

Dispense sulla progettazione degli esperimenti
Design of Experiments, DoE

Giorgio Marrubini e Camillo Melzi

Indice

	5
Glossario minimo	7
1 Piani Fattoriali completi	11
1.1 Piani fattoriali completi 2^k	11
2 Piani Fattoriali Frazionari	25
2.1 Esempio: confusioni	28
2.2 Esempio: studio dei fattori dell'estrazione liquido-liquido	31
3 Piani di Plackett Burman	39
3.1 Esempio: confusioni	42
3.2 Esempio Elvitegravir	46
4 Central Composite Design	53
4.1 Esempio	57
5 Piani D-ottimali	65
5.1 Algoritmo di Federov	66
5.2 Esempio: proprietà di un adesivo	67
5.3 Esempio: riparazione di una matrice	68
6 Piani per miscele	75
6.1 Esempio: ACE	78
6.2 Piani per miscele D-ottimali	80
Bibliografia	89

Glossario minimo

Le voci seguenti sono in ordine alfabetico e riportano alcune definizioni di termini e concetti di base che ricorrono nelle dispense. Le definizioni sono tratte dai riferimenti citati in bibliografia. [Le Garzantine, 2014, Everitt B.S., Skrondal A., 2010, Wonnacott T.H., Wonnacott R.J., 2002]

Aleatorio, campione a., evento a., intervallo a., variabile a.

Il termine aleatorio è sinonimo di casuale. Deriva da “alea” che in latino significa dado. Quindi aleatorio è aggettivo di un campione, un evento o altro la cui natura è legata al caso (v. anche la voce *caso*, *casuale*).

Analisi di correlazione

Verifica del fatto che due variabili siano correlate tra loro. V. *Correlazione*.

Analisi di regressione

Definizione del modello funzionale per cui una proprietà Y dipende da un fattore X e quindi che valga la relazione $Y = f(X)$. Nel caso di più fattori, X_1, X_2, \dots, X_n , si parla di regressione multipla e si verifica quindi la validità della relazione $Y = f(X_1, X_2, \dots, X_n)$.

Autocorrelazione v. anche *Correlazione*. L'autocorrelazione è il grado di dipendenza tra i valori che assumono le variabili in ascissa.

Campionario, media c., varianza c.

Campionario è detto di proprietà relativa al campione.

Caso, casuale

Il caso è un termine con cui si indica un evento che si verifica indipendentemente (almeno in apparenza) da una causa oggettiva, oppure un evento di cui non si conoscono le cause.

Confidenza, intervallo di c., livello di c.

In statistica è sinonimo di “fiducia”. Indica la probabilità o grado di fiducia che la stima di un parametro sulla base di un campione (per es. la media) sia una buona approssimazione del parametro della popolazione. Più in dettaglio, fissato un valore di probabilità $1-\alpha$ (con $0 < \alpha < 1$), detto *livello di confidenza* (es. $1-\alpha = 95\%$), l'*intervallo di confidenza* è l'intervallo $[\theta_1, \theta_2]$ all'interno del quale si trova il valore del parametro θ da stimare, con probabilità $1-\alpha$. Il numero α è detto *livello di significatività* (v. anche *Significatività*) ed esprime la probabilità di compiere un errore cosiddetto di I tipo, affermando che il valore del parametro da stimare non appartiene all'intervallo di confidenza quando in realtà ciò è vero (rifiuto l'ipotesi nulla H_0 quando questa è vera).

Correlazione c. lineare, c. seriale, c. multipla

Legame di interdipendenza tra due o più variabili statistiche quantitative. Tra due variabili, esiste correlazione, se al variare dell'una anche l'altra varia in modo non casuale.

Se il legame tra due variabili è approssimabile con una funzione lineare, cioè rappresentabile mediante una retta, si parla di c. lineare o di collinearità.

Covarianza

Legame di interdipendenza tra due variabili aleatorie.

Deterministico, modello d.

Un modello deterministico è una equazione che a partire da certe condizioni iniziali note (es. una legge fisica) consente di conoscere con buona approssimazione il risultato del fenomeno in osservazione (es. legge di caduta dei gravi: lascio cadere un grave e osservo che esso raggiunge il suolo con una certa accelerazione).

Disegno

d. sperimentale, d. fattoriale, d. di miscele, d. fattoriale frazionario, d. D-ottimale, d. di screening

Sinonimo di progetto, piano di studio, piano degli esperimenti .

Economia degli effetti, principio di *Sparsity of effects principle* Principio basato sulla osservazione empirica, fino ad oggi mai confutata, secondo cui la maggior parte dei sistemi (chimici e fisici) è regolata da pochi effetti principali e interazioni di ordine 2; la maggior parte degli effetti riconducibili a interazioni di ordine superiore a 2 è trascurabile. [Li et al., 2006][Bergquist et al., 2011]

Effetto

Variazione della risposta sperimentale che è prodotta da uno o più fattori, o dalle loro interazioni.

Fattore

Ognuna delle m variabili aleatorie, non correlate tra loro, che si ricavano da un insieme più numeroso di k ($k > m$) variabili che si suppongono interdipendenti.

Intervallo di confidenza, v. confidenza

Ipotesi, i. statistica

Enunciato formulato per indagarne le conseguenze a prescindere dalla sua verità fattuale. Nello studio di un problema, l'ipotesi è la proprietà che si suppone vera e dalla quale mediante una verifica o una dimostrazione obiettiva, si deducono altre proprietà. In statistica, nella procedura di verifica delle ipotesi (test di ipotesi), l'ipotesi nulla H_0 (*null hypothesis*), è l'ipotesi di partenza che costituisce la proposizione espressa sotto forma di equazione verificabile quantitativamente che si formula prima di predisporre un esperimento e analizzare i risultati di un test statistico. Accanto alla ipotesi nulla è formulata la sua negazione denominata ipotesi alternativa e indicata con H_1 .

Livello di confidenza, v. Confidenza

Minimi quadrati, metodo dei m.q.

Metodo di stima usato nei modelli di regressione in cui una variabile dipendente y è espressa attraverso una funzione (lineare o non lineare) di una o più variabili indipendenti. Il metodo dei minimi quadrati consiste nello scegliere come stime dei parametri che figurano nell'equazione i valori che rendono minima la somma dei quadrati delle differenze tra i valori della variabile y stimata come dipendente (valori osservati sperimentalmente y_i , in corrispondenza dei valori di $x - i$) e quelli stimati mediante la funzione. Per fissare le idee, se (x_i, y_i) sono n coppie di osservazioni sulle variabili X e Y e la relazione ipotizzata tra X e Y è lineare, la funzione che lega le due variabili è $Y = a + bX$. In corrispondenza di ogni valore x_i si ha un valore reale osservato y_i e un valore teorico, detto valore *atteso* $\hat{y}_i = a + bx_i$. Tra ogni valore atteso e ogni valore osservato c'è uno *scarto* d calcolato dalla formula: $d_i = |y_i - \hat{y}_i| = |y_i - (a + bx_i)|$. La somma dei quadrati di tutti gli scarti d_i è una misura della distanza tra il modello teorico scelto e i dati osservati. Il metodo di stima dei minimi quadrati porta quindi a scegliere a e b in modo tale che sia minima la quantità

$$\sum_{i=1}^n [y_i - (a + bx_i)]^2$$

La retta individuata dai parametri a e b così ottenuti prende il nome di *retta dei minimi quadrati* o *retta di regressione*. Il principio dei minimi quadrati assicura di determinare la funzione che con maggiore probabilità si adatta ai dati rilevati. Il metodo di calcolo dei coefficienti a e b consiste in un procedimento di approssimazioni successive che, partendo dal valore della media dei valori osservati, attraverso il calcolo degli scarti e successive correzioni della media, permette di stabilire il valore più probabile della stima di a e b e fornisce un indice della sua precisione (lo scarto più piccolo appunto).

Parametro

Sinonimo di dato numerico, numero.

Percentile, v. quantile

Probabilità

Valutazione numerica attribuita al possibile verificarsi di un evento aleatorio, cioè casuale.

Quantile

Indice di posizione che fornisce informazioni sulla struttura della distribuzione di una serie di dati. In una successione di numeri posti in ordine non crescente o non decrescente i quantili dividono la successione in n gruppi contenenti un uguale numero di osservazioni. In particolare, si parla di *quartile*, *decile* o *percentile* a seconda che si ottengano quattro, dieci o cento gruppi di dati. Se i dati sono ordinati (ad es. dal più piccolo al più grande), i *percentili* sono i 99 valori che dividono l'insieme dei dati in 100 intervalli (da 1 a 100) di uguale numerosità. Il cinquantesimo percentile coincide con la mediana della distribuzione. I percentili, come i decili e i quartili fanno parte del concetto generale di suddivisione di una distribuzione ordinata in q parti uguali delle *quantili*. Quindi ad esempio se la serie di dati in esame è x_1, x_2, \dots, x_9 , ordinata dal numero più piccolo al numero più grande, allora x_1 è il primo decile, e il 10% dei dati è compreso tra 0 e x_1 , mentre x_9 è il 9° decile e il 90% dei dati è minore di X_9 .

Risposta

r. sperimentale, r. di un sistema, r. di un apparecchio, r. di un dispositivo, r. di un esperimento, il modo con cui il sistema (apparecchio, dispositivo, esperimento) esplica il processo in osservazione, al variare delle condizioni di operazione.

Scarto, s. interquartile, s. quadratico medio

In statistica si indica con *scarto* il valore di una differenza, per esempio tra un valore osservato e il valore calcolato da una funzione di regressione, oppure tra un valore assunto da una variabile e un valore fisso (es. media o mediana). Il termine *scarto* può essere usato anche per indicare una misura dell'insieme di più differenze: in questo caso il termine *scarto* è seguito da da aggettivi che specificano come sia stata realizzata la sintesi delle differenze e assume il significato di un indice di variabilità come ad esempio lo *scarto* o *differenza interquartile*, che è la differenza tra il terzo e il primo quartile di una distribuzione ($Q_3 - Q_1$). Lo *scarto quadratico medio* è la varianza.

Significatività

livello di s.

Probabilità di commettere un errore di prima specie in un test di verifica di ipotesi, vale a dire che la s . è la probabilità di rifiutare l'ipotesi nulla quando questa è vera . E' un numero indicato con la lettera dell'alfabeto greco α , generalmente fissato pari a 0.05 (e si dice allora che il test è significativo al livello del 5%), oppure a 0.01 (test significativo al livello dell'1%) . Nella stima di un parametro sulla base di un campione, il livello di significatività α è strettamente legato al livello di probabilità dell'intervallo di confidenza prefissato in quanto ne è il complemento a 1 (equivalente a dire al 100%) .

Statistica

1) In generale, disciplina della matematica che si occupa della analisi quantitativa delle osservazioni di

un qualsiasi fenomeno soggetto a variazione. In particolare, la statistica è la scienza che si occupa della raccolta, della analisi, della interpretazione, della presentazione e della organizzazione di dati numerici.

- 2) Risultati numerici di una analisi di dati (es. la deviazione standard relativa percentuale di una serie di misure, RSD%)
- 3) Valore numerico di un parametro statistico (es. il valore di t calcolato per una serie di dati).

Stima, s. puntuale, s. per intervallo

La stima è la assegnazione sulla base dei dati campionari di uno o più valori numerici ad un parametro ignoto che caratterizza una popolazione (es. statura media della popolazione maschile italiana nel 1999). In statistica inferenziale, si distingue tra i valori della popolazione (detti parametri) e i corrispondenti valori numerici che si ricavano dal campione (che rappresentano le stime dei parametri di cui sopra). Quindi sulla base di un campione aleatorio si vuole trovare un valore, o un insieme di valori, che sia la migliore approssimazione possibile del valore incognito del parametro della popolazione. Quando è assegnato un unico valore si parla di *stima puntuale*; se invece è assegnato un insieme di valori, si parla di *stima per intervallo*.

Test di ipotesi, v. Ipotesi**Trattamento**

Dato un fattore X , stabiliti i due livelli -1 e $+1$ entro cui esso può variare, si definiscono trattamenti i due esperimenti in cui X assume i valori assegnati, $X = -1$ o $X = +1$. Per più fattori, X_1, X_2, \dots, X_n , ogni trattamento corrisponde a una combinazione dei livelli (± 1) degli n fattori.

Variabile, v. dipendente, v. indipendente

Ente che può identificarsi con ciascuno degli elementi di un insieme assegnato. Una variabile può assumere tutti i valori all'interno di tale insieme. In una equazione in una incognita, la variabile è l'incognita stessa. La notazione funzionale indica il valore di una variabile dipendente al variare di una o più variabili indipendenti, come ad esempio in $y = f(x)$, in cui x è la variabile indipendente e y la variabile dipendente da x secondo la relazione funzionale "f". Se due variabili sono *statisticamente* indipendenti si dice anche che esse sono *incorrelate* (v. *Correlazione*).

Verifica delle ipotesi, v. Ipotesi

Capitolo 1

Piani Fattoriali completi

I disegni fattoriali che analizziamo in questa dispensa sono utilizzati principalmente per lo screening, cioè per determinare l'influenza di un certo numero di fattori e delle loro interazioni su una risposta, e per eliminare quelli che sono non significativi.

1.1 Piani fattoriali completi 2^k

I disegni fattoriali completi sono disegni in cui sono indagate tutte le possibili combinazioni dei livelli dei fattori. Se ad esempio il fattore X_1 ha a livelli (supponiamo $a = 2$) e il fattore X_2 ha b livelli (supponiamo $b=3$), tutte le ab ($2 \times 3=6$) possibili combinazioni dei livelli sono analizzate sperimentalmente. In questo paragrafo consideriamo piani sperimentali in cui i fattori possono variare su 2 livelli.

Siano k i fattori che possono influenzare il fenomeno a cui siamo interessati. In questo paragrafo vediamo come costruire un disegno sperimentale che ci permetta di determinare quali fattori e eventualmente quali interazioni tra questi fattori hanno effetto sui risultati che otteniamo nello studio del fenomeno sotto osservazione.

Iniziamo con lo scegliere il dominio sperimentale, ossia l'insieme degli intervalli di valori che possono essere assunti da ciascun fattore. Per ogni fattore quindi dobbiamo scegliere i valori minimo e massimo dell'intervallo entro cui studiare il fenomeno a cui siamo interessati.

Esempio: studio della cottura di un uovo sodo. Supponiamo che il risultato, ossia il grado di cottura dell'uovo, dipenda solo dal tempo di immersione dell'uovo in acqua bollente. Il tempo di cottura quindi è il fattore che studieremo tra due livelli. Il livello minimo è 5 minuti, misurati dal momento dell'immersione dell'uovo nell'acqua bollente, mentre il livello massimo è 10 minuti. Il dominio sperimentale in questo caso è rappresentato dai tempi di cottura compresi tra 5 e 10 minuti (compresi i due tempi estremi dell'intervallo).

Quando i fattori da considerare in un esperimento sono più di uno o due, occorre rendere indipendenti i risultati dall'ordine di grandezza degli intervalli di variazione dei diversi fattori. Se infatti un fattore varia in un dominio che ha ordine di grandezza dei milioni (es. 5-10 milioni di cellule) e un altro fattore varia invece all'interno di un dominio che ha ordine di grandezza delle unità (es. 1-3 ore), i coefficienti del modello di regressione che si calcolano dipenderanno molto dalla grandezza della variabile originaria. Quindi dopo avere individuato il dominio sperimentale dei fattori che si vogliono studiare, è necessario rendere uniforme (standardizzare) il dominio sperimentale mediante la trasformazione di ogni fattore in modo tale che tutti i fattori abbiano la stessa grandezza. La scelta più frequente è quella di

trasformare i valori “reali” dei fattori centrandoli nell’origine e facendo sì che il valore minimo di ogni fattore coincida con il valore “-1” e il massimo con il valore “+1”. In tale modo si ottiene anche un dominio sperimentale che ha la forma di una figura geometrica regolare (se $k=2$, siamo nel piano, otterremo un dominio quadrato con lato di lunghezza pari a 2 privo di unità di misura; se $k=3$, avremo un dominio nello spazio a 3 dimensioni rappresentato da un cubo di spigolo avente lunghezza pari a 2 unità). La standardizzazione si esegue applicando la seguente trasformazione:

$$X'_i = 2 \frac{X_i - (X_{i,min} + \bar{X}_i)}{X_{i,max} - X_{i,min}},$$

dove $\bar{X}_i = (X_{i,max} - X_{i,min})/2$, in modo che X'_i vari tra -1 ($X_{i,min}$) e 1 ($X_{i,max}$). Il dominio sperimentale standard è ipercubo di \mathbb{R}^k centrato nell’origine di lato 2. I 2^k vertici dell’ipercubo sono i punti sperimentali.

Si noti che la standardizzazione del dominio sperimentale ci permette un corretto confronto tra i k fattori (rendendo ogni fattore scalare e la variazione di ogni fattore omogenea nel dominio sperimentale). Inoltre il modello lineare che costruiamo dopo aver eseguito gli esperimenti risulta molto semplificato.

La matrice del disegno sperimentale, ossia la matrice le cui colonne sono i k fattori e le cui righe sono i 2^k esperimenti è data da Tabella 1.1.

