, se realizaron trabajos comparativos de simulación del sistema de control con controladores con estructuras PS, actualmente instalados en dicha planta, y PSM, bajo las mismas condiciones de operación y considerando diferentes escenarios reales de operación industrial. Los valores determinados de los parámetros del filtro $F_i(s)$ (Ec. 16) del compensador (Ec. 17) fueron los siguientes: $\lambda = 0.01$, $n = 2$.

Tabla 2. Resultados comparativos de simulación de las respuestas temporales del sistema de control de concentración de la mezcla con controladores con estructuras PS y PSM.

τ_p (s)	PS			PSM		
	M_p (%)	t_s (s)	t_{sv} (s)	M_p (%)	t_s (s)	t_{sv} (s)
62	8	165	283	8	165	250
55	-26	353	350	-4	244	200
69	20	381	380	8	149	250
50	-42	954	600	-10	700	500
74	40	1826	700	10	500	560

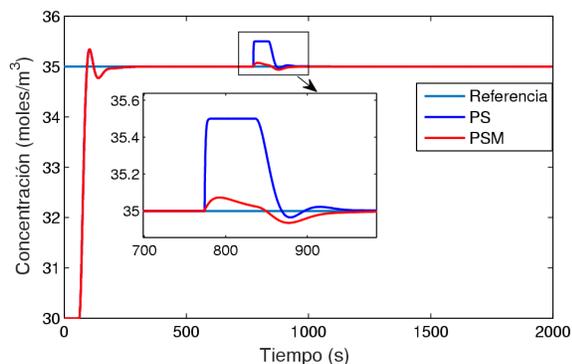


Fig. 9. Respuestas temporales del sistema de control de la planta objeto de estudio con controladores con estructuras PS y PSM, considerando $\tau_p = \tau_{m_{nom}} = 62$ s.

En la Fig. 9 se exhiben los resultados comparativos de las respuestas temporales del sistema de control de la planta objeto de estudio con controladores con estructuras PS y PSM, frente al efecto de un cambio abrupto en la referencia de la concentración de la mezcla de (30 a 35 mol/m³) y considerando en el modelo completo de ambas estructuras un retardo de tiempo igual al retardo de tiempo nominal de la planta real, es decir $\tau_p = \tau_{m_{nom}} = 62$ s. De la figura se observa que el comportamiento dinámico de ambas respuestas temporales es similar y se logra alcanzar el valor de referencia en un tiempo aproximado $t_s = 165$ s, con un máximo sobreimpulso $M_p = 8\%$. En el instante de tiempo $t = 700$ s se originó una perturbación medible consistente en una variación tipo escalón de amplitud 0.5 mol/m³ en la concentración del reactivo polisorbato 80. El PS logra rechazar este efecto en un tiempo aproximado $t_{sv} = 283$ s, mientras que el PSM anula el efecto de dicha perturbación con una amplitud de 0.1 mol/m³ y en un tiempo aproximado $t_{sv} = 250$ s (ver Tabla 2).

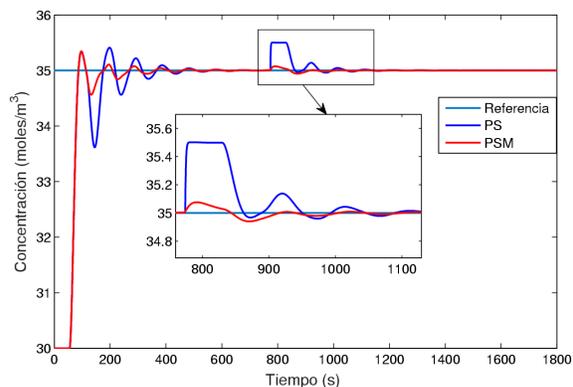


Fig. 10. Respuestas temporales del sistema de control de la planta objeto de estudio con controladores con estructura PS y PSM, considerando $\tau_p = 55$ s y $\tau_{m_{nom}} = 62$ s.

