

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

Mathematical Modelling and Optimal Control of a Baker's Yeast Production

โดย รศ.ดร.วิรัตน์ วาณิชยศรีรัตน

วันที่ 31 ตุลาคม 2546

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

Mathematical Modelling and Optimal Control of a Baker's Yeast Production

รศ.ดร.วิรัตน์ วาณิชศรีรัตน

ภาควิชาเทคโนโลยีชีวภาพ

คณะอุตสาหกรรมเกษตร

มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้สำเร็จได้ด้วยทุนสนับสนุนการวิจัยหลังปริญญาเอกของสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย ซึ่งผมขอขอบคุณเป็นอย่างสูง และขอขอบคุณรศ.ดร.ประศาสตร์ พุตระกูลที่ให้คำแนะนำปรึกษาในงานวิจัยนี้

บทคัดย่อ

แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของกระบวนการหมักเชื้อจุลินทรีย์ *S. cerevisiae* สามารถพัฒนาได้จากสมดุลย์ของมวลสารของตัวแปรสถานะในระบบ ร่วมกับค่าจลนพลศาสตร์ของกระบวนการหมัก ซึ่งค่าพารามิเตอร์ต่างๆในแบบจำลองสามารถหาได้จากการทำ nonlinear parameter estimation โดยคำนวณจากค่า least square error ระหว่างข้อมูลที่ได้จากการทดลองกับค่าที่ได้จากการเลียนแบบกระบวนการ จากแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่พัฒนาได้ สามารถนำมาใช้คำนวณหาอัตราการป้อนกลูโคสที่เหมาะสมเพื่อให้ได้ชีวมวลสูงสุด (biomass production) โดยใช้แคลคูลัสของการแปรผัน (calculus of variations) ร่วมกับ Pontryagin's Maximum Principle โดยอัตราการป้อนที่เหมาะสมที่คำนวณได้ จะประกอบด้วย singular feed rate, maximum feed rate และ minimum feed rate

Abstract

Mathematical model for *S. cerevisiae* fermentation process can be developed based on material balance of relevance state variables corporate with kinetic parameters of the process. From the experimental fermentation data, the unknown kinetic parameters can be estimated by the nonlinear parameter estimation technique. Least square error between the data and model was used for the estimation criteria. The obtained mathematical model can be used to determine the optimal feed rate profile to maximize the biomass production. This can be carried out using the calculus of variation technique and the Pontryagin's Maximum Principle. The obtained optimal profile consisted of singular feed rate, maximum feed rate and minimum feed rate for the biomass production.

บทนำ

ในปัจจุบันเนื่องจากสภาวะการแข่งขันทางการตลาดของสินค้าต่างๆมีอยู่สูง ผู้ผลิตสินค้าจึงได้มีความพยายามในการนำเอาเทคโนโลยีใหม่ๆเข้ามาช่วยในการปรับปรุงกระบวนการผลิตเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพ ตลอดจนลดค่าใช้จ่าย เพื่อให้สามารถแข่งขันกับผู้ผลิตสินค้ารายอื่นได้ ในการปรับปรุงกระบวนการผลิตเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพนั้น อาจประกอบด้วยวิธีการต่างๆกัน ซึ่งวิธีหนึ่งคือการนำเอาระบบควบคุมการผลิตที่ทันสมัยมาประยุกต์ใช้ ซึ่งเทคโนโลยีคอมพิวเตอร์ที่นำมาใช้ร่วมกันมีการพัฒนาไปอย่างมากในช่วงเวลาที่ผ่านมา ซึ่งทำให้การคำนวณอย่างหนักหน่วงไม่เป็นอุปสรรคต่อการนำเอาระบบควบคุมขั้นสูง (advanced control) มาใช้เหมือนแต่ก่อน

กระบวนการหมัก (fermentation processes) เป็นกระบวนการทางชีวภาพที่สำคัญกระบวนการหนึ่งสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์มากมายหลายชนิดโดยเชื้อจุลินทรีย์ เช่น การผลิตโปรตีนเซลล์เดียว (single cell protein), ยีสต์ขนมปัง, ผงชูรส, ยาปฏิชีวนะ ฯลฯ การนำเอาคอมพิวเตอร์มาใช้ในการกระบวนการหมักนั้นได้เริ่มมาประมาณ 20 ปีแต่การใช้งานหลักจะเป็นเพียงการใช้เพื่อเก็บข้อมูล (data acquisition, data logging) เป็นส่วนใหญ่ ปัญหาสำคัญที่หน่วยงานการนำเอาระบบควบคุมโดยคอมพิวเตอร์มาใช้นั้นเนื่องจากกระบวนการหมักเป็นกระบวนการที่ไม่เป็นเส้นตรงและแปรเปลี่ยนตามเวลา (nonlinear and time-varying processes) ทำให้ปัญหาหลักที่ตามมา คือความยากในการสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของกระบวนการหมักเพื่อใช้ในการออกแบบระบบควบคุม

ในการควบคุมการผลิตของกระบวนการต่าง ๆ นั้น มีจุดประสงค์พื้นฐานที่สำคัญอยู่ 3 ประการ (Stephanopoulos, 1984) คือ 1 ลดผลกระทบจากกระบวนการอันเนื่องมาจากปัจจัยภายนอก (suppressing external disturbances) 2 ทำให้กระบวนการผลิตมีความเสถียร (ensure process stability) และ 3 เพิ่มประสิทธิภาพของกระบวนการผลิตให้มากที่สุด (optimal performance) ซึ่งในการเพิ่มประสิทธิภาพกระบวนการผลิตนั้นอาจทำได้จากการออกแบบระบบควบคุมให้สามารถควบคุมตัวแปรที่ต้องการให้คงที่ (regulator problem) หรือ ควบคุมตัวแปรที่ต้องการให้เป็นไปตาม profile หรือ trajectory (servo problem) ที่ต้องการ ตัวอย่างเช่น การประยุกต์ใช้ adaptive control ในการควบคุมอุณหภูมิ และ pH ในระหว่างการผลิต (Melin, et al. 1982), การประยุกต์ใช้ adaptive control ในกระบวนการกำจัดน้ำเสีย (Bastin, et al. 1982), ในกระบวนการผลิตยีสต์ขนมปัง (Williams, et al. 1984, 1986), ในกระบวนการผลิตเพนิซิลลิน (Montague, et al. 1985), ในการหมักแอลกอฮอล์ (Samaan, et al. 1990), ในการควบคุมความเข้มข้นของ substrate (Dochain, 1990, Dochain and Bastin, 1990), การประยุกต์ใช้ auto-tuning PID control ในการควบคุม dissolved oxygen (Jones, et al, 1996) , การประยุกต์ใช้ adaptive LQG (Roux, et al. 1992), Adaptive pole placement และ L/A control (Dahhou, et al. 1991, Dahhou, et al 1992, Vigie, et al. 1991)