Tabella 1.1: Matrice disegno completo 2^k

	X_1	X_2	\dots	X_k
1	-1	-1	.	-1
2	1	-1	.	-1
3	-1	1	.	-1
4	1	1	.	-1
.
.
.
.	-1	-1	.	1
.	1	-1	.	1
.	-1	1	.	1
2^k	1	1	.	1

Le colonne di tale matrice sono a due a due ortogonali, i k fattori indipendenti sono incorrelati.

Nell’applicativo selezionare la voce *Fattoriale completo/Disegno* nel menù *Variabili indipendenti*. E’ possibile scegliere il numero di fattori per avere la matrice del disegno fattoriale completo 2^k e nel caso di $k \leq 3$ una rappresentazione grafica del dominio sperimentale: per il caso $k = 2$ si veda la Figura 1.1 e per $k = 3$ la Figura 1.2.

Consideriamo il modello lineare che tiene conto di tutti i termini lineari e di tutte le possibili interazioni

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_k x_{ik} + \beta_{12} x_{i1} x_{i2} + \dots + \beta_{1\dots k} x_{i1} \dots x_{ik} + \epsilon_i, \quad i = 1, \dots, 2^k, \quad (1.1)$$

dove $\epsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$ a due a due non correlate, errore sperimentale.

La matrice X del modello è data dalla matrice in Tabella 1.2

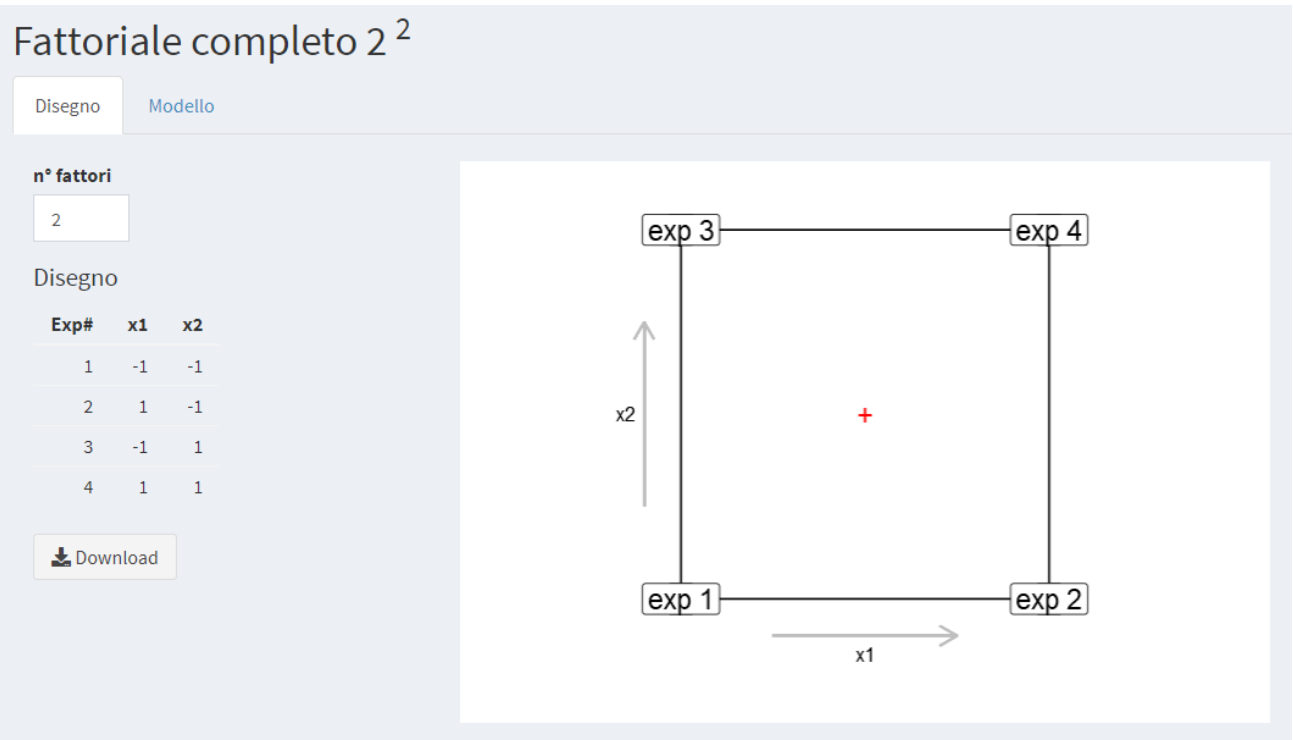


Figura 1.1: Disegno fattoriale completo 2^2

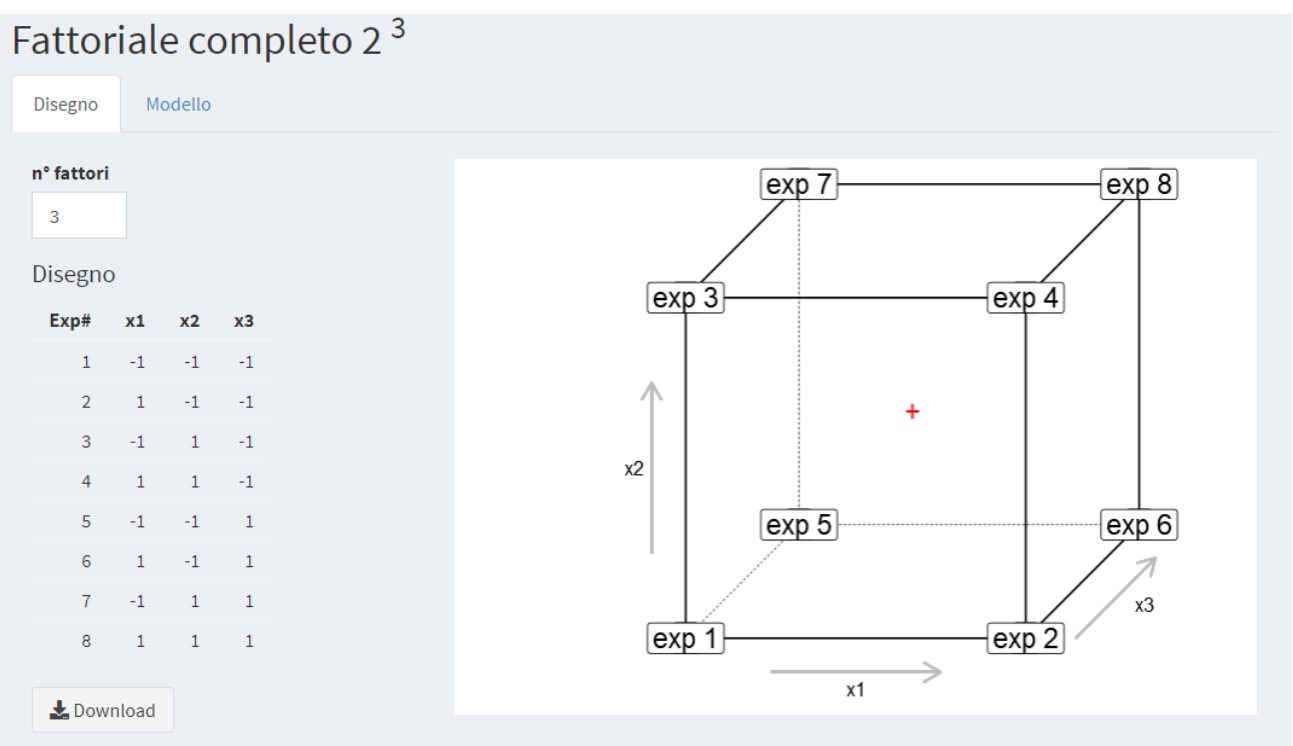


Figura 1.2: Disegno fattoriale completo 2^3

Tabella 1.2: Matrice modello (1.1)

	<i>Int.</i>	\mathbf{X}_1	\mathbf{X}_2	\cdots	\mathbf{X}_k	$\mathbf{X}_1\mathbf{X}_2$	\cdots	$\mathbf{X}_1\mathbf{X}_2\ldots\mathbf{X}_k$
1	1	-1	-1	\cdots	-1	1	\cdots	$(-1)^k$
2	1	1	-1	\cdots	-1	-1	\cdots	$(-1)^{k-1}$
3	1	-1	1	\cdots	-1	-1	\cdots	.
4	1	1	1	\cdots	-1	1	\cdots	.
.	1	.	.	\cdots	.	.	\cdots	.
.	1	.	.	\cdots	.	.	\cdots	.
.	1	.	.	\cdots	.	.	\cdots	.
.	1	-1	-1	\cdots	1	1	\cdots	.
.	1	1	-1	\cdots	1	-1	\cdots	.
.	1	-1	1	\cdots	1	-1	\cdots	.
2^k	1	1	1	\cdots	1	1	\cdots	1

Poiché la matrice del modello (1.1) è ortogonale, i coefficienti relativi ad ogni termine lineare forniscono esattamente l'informazione di quanto varia la risposta per uno spostamento unitario del fattore relativo, ossia $\frac{X_{max}-X_{min}}{2}$, mantenendo gli altri parametri nulli. E' quindi $1/2$ l'**effetto del parametro**, cioè la differenza tra la media dei valori delle risposte per X_{max} e la media dei valori delle risposte per X_{min} . Nell'esempio numerico che trattiamo più avanti, l'effetto del parametro X_1 (temperatura), vedi Figura 1.5, è dato dalla differenza (23) tra la media (75.75) dei 4 valori della faccia $X_1 = 1$ e la media (52.75) dei 4 valori della faccia $X_1 = -1$. Il coefficiente di X_1 , vedi Figura 1.6, è esattamente $1/2$ l'effetto della temperatura.

Più grande in valore assoluto è il coefficiente, e maggiore è l'effetto del relativo fattore nel dominio sperimentale scelto.

Determinato il vettore y delle risposte, eseguendo i 2^k esperimenti nei punti sperimentali individuati dalla matrice sperimentale in Tabella 1.1. (**Nota importante:** per evitare effetto di autocorrelazione nell'errore nel modello gli esperimenti non vanno eseguiti nell'ordine in Tabella 1.1 ma vanno mischiati casualmente) dobbiamo stimare

- 1 coefficiente interazione β_0 (media delle 2^k risposte)
- k coefficienti termini lineari β_1, \dots, β_k
- in generale $\frac{k!}{(k-m)!m!}$ coefficienti interazioni di ordine m

Si noti che per il binomio di Newton si ha che

$$\sum_{m=0}^k \frac{k!}{(k-m)!m!} = 2^k.$$

La matrice del modello, Tabella 1.2, è quindi un matrice quadrata $2^k \times 2^k$ e poiché le sue colonne sono a due a due ortogonali è una matrice di Hadamard.

Dalla teoria della regressione sappiamo che uno stimatore del vettore dei parametri β del modello (1.1) è dato dall'unica soluzione del sistema $y = Xb$ (si vedano le diapositive *Fattoriale completo*)

$$b = X^{-1}y.$$

e che

$$\text{Cov}(b) = (X^t X)^{-1} = \frac{1}{2^k} I_k$$

dove con I_k è indicata la matrice diagonale con valori tutti uguali a 1 sulla diagonale (matrice identità).

Nell'applicativo, scelto il numero di fattori compaiono automaticamente il modello e la matrice di dispersione (matrice $(X^t X)^{-1}$) Figura 1.3

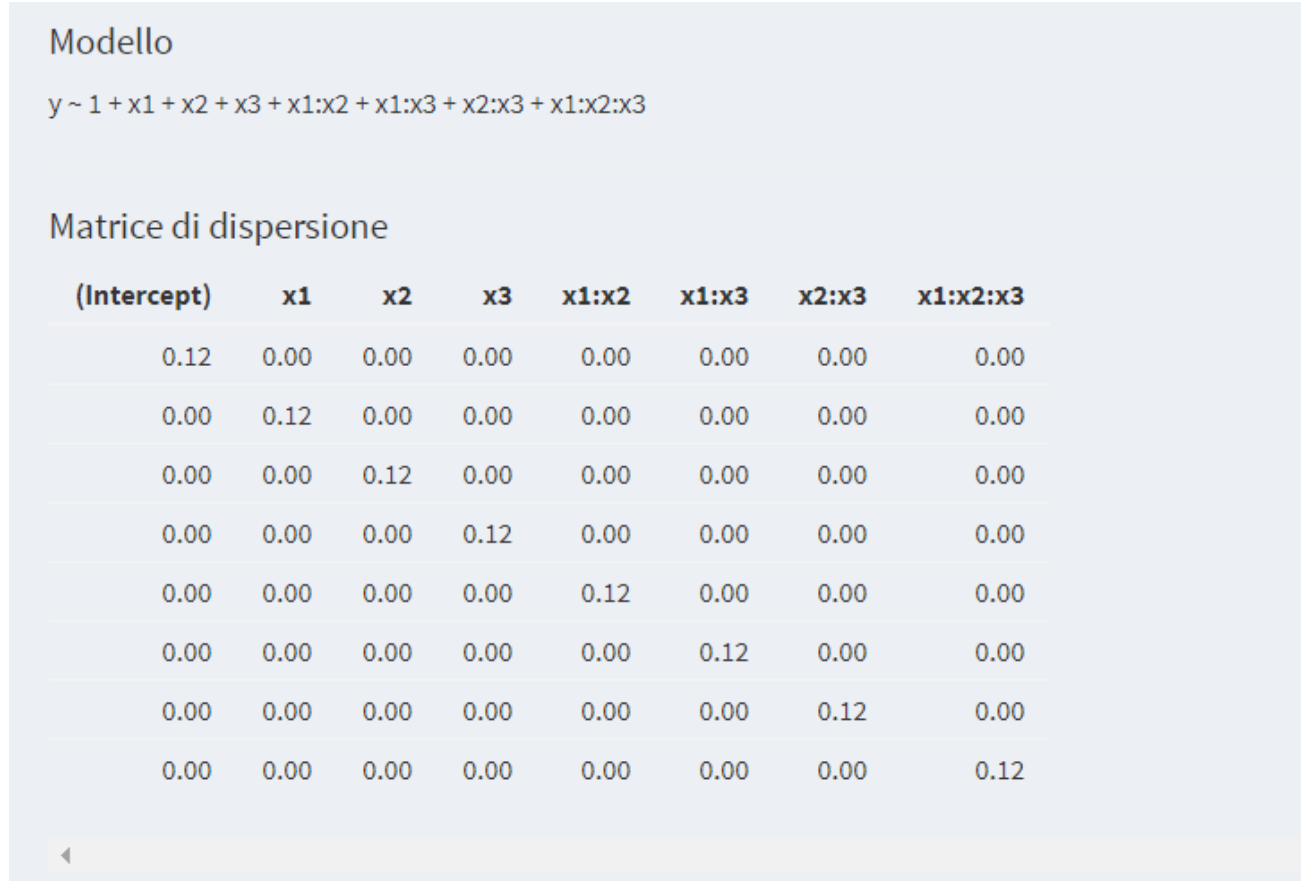


Figura 1.3: Modello e matrice di dispersione per un disegno fattoriale completo 2^3

Come già osservato, la matrice di dispersione è una matrice diagonale, e questo implica che tutti i fattori sono ortogonali tra di loro

$$\text{Corr}(b_i, b_j) = 0, \quad i \neq j$$

Il coefficiente β_j non cambia anche se elimino qualche fattore, o anche tutti i fattori X_i , $i \neq j$ dal modello (la variazione dovuta da X_j sulla risposta è letta soltanto da β_j).

Inoltre per lo stimatore $b = X^{-1}y$ abbiamo che

$$\text{Var}(b_j) = \frac{\sigma^2}{2^k}, \quad j = 1, \dots, 2^k \quad (1.2)$$

La (1.2) ci dice la qualità dell'informazione dello stimatore b_j . Ci permette inoltre di studiare la significatività statistica di β_j nota la varianza sperimentale σ^2 .

Essendo $y = Xb$ un sistema di 2^k equazioni (linearmente indipendenti) in 2^k incognite, non abbiamo gradi di libertà, e quindi non siamo in grado di stimare σ^2 . Alla fine di questo paragrafo vedremo, se non è nota a priori la varianza σ^2 , come possiamo superare questo ostacolo.

Il valore previsto dal modello in un punto (x_1, x_2, \dots, x_k) del dominio sperimentale è dato da

$$\hat{y}_0 = x_0 b$$

dove $x_0 = (1, x_1, \dots, x_1 x_2, \dots, x_1 x_2 \cdots x_k)$ (riga della matrice del modello Tabella 1.1 corrispondente al punto (x_1, x_2, \dots, x_k)). Dalla teoria sappiamo che la varianza dello stimatore \hat{y}_0 è data da

$$\text{Var}(\hat{y}_0) = x_0 (X^t X)^{-1} x_0^t \sigma^2$$

La quantità $x_0 (X^t X)^{-1} x_0^t$ è chiamata *Leverage* nel punto (x_1, x_2, \dots, x_k) .