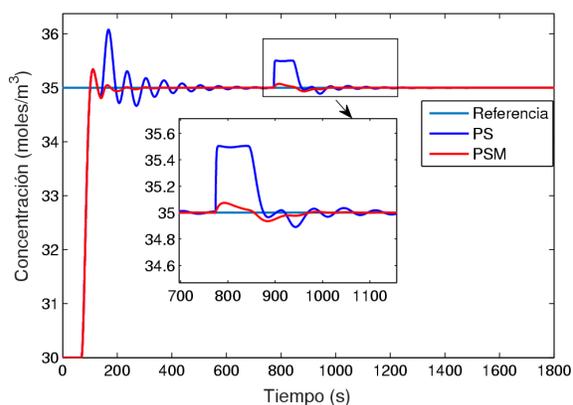


Fig. 11. Respuestas temporales del sistema de control de la planta objeto de estudio con controladores con estructura PS y PSM, considerando $\tau_p = 69$ s y $\tau_{m_{nom}} = 62$ s.

En las Fig. 10, Fig. 11, Fig. 12 y Fig. 13 se muestran los resultados comparativos de las respuestas temporales del sistema de control de la planta objeto de estudio con controladores con estructuras PS y PSM frente al efecto de cambios abruptos en la

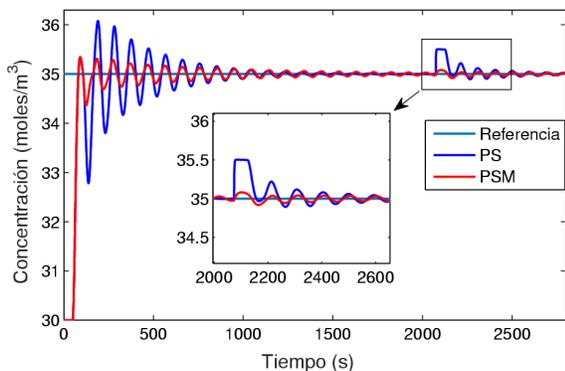


Fig. 12. Respuestas temporales del sistema de control de la planta objeto de estudio con controladores con estructura PS y PSM, considerando $\tau_p = 50$ s y $\tau_{m,nom} = 62$ s.

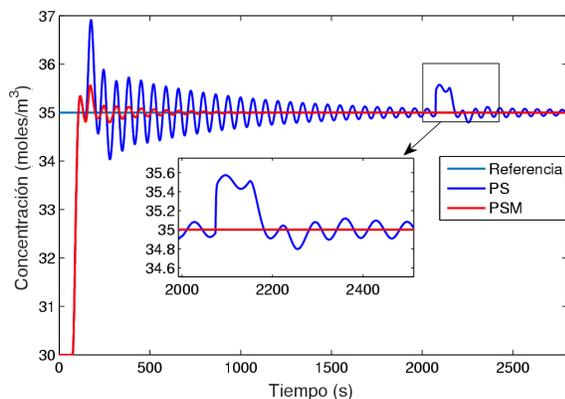


Fig. 13. Respuestas temporales del sistema de control de la planta objeto de estudio con controladores con estructura PS y PSM, considerando $\tau_p = 74$ s y $\tau_{m,nom} = 62$ s.

referencia de la concentración de la mezcla (de 30 a 35 mol/m³), considerando diferentes escenarios reales de variación del retardo de tiempo de la planta ($\Delta\tau_p = \pm 7$ s y $\Delta\tau_p = \pm 12$ s) en relación al retardo de tiempo nominal ($\tau_{m,nom} = 62$ s), es decir $\tau_p = 55$ s (Fig. 10), $\tau_p = 69$ s (Fig. 11), $\tau_p = 50$ s (Fig. 12), y $\tau_p = 74$ s (Fig. 13). En la estructura clásica del PS, en todos los escenarios, el retardo de tiempo del modelo completo se mantiene constante e igual al valor del retardo de tiempo nominal de la planta, mientras que en la

estructura PSM el bloque adaptivo basado en lógica difusa estima estas variaciones ($\Delta\hat{\tau}_m(t)$), determina el retardo de tiempo real de la planta (Ec. 9) y reajusta este valor en el modelo completo de la planta $G_{m,c}(s)$, así como en el compensador $FF(s)$ (Ec. 17). De estas figuras se observa que en todos los escenarios el controlador con estructura PSM logra alcanzar la referencia en un menor tiempo y con un menor % de máximo sobreimpulso (ver Tabla 2). En los instantes de tiempo $t = 700$ s (Fig. 10 y Fig. 11) y $t = 2000$ s (Fig. 12 y Fig. 13) se originaron perturbaciones medibles consistentes en variaciones tipo escalón de amplitud 0.5 mol/m³ en la concentración del reactivo polisorbato 80. En todos los escenarios el controlador con estructura PSM anula este efecto con una menor amplitud y un menor tiempo (ver Tabla 2).