อย่างไรก็ตามปัญหาที่สำคัญที่เกิดขึ้นคือ การควบคุมตัวแปรให้คงที่หรือเป็นไปตาม profile นั้นสามารถทำให้กระบวนการผลิตมีประสิทธิภาพสูงสุดแล้วหรือไม่ และจะมั่นใจได้อย่างไรว่าจุดที่ควบคุมให้คงที่หรือ profile ที่ต้องการนั้น เป็น จุดและ profile ที่ดีที่สุด ดังนั้นเทคนิคการออกแบบระบบควบคุมที่เรียกว่าการควบคุมที่เหมาะสม (optimal control) จึงเข้ามามีบทบาท ซึ่งจุดประสงค์ของการควบคุมที่เหมาะสมหรือ optimal control (Kirk, 1970) คือ "to determine the control signals that will cause a process to satisfy the physical constraints and at the same time minimise (or maximise) some performance criteria" เกณฑ์ประสิทธิภาพที่ใช้ในกระบวนการหมักอาจจะเป็น การให้กระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ให้ได้มากที่สุด เป็นต้น วิธีที่ใช้ในการคำนวณจะใช้จากทฤษฎีของ Calculus of Variation หรือ Lagrange optimisation (Kirk, 1970, Noton, 1972, Ramirez, 1994) อย่างไรก็ตามการควบคุมที่เหมาะสมนี้เป็นวิธีที่อาศัยความถูกต้องของแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของกระบวนการผลิตเป็นอย่างมาก

ในการสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์นั้นแบบจำลองที่ได้จากวิธีต่างๆกัน จะมีคุณสมบัติที่เหมาะสมต่อการนำไปใช้งานที่ต่างกัน และมีความซับซ้อนของแบบจำลองที่ต่างกัน แบบจำลองทางเทคโนโลยีชีวภาพส่วนใหญ่มักเป็นแบบจำลองที่มีความซับซ้อนสูงและไม่เป็นเส้นตรง (nonlinear) ตัวอย่างเช่น structured model หรือ compartment model (Bellgardt, et al. 1989, Palsson and Joshi, 1987, Esener, et al. 1982, Harder and Roels, 1982, Korte, et al. 1991, Cornet, et al. 1992, etc) ซึ่งมักมีจุดประสงค์เพื่อทำความเข้าใจกับกลไกที่เกิดขึ้นภายในกระบวนการผลิต ทั้งนี้ในอีกด้านหนึ่งแบบจำลองที่ใช้สำหรับการออกแบบระบบควบคุมมักเป็นแค่ความสัมพันธ์กันของตัวแปรที่สนใจ และต้องการเพียงแค่ความถูกต้องในการทำนายพฤติกรรมของกระบวนการโดยไม่จำเป็นต้องคำนึงถึงความถูกต้องทางชีวภาพและมักไม่สามารถนำไปใช้อธิบายถึงพฤติกรรมที่เกิดขึ้นได้ แบบจำลองชนิดนี้มักเป็นเส้นตรง (linear model) และได้จากการทำ system identification (Ljung, 1987, Johansson, 1993, Isermann, 1991) ตัวอย่างแบบจำลองชนิดนี้ได้แก่ Mirzai, et al. (1991), Vanichsriratana, et al. (1994) ดังนั้นปัญหาที่สำคัญคือการเลือกแบบจำลองที่เหมาะสมเพื่อนำไปใช้ในการออกแบบระบบควบคุม (optimal control) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการผลิต

โครงการวิจัยนี้จะศึกษาถึงการสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของการหมักซึ่งบอกถึงการเปลี่ยนแปลงทางจลนพลศาสตร์ของกระบวนการ (Kinetic model) โดยอาศัยวิธีที่เรียกว่า nonlinear parameter estimation ซึ่งแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่ได้ จะนำมาใช้ในการออกแบบระบบควบคุม ทั้งนี้ในส่วนของการออกแบบระบบควบคุมนั้นจะใช้เทคนิคที่เรียกว่า "การควบคุมที่เหมาะสม (optimal control)" โดยมีจุดมุ่งหมายของการออกแบบเพื่อเพิ่มผลผลิตจากกระบวนการหมักให้ได้มากที่สุด

ในการศึกษาและวิจัยถึงปัญหาหลักทั้ง 2 ประการ คือ การสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ และการออกแบบระบบควบคุมที่เหมาะสมในการเพิ่มประสิทธิภาพของกระบวนการหมักนั้น จะใช้กระบวนการหมักของเชื้อจุลินทรีย์ *S. cerevisiae* เป็นกระบวนการศึกษา ทั้งนี้เนื่องจากเป็นกระบวนการหมักที่ไม่ซับซ้อนมาก และมีข้อมูลเพียงพอต่อการพิจารณาและสืบค้นถึงปัญหาทั้ง 2 ประการที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น

วิธีการทดลอง

1. การเก็บข้อมูลของกระบวนการหมัก

1.1 เครื่องมือและอุปกรณ์

- 1.1 ถังหมักขนาด 2 ลิตรพร้อมอุปกรณ์ควบคุม
- 1.2 เครื่องวัดการดูดกลืนแสง (Spectrophotometer)
- 1.3 คู่มือ
- 1.4 เครื่องเขย่าแบบควบคุมอุณหภูมิ