Nell'applicativo si trova il grafico del leverage per ogni punto del dominio, Figura 1.4

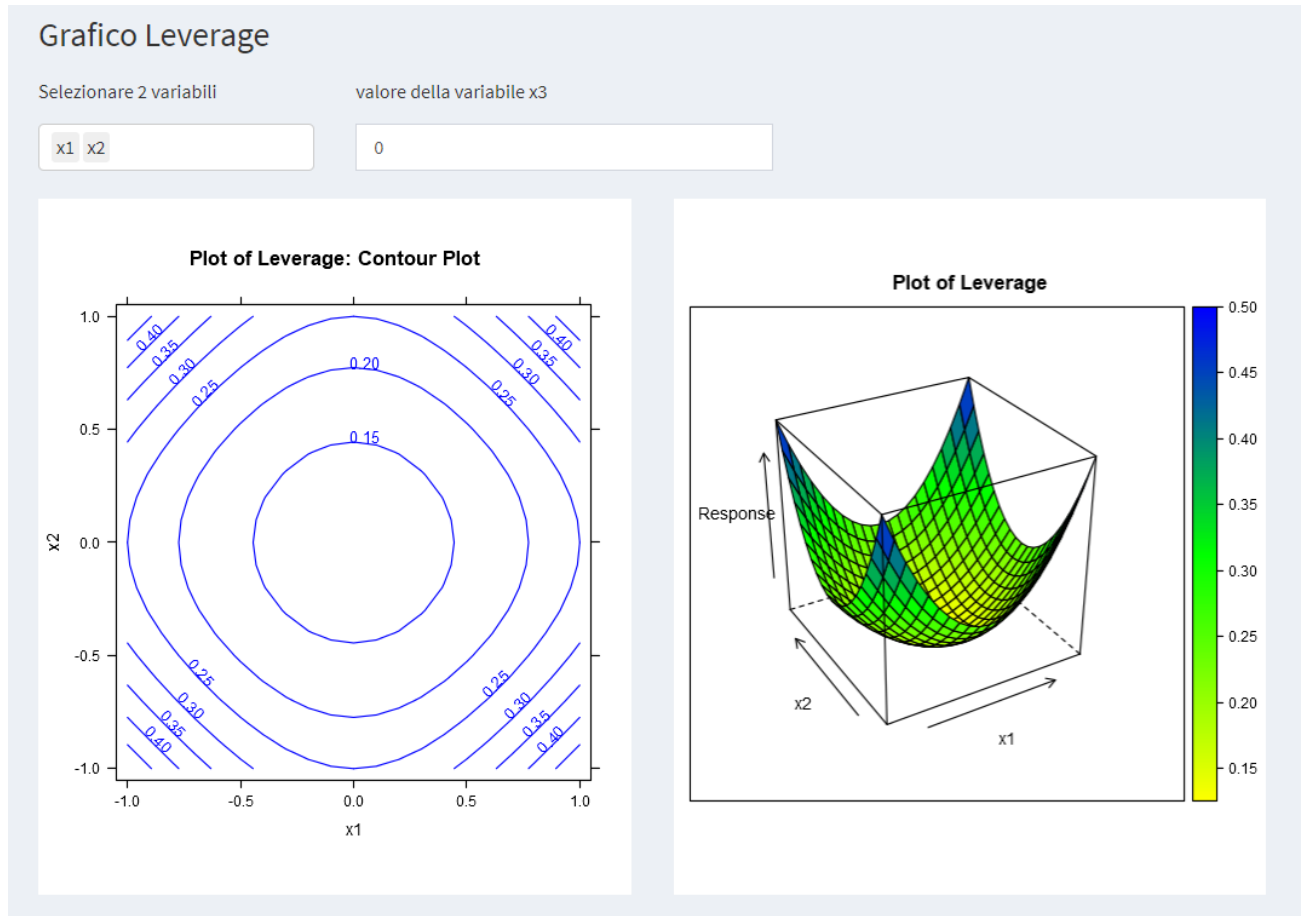


Figura 1.4: Linee di livello e superficie del leverage per un disegno fattoriale completo 2^3

La superficie di leverage ci dice com'è la qualità dell'informazione dello stimatore risposta in ogni punto del dominio sperimentale.

A questo punto è opportuno fare due osservazioni importanti:

- 1) il leverage non dipende dai valori delle risposte. Per questo si trova nel sotto-menù *Disegno* il cui output dipende solo dal disegno.

- 2) nei punti del disegno, poiché la somma dei quadrati dei valori delle righe della matrice del modello Tabella 1.1 è 2^k , il valore del leverage è 1.

Questo significa che il modello “deve passare” per quei punti, ma questo non deve meravigliare poiché, come già detto, non abbiamo gradi di libertà. Per fissare le idee su questo passaggio fondamentale, siamo nella stessa situazione che conosciamo nel piano quando abbiamo solo due punti per stimare i coefficienti di una retta.

Si noti che i 2^k punti sperimentali sono i punti del dominio sperimentale di leverage massimo. Il che significa che in ognuno di questi punti l'informazione che abbiamo grazie al modello è migliore di quella che avremmo mediante un (unico) eventuale esperimento in quel punto. Ciò significa che la risposta, o meglio l'aspettativa della risposta, può essere predetta meglio (leggi con varianza minore) dal modello che da un singolo esperimento in quel punto.

Consideriamo ora un esempio numerico.

Supponiamo ora di dover identificare le condizioni di processo di una reazione chimica. Vogliamo determinare l'influenza di 3 fattori

- X_1 : temperatura ($^{\circ}\text{C}$)
- X_2 : concentrazione del substrato ($\%$, p/p)
- X_3 : tipo di catalizzatore

e delle loro interazioni sulla risposta

- Y : resa di reazione

Dobbiamo innanzitutto scegliere il dominio sperimentale, cioè per ogni fattore dobbiamo determinare un intervallo di valori compreso tra un massimo e un minimo entro i quali studiare il fenomeno a cui siamo interessati. Abbiamo 2 fattori quantitativi, che sono la temperatura e la concentrazione del substrato, e un fattore qualitativo a 2 livelli, e questo è il tipo di catalizzatore: A o B.

Tabella 1.3: Definizione dei livelli

Fattori	-1	+1
temperatura	160	180
concentrazione	20	40
catalizzatore	A	B

La matrice del disegno Tabella 1.1 per 3 fattori è quella in Figura 1.2. Il piano degli esperimenti Tabella 1.4 si ottiene sostituendo a -1/+1 il valore corrispondente nella Tabella 1.3.

Tabella 1.4: Piano degli esperimenti

Exp.	Temp	Conc	Cat
1	160	20	A
2	180	20	A
3	160	40	A
4	180	40	A
5	160	20	B
6	180	20	B
7	160	40	B
8	180	40	B

Gli esperimenti sono elencati nel cosiddetto “ordine standard”. Per evitare di osservare effetti (errori) sistematici, gli esperimenti devono essere eseguiti in ordine casuale (random order). Alla fine degli esperimenti otteniamo i risultati in Tabella 1.5

Tabella 1.5: Piano degli esperimenti con risposte

Exp.	Temp	Conc	Cat	Resa
1	160	20	A	60
2	180	20	A	72
3	160	40	A	54
4	180	40	A	68
5	160	20	B	52
6	180	20	B	83
7	160	40	B	45
8	180	40	B	80

Per inserire le risposte nell'applicativo bisogna andare nel sotto menu *Modello* e inserire le risposte nell'apposito riquadro, vedi Figura 1.5 (da Excel basta copiare la colonna delle risposte e incollarla nel riquadro)

Per un numero di fattori non superiore a 3 viene fornita anche una rappresentazione grafica delle risposte.

Una volta inserite le risposte, il calcolo dei coefficienti del modello è automatico e ne abbiamo anche una rappresentazione grafica, vedi Figura 1.6

Un altro grafico riportato è il *Grafico degli effetti normalizzati*, Figura 1.7, in cui sono rappresentati i coefficienti che contribuiscono di più nel determinare la risposta. Il grafico rappresenta la percentuale del contributo di ciascun coefficiente elevato al quadrato alla somma dei quadrati di tutti i coefficienti. I coefficienti che risultano dare un contributo in percentuale maggiore sono quelli che influenzano maggiormente la risposta.

Dai grafici Figura 1.6 e Figura 1.7 risulta che i fattori che influenzano di più la risposta Resa sono la temperatura e la sua interazione con il tipo di catalizzatore.

In Figura 1.8 è illustrato il grafico della superficie di risposta della Resa in funzione della temperatura

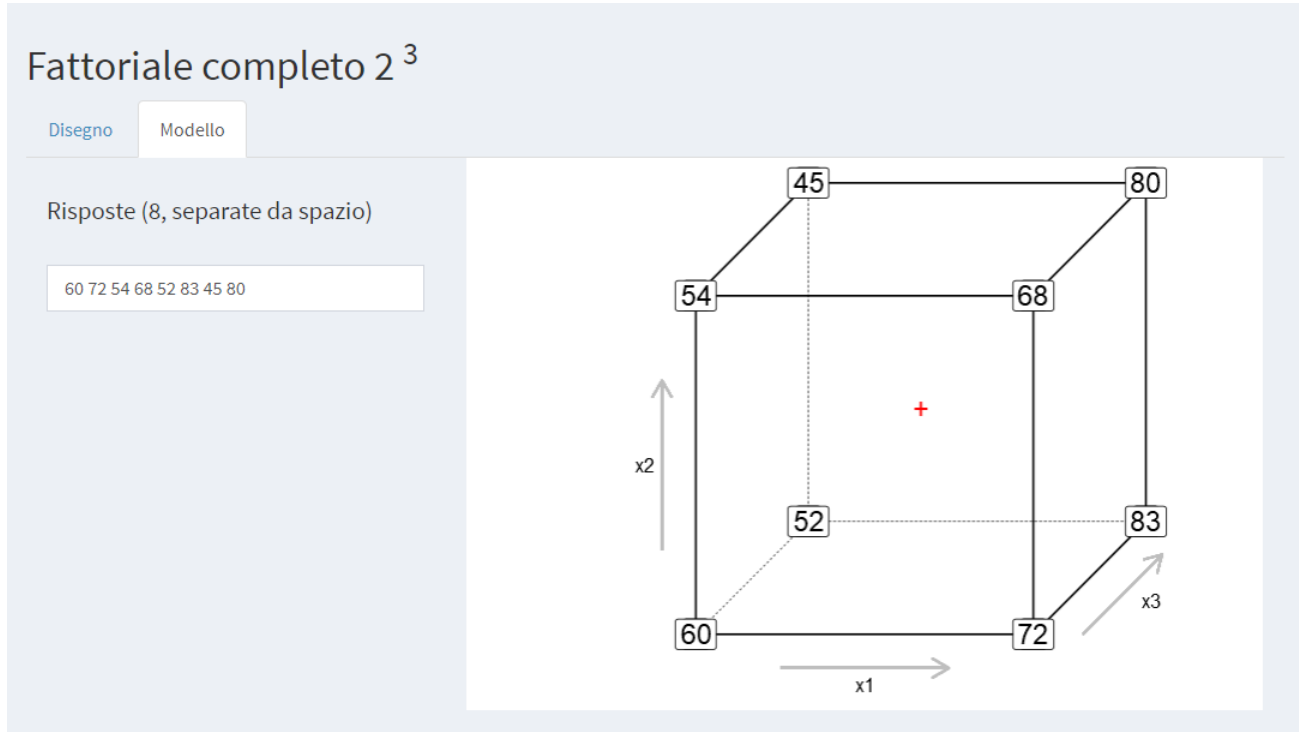


Figura 1.5: Inserimento risposte nell'applicativo

e del tipo di catalizzatore, avendo fissato la concentrazione del substrato nel punto centrale del suo intervallo di variazione, vale a dire al 30%.

Come si nota dalla Figura 1.8 il massimo della resa si ottiene alla temperatura massima (180 °C) e usando il catalizzatore del tipo B quando il substrato è alla concentrazione del 30%.

Circa la significatività dei coefficienti, per quanto già osservato precedentemente, non abbiamo gradi di libertà e quindi non è possibile stimare σ^2 .

Una analisi grafica della significatività dei parametri b_j può essere effettuata mediante il *Normal Probability Plot*, Figura 1.9. Se tutti i coefficienti fossero nulli, i.e. se fossero tutti distribuiti come una normale di media 0 e varianza $\sigma^2/2^k$, essi sarebbero distribuiti come una retta. Possiamo considerare significativamente non nulli i coefficienti che si discostano dalla retta.

Dal qq-plot in Figura 1.9 si ottiene la conferma che sono significativi (leggi: diversi da zero) la temperatura e la sua interazione con il tipo di catalizzatore.

Per convalidare il modello eseguiamo alcune misure indipendenti η_1, \dots, η_p in un punto del dominio scelto arbitrariamente. In generale si prende il centro del dominio perché è il punto in cui il leverage è minore. Possiamo determinare σ^2 con lo stimatore

$$s^2 = \frac{1}{p-1} \sum_{p=1}^p (\eta_i - \bar{\eta})^2.$$

Possiamo costruire l'intervallo di confidenza della misura “vera” in quel punto

$$\bar{\eta} \pm t(\alpha/2, p-1) s \sqrt{1/p}$$

per α fissato (in generale $\alpha = 95\%$).

Parametri regressione

Stima puntuale

(Intercept)	x1	x2	x3	x1:x2
64.25	11.50	-2.50	0.75	0.75
x1:x3	x2:x3	x1:x2:x3		
5.00	0.00	0.25		

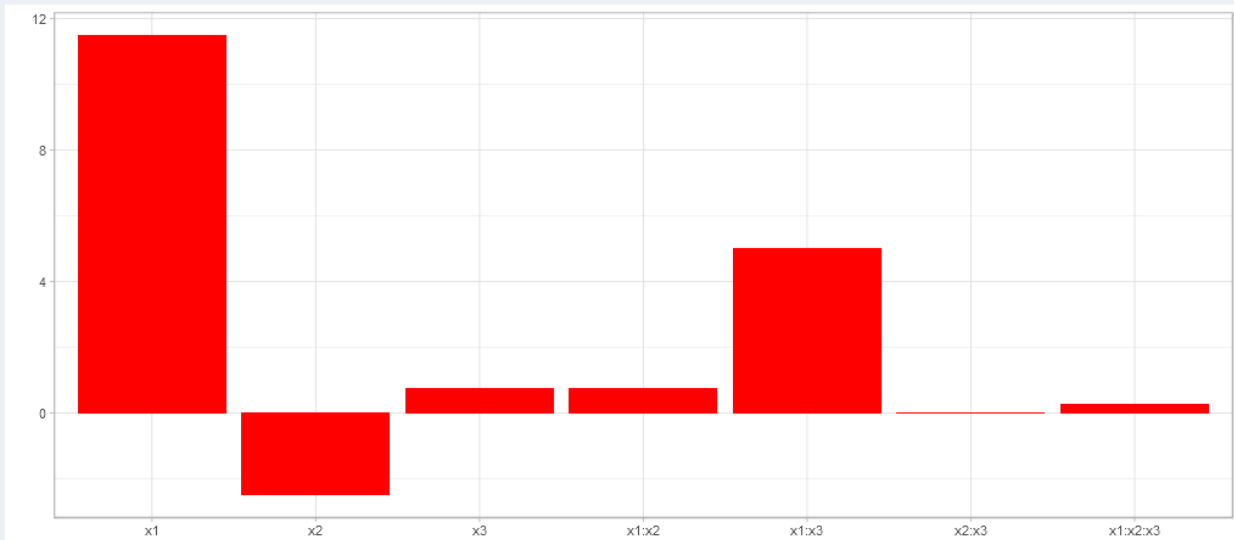


Figura 1.6: Calcolo dei coefficienti del modello

Grafico quadrato effetti normalizzati

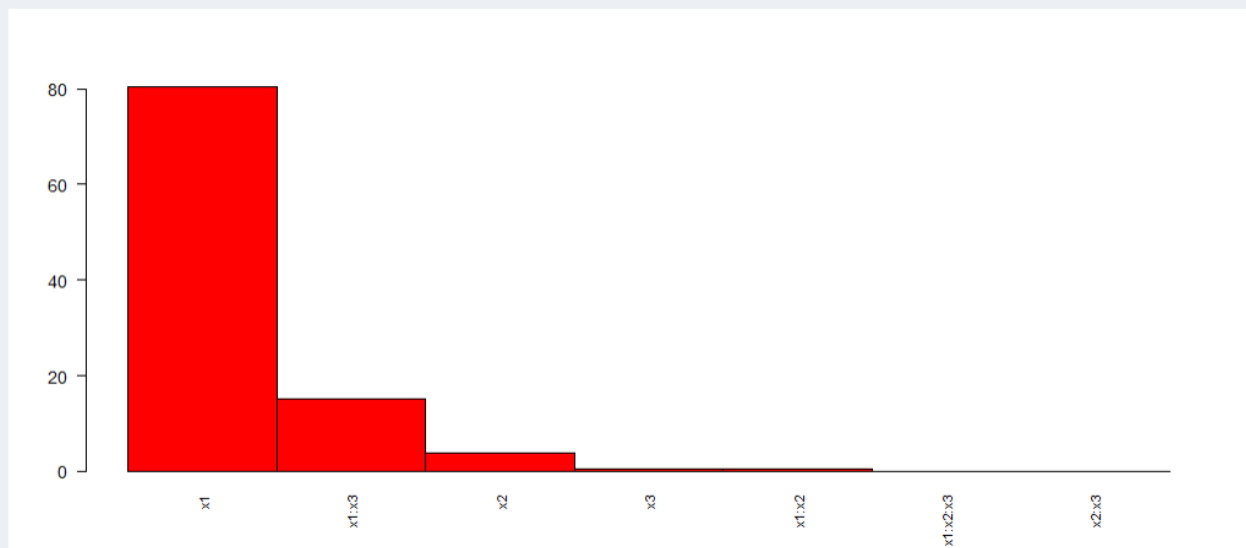


Figura 1.7: Grafico degli effetti normalizzati

Grafico superficie risposta

Selezionare 2 variabili

x1 x3

valore della variabile x2

0

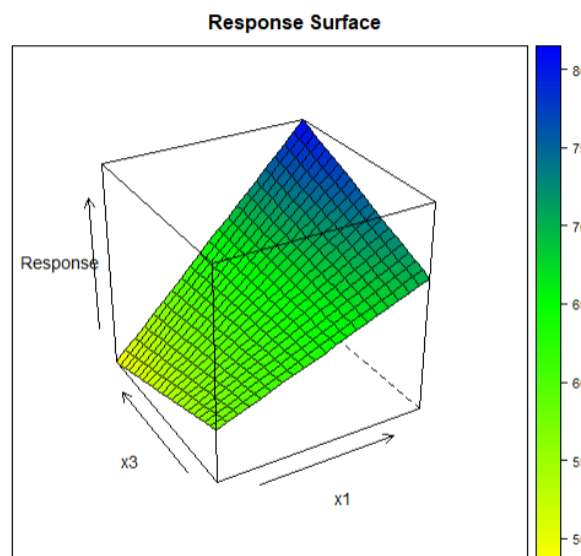
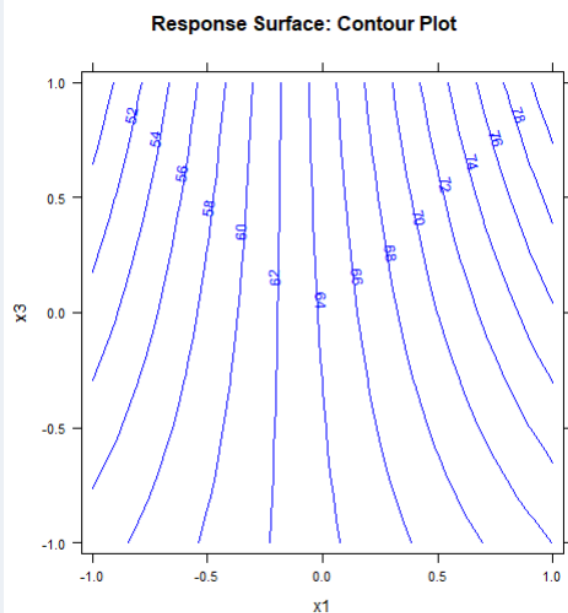