Para evaluar la robustez comparativa de los controladores con estructuras PS y PSM se utilizaron los siguientes índices de desempeño: la integral del error absoluto (IAE) y el esfuerzo de la señal de control (EU) (Astrom y Hagglund (2009)):

$$IAE = \int_{t_0}^{t_f} |e(\sigma)| d\sigma \quad (27)$$

$$EU = \int_{t_0}^{t_f} \left| \frac{du(\sigma)}{d\sigma} \right| d\sigma \quad (28)$$

donde, t_0 es el tiempo de comienzo del ensayo y t_f es el tiempo en el que la respuesta temporal del sistema de control entra en la banda de $\pm 2\%$ del error con respecto al valor estacionario.

En la Tabla 3 se exhiben los resultados comparativos de los índices de desempeño de los controladores con estructuras PS y PSM en los diferentes escenarios reales considerados de variación del retardo de tiempo de la planta. De esta tabla es posible observar que el menor error absoluto y el menor esfuerzo en el control se obtienen con el controlador con estructura PSM, consecuentemente este controlador es el que exhibe el mejor comportamiento robusto.

Tabla 3. Resultados comparativos de los índices de desempeño de los controladores con estructuras PS y PSM

Estructura de control	IAE ₅₅	EU ₅₅	IAE ₆₉	EU ₆₉	IAE ₅₀	EU ₅₀	IAE ₇₄	EU ₇₄
PS	746.2804	16.08	495.76	6.46	552.31	8.74	990.22	39.49
PSM	507.42	9.36	397.96	4.049	445.61	3.23	509.11	6.62
% de mejora	32	41.8	19.7	37.3	19.3	63.1	48.6	83.2

Estos resultados muestran que el controlador diseñado con estructura PSM permite obtener mejoras significativas en el control de la concentración de la mezcla en el proceso de producción de medicamentos inyectables en reactores químicos y por ende posibilita la obtención de productos farmacéuticos de calidad consistente con un menor esfuerzo en el control.

Conclusiones

En este trabajo se desarrolló el diseño de un controlador con estructura modificada del PS para el control efectivo de la concentración de la mezcla en el proceso de producción de medicamentos inyectables en reactores químicos de los laboratorios AICA de la industria farmacéutica de Cuba. Mediante resultados experimentales se demostró que el comportamiento dinámico de la concentración de la mezcla en el proceso de producción de medicamentos inyectables en un reactor químico se caracteriza por presentar retardo de tiempo variante en el tiempo y se determinó el rango de variación de dicho parámetro. Se desarrolló una modificación novedosa del PS consistente en combinar un bloque adaptativo basado en lógica difusa con un compensador anticipatorio físicamente realizable mediante la adición de un filtro, cuyos parámetros se seleccionaron de forma tal de garantizar que los polos adicionales que introduce el filtro no modifiquen la dinámica del compensador, así como que la función de transferencia del compensador sea propia. El controlador con estructura PSM diseñado posibilita estimar y reajustar en el modelo completo de la planta el retardo de tiempo real de la concentración de la mezcla y rechazar el efecto negativo de las perturbaciones externas medibles.

Los resultados comparativos de simulación del sistema de control de la concentración de la mezcla en el reactor químico objeto de estudio con controladores con estructuras PS y PSM considerando diferentes escenarios reales de variación del retardo de tiempo y perturbaciones medibles mostraron que el mejor desempeño del sistema de control se obtiene cuando se aplica el controlador con estructura PSM. De forma similar, los resultados evaluativos de los índices de desempeño de los controladores con estructuras PS y PSM mostraron que el controlador con estructura PSM es el que exhibe el mejor comportamiento robusto. Por consiguiente, la aplicación del controlador diseñado garantiza la producción de medicamentos inyectables de calidad consistente.