1.2 อาหารเลี้ยงเชื้อที่ใช้มีสูตรอาหารดังนี้คือ

- | | | |
|------------------|----|-----------|
| 1. yeast extract | 10 | กรัม/ลิตร |
| 2. กลูโคส | 20 | กรัม/ลิตร |
| 3. เปปโตน | 20 | กรัม/ลิตร |
| 4. antifoam | | |

1.3 สภาพที่ใช้ในการหมัก

1. อุณหภูมิ 30 °C
2. อัตราการกวน 600 รอบต่อนาที(rpm)
3. อัตราการให้อากาศ 1.0 vvm
4. pH 4.5 (ควบคุมโดยใช้ NaOH และ HCl)
5. ปริมาตรการหมัก 1.5 ลิตร

1.4 เชื้อจุลินทรีย์ *S. cerevisiae* TISTR 5343

1.5 การวิเคราะห์

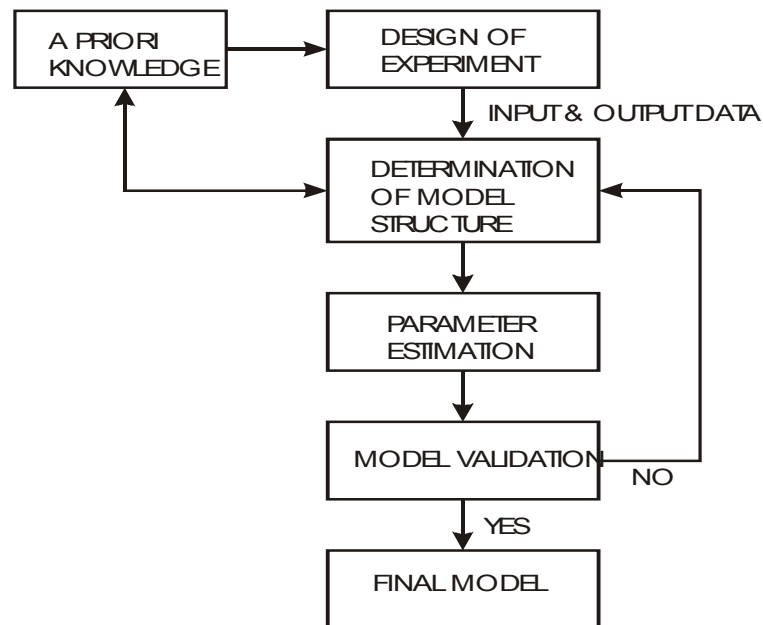
- 5.1 ชีวมวล (biomass) ใช้วิธีการอบแห้ง
- 5.2 น้ำตาลกลูโคส ใช้วิธี phenol-sulfuric
- 5.3 ปริมาณไนโตรเจน

1.6 การเก็บข้อมูล

ทำการเลี้ยงเชื้อจุลินทรีย์ในถังหมักภายใต้สภาวะที่กำหนด ทำการเก็บตัวอย่างทุกๆ 30 นาที เป็นเวลา 10 – 12 ชั่วโมง ตัวอย่างที่ได้นำไปวิเคราะห์หา ความเข้มข้นของจุลินทรีย์หรือชีวมวล น้ำตาลกลูโคส และปริมาณไนโตรเจน

2. การสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์

การสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ประกอบด้วยขั้นตอนดังแสดงในรูปที่ 1 โดยเริ่มต้นจากพื้นฐานความรู้ที่มีของระบบที่ต้องการสร้างแบบจำลอง การออกแบบการทดลองเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ต้องการ การกำหนดโครงสร้างของแบบจำลองรวมถึงการประมาณค่าพารามิเตอร์ที่ยังไม่ทราบค่า (รูปที่ 2) การสร้างแบบจำลองมีลักษณะเป็นการทำงานแบบวนซ้ำเป็นรอบ (loop) โดยอาจมีการแก้ไขจนกระทั่งได้แบบจำลองที่พอใจ

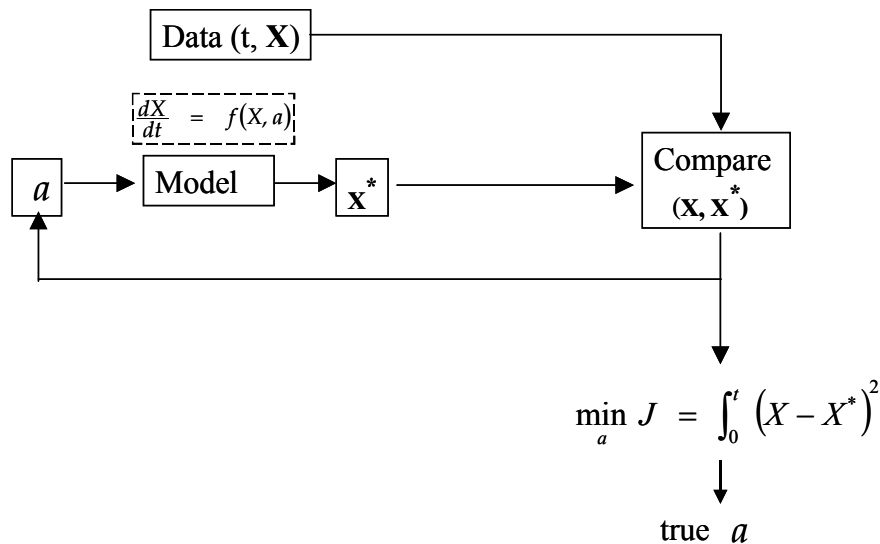


รูปที่ 1 แผนผังการสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์

การประมาณค่าพารามิเตอร์ (parameter estimation) ที่ยังไม่ทราบค่า ในแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ สามารถทำได้โดยการเปรียบเทียบค่าที่ได้จากแบบจำลอง กับข้อมูลที่ได้จากการทดลอง โดยขั้นตอนการประมาณค่าสามารถสรุปได้ดังรูปที่ 2 โดยกำหนดให้แบบจำลองอยู่ในรูปของสมการอนุพันธ์ของตัวแปรสถานะ X มีพารามิเตอร์ที่ไม่ทราบค่าคือ a โดยขั้นตอนการทำงานจะสิ้นสุดลงเมื่อค่าตัวแปรสถานะที่ได้จากแบบจำลอง (X^*) มีค่าใกล้เคียงกับข้อมูลจากการทดลองมากที่สุด การประมาณค่าพารามิเตอร์ดังกล่าวสามารถจัดรูปแบบให้เป็นปัญหาวางด้าน optimization ได้ โดยกำหนดฟังก์ชันเป้าหมาย (objective function) ได้ดังสมการ

$$\min_a J = \int_0^t (X - X^*)^2$$

การประมาณค่าพารามิเตอร์ การแก้สมการอนุพันธ์ และการเขียนแบบกระบวนการหมักจะใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ประยุกต์ Matlab เป็นตัวช่วยในการคำนวณ