Figura 1.8: Grafico della superficie di risposta della Resa

Grafico di Daniel (qq-plot)

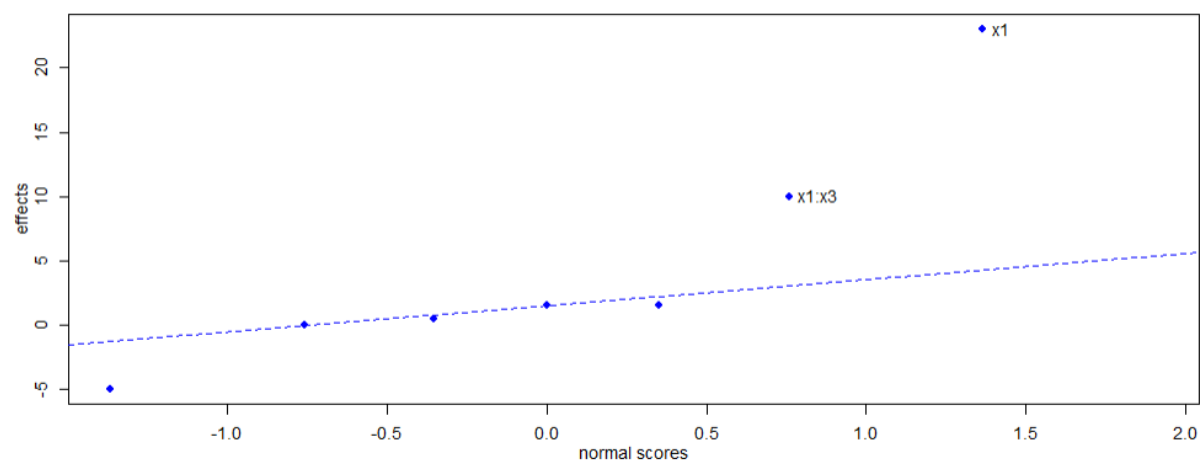


Figura 1.9: qq-plot dei coefficienti

Nel nostro caso essendo il terzo fattore qualitativo prendiamo il punto centrale tra la temperatura e la concentrazione per il catalizzatore di tipo B, ossia il punto $(X_1, X_2, X_3) = (0, 0, 1)$.

Inserendo il valore delle misure indipendenti nell'applicativo, Figura 1.10 otteniamo il valore medio delle misure e il relativo intervallo di confidenza al 95%, quindi il valore della deviazione standard e dei gradi di libertà.

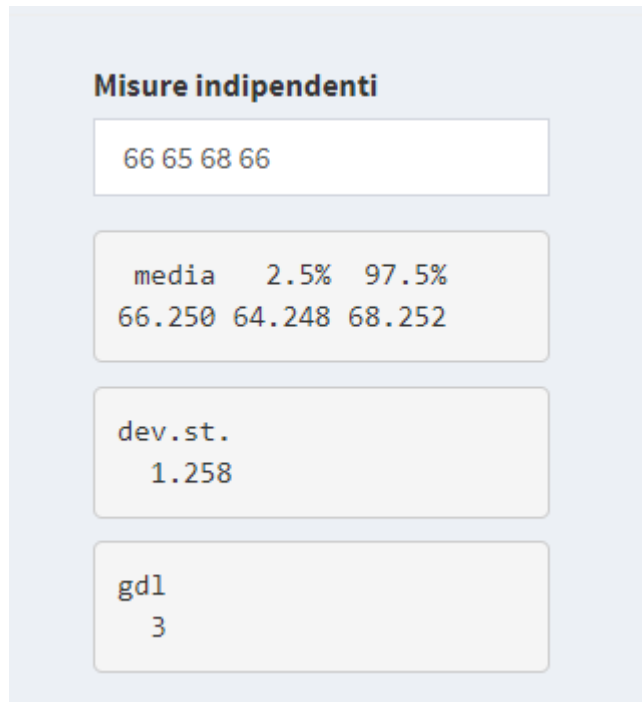


Figura 1.10: Misure indipendenti

Inserendo le misure indipendenti abbiamo quindi una stima di σ e dei gradi di libertà. Utilizzando questi valori è possibile, grazie all'equazione (1.2), costruire l'intervallo di confidenza dei parametri del modello. Nell'applicativo si ottengono gli estremi degli intervalli di confidenza dei parametri per alcuni valori di α e i relativi p -value, Figura 1.11

Nel grafico dei parametri, l'ampiezza degli intervalli di confidenza è rappresentata con un segmento di colore verde, Figura 1.12

Per convalidare il modello bisogna quindi vedere quale è il valore previsto dal modello nel punto in cui abbiamo eseguito le misure indipendenti e verificare che non differisca significativamente dal valore ottenuto dalle misure indipendenti (ossia appartenga all'intervallo di confidenza determinato).

Inserendo nell'applicativo le coordinate del punto in cui sono state eseguite le misure indipendenti otteniamo la previsione del modello in quel punto e gli estremi dell'intervallo di confidenza costruiti con la stima di σ ottenuta, Figura 1.13

Nel nostro esempio numerico il modello risulta convalidato.

Stima per intervallo

	2.5%	97.5%	0.5%	99.5%	0.05%	99.95%	p-value	
(Intercept)	62.834	65.666	61.652	66.848	58.50	70.00	0.0000	***
x1	10.084	12.916	8.902	14.098	5.75	17.25	0.0001	***
x2	-3.916	-1.084	-5.098	0.098	-8.25	3.25	0.0111	*
x3	-0.666	2.166	-1.848	3.348	-5.00	6.50	0.1904	
x1:x2	-0.666	2.166	-1.848	3.348	-5.00	6.50	0.1904	
x1:x3	3.584	6.416	2.402	7.598	-0.75	10.75	0.0015	**
x2:x3	-1.416	1.416	-2.598	2.598	-5.75	5.75	1.0000	
x1:x2:x3	-1.166	1.666	-2.348	2.848	-5.50	6.00	0.6134	

Figura 1.11: Estremi degli intervalli di confidenza dei coefficienti

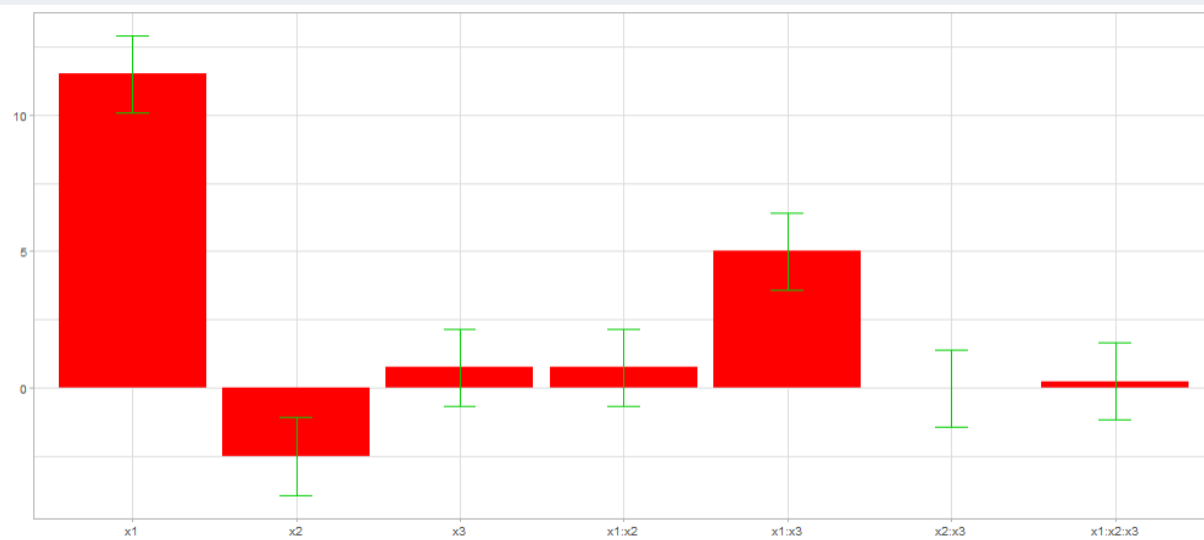


Figura 1.12: Grafico dei coefficienti con estremi degli intervalli di confidenza dei coefficienti

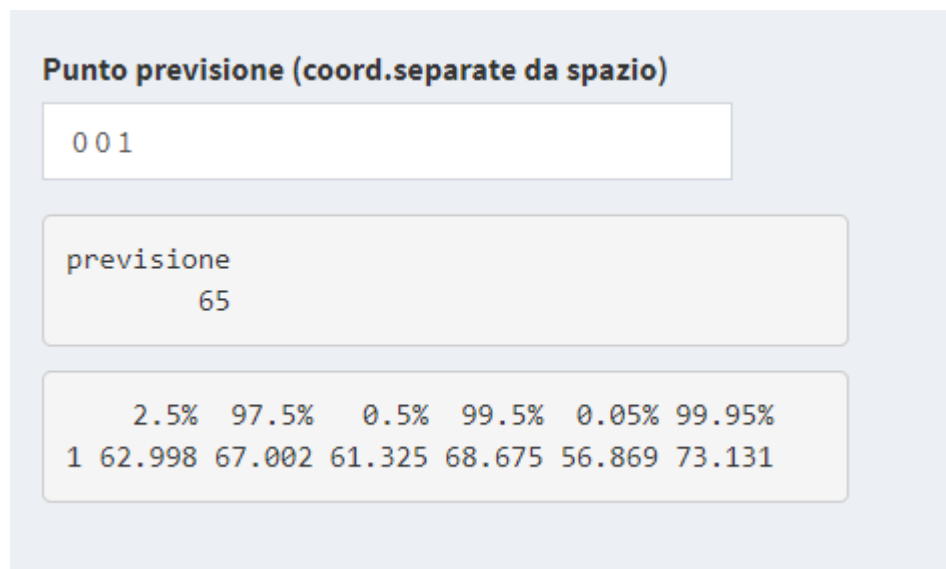


Figura 1.13: Previsione del modello in un punto

Capitolo 2

Piani Fattoriali Frazionari

All'aumentare del numero k dei fattori, il numero degli esperimenti da eseguire in un disegno fattoriale completo (a 2 livelli) aumenta esponenzialmente come 2^k .

In Tabella 2.1 è riportato il numero di esperimenti richiesti in funzione del numero di fattori k nei piani sperimentali fattoriali completi.

E' possibile ridurre il numero di esperimenti, riducendolo di $\frac{1}{2}, \frac{1}{4}, \dots$, costruendo a partire da un disegno fattoriale completo 2^k un disegno fattoriale frazionario 2^{k-p} pur di accettare di “confondere” tra loro alcuni termini del modello. In generale, la strategia per fare questo consiste nel cercare di “confondere” termini di ordine maggiore che possono essere considerati trascurabili a priori, secondo il principio empirico della economia degli effetti (v. [Glossario](#)).

Vediamo come possiamo costruire un disegno frazionario 2^{k-p} con un esempio specifico.

Supponiamo di voler costruire il disegno 2^{5-2} ossia $1/4$ del disegno fattoriale completo 2^5 .

Partiamo dal disegno 2^3 , vedi Tabella 2.2

a cui dobbiamo aggiungere i fattori mancanti x_4 e x_5 “confondendoli” con le interazioni $x_4 = x_1x_2$ e $x_5 = x_1x_3$. Otteniamo così il disegno Tabella 2.3 in cui la quarta colonna risulta il prodotto della prima con seconda e la quinta il prodotto tra la prima e la terza

Tabella 2.1: Esperimenti richiesti per disegni fattoriali completi 2^k

Fattori (k)	Esperimenti (2^k)
4	16
5	32
6	64
7	128
8	256
9	512

Tabella 2.2: Disegno fattoriale completo 2^3

x1	x2	x3
-1	-1	-1
1	-1	-1
-1	1	-1
1	1	-1
-1	-1	1
1	-1	1
-1	1	1
1	1	1

Tabella 2.3: Disegno frazionario 2^{5-2}

x1	x2	x3	x4	x5
-1	-1	-1	1	1
1	-1	-1	-1	-1
-1	1	-1	-1	1
1	1	-1	1	-1
-1	-1	1	1	-1
1	-1	1	-1	1
-1	1	1	-1	-1
1	1	1	1	1

Diremo che $x_4 = x_1x_2$ e $x_5 = x_1x_3$ sono i generatori del disegno frazionario 2^{5-2} .

Nell'applicativo, nel menù *Frazionario*, vengono costruiti i disegni frazionari 2^{k-p} indicando il numero di fattori k e il numero di generatori p .

In Figura 2.1 abbiamo il risultato che si ottiene per $k = 5$ e $p = 2$, ossia il disegno 2^{5-2} .

Si noti che i generatori sono indicati con le lettere maiuscole, e che queste corrispondono alle colonne della matrice disposte in ordine alfabetico (A è la prima colonna, B la seconda, C la terza, D la quarta ed E la quinta colonna)

Poiché ogni colonna della matrice del disegno elevata al quadrato è la colonna cosiddetta *identità*, *Int.*, costituita solo da valori uguali a 1, dalle relazioni $x_4 = x_1x_2$ e $x_5 = x_1x_3$ si ottiene facilmente che

$$Int. = x_1x_2x_4 \quad \text{e} \quad Int. = x_1x_3x_5$$

dette *Relazioni di identità*. La lunghezza (ordine delle interazioni) minima delle relazioni d'identità è chiamata *risoluzione* del disegno e, di solito, è indicata con un numero romano. Nel nostro esempio la risoluzione è *III* e il disegno viene indicato con 2^{5-2}_{III} .

In linea di principio conviene scegliere relazioni di risoluzione massima (V e superiore) in quanto confondono termini di ordine maggiore. Questa di solito è l'indicazione data dalla maggior parte dei software professionali commerciali (v. Figura 2.2). Ma affinando l'esperienza e la pratica nell'uso dei fattoriali frazionari si constateranno le notevoli potenzialità offerte anche da disegni di ordine III e IV.

n° fattori
5

n° generatori
2

Generatori
generators1 generators2
"D=AB" "E=AC"

Disegno

Exp#	x1	x2	x3	x4	x5
1	-1	-1	-1	1	1
2	1	-1	-1	-1	-1
3	-1	1	-1	-1	1
4	1	1	-1	1	-1
5	-1	-1	1	1	-1
6	1	-1	1	-1	1
7	-1	1	1	-1	-1
8	1	1	1	1	1

Figura 2.1: Disegno frazionario 2^{5-2}

Nella Figura 2.2, è riportata la copia della prima schermata da Design Expert®: sono indicati i disegni frazionari che si possono costruire in funzione del numero di fattori (per colonna) e numero di esperimenti (per riga) con la relativa risoluzione.