Desde el punto de vista del trabajo futuro, los objetivos más importantes que se pretenden alcanzar consisten en refinar los resultados obtenidos mediante un entrenamiento con redes de neuronales de las reglas propuestas en el bloque adaptativo basado en lógica difusa, así como finalizar la implementación del controlador diseñado en los laboratorios AICA.

Agradecimientos

Los autores expresan al Dr. Tomás Viveros García (editor en Jefe de la RMIQ) y a los revisores sus sinceros agradecimientos por la detallada revisión del manuscrito, así como por los fructíferos comentarios y recomendaciones que posibilitaron mejorar los resultados presentados en la versión inicial del trabajo.

Referencias

- Andujar, J.M., Bravo, J.M., Peregrin, A. (2004). Stability analysis and synthesis of multivariable fuzzy systems using interval arithmetic. *Fuzzy Sets and Systems* 148, 337-353.
- Astrom, K. y Hagglund, T. (2009). *Control PID avanzado*. Pearson Educación S.A., Madrid, España.
- Astrom, K.J., Hang, C.C. y Lim, B.C. (1994). A new Smith predictor for controlling a process with a integrator and long dead time. *IEEE Transactions on Automatic Control* 39, 343-345.
- Aulton, M.E. (2004). *Farmacia: La Ciencia del Diseño de las formas Farmacéuticas*, 2da edición. Elsevier S.A., España.
- Benitez-Gonzalez, I.O., Rivas-Perez, R., Feliu-Battle, V. y Castillo-Garcia, F.J. (2015). Temperature control based on a modified Smith predictor for injectable drug formulations. *IEEE Latin America Transactions* 13, 1041-1047.
- Bjorklund, S. y Ljung, L. (2009). An improved phase method for time-delay estimation. *Automatica* 45, 2467-2470.
- Boyi, N., Deyun, X. y Sirish, L.S. (2010). Time delay estimation for MIMO dynamical systems - with time-frequency domain analysis. *Journal of Process Control* 20, 83-94.
- Brunton, L.L., Chabner, B.A. y Knollmann, B.L. (2011). *Goodman & Gilman's. The*

Pharmacological Basis of Therapeutics, 12 edition. McGraw-Hill, NY, USA.