รูปที่ 2 การประมาณค่าพารามิเตอร์ในแบบจำลอง

3. การหาค่าอัตราการให้สารอาหารที่เหมาะสมที่สุด (Optimal feed rate determination)

การหาค่าอัตราการให้สารอาหารที่เหมาะสมที่สุด จะหาจากทฤษฎีของการควบคุมที่เหมาะสม (optimal control theory) โดยกระบวนการที่พิจารณาจะมีสมการพลวัต อยู่ในรูปสมการอนุพันธ์ คือ

$$\frac{dx}{dt} = a(x) + bu \quad ; \quad x(0) = x_0$$

โดยมี x เป็นตัวแปรสถานะ (state variables) ของระบบ และ u เป็นตัวแปรควบคุมหรือตัวแปรที่ป้อนเข้าสู่ระบบ (input) ค่า a และ b เป็นค่าคงที่พลวัตของระบบ

การหาค่าที่เหมาะสมจะคำนวณโดยวิธีแคลคูลัสของการแปรผัน (calculus of variations) ซึ่งจะประกอบด้วย 5 ขั้นตอนคือ

1. การกำหนดค่าฟังก์ชันที่ต้องการ

$$J = g[x(t_f)]$$

2. การสร้างสมการ Hamiltonian

$$H = \lambda^T [a(x) + bu]$$

3. การสร้างสมการ costate

$$\dot{\lambda}(t) = -\frac{\partial H}{\partial X} = -a_x^T \lambda$$

4. การกำหนดเงื่อนไขสิ้นสุด (Transversality condition)

$$\lambda(t_f) = \frac{\partial g}{\partial x(t_f)}$$

5. การหาค่าป้อนเข้า (u) ที่เหมาะสมที่สุดจะหาได้จากสมการ

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 0$$

ผลและการวิเคราะห์ผล

1. ผลการหมักและการสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของกระบวนการหมัก

1.1 สมการแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของกระบวนการหมัก

จากการเขียนสมดุลมวลสารของกระบวนการหมักแบบ batch จะได้สมการที่เกี่ยวข้องของตัวแปรสถานะ (state variables) ซึ่งอยู่ในรูปสมการจลนพลศาสตร์ (Kinetic model) ดังต่อไปนี้

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= \mu X \\ \frac{dS}{dt} &= -\frac{1}{Y_{xs}} \mu X \\ \frac{dN}{dt} &= -\frac{1}{Y_{xn}} \mu X \\ \mu &= \frac{\mu_{\max} S}{K_s + S + \frac{S^2}{K_i}}\end{aligned}$$

กำหนดให้ X เป็นความเข้มข้นของเซลล์หรือ biomass

S เป็นความเข้มข้นของกลูโคส

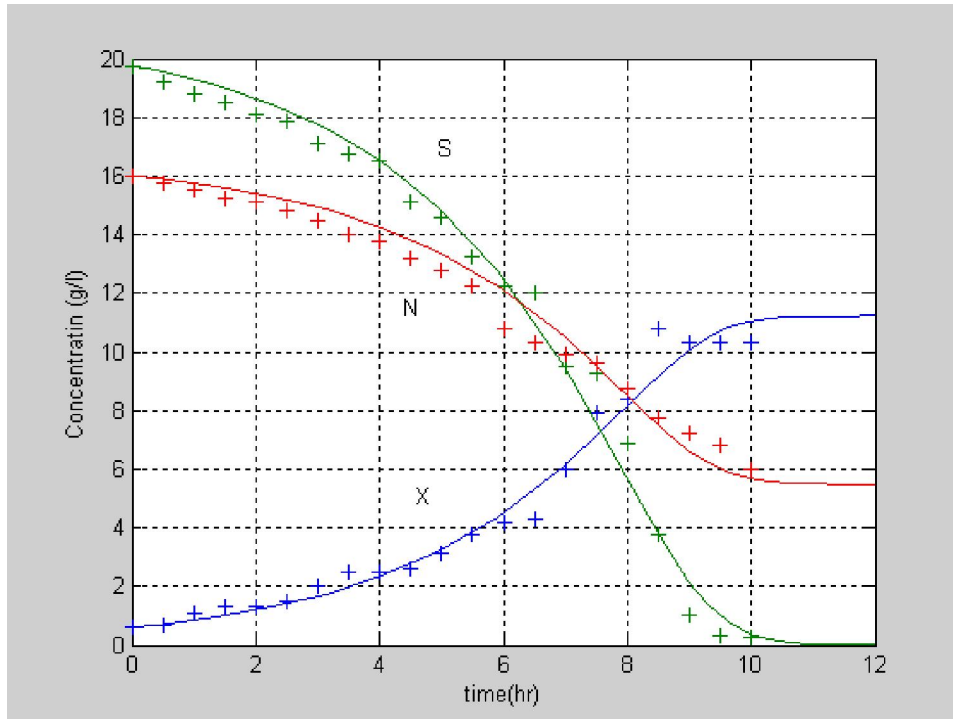
N เป็นความเข้มข้นของไนโตรเจน

μ เป็นค่าอัตราจำเพาะการเจริญของเซลล์

และมีค่าพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องในสมการคือ $\mu_{\max}$, Y_{xs} , Y_{xn} , K_s และ K_i

1.2 การประมาณค่าพารามิเตอร์ในแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของกระบวนการหมัก

จากการหาค่า least square error ระหว่างข้อมูลที่ได้จากการทดลอง เปรียบเทียบกับค่าที่ได้จากการเลียนแบบของสมการการหมักจะสามารถหาค่าคงที่ของพารามิเตอร์ได้เป็น $\mu_{\max} = 0.44$, $Y_{xs} = 0.54$, $Y_{xn} = 1.01$, $K_s = 4.00$ และ $K_i = 257$ ทั้งนี้แสดงผลการเลียนแบบ (simulation) ของค่าแบบจำลองที่หาได้เปรียบเทียบกับผลการทดลองได้ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 ผลการทดลองและการเขียนแบบจากสมการแบบจำลองที่พัฒนาได้

2. การคำนวณหาอัตราการให้สารอาหารที่เหมาะสมที่สุด (Optimal feed rate determination)

จากแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่ได้มาสามารถนำมาประยุกต์เป็นการหมักแบบ fed batch โดยมี การเติมสารอาหารเพิ่มเติม (ในที่นี้คือปริมาณกลูโคส – S โดยพิจารณาในกรณีที่สารอาหารไนโตรเจนมี อย่างเพียงพอ) ในอัตราที่เหมาะสมจนกว่าถึงปฏิกรณ์ชีวภาพจะเต็ม ซึ่งสมการแสดงถึงการเปลี่ยนแปลง ภายในถึงปฏิกรณ์สามารถแสดงได้เป็น

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= \mu X - D X \\ \frac{dS}{dt} &= -\frac{1}{Y_{xs}} \mu X + D (S_f - S) \\ \frac{dV}{dt} &= F \\ D &= F/V\end{aligned}$$

โดยในการหมักแบบ fed-batch จะมีตัวแปรสถานะเพิ่มมาอีกหนึ่งตัวคือ ค่าปริมาตรของการหมัก (V) ซึ่งจะแสดงผลเปรียบเทียบกับค่าอัตราการป้อนกลูโคส ในรูปของค่าอัตราการเจือจาง (dilution rate, D)

ทั้งนี้ในระบบการหมัก จะมีข้อจำกัดทางกายภาพ (Physical constraints) คืออัตราการให้ สารอาหาร และปริมาตรของถังปฏิกรณ์ ซึ่งสามารถกำหนดได้เป็น

$$0 \leq F \leq F_{\max}$$

$$V(t_f) = V_f$$

เพื่อแสดงถึงผลการเลียนแบบกระบวนการ (Process simulation) ค่าตัวแปรสถานะเริ่มต้นต่างๆ ของกระบวนการหมักได้ถูกกำหนดขึ้นเป็น

$X_{(t=0)} = 0.5 \text{ g/l}$	(ความเข้มข้นจุลินทรีย์เริ่มต้น)
$S_{(t=0)} = 10 \text{ g/l}$	(ความเข้มข้นสารอาหารเริ่มต้น)
$S_f = 300 \text{ g/l}$	(ความเข้มข้นสารอาหารที่ใช้ป้อน)
$V_{(t=0)} = 10 \text{ l}$	(ปริมาตรเริ่มต้นของถังหมัก)
$V_{(t=tf)} = 100 \text{ l}$	(ปริมาตรสุดท้ายของถังหมัก)
$F_{\max} = 8 \text{ l/hr}$	(อัตราการให้อาหารต่ำสุด)
$F_{\min} = 0 \text{ l/hr}$	(อัตราการให้อาหารสูงสุด)

การคำนวณหาอัตราการให้อาหาร (กลูโคส) ที่เหมาะสมจะอาศัยหลักการของ แคลคูลัสของการแปรผัน (calculus of variations) โดยมีขั้นตอนต่างๆ 5 ขั้นตอนคือ

1. การกำหนดฟังก์ชันที่ต้องการให้มีค่ามากที่สุด (objective function) โดยในที่นี้ต้องการให้มีความเข้มข้นจุลินทรีย์มากที่สุดภายในเวลาที่สั้นที่สุด ซึ่งสามารถเขียนเป็นสมการได้เป็น

$$J(F) = X(t_f) - \varepsilon \int_{t_0}^{t_f} dt$$

โดย ε เป็นปัจจัยราคา (cost factor) ที่สูญเสียเมื่อใช้เวลาในการดำเนินการเป็นเวลานาน

2. การสร้างสมการ Hamiltonian ซึ่งสามารถเขียนได้เป็น

$$H = -\varepsilon + \lambda_X (\mu X - D X) + \lambda_S \left(-\frac{1}{Y_{xs}} \mu X + D(S_f - S) \right) + \lambda_V F$$

โดย ค่า λ_X λ_S และ λ_V เป็นค่าตัวแปรสถานะร่วม (costate variables)

3. การสร้างสมการการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรสถานะร่วม λ_X λ_S และ λ_V

$$\dot{\lambda}_X = -\frac{\partial H}{\partial X} = -\lambda_X (\mu - D) + \frac{1}{Y_{xs}} \lambda_S \mu$$

$$\dot{\lambda}_S = -\frac{\partial H}{\partial S} = -\lambda_X X \mu' + \frac{1}{Y_{xs}} \lambda_S X \mu' + D \lambda_S$$

$$\dot{\lambda}_V = -\frac{\partial H}{\partial V} = -\frac{F \lambda_X X}{V^2} + \frac{F \lambda_S}{V^2} (S_f - S)$$