		Number of Factors																		
		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Runs	4	2^2	2^{3-1}_{III}																	
	8		2^3	2^{4-1}_{IV}	2^{5-2}_{III}	2^{6-3}_{III}	2^{7-4}_{III}													
	16			2^4	2^{5-1}_{IV}	2^{6-2}_{IV}	2^{7-3}_{IV}	2^{8-4}_{IV}	2^{9-5}_{III}	2^{10-6}_{III}	2^{11-7}_{III}	2^{12-8}_{III}	2^{13-9}_{III}	2^{14-10}_{III}	2^{15-11}_{III}					
	32				2^5	2^{6-1}_{VI}	2^{7-2}_{IV}	2^{8-3}_{IV}	2^{9-4}_{IV}	2^{10-5}_{IV}	2^{11-6}_{IV}	2^{12-7}_{IV}	2^{13-8}_{IV}	2^{14-9}_{IV}	2^{15-10}_{IV}	2^{16-11}_{IV}	2^{17-12}_{III}	2^{18-13}_{III}	2^{19-14}_{III}	2^{20-15}_{III}
	64					2^6	2^{7-1}_{VII}	2^{8-2}_{V}	2^{9-3}_{IV}	2^{10-4}_{IV}	2^{11-5}_{IV}	2^{12-6}_{IV}	2^{13-7}_{IV}	2^{14-8}_{IV}	2^{15-9}_{IV}	2^{16-10}_{IV}	2^{17-11}_{IV}	2^{18-12}_{IV}	2^{19-13}_{IV}	2^{20-14}_{IV}
	128						2^7	2^{8-1}_{VIII}	2^{9-2}_{VI}	2^{10-3}_{V}	2^{11-4}_{V}	2^{12-5}_{IV}	2^{13-6}_{IV}	2^{14-7}_{IV}	2^{15-8}_{IV}	2^{16-9}_{IV}	2^{17-10}_{IV}	2^{18-11}_{IV}	2^{19-12}_{IV}	2^{20-13}_{IV}
	256							2^8	2^{9-1}_{IX}	2^{10-2}_{VI}	2^{11-3}_{VI}	2^{12-4}_{VI}	2^{13-5}_{V}	2^{14-6}_{V}	2^{15-7}_{V}	2^{16-8}_{V}	2^{17-9}_{V}	2^{18-10}_{IV}	2^{19-11}_{IV}	2^{20-12}_{IV}
	512								2^9	2^{10-1}_{X}	2^{11-2}_{VII}	2^{12-3}_{VI}	2^{13-4}_{VI}	2^{14-5}_{VI}	2^{15-6}_{VI}	2^{16-7}_{VI}	2^{17-8}_{VI}	2^{18-9}_{VI}	2^{19-10}_{V}	2^{20-11}_{V}

Figura 2.2: Disegni frazionari con risoluzione

Per la ragione detta sopra, i programmatori di Design Expert® hanno assegnato dei codici-colore “semaforici” ai diversi disegni frazionari. Il colore del riquadro corrisponde al rischio di ottenere risultati inconcludenti. Perciò disegni con risoluzione *III*, in cui si “confondono” i termini lineari con le interazioni di ordine 2 sono colorati in rosso (rischio/attenzione alti); i disegni di risoluzione *IV* in cui si “confondono” i termini lineari con le interazioni di ordine 3, e le interazioni di ordine 2 sono confuse a coppie tra loro, sono in giallo (rischio/attenzione medi). In verde, invece, sono indicati i disegni di risoluzione superiore a *V* (via libera, nessuna attenzione?). Questo tipo di classificazione è discutibile,

come detto, ed è da considerare al pari di un consiglio di prudenza, peraltro scontato, perché l'uso dei fattoriali frazionari è da pensare per risolvere il problema chimico in esame, e non viceversa (i.e. come adattare il problema ad un disegno frazionario di risoluzione sufficientemente alta). La Figura 2.2 è la prima immagine del menù *Frazionari* dell'applicativo.

Con semplice algebra, sempre osservando che $x_i^2 = Int.$, i.e. ogni colonna al quadrato è la colonna identità *Int.* formata da tutti 1, si ottengono tutte le altre “confusioni”.

Nell'applicativo compaiono automaticamente sia il modello relativo al disegno sia tutte le “confusioni”, vedi Figura 2.3

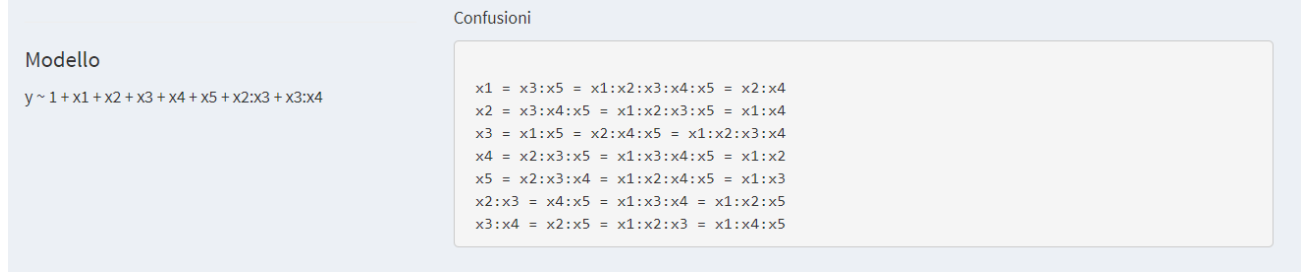


Figura 2.3: Modello e confusioni del disegno frazionario 2^{5-2}_{III}

Per quanto riguarda la rimanente parte di output, tutto è presentato nella stessa logica già vista per i disegni fattoriali completi.

2.1 Esempio: confusioni

Per comprendere meglio le “confusioni” in un disegno frazionario consideriamo il seguente esempio didattico. Supponiamo che il modello “vero” (quello che a priori non conosciamo) del fenomeno di studio sia il seguente

$$y = x_1 + 5x_2 - 3x_3 + 15x_1x_3 + \epsilon$$

Nella progettazione degli esperimenti per studiare il fenomeno in osservazione abbiamo ipotizzato che la risposta dipenda da 5 fattori x_1, x_2, x_3, x_4, x_5 .

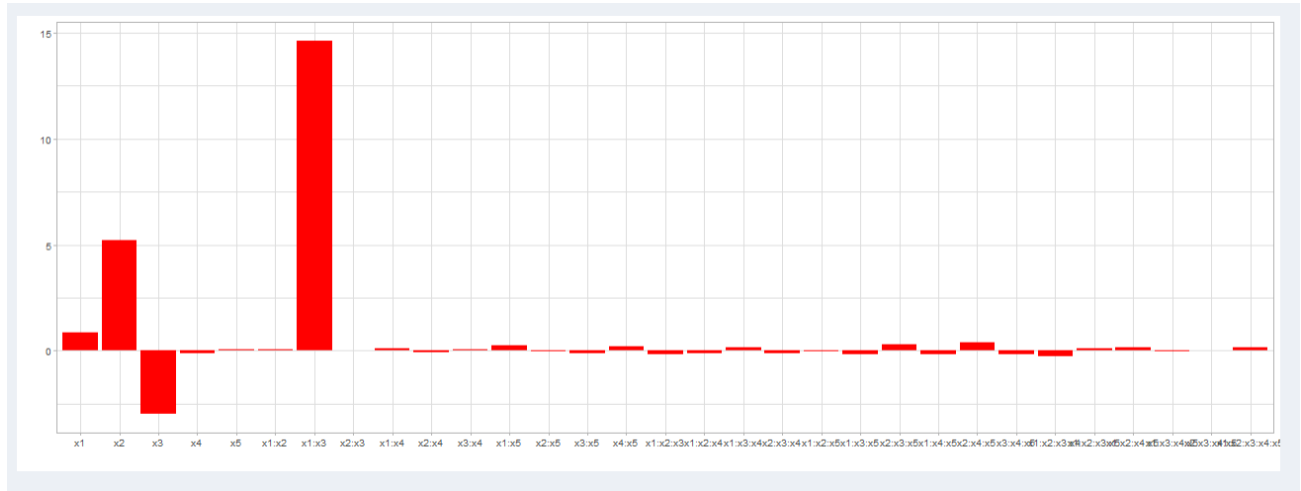
Per studiare tutte le possibili interazioni consideriamo un disegno fattoriale completo Tabella 2.4

Il cui grafico dei coefficienti è dato in Figura 2.4.

Per ridurre della metà il numero di esperimenti si considera un disegno frazionario 2^{5-1}_V , Tabella 2.5

Tabella 2.4: Disegno fattoriale completo 2^5 (32 esperimenti) con risposte costruito dal modello "vero" ipotizzato $y = x_1 + 5x_2 - 3x_3 + 15x_1x_3 + \epsilon$

x1	x2	x3	x4	x5	y
-1	-1	-1	-1	-1	11.96
1	-1	-1	-1	-1	-17.15
-1	1	-1	-1	-1	23.23
1	1	-1	-1	-1	-5.04
-1	-1	1	-1	-1	-22.91
1	-1	1	-1	-1	5.90
-1	1	1	-1	-1	-12.81
1	1	1	-1	-1	18.18
-1	-1	-1	1	-1	11.56
1	-1	-1	1	-1	-17.82
-1	1	-1	1	-1	20.86
1	1	-1	1	-1	-6.44
-1	-1	1	1	-1	-24.14
1	-1	1	1	-1	9.41
-1	1	1	1	-1	-13.74
1	1	1	1	-1	16.17
-1	-1	-1	-1	1	11.64
1	-1	-1	-1	1	-14.71
-1	1	-1	-1	1	20.62
1	1	-1	-1	1	-5.95
-1	-1	1	-1	1	-23.92
1	-1	1	-1	1	7.07
-1	1	1	-1	1	-13.31
1	1	1	-1	1	17.66
-1	-1	-1	1	1	11.69
1	-1	-1	1	1	-15.81
-1	1	-1	1	1	21.73
1	1	-1	1	1	-4.59
-1	-1	1	1	1	-24.53
1	-1	1	1	1	6.81
-1	1	1	1	1	-13.02
1	1	1	1	1	18.17

Figura 2.4: Grafico dei coefficienti del modello 2^5

In questo caso il grafico dei parametri è dato da Figura 2.5

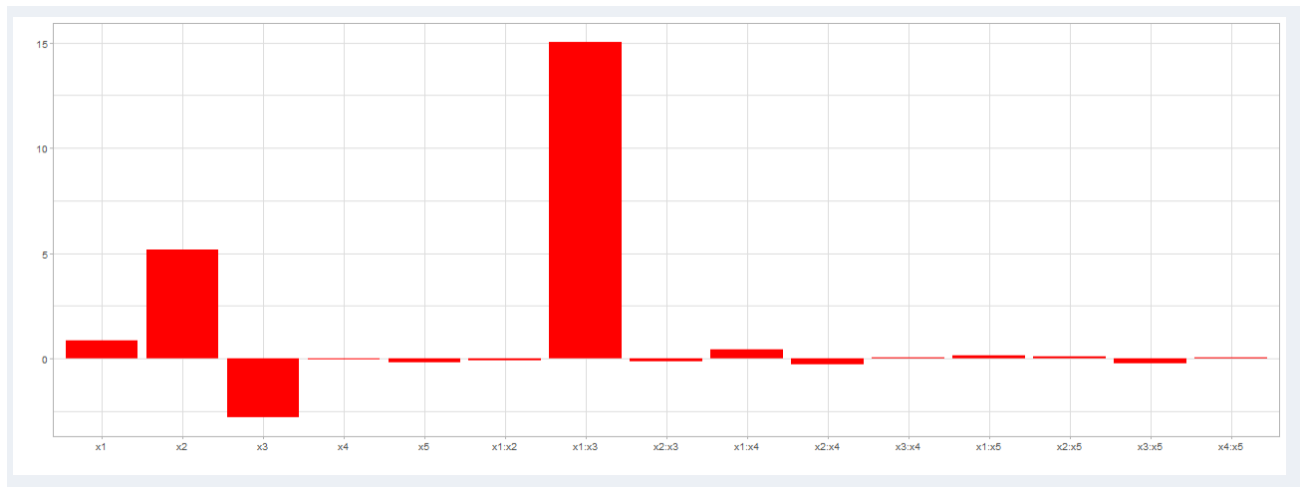
Figura 2.5: Grafico dei coefficienti del modello frazionario 2^{5-1}_V

Tabella 2.5: Disegno frazionario 2_V^{5-1} (16 esperimenti) con risposte costruito dal modello supposto $y = x_1 + 5x_2 - 3x_3 + 15x_1x_3 + \epsilon$

x1	x2	x3	x4	x5	y
-1	-1	-1	-1	1	11.64
1	-1	-1	-1	-1	-17.15
-1	1	-1	-1	-1	23.23
1	1	-1	-1	1	-5.95
-1	-1	1	-1	-1	-22.91
1	-1	1	-1	1	7.07
-1	1	1	-1	1	-13.31
1	1	1	-1	-1	18.18
-1	-1	-1	1	-1	11.56
1	-1	-1	1	1	-15.81
-1	1	-1	1	1	21.73
1	1	-1	1	-1	-6.44
-1	-1	1	1	1	-24.53
1	-1	1	1	-1	9.41
-1	1	1	1	-1	-13.74
1	1	1	1	1	18.17

Il disegno scelto ha risoluzione V , ciò significa che i termini lineari sono confusi con le interazioni di ordine 4 e quindi possiamo supporre che il valore di ciascun parametro si riferisca al termine lineare corrispondente (consideriamo trascurabili tutte le interazioni di ordine 4). E' possibile fare un ragionamento analogo per le interazioni di ordine 2 che si confondono con le interazioni di ordine 3. Supponendo che queste ultime siano trascurabili, possiamo dunque concludere che il valore di ciascun parametro di interazione si riferisca esclusivamente alle interazioni di ordine 2.

Se si volesse diminuire ulteriormente il numero di esperimenti, è possibile ricorrere ad un disegno frazionario 2_{III}^{5-2} , Tabella 2.6

Questo è un disegno di risoluzione III , bisogna quindi fare molta attenzione alle confusioni Figura 2.6

I termini lineari si confondono con le interazione di ordine 2. Come si vede dal grafico dei coefficienti Figura 2.7

ad esempio il valore di x_5 è circa 15, ma non siamo in grado di stabilire se è dovuto dal termine lineare x_5 , dal termine "confuso" x_1x_3 (come in questo caso, ricordo la forma del modello $y = x_1 + 5x_2 - 3x_3 + 15x_1x_3 + \epsilon$) o dalla combinazione di entrambi.

2.2 Esempio: studio dei fattori dell'estrazione liquido-liquido

Per meglio comprendere i disegni frazionari e l'utilizzo dell'applicativo in questi disegni consideriamo il seguente esempio.

Si vogliono studiare i seguenti 4 fattori:

Tabella 2.6: Disegno frazionario 2_{III}^{5-2} (8 esperimenti) con risposte costruito dal modello supposto $y = x_1 + 5x_2 - 3x_3 + 15x_1x_3 + \epsilon$

x1	x2	x3	x4	x5	y
-1	-1	-1	1	1	11.69
1	-1	-1	-1	-1	-17.15
-1	1	-1	-1	1	20.62
1	1	-1	1	-1	-6.44
-1	-1	1	1	-1	-24.14
1	-1	1	-1	1	7.07
-1	1	1	-1	-1	-12.81
1	1	1	1	1	18.17

Confusioni	
$x1$	$x2:x4 = x3:x5 = x1:x2:x3:x4:x5$
$x2$	$x1:x4 = x3:x4:x5 = x1:x2:x3:x5$
$x3$	$x1:x5 = x2:x4:x5 = x1:x2:x3:x4$
$x4$	$x1:x2 = x2:x3:x5 = x1:x3:x4:x5$
$x5$	$x1:x3 = x2:x3:x4 = x1:x2:x4:x5$
$x2:x3$	$x4:x5 = x1:x3:x4 = x1:x2:x5$
$x3:x4$	$x2:x5 = x1:x2:x3 = x1:x4:x5$

Figura 2.6: Confusioni del disegno 2_{III}^{5-2}

- volume miscela solventi per estrazione
- tempo di centrifuga dell'estratto
- forza ionica del campione (quantità di NaCl da aggiungere)
- tempo di estrazione

Definiamo innanzitutto il dominio sperimentale. Per ogni fattore determiniamo l'intervallo di valori compreso tra un massimo e un minimo entro i quali studiare il fenomeno, Tabella 2.7

Il piano fattoriale completo prevede 16 esperimenti. L'impegno del laboratorio è considerato troppo oneroso. Si decide quindi di utilizzare un disegno frazionario 2_{IV}^{4-1} per eseguire la metà degli esperimenti. Vedi Figura 2.8

Il piano sperimentale risulta quindi Tabella 2.8

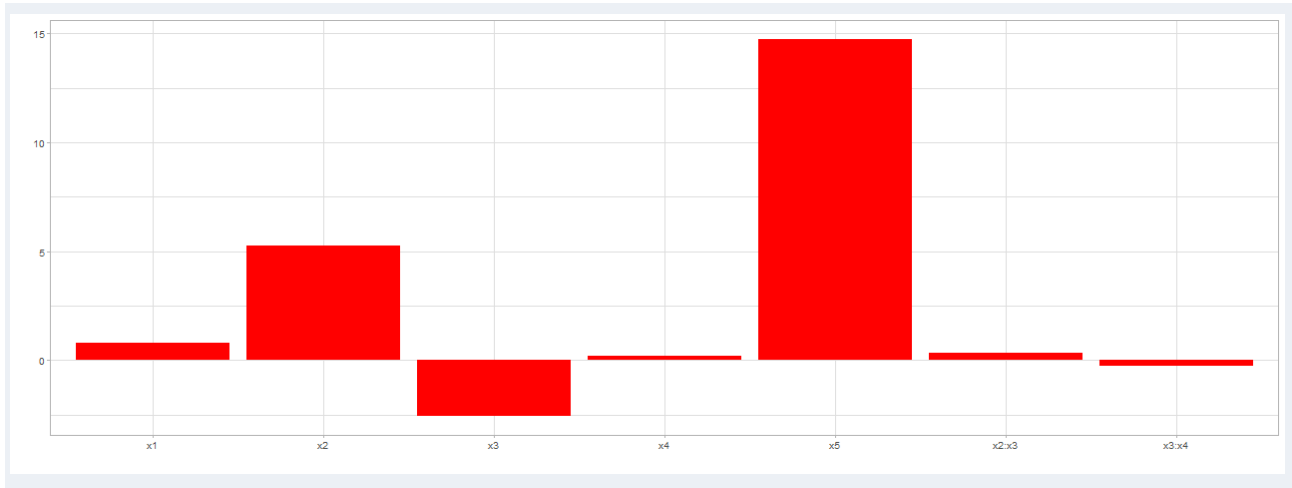
Figura 2.7: Grafico dei coefficienti del disegno 2^{5-2}_{III}

Tabella 2.7: Definizione dei livelli

Fattori	-1	+1
vol. solvente	10	40
t. centrifuga	5	20
forza ionica	1	5
t. estrazione	1	5

Il modello e le “confusioni” sono dati in Figura 2.9

Il disegno è di risoluzione IV quindi, come si vede in Figura 2.9, abbiamo “confusione” tra i termini lineari e le interazioni di ordine 3 e tra le coppie di interazioni di ordine 2.