- Castillo-García, F.J., Feliu-Batlle, V. y Rivas-Perez, R. (2013). Frequency specification regions of fractional order PI controller for first order plus time delay processes. *Journal of Process Control* 23, 598-612.
- Feliu-Batlle, V., Rivas-Perez, R. y Castillo-García, F. (2013). Simple fractional order controller combined with a Smith predictor for temperature control in a steel slab reheating furnace. *International Journal of Control, Automation, and Systems* 11, 1-12.
- Feliu-Batlle, V., Rivas-Perez, R., Castillo-García, F.J., Sanchez-Rodriguez, L. y Linares Saez, A. (2011). Robust fractional order controller for irrigation main canal pools with time-varying dynamical parameters. *Computers and Electronics in Agriculture* 76, 205-217.
- Huang, W., Li, X., Yang, S. y Qian, Y. (2011). Dynamic flexibility analysis of chemical reaction systems with time delay: using a modified finite element collocation method. *Chemical Engineering Research and Design* 89, 1938-1946.
- Kuo, T.C., Huang, Y.J., Hong, B.W., Chang, C.H. y Tseng, H.Y. (2012). Smith predictor based fuzzy estimator for uncertain time-delayed systems. *Applied Mechanics and Materials* 157, 462-465.
- Lee, D., Lee, M., Sung, S. y Lee, I. (1999). Robust PID tuning for Smith predictor in the presence of model uncertainty. *Journal of Process Control* 9, 79-85.
- Ljung, L. (1999). *System Identification Theory for the User*. Prentice Hall, NJ, USA.
- Mandloi, R. y Shah. P. (2015). Methods for closed loop system identification in industry. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* 7, 892-896.
- Marquez-Rubio, J.F., del-Muro-Cuellar, B., Velasco-Villa, M. y Alvarez-Ramirez, J. (2010). Control based in observer scheme for first-order systems with delay. *Revista Mexicana de Ingeniería Química* 9 43-52.
- Martin del Brio, B. y Sanz Molina A. (2001). *Redes Neuronales y Sistemas Difusos*, segunda edición. Alfa-Omega Ra-Ma, Zaragoza, España.
- Martínez, B., Herrera, F., Fernandez, J. y Marichal E. (2008). Método de agrupamiento en línea para la identificación de modelos borrosos Takagi-Sugeno. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial* 5, 63-69.
- Masini, E., Planchenault, J., Pezziardi, F., Gautier, P. y Gagnol, J.P. (1985). Histamine-releasing properties of polysorbate 80 in vitro and in vivo: correlation with its hypotensive action in the dog. *Agents and Actions* 16, 470-477.
- Normey-Rico, J.E. y Camacho, E.F. (2007). *Control of Dead-Time Processes*. Springer, Berlin.
- Palmor, Z.J. (1996). *The Control Handbook. Time delay Compensation: Smith predictor and its Modifications*. CRC Press and IEEE Press, NY, USA.
- Rivas-Perez, R., Sotomayor-Moriano, J., Perez-Zuñiga, C.G. y Calderon-Mendoza, E.M. (2016). Design of a multivariable GPC based on an industrial PC for control of a reverse osmosis unit of a pharmaceutical industry. *Revista Mexicana de Ingeniería Química* 15, 259-273.
- Rivas-Perez, R., Feliu-Batlle, V., Castillo-García F.J. y Benites Gonzalez O.I. (2014). Temperature control of a crude oil preheating furnace using a modified Smith predictor improved with a disturbance rejection term. *IFAC Proceedings Volumes* 47, 5760-5765.
- Rivas-Perez, R., Feliu-Batlle, V., Sanchez Rodriguez, L., Pedregal Tercero, D.J., Linares Saez, A., Aguilar Mariñosa, J.V. y Langarita Garcia, P. (2008a). Identification of the first pool of the Imperial de Aragon main irrigation canal. *Hydraulic Engineering in Mexico* 23, 71-87.
- Rivas-Perez R., Feliu Batlle V., Castillo Garcia F., Linares Saez A. (2008b). System identification for control of a main irrigation canal pool. *IFAC Proceedings Volumes* 41, 9649-9654.
- Rivas-Perez, R., Aref Ghraizi, R., Peran Gonzalez, J.R. y Cesar Sanchez, E. (2000). Industrial boilers. Integral automatic control system. *Automática e Instrumentación* 308, 79-84.

- Rogers, A. y Ierapetritou, M. (2015). Challenges and opportunities in modeling pharmaceutical manufacturing processes. *Computers and Chemical Engineering* 81, 32-39.
- Ross, T.J. (2010). *Fuzzy Logic with Engineering Applications*. John Wiley & Sons University, New Mexico, USA.
- Slavov, T., y Roeva, O. (2011). Genetic algorithm tuning of PID controller in Smith predictor for glucose concentration control. *International Journal of BioAutomation* 15, 101-114.
- Smith, O.J.M. (1957). Closer control of loops with dead time. *Chemical Engineering Progress* 53, 217-219.
- Stanke, M. y Hitzmann, B. (2013). Measurement, monitoring, modelling and control of bioprocesses. En: *Automatic Control of Bioprocesses*, 35-63. Springer International Publishing, Berlin.
- Tsai, M.H. y Tung, P.C. (2012). Modified Smith predictor with a robust disturbance reduction scheme for linear systems with small time delays. *Expert Systems* 29, 394-410.
- Vallejo, B.M. y Vallejo, S.B. (2006). Aspectos generales de la automatización industrial del sector farmacéutico. *Revista Colombiana de Ciencias Químicas Farmacéuticas* 35, 47-63.
- Vilanova, R. y Visioli, A. (2012). *PID control in the third millennium. Lessons learned and new approaches*. Springer, NY, USA.
- Wang, L.X. (1997). *Adaptive Fuzzy Systems and Control*, 2nd ed. Prentice Hall, Englewood Cliffs, NY, USA.
- Zadeh, L.A. (1988). Fuzzy logic. *Computer* 21, 83-92.
- Zheng, Q. y Gao, Z. (2014). Predictive active disturbance rejection control for processes with time delay. *ISA Transactions* 53, 873-881.