4. การกำหนดสภาวะสุดท้ายของระบบ (Transversality condition)

$$\lambda_X(t_f) = \frac{\partial J}{\partial X_f} = 1$$

$$\lambda_s(t_f) = 0$$

5. การหาอัตราการให้สารอาหารที่เหมาะสมที่สุดสามารถคำนวณได้จากสมการ

$$\frac{\partial H}{\partial F} = 0$$

ซึ่งในกรณีของการหมักจะมีเงื่อนไขบังคับ (constraints) จากตัวแปรป้อนเข้า หรืออัตราการป้อนสารอาหารเป็นตัวบังคับคือให้ป้อนได้ไม่เกินอัตราการป้อนสูงสุด ($F_{\max}$) และไม่มีการป้อนสารอาหาร ($F_{\min} = 0$) ซึ่งสามารถเขียนในรูปเงื่อนไขได้เป็น

$$F_{\min} \leq F \leq F_{\max}$$

จากเงื่อนไขบังคับของอัตราการป้อนสารอาหาร จึงต้องใช้หลักการมากที่สุดของ Pontryagin (Pontryagin's Maximum Principle) มาประยุกต์ใช้เพื่อหาคำตอบ การป้อนสารอาหารที่เหมาะสม โดยพิจารณาจาก

$$\frac{\partial H}{\partial F} = -\frac{\lambda_x X}{V} + \lambda_v + \frac{\lambda_s (S_f - S)}{V} = \Psi \quad (1)$$

if $\Psi < 0$ then $F = 0$

if $\Psi > 0$ then $F = F_{\max}$

if $\Psi = 0$ then $F = F_{\text{sing}}$

ค่า singular feed rate (F_{sing}) สามารถหาได้จากการหาอนุพันธ์ของสมการที่ 1 เทียบกับเวลาจนกว่าค่า F จะปรากฏขึ้นในสมการ ซึ่งจากการหาอนุพันธ์ลำดับที่ 1 จะได้สมการดังนี้คือ

$$\frac{d\Psi}{dt} = 0 = \frac{\lambda_s \mu' X (S_f - S)}{V Y_{xs}} - \frac{\lambda_x \mu' X (S_f - S)}{V}$$

ซึ่งความเป็นไปได้จากสมการนี้คือ

$$\mu' = \frac{\partial \mu}{\partial S} = 0 \quad (2)$$

โดยหมายถึงค่าความเข้มข้นสารอาหารหรือกลูโคสที่จะทำให้ได้ค่าอัตราการเจริญจำเพาะสูงสุด

ค่า singular feed rate สามารถหาได้จากการหาอนุพันธ์ต่อมาในลำดับที่ 2 ซึ่งจะได้ว่า

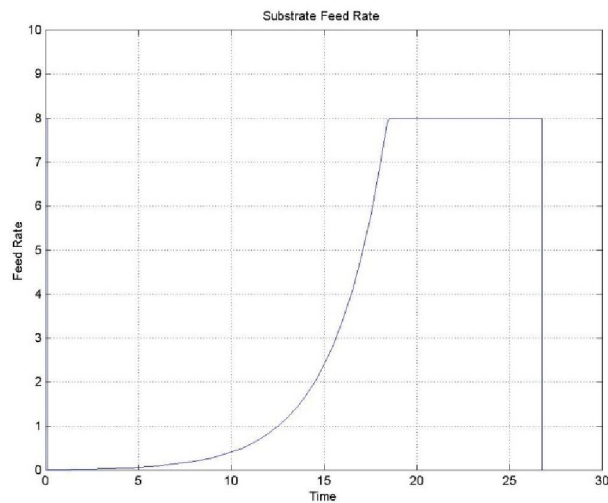
$$\frac{d^2 \Psi}{dt^2} = 0$$

โดยค่า singular feed rate จะแสดงได้เป็น

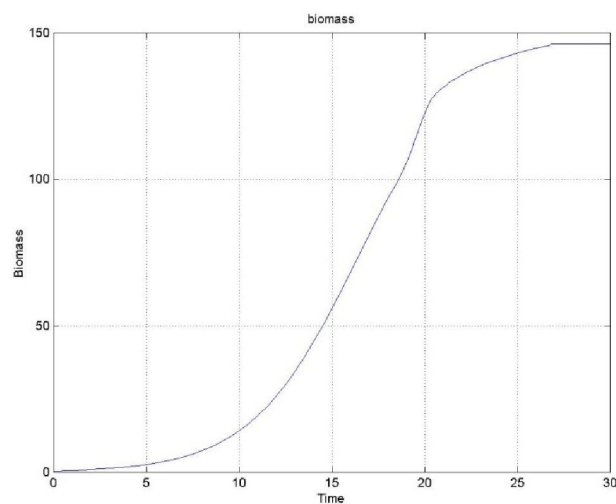
$$F_{\text{sing}} = \frac{\mu X V}{Y_{xs} (S_f - S)} \quad (3)$$

ค่าความเข้มข้นกลูโคส (S) ที่ได้จากสมการนี้จะเป็นค่าความเข้มข้นที่เหมาะสมที่สุดในช่วงของ singular period โดยจะเป็นค่าที่ให้อัตราการเจริญสูงสุด (สมการที่ 2)

ผลจากการคำนวณหาอัตราการป้อนกลูโคสที่ดีที่สุดแสดงดังรูปที่ 4 โดยในช่วงแรกเป็นการป้อนด้วย singular feed rate ตามด้วยอัตราการป้อนสูงสุด $F_{\max}$ และหลังสุดเมื่อป้อนสารอาหารจนเต็มถังหมักแล้ว (รูปที่ 8) ก็จะใช้อัตราการป้อนต่ำสุด $F_{\min}$ จนกระทั่งสิ้นสุดการหมัก ค่าความเข้มข้นสูงสุดของเซลล์ หรือชีวมวล (biomass) ที่ได้จากการหมักสามารถแสดงได้ดังรูปที่ 5

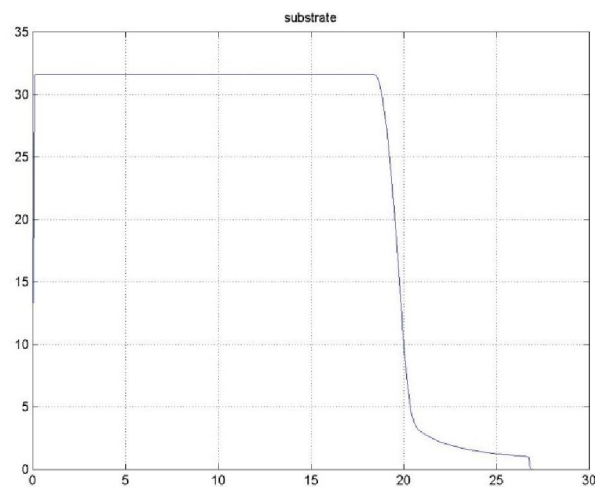


รูปที่ 4 อัตราการป้อนกลูโคสที่เหมาะสมที่สุด (optimal feed rate profile)