Vengono quindi eseguiti, in ordine casuale, gli 8 esperimenti ottenendo per la risposta $Resa$ i seguenti valori, Tabella 2.9

Inserendo nell’applicativo gli 8 valori della $Resa$ ottenuti (in ordine come in Tabella 2.9, otteniamo la stima puntuale dei parametri Figura 2.10 e il relativo grafico Figura 2.11.

Ricordando le “confusioni” Figura 2.9 e che il disegno è di risoluzione IV abbiamo che i termini lineari sono “confusi” con le interazioni di ordine 3, possiamo quindi supporre che i valori dei parametri x_1, x_2, x_3 e x_4 si riferiscano ai termini lineari mentre rimangono le “confusioni” a coppie per le interazioni di ordine 2.

Il modello risulta quindi

$$y = 26.77 + 3.60x_1 + 0.28x_2 + 2.65x_3 + 3.12x_4 - 0.2(x_1x_2 + x_3x_4) - 3.53(x_1x_3 + x_2x_4) + 3.60(x_1x_4 + x_2x_3)$$

Il fattore x_2 ha coefficiente piccolo e non sembra importante, mentre gli altri tre termini lineari lo sono sicuramente.

Quindi si può sostenere l’ipotesi che le interazioni confuse siano dovute ai termini diversi da x_2 .

Questa osservazione è di fatto risultata coerente con il dato sperimentale osservato secondo cui il tempo di centrifuga non ha alcun effetto sulla resa di estrazione perché il livello più basso scelto è già più che

Tabella 2.8: Piano sperimentale

vol. solvente	t. centrifuga	forza ionica	t. estrazione
10	5	1	1
40	5	1	5
10	20	1	5
40	20	1	1
10	5	5	5
40	5	5	1
10	20	5	1
40	20	5	5

Tabella 2.9: Piano sperimentale 2_{IV}^{4-1} con risposte

vol. solvente	t. centrifuga	forza ionica	t. estrazione	Resa
10	5	1	1	17
40	5	1	5	37.9
10	20	1	5	17
40	20	1	1	24.6
10	5	5	5	28.4
40	5	5	1	22.7
10	20	5	1	30.3
40	20	5	5	36.3

n° fattori
4

n° generatori
1

Generatori
generators
"D=ABC"

Disegno

Exp#	x1	x2	x3	x4
1	-1	-1	-1	-1
2	1	-1	-1	1
3	-1	1	-1	1
4	1	1	-1	-1
5	-1	-1	1	1
6	1	-1	1	-1
7	-1	1	1	-1
8	1	1	1	1

Figura 2.8: Disegno e generatore di 2_{IV}^{4-1}

Modello
 $y \sim 1 + x1 + x2 + x3 + x4 + x1:x2 + x1:x3 + x2:x3$

Confusioni

```

x1 = x2:x3:x4
x2 = x1:x3:x4
x3 = x1:x2:x4
x4 = x1:x2:x3
x1:x2 = x3:x4
x1:x3 = x2:x4
x2:x3 = x1:x4

```

Figura 2.9: Modello e condusioni del frazionario di 2_{IV}^{4-1}

sufficiente per rompere l'emulsione creata dopo la miscelazione delle fasi del solvente di estrazione e del campione. Tali conclusioni sono confermate dal piano 2^4 poi condotto a termine.

Il modello finale semplificato quindi è

$$y = 26.77 + 3.60x_1 + 2.65x_3 + 3.12x_4 - 0.2x_3x_4 - 3.53x_1x_3 + 3.60x_1x_4$$

Per convalidare il modello sono state eseguite misure indipendenti nel punto test $(1 - 1, -1, -1, -1)$. Inserendo le rese osservate 17.2, 16.9, 17.0, 16.8 nell'apposita casella dell'applicativo si ottiene Figura 2.12

La risposta predetta nel punto test e gli estremi dell'intervallo di confidenza costruito con la stima di σ ottenuta con le 4 misure indipendenti sono dati in Figura 2.13.

Il modello è convalidato statisticamente e può quindi essere usato per esplorare in modo attendibile il dominio delle risposte, Figura 2.14

Parametri regressione

Stima puntuale

(Intercept)	x1	x2	x3	x4	x1:x2
26.77	3.60	0.28	2.65	3.12	-0.20
x1:x3	x2:x3				
-3.53	3.60				

Figura 2.10: Stima puntuale dei parametri

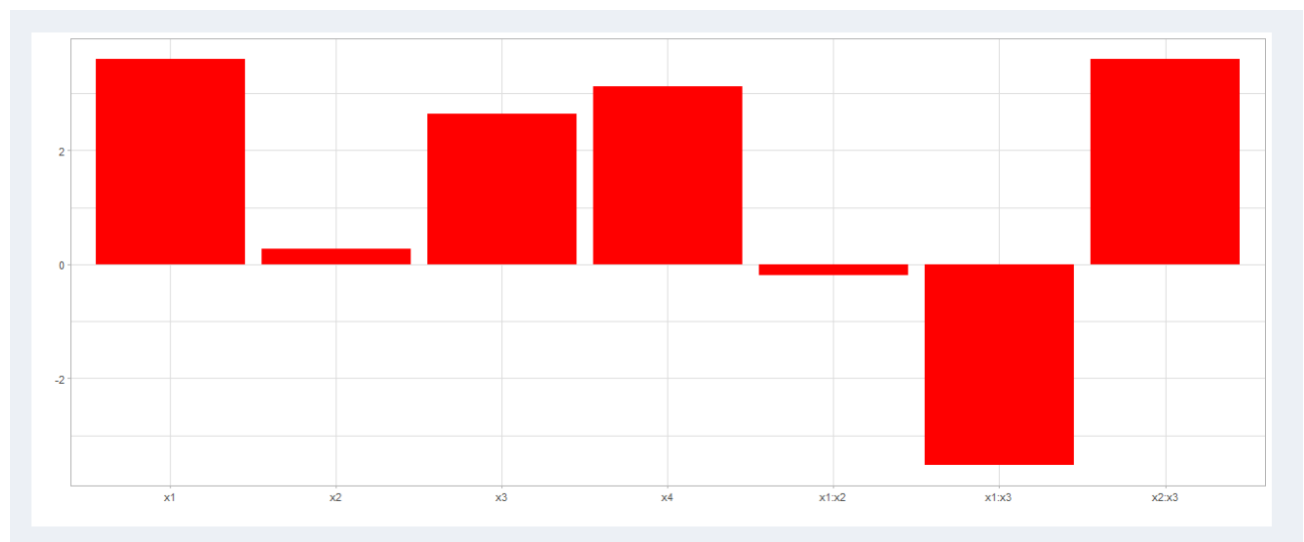


Figura 2.11: Grafico dell stima puntuale dei parametri

Misure indipendenti

17.2 16.9 17 16.8

media 2.5% 97.5%
16.975 16.703 17.247

dev.st.
0.171

gdl
3

Figura 2.12: Misure indipendenti nel punto test

Punto previsione (coord.separate da spazio)

-1 -1 -1 -1

previsione
17

2.5% 97.5% 0.5% 99.5% 0.05% 99.95%
1 16.456 17.544 16.002 17.998 14.793 19.207

Figura 2.13: Previsione nel punto test e estremi dell'intervallo di confidenza

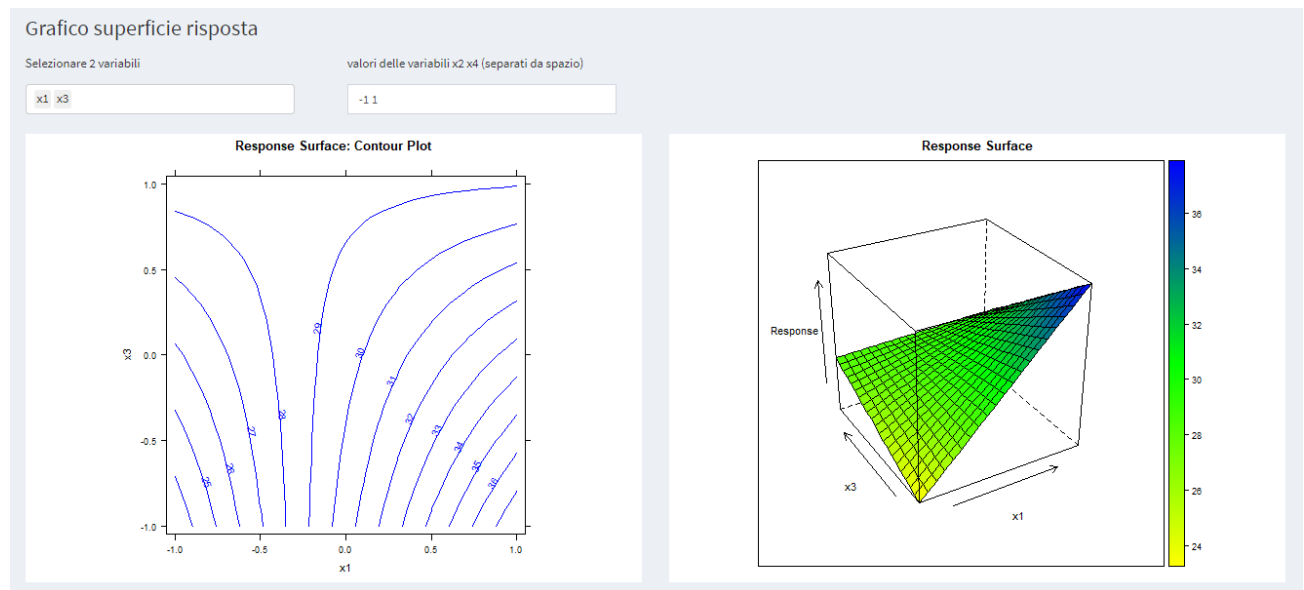


Figura 2.14: Grafico della superficie di risposta

Capitolo 3

Piani di Plackett Burman

I disegni frazionari 2_{III}^{k-p} di risoluzione *III* sono usati prevalentemente per condurre studi di screening e di robustezza. Il numero di esperimenti di un qualsiasi piano fattoriale frazionario è comunque uguale ad un numero di esperimenti esponenziale 2^n : 8, 16, 32, Plackett e Burman nel 1946 hanno introdotto una classe di disegni fattoriali a 2 livelli ortogonali che permettono di condurre lo screening di $n - 1$ fattori prevedendo lo svolgimento di un numero $n = 4m$ di esperimenti (4, 8, 12, 16, 20, 24, ...), in modo tale da offrire le opzioni per colmare i vuoti esistenti ad esempio tra piani di 8 e 16, oppure di 16 e 32 esperimenti.

Nel caso in cui n sia anche una potenza di 2 (4, 8, 16, ...), il disegno di PB corrispondente è un particolare disegno frazionario di risoluzione *III*.

La matrice sperimentale di questi disegni si costruisce seguendo un procedimento iterativo in cui, data la prima riga della matrice (vedi Tabella 3.1 di lunghezza $n - 1$, si generano le righe successive per permutazione circolare di questa riga (ogni riga ha al primo posto l'elemento che era all'ultimo posto della riga superiore e agli altri $i = 2, \dots, n - 1$ l'elemento di posto $i - 1$ della riga superiore; in totale in questo modo si scrivono $n - 1$ righe, compresa la prima riga data, e a queste si aggiunge una ultima riga composta da solo -1 .

Tabella 3.1:

n																		
4	1	1	-1															
8	1	1	1	-1	1	-1	-1											
12	1	1	-1	1	1	1	-1	-1	-1	1	-1							
16	1	1	1	1	-1	1	-1	1	1	-1	-1	1	-1	-1	-1			
20	1	1	-1	-1	1	1	1	1	-1	1	-1	1	-1	-1	-1	-1	1	1
...																		

Vediamo ad esempio la costruzione della matrice per $n = 4$. La prima riga della matrice, vedi Tabella 3.1, è:

$$1 \quad 1 \quad -1.$$

Generiamo le altre righe 2 righe per permutazione circolare e aggiungiamo la quarta riga costituita da -1 .

Tabella 3.2: Plackett Burman con 4 esperimenti

	\mathbf{X}_1	\mathbf{X}_2	\mathbf{X}_3
1	1	1	-1
2	-1	1	1
3	1	-1	1
4	-1	-1	-1

Il modello associato a questi disegni tiene conto di tutti i fattori lineari

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \cdots + \beta_{n-1} x_{i,n-1} + \epsilon_i, \quad i = 1, \dots, n,$$

la matrice del modello é uguale alla matrice sperimentale a cui va aggiunta una prima colonna di tutti 1. Abbiamo per lo stimatore $b = X^{-1}Y$

$$Cov(b) = \frac{\sigma^2}{n} I_n,$$

abbiamo cioè

$$Var(b) = \frac{\sigma^2}{n}, \quad j = 1, \dots, n$$

e

$$Corr(b_i, b_j) = 0, \quad i \neq j.$$

Nell'applicativo, selezionando il numero di fattori da studiare, viene proposto il disegno di Plackett-Burman con un numero di esperimenti pari al minimo multiplo di 4 maggiore del numero del numero di fattori, Figura 3.1.

Si noti che le prime 5 colonne sono “occupate” dai 5 fattori in analisi indicate con x_1, \dots, x_5 mentre vengono indicate con e_1, e_2 le 2 colonne rimanenti. Queste sono 2 variabili cosiddette *dummy* (variabili fittizie) che possono essere utili per stabilire la significatività dei fattori in studio. Si vedano al riguardo gli esempi nel seguito.

I disegni di Plackett-Burman sono disegni di risoluzione *III*, nel senso che le interazioni sono confuse con i termini lineari. Nel caso in cui il numero di esperimenti n sia una potenza di 2, come abbiamo già detto, il disegno di Plackett-Burmann è un particolare disegno frazionario di risoluzione *III* e quindi i termini lineari sono “completamente confusi” con le interazioni (si veda la sezione dedicata ai disegni frazionari). Nei casi in cui n non è una potenza di 2, per determinare le relazioni “confuse” si considerano la matrice X_1 del modello Tabella 3.3



Figura 3.1: Disegno di Plackett-Burman per 5 fattori

e la matrice X_2 dei termini (interazioni) confusi Tabella 3.4

La matrice A , spesso indicata anche con il nome di “*alias matrix*”, o matrice di confusione, è definita dalla relazione algebrica

$$A = (X_1^t X_1)^{-1} (X_1^t X_2)$$

La matrice A ha tante righe quanti sono i termini del modello (in questo caso 8: intercetta, 5 fattori e due variabili fittizie) e tante colonne quante sono le interazioni possibili (in questo caso 21 interazioni a due termini), e si chiama matrice di confusione.

In Figura 3.2 è illustrata la matrice di confusione relativa al modello di Plackett-Burman per 5 fattori di cui è data la matrice in Figura 3.1. Nella matrice di confusione, in ogni riga si può leggere la “confusione” di ogni termine lineare con le interazioni di due termini.

Tabella 3.3: Matrice del modello

Int.	x1	x2	x3	x4	x5	e1	e2
1	1	1	1	-1	1	-1	-1
1	-1	1	1	1	-1	1	-1
1	-1	-1	1	1	1	-1	1
1	1	-1	-1	1	1	1	-1
1	-1	1	-1	-1	1	1	1
1	1	-1	1	-1	-1	1	1
1	1	1	-1	1	-1	-1	1
1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1

Tabella 3.4: Matrice delle interazioni confuse

x1x2	x1x3	x1x4	x1x5	x1e1	x1e2	...	x4x5	x4e1	x4e2	x5e1	x5e2	e1e2
1	1	-1	1	-1	-1		-1	1	1	-1	-1	1
-1	-1	-1	1	-1	1		-1	1	-1	-1	1	-1
1	-1	-1	-1	1	-1		1	-1	1	-1	1	-1
-1	-1	1	1	1	-1		1	1	-1	1	-1	-1
-1	1	1	-1	-1	-1		-1	-1	-1	1	1	1
-1	1	-1	-1	1	1		1	-1	-1	-1	-1	1
1	-1	1	-1	-1	1		-1	-1	1	1	-1	-1
1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1

Il caso in esame è un frazionario 2_{III}^{5-2} e le confusioni, come ci aspettiamo, sono “totali” o “complete”: ciò significa che ogni interazione è “confusa” con un solo termine lineare. Si noti che nella matrice di confusione di questo modello appaiono solo segni 0 o -1.

Scegliendo 12 esperimenti, la matrice di confusione è quella data in Figura 3.3

In questo caso le “confusioni” sono “parziali”, cioè le interazioni si confondono “parzialmente” con più termini lineari. Questo ci permette di stimare le interazioni con l’analisi di regressione. Possiamo sostituire gli effetti lineari meno significativi con le interazioni più importanti. Per determinare le interazioni più rilevanti si moltiplicano per un’interazione fissata le confusioni con i termini lineari più grandi per il segno del coefficiente del termine lineare e se ne fa la somma. Nell’applicativo è proposto il grafico delle confusioni (Plot alias) in cui è rappresentata visivamente tale somma Figura 3.11

Per meglio chiarire quanto finora detto facciamo 2 esempi numerici.

3.1 Esempio: confusioni

Come fatto nel caso del disegno frazionario, per capire le “confusioni” in un disegno di Plackett-Burman, consideriamo un modello teorico di un ipotetico fenomeno in esame

$$y = x_1 + 5x_2 - 3x_3 + 15x_4 - 15x_1x_3 + \epsilon$$

e supponiamo che si vogliano analizzare gli effetti di 5 fattori

$$x_1, x_2, x_3, x_4, x_5$$

perché dall’analisi preliminare del problema è emerso che potrebbero essere importanti nell’influencare la risposta.

Con 5 fattori il primo disegno di Plackett-Burman “utile” è quello che prevede di eseguire 8 esperimenti Tabella 3.5

E’ un disegno fattoriale frazionario a due livelli con risoluzione *III*. I termini lineari sono confusi con i termini di interazione di ordine 2. Si noti il valore -1 nella matrice delle confusioni Figura 3.4

Il grafico dei coefficienti è dato da Figura 3.5

Confusioni

	x1:x2	x1:x3	x1:x4	x1:x5	x1:e1	x1:e2	x2:x3	x2:x4	x2:x5	x2:e1	x2:e2
(Intercept)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
x1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0
x2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0
x3	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1
x4	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	0
x5	0	0	0	0	0	-1	0	-1	0	0	0
e1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
e2	0	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0

	x3:x4	x3:x5	x3:e1	x3:e2	x4:x5	x4:e1	x4:e2	x5:e1	x5:e2	e1:e2
(Intercept)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
x1	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	0
x2	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0
x3	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0
x4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1
x5	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0
e1	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0
e2	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0

Figura 3.2: Matrice di confusione

Se a priori non possiamo escludere nessuna interazione di ordine 2, potrebbe accadere che la non significatività dei termini x_4 e x_5 sia dovuta al fatto che si annullino con le interazioni di ordine 2 con cui sono confusi. Ad esempio, x_4 potrebbe annullarsi con x_1x_3 (x_4 si confonde con $-x_1x_3$ e, se i coefficienti di questi termini hanno valore numerico simile, come nel nostro esempio, si annullano).

Anche per le dummy bisogna fare attenzione e essere sicuri che non appaiano importanti perchè “rappresentano” in realtà una interazione confusa con esse.

Non possiamo sapere quindi se la significatività che osserviamo per alcuni termini è autentica, ossia dovuta realmente al fattore stesso, oppure derivi dalle interazioni confuse con ciascun termine. In questi casi, è solo la conoscenza tecnica del problema chimico (o fisico o ingegneristico) che può aiutare a definire la reale importanza dei diversi termini e a giungere alla conclusione di escludere alcune interazioni (perché ad esempio prive di senso fisico o impossibili tecnicamente).

Se a priori invece non si può escludere nessuna interazione, si può prendere in considerazione il piano sperimentale di Plackett-Burman successivo, ossia quello che prevede 12 esperimenti. Questo numero di prove è comunque inferiore a quello del fattoriale frazionario corrispondente che è il 2_V^{5-1} , e conta quindi 16 esperimenti, Tabella 3.6

Confusioni											
	x1:x2	x1:x3	x1:x4	x1:x5	x1:e1	x1:e2	x1:e3	x1:e4	x1:e5	x1:e6	x2:x3
(Intercept)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
x1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-0.33
x2	0.00	-0.33	-0.33	-0.33	0.33	-0.33	-0.33	0.33	0.33	-0.33	0.00
x3	-0.33	0.00	0.33	-0.33	-0.33	0.33	-0.33	0.33	-0.33	-0.33	0.00
x4	-0.33	0.33	0.00	0.33	0.33	-0.33	-0.33	-0.33	-0.33	-0.33	-0.33
x5	-0.33	-0.33	0.33	0.00	-0.33	-0.33	-0.33	-0.33	0.33	0.33	-0.33
e1	0.33	-0.33	0.33	-0.33	0.00	-0.33	0.33	-0.33	-0.33	-0.33	-0.33
e2	-0.33	0.33	-0.33	-0.33	-0.33	0.00	0.33	-0.33	0.33	-0.33	0.33
e3	-0.33	-0.33	-0.33	-0.33	0.33	0.33	0.00	-0.33	-0.33	0.33	-0.33
e4	0.33	0.33	-0.33	-0.33	-0.33	-0.33	-0.33	0.00	-0.33	0.33	-0.33
e5	0.33	-0.33	-0.33	0.33	-0.33	0.33	-0.33	-0.33	0.00	-0.33	0.33
e6	-0.33	-0.33	-0.33	0.33	-0.33	-0.33	0.33	0.33	-0.33	0.00	0.33
	x2:x4	x2:x5	x2:e1	x2:e2	x2:e3	x2:e4	x2:e5	x2:e6	x3:x4	x3:x5	x3:e1
(Intercept)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
x1	-0.33	-0.33	0.33	-0.33	-0.33	0.33	0.33	-0.33	0.33	-0.33	-0.33
x2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-0.33	-0.33	-0.33
x3	-0.33	-0.33	-0.33	0.33	-0.33	-0.33	0.33	0.33	0.00	0.00	0.00
x4	0.00	0.33	-0.33	-0.33	0.33	-0.33	0.33	-0.33	0.00	-0.33	-0.33
x5	0.33	0.00	0.33	0.33	-0.33	-0.33	-0.33	-0.33	-0.33	0.00	0.33
e1	-0.33	0.33	0.00	-0.33	-0.33	-0.33	-0.33	0.33	-0.33	0.33	0.00
e2	-0.33	0.33	-0.33	0.00	-0.33	0.33	-0.33	-0.33	-0.33	-0.33	0.33
e3	0.33	-0.33	-0.33	-0.33	0.00	0.33	-0.33	0.33	0.33	-0.33	0.33
e4	-0.33	-0.33	-0.33	0.33	0.33	0.00	-0.33	-0.33	-0.33	0.33	-0.33
e5	0.33	-0.33	-0.33	-0.33	-0.33	-0.33	0.00	-0.33	-0.33	-0.33	-0.33
e6	-0.33	-0.33	0.33	-0.33	0.33	-0.33	-0.33	0.00	0.33	0.33	-0.33

Figura 3.3: Parte della matrice di confusione di un disegno di Plackett-Burman con 12 esperimenti

Il grafico dei coefficienti è dato da Figura 3.6

Quando si applicano piani di Plackett-Burman quindi è molto importante prestare la massima attenzione alla significatività dei fattori e alle possibili interazioni confuse con essi. Questo vale a maggior ragione per le variabili dummy che, come visto, possono essere confuse con le interazioni coppie al pari di qualsiasi altro fattore compreso nel piano degli esperimenti.

Nel caso di un piano sperimentale di 12 esperimenti, le confusioni sono parziali. Si noti il valore -0.33 nella matrice delle confusioni Figura 3.3. Tale valore permette di stimare le interazioni con l'analisi di regressione. Possiamo sostituire gli effetti lineari meno importanti con le interazioni più significative.

Confusioni

	x1:x2	x1:x3	x1:x4	x1:x5	x1:e1	x1:e2	x2:x3	x2:x4	x2:x5	x2:e1	x2:e2
(Intercept)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
x1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0
x2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0
x3	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1
x4	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	0
x5	0	0	0	0	0	-1	0	-1	0	0	0
e1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
e2	0	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0

	x3:x4	x3:x5	x3:e1	x3:e2	x4:x5	x4:e1	x4:e2	x5:e1	x5:e2	e1:e2
(Intercept)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
x1	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	0
x2	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0
x3	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0
x4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1
x5	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0
e1	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0
e2	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0

Figura 3.4: Matrice delle confusioni di un pb con 8 esperimenti

Per determinare le interazioni più significative, si moltiplicano queste per una interazione fissata, si moltiplicano le confusioni con i termini lineari più importanti per il segno del coefficiente del termine lineare e se ne fa la somma Figura 3.7.

Con l'applicativo possiamo innanzitutto scaricare un disegno di Plackett-Burman con 12 esperimenti e quindi ricaricare il file salvato nel menù *Piano Personalizzato* (se si preferisce si può anche importare il disegno con copia/incolla). Vedi Figura 3.8

Una volta importato il dataset selezioniamo i termini del modello che vogliamo studiare. Nel nostro caso ad esempio possiamo considerare i 5 termini lineari e le 4 interazioni $x_1x_3, x_2x_5, x_2x_4, x_4x_5$ che hanno maggiore probabilità di essere significative, vedi Figura 3.7.

Inserendo le 12 risposte nell'opportuno riquadro otteniamo il seguente grafico dei coefficienti Figura 3.9.

Tale grafico evidenzia la significatività sia di x_4 che dell'interazione x_1x_3 che non riuscivamo a distinguere poiché questi termini, a causa delle confusioni, si annullavano a vicenda.

3.2 Esempio Elvitegravir

Il problema è lo sviluppo di un metodo semplice per l'isolamento di un principio attivo da plasma umano preliminare all'analisi HPLC-ESI/MS/MS. La risposta è la sensibilità S/N, che si vuole massi-

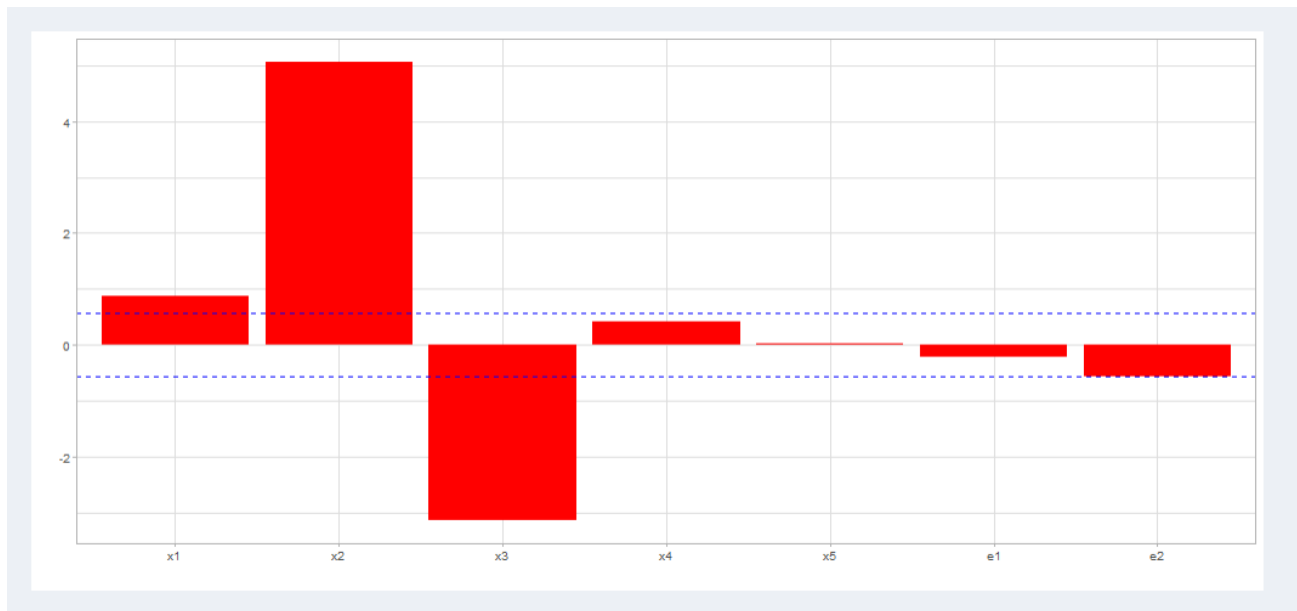


Figura 3.5: Grafico dei coefficienti del pb con 8 esperienze

malizzare.

Tra tutti i fattori considerati si è deciso di considerare i 5 fattori:

- x1: Solvente (agente precipitante)
- x2: Volume di plasma (μL)
- x3: Volume di solvente (rapp v.campione)
- x4: Tempo miscelazione (sec)
- x5: Temperatura centrifuga ($^{\circ}\text{C}$)

Il dominio sperimentale è definito in Tabella 3.7

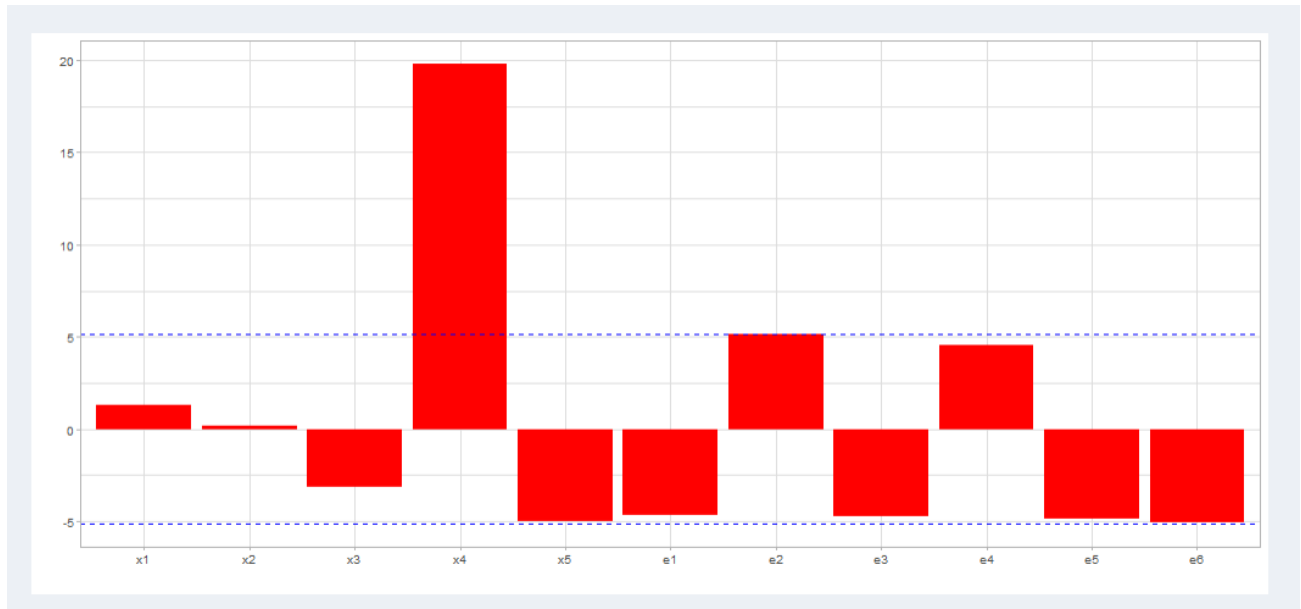


Figura 3.6: Grafico dei coefficienti del piano di Plackett-Burman con 12 esperimenti

Tabella 3.7: Definizione dei livelli dei 5 fattori

Fattori	-1	+1
Solvente	ACN	MeOH
Plasma	50	200
Solvente (vol)	1:3	1:7
Miscelazione	20	60
Centrifuga	4	25

Si sceglie un disegno di Plackett-Burman con 8 esperimenti. Sono quindi aggiunte al piano sperimentale 2 variabili dummy

- e1: orologio al polso
- e2: canto mentre lavoro

I livelli delle 2 variabili fittizie sono dati nella Tabella 3.8. Sono 2 variabili che sicuramente non hanno alcuna influenza sulla risposta e che saranno utili quindi per avere un benchmark di significatività (o se si preferisce, una stima della importanza del rumore di fondo casuale nei risultati degli esperimenti).

Il disegno con le relative risposte è dato in Tabella 3.9

Tabella 3.8: Definizione dei livelli dei 2 fattori dummy

Fattori	-1	+1
Orologio	sin	dx
Canto	si	no

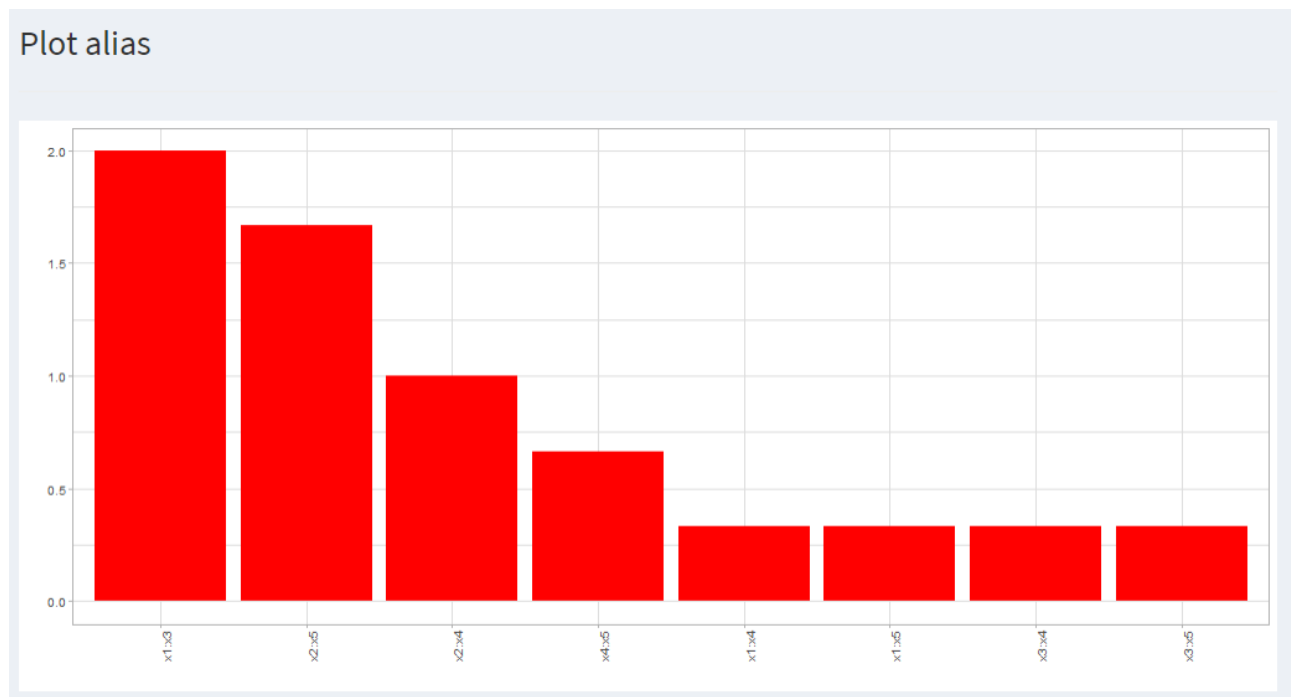


Figura 3.7: Grafico dei coefficienti del pb con 12 esperimenti

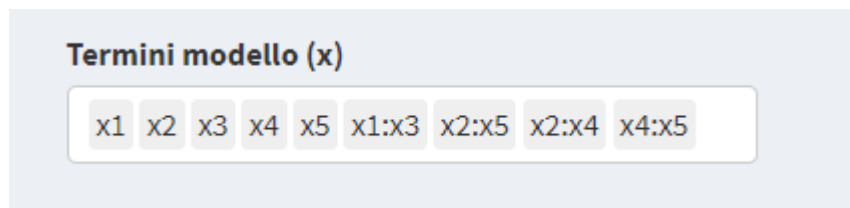
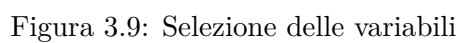


Figura 3.8: Selezione delle variabili

Inserendo le risposte nell'applicativo otteniamo la stima dei parametri in Figura 3.10

Come detto, le 2 variabili dummy possono essere usate come benchmark di significatività. Quindi tutti i parametri che in valore assoluto sono minori del valore assoluto dei coefficienti delle 2 variabili dummy possono essere considerati non significativi. In Figura 3.10 sono tracciate 2 linee orizzontali indicanti la fascia di non significatività. La variabile x_3 (Volume solvente) è non significativa.

Lo studio può continuare affinando l'indagine con un nuovo piano di esperimenti che prenda in esame solo questi 4 fattori significativi.

[illegible]

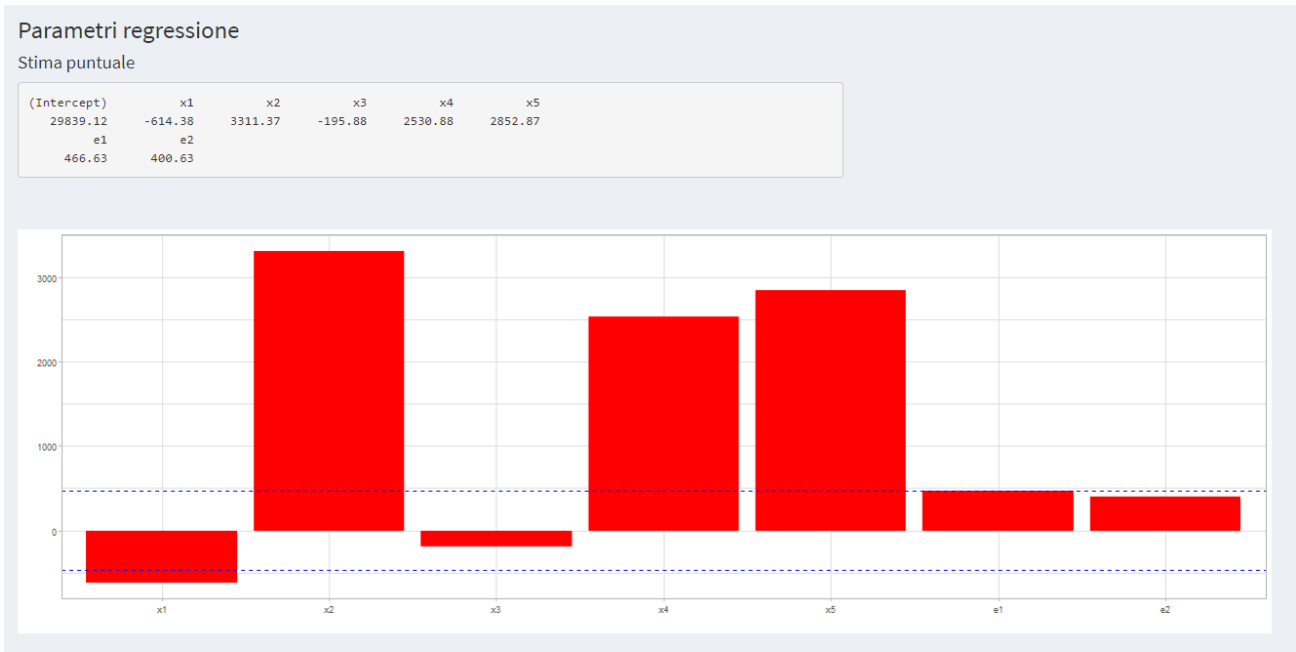


Figura 3.10: Stima dei parametri

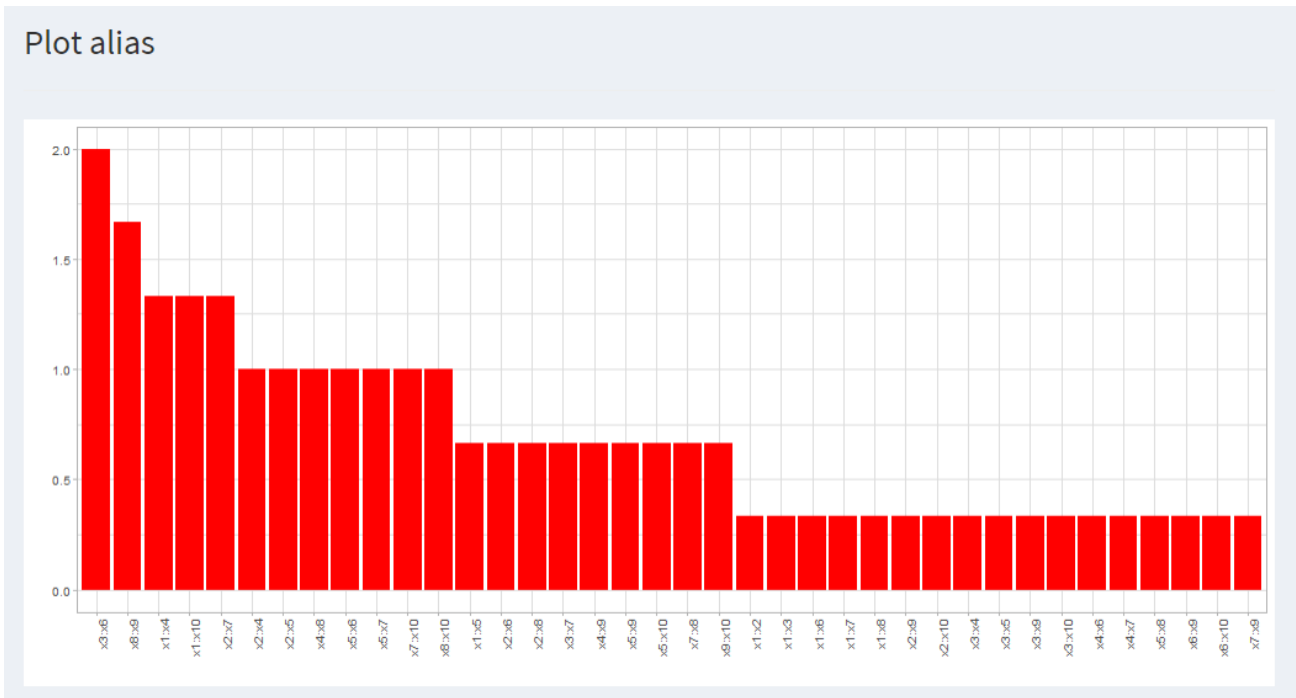


Figura 3.11: Plot alias

Capitolo 4

Central Composite Design

I disegni fattoriali completi, frazionari e Plackett-Burman sono utili per lo screening dei fattori e delle loro eventuali interazioni che abbiano effetto su un fenomeno analizzato.

In questo capitolo siamo interessati al problema dell'ottimizzazione della variabile risposta nel dominio sperimentale. In termini analitici, per fissare le idee, ciò significa verificare se la risposta sperimentale ha massimi o minimi. Quindi, per gli studi di ottimizzazione, generalmente, bisogna analizzare la forma della superficie di risposta e verificare se essa ha una curvatura.

Per superficie di risposta intendiamo la superficie descritta dalla funzione f , funzione teorica che descrive il fenomeno studiato

$$y = f(X_1, \dots, X_k),$$

dove X_1, \dots, X_k sono i fattori che influenzano il fenomeno studiato. La risposta sarà quindi

$$Y = f(X_1, \dots, X_k) + \epsilon,$$

dove ϵ rappresenta l'errore sulla risposta osservata.

Ricordando che, poichè ogni funzione f passante per un punto $\underline{x}_0 = (x_{01}, \dots, x_{0k})$ di \mathbb{R}^k sufficientemente regolare (ossia differenziabile un numero sufficiente di volte in un intorno di \underline{x}_0) è approssimabile (formula di Taylor) da un polinomio P_m di grado m

$$f(\underline{x}) = P_m(\underline{x}) + R(\underline{x}), \quad \underline{x} \in \mathbb{R}^k$$

dove

$$\lim_{\underline{x} \rightarrow \underline{x}_0} \frac{R(\underline{x})}{\|\underline{x} - \underline{x}_0\|^m} = 0,$$

è sufficiente approssimare la risposta con un modello quadratico (posto $\underline{x}_0 = 0$)

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k + \beta_{12} X_1 X_2 + \dots + \beta_{k-1,k} X_{k-1} X_k + \beta_{11} X_1^2 + \dots + \beta_{kk} X_k^2 + \epsilon$$

Si osservi che nell'uso dei disegni fattoriali completi, frazionari e di Plackett-Burman abbiamo approssimato la superficie risposta con un piano descritto dal modello lineare contenente solo gli effetti principali dei fattori e abbiamo analizzato le “deformazioni” di questo piano dovute alle interazione tra fattori aggiungendo i termini di interazione a due termini nel modello lineare.

I domini sperimentali considerati in questi disegni non sono adatti ai modelli quadratici in quanto la relativa matrice di informazione non è invertibile, perché le colonne della matrice modello corrispondenti

ai termini quadratici coincidono con la colonna *Int.*. Se la matrice di informazione non è invertibile, non esiste matrice di dispersione e non è possibile stimare i coefficienti del modello.

Per ovviare a questo problema Box e Wilson hanno proposto un disegno fattoriale completo a cui vanno aggiunti N punti centrali e $2k$ punti stellati, ossia per ogni fattore X_j consideriamo i punti $(0, \dots, 0, a, 0, \dots, 0)$ e $(0, \dots, 0, -a, 0, \dots, 0)$ lungo l'asse X_j , con $a > 1$. Per ogni fattore sono considerati 5 livelli.

Otteniamo così un disegno, chiamato disegno composito centrale e indicato con CCD, di $2^k + 2k + N$ punti.

Esempio di un CCD per $k = 2, 3$ e $a > 1$ è rappresentato in Figura 4.1.

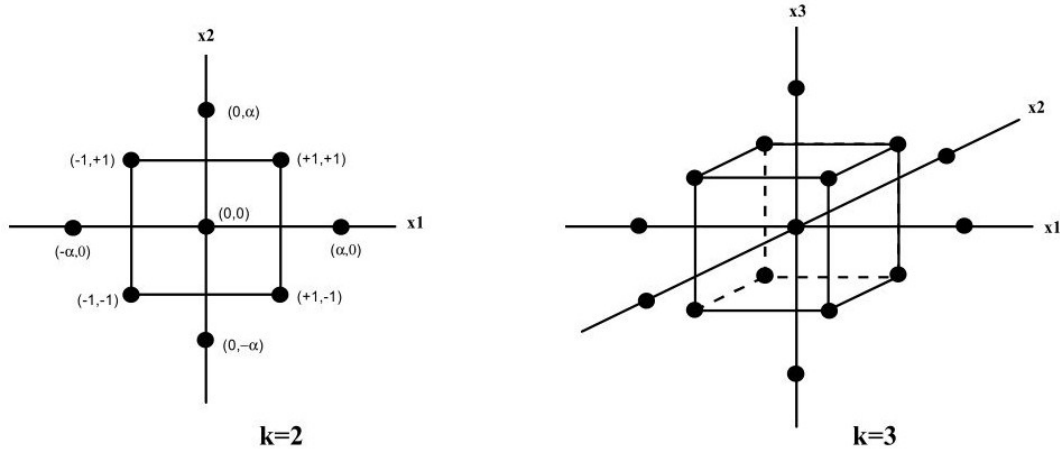


Figura 4.1: Rappresentazione grafica del posizionamento dei punti stella in CCD

La matrice di tali disegni è data dalla matrice in Tabella 4.1

Tabella 4.1: Matrice disegno composito centrale

	X_1	X_2	\dots	X_k
1	-1	-1	\dots	-1
2	1	-1	\dots	-1
3	-1	1	\dots	-1
4	1	1	\dots	-1
\vdots	\vdots	\vdots	\dots	\vdots
\vdots	\vdots	\vdots	\dots	\vdots
\vdots	\vdots	\vdots	\dots	\vdots
2^k	1	1	\dots	1
-1	-a	0	\dots	1
\vdots	a	0	\dots	1
\vdots	\vdots	\vdots	\dots	\vdots

	\mathbf{X}_1	\mathbf{X}_2	\dots	\mathbf{X}_k
.	.	.	\dots	.
.	.	.	\dots	.
\dots	0	0	\dots	-a
$2^k + 2k$	0	0	\dots	a
$2^k + 2k + 1$	0	0	\dots	0
.	.	.	\dots	.
.	.	.	\dots	.
.	.	.	\dots	.
$2^k + 2k + N$	0	0	\dots	0

e la matrice relativa al modello quadratico è data dalla Tabella 4.2.

Tabella 4.2: Matrice modello

	<i>Int.</i>	\mathbf{X}_1	\mathbf{X}_2	\dots	\mathbf{X}_k	$\mathbf{X}_1\mathbf{X}_2$	\dots	X_k^2
1	1	-1	-1	\dots	-1	1	\dots	1
2	1	1	-1	\dots	-1	-1	\dots	1
3	1	-1	1	\dots	-1	-1	\dots	1
4	1	1	1	\dots	-1	1	\dots	1
.	1	.	.	\dots	.	.	\dots	.
.	1	.	.	\dots	.	.	\dots	.
.	1	.	.	\dots	.	.	\dots	.
2^k	1	1	1	\dots	1	1	\dots	1
-1	1	-a	0	\dots	1	0	\dots	1
.	1	a	0	\dots	1	0	\dots	1
.	1	.	.	\dots	.	.	\dots	.
.	1	.	.	\dots	.	.	\dots	.
.	1	.	.	\dots	.	.	\dots	.
\dots	1	0	0	\dots	-a	0	\dots	1
$2^k + 2k$	1	0	0	\dots	a	0	\dots	1
$2^k + 2k + 1$	1	0	0	\dots	0	0	\dots	1
.	1	.	.	\dots	.	.	\dots	.
.	1	.	.	\dots	.	.	\dots	.
.	1	.	.	\dots	.	.	\dots	.
$2^k + 2k + N$	1	0	0	\dots	0	0	\dots	1

Con un po' di calcolo si ottiene la matrice di informazione data in Tabella 4.3.

Si osservi che la correlazione tra i termini lineari e interazioni è nulla (parte dovuta al disegno fattoriale completo 2^k) così come interazione tra i termini lineari e interazione