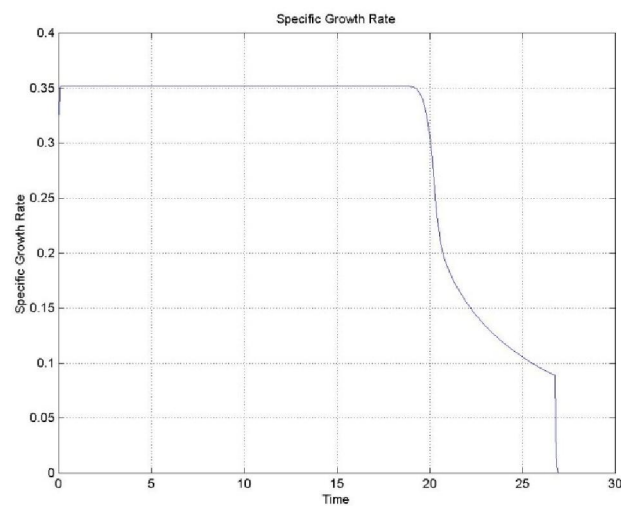


รูปที่ 5 การเปลี่ยนแปลงชีวมวลที่เหมาะสมที่สุด

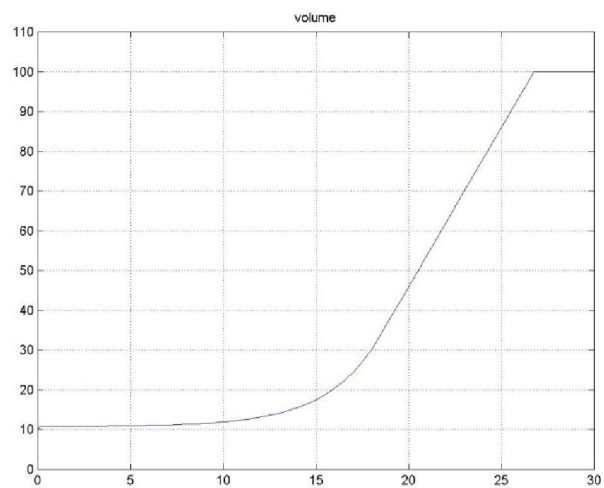
รูปที่ 6 แสดงถึงค่าความเข้มข้นของกลูโคส ตลอดช่วงเวลาการหมัก โดยในช่วงแรกที่ใช้อัตราการป้อนแบบ singular feed rate จะได้ความเข้มข้นคงที่ ซึ่งเป็นความเข้มข้นที่เหมาะสมแก่การเจริญที่สุด ดังแสดงในรูปที่ 7 ซึ่งมีอัตราการเจริญจำเพาะสูงสุด



รูปที่ 6 การเปลี่ยนแปลงของสารอาหาร (กลูโคส) ที่ได้จากการป้อนที่เหมาะสม



รูปที่ 7 อัตราการเจริญของเซลล์หรือชีวมวลที่ได้จากการป้อนที่เหมาะสม



รูปที่ 8 การเปลี่ยนแปลงของปริมาตรคาร์หมัก ภายใต้สภาวะการป้อนที่เหมาะสม

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

1. แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของกระบวนการหมักสามารถพัฒนาได้จากสมมูลของมวลสารในระบบ ร่วมกับค่าจลนพลศาสตร์ของกระบวนการหมัก ซึ่งค่าพารามิเตอร์ต่างๆในแบบจำลองสามารถหาได้จากการทำ nonlinear parameter estimation โดยคำนวณจากค่า least square error ระหว่างข้อมูลที่ได้จากการทดลองกับค่าที่ได้จากการเลียนแบบกระบวนการ
2. การหาอัตราการป้อนที่เหมาะสมเพื่อให้ได้ชีวมวลสูงสุด (ในกรณีนี้ที่ศึกษา) จะใช้วิธี แคลคูลัสของการแปรผัน (calculus of variations) ร่วมกับ Pontryagin's Maximum Principle โดยอัตราการป้อนที่เหมาะสมที่คำนวณได้ จะประกอบด้วย singular feed rate, maximum feed rate และ minimum feed rate
3. เนื่องจากวิธีการคำนวณ จะคำนวณโดยอาศัยแบบจำลองทางคณิตศาสตร์เป็นหลัก แบบจำลองทางคณิตศาสตร์จึงต้องมีความถูกต้องสูง ซึ่งเป็นข้อจำกัดของวิธีนี้ ถ้าแบบจำลองที่ใช้ไม่มีความแม่นยำพอ เช่นอาจจะไม่ครอบคลุมปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการผลิต ก็จะทำให้การคำนวณไม่ได้ค่าที่เหมาะสมตามต้องการ
4. ในกรณีที่กระบวนการมีซับซ้อนมาก อาจต้องใช้เทคนิคการสร้างแบบจำลองอื่นๆ ร่วมด้วยเช่น Neural network หรือ Fuzzy logic รวมถึงเทคนิคทางด้าน system identification

เอกสารอ้างอิง

Bastin, G., Dochain, D., Haest, M., Installé, M. and Opdenacker, P. (1982). Modelling and Adaptive Control of a Continuous Anaerobic Fermentation Process. In *IFAC Modelling and Control of Biotechnical Processes*, (pp. 299-306). Helsinki, Finland.

Bellgardt, K.-H., Hopf, N., Luttmann, R. and Deckwer, W.-D. (1989). A New Approach for Development of Structured Growth Models. In N. M. Fish (Eds.), *Modelling and Control of Biotechnological Process* (pp. 79-91). Elsevier Applied Science.

Cornet, J. F., Dussap, C. G., Cluzel, P. and Dubertret, G. (1992a). A Structured Model for Simulation of Cultures of the Cyanobacterium *Spirulina platensis* in Photobioreactors: II. Identification of Kinetic Parameters under Light and Mineral Limitations. *Biotech.Bioeng.*, **40**(7), 826-834.

Cornet, J. F., Dussap, C. G. and Dubertret, G. (1992b). A Structured Model for Simulation of Cultures of the Cyanobacterium *Spirulina platensis* in Photobioreactors: I. Coupling Between Light and Growth Kinetics. *Biotech.Bioeng.*, **40**(7), 817-825.

Dahhou, B., Roux, G., Queinnec, I. and Pourciel, J. B. (1991). Adaptive Pole Placement Control of a Continuous Fermentation Process. *Int.J.Systems.Sci.*, **22**(12), 2625-2638.

Dahhou, B., Lakrori, M., Queinnec, I., Ferret, E. and Cheruy, A. (1992). Control of a Continuous Fermentation Process. *J.Proc.Cont.*, **2**(2), 103-111.

Dochain, D. (1990). Multivariable Adaptive Control of Nonlinear Completely Mixed Bioreactors. In *1990 American Control Conference*, (pp. 2661-2666). San Diego, California.

Dochain, D. and Bastin, G. (1990). Adaptive Control of Fedbatch Bioreactors. *Chem.Eng.Comm.*, **87**, 67-85.

Esener, A. A., Veerman, T., Roels, J. A. and Kossen, N. W. F. (1982). Modelling of Bacterial Growth ; Formulation and Evaluation of a Structured Model. *Biotech.Bioeng.*, **24**, 1749-1764.

Harder, A. and Roels, J. A. (1982). Application of Simple Structured Models in Bioengineering. *Adv.Biochem.Eng.*, **21**, 55-107.

Isermann, R. (1991). *System Identification*. Oxford, Pergamon Press

Johansson, R. (1993). *System Modelling and Identification*. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall.

Jones, K., Williams, D. and Goodier, A. (1996). Auto-Tuning PID Control of Dissolved Oxygen in a *Saccharomyces cerevisiae* Fermentation. *Measurement & Control*, 29(9): 262-269

Kirk, D. E. (1970). *Optimal Control Theory: An Introduction*. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall.

Korte, G., Rinas, U., Krache-Helm, H.-A. and Schugerl, K. (1991). Structured Model for Cell Growth and Enzyme Production by Recombinant *Escherichia coli*. *Appl.Microbiol.Biotech.*, **35**, 185-188.

Ljung, L., (1987). *System Identification: Theory for the User*. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall.

Melin, C., Laanait, A., Delarue, F. and Cordonnier, M. (1982). Direct Digital Control and Adaptive Control Algorithms for a Pilot Scale Fermentor: Some Applications. In *IFAC Modelling and Control of Biotechnical Processes*, (pp. 283-289). Helsinki, Finland.

Mirzai, A. R., Dixon, K., Hinge, R. D. and Leigh, J. R. (1991). Approaches to the Modelling of Biochemical Processes. In *International Conference on Control'91*, 2 (pp. 844-849).

Montague, G. A., Morris, A. J., Wright, A. R., Aynsley, M. and Ward, A. (1985). Parameter Adaptive Control of The Fed-Batch Penicillin Fermentation. In A. Johnson (Ed.), *IFAC Modelling and Control of Biotechnological Processes*, (pp. 69-74). Noordwijkerhout.

Noton, M. (1972). *Modern Control Engineering*. Pergamon Press.

Nott, P.J.K., Karim M.N. and Morris A.J. (1996) Fault and Contamination Detection in a Continuous Bakers Yeast Fermentation. *Computers & Chemical Engineering*, 20(Suppl.pt.A): S611-S616

Palsson, B. O. and Joshi, A. (1987). On the dynamic order of structured *Escherichia coli* growth models. *Biotech.Bioeng.*, **29**, 789-792.

Ramirez, W. F. (1994). *Process Control and Identification*. London: Academic Press, INC.

Roux, G., Dahhou, B., Najim, K. and Queinnec, I. (1992). Adaptive Linear Quadratic Gaussian (LQG) Control of a Bioreactor. *J.Chem.Tech.Biotechnol.*, **53**, 133-141.

Samaan, M., Dahhou, T., Queinnec, I. and Msaad, M. (1990). Experimental Results in Adaptive Control of Biotechnological Processes. In *1990 American Control Conference*, (pp. 2679-2683). San Diego, California.

Stephanopoulos, G. (1984). *Chemical Process Control: An Introduction to Theory and Practice*. Prentice Hall International, Inc.

Vanichsriratana, W., Keshavarz, T. and Leigh, J. R. (1994). Modelling of Biochemical Processes - A Case of Complex Media Fermentation. In *ICHEME. 1994 Conference*, 1 (pp. 132-134). University College, London: IChemE.

Vigie, P., Dohhou, B., Queinnec, I., Lakrori, M., Cheruy, A. and Pourciel, J. B. (1991). Control of Substrate Concentration in a Continuous bioprocess. *Bioprocess Engineering*, **6**, 259-263.

Williams, D. and Montgomery, P. A. (1986). Multivariable Adaptive Control of Baker's Yeast Fermentation. *IEE Proceeding-D*, **133**(5), 247-253.

Williams, D., Yousefpour, P. and Swanick, B. H. (1984). Online Adaptive Control of a Fermentation Process. *IEE Proc.-D*, **131**(4), 117-124.

Output จากโครงการวิจัย

1. ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการจำนวน 2 บทความ ประกอบด้วย
 - Vanichsriratana, W., (2001) "Optimization of a Secondary Metabolite Fermentation Process: Effect of Cost Factor on the Optimal Feed Rate Control." Kasetsart J. (Nat.Sci.) 35, 60-65
 - Vanichsriratana, W. (2001) "Optimal Control of a Fermentation Process Using the Calculus of Variations: A Simulation Study." The First Bilateral Workshop on Food Technology between National Pingtung University of Science and Technology & Faculty of Agro-Industry, Kasetsart University, 2-3 May 2001, National Pingtung University of Science and Technology, 197-205
2. การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์
 - เชิงวิชาการ ใช้ประกอบการสอนในวิชาวิศวกรรมเคมีชีวภาพขั้นสูง (Advanced Biochemical Engineering) ระดับปริญญาโท และเอก ภาควิชาเทคโนโลยีชีวภาพ คณะอุตสาหกรรมเกษตร มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์
3. อื่นๆ (เช่น หนังสือ การจดสิทธิบัตร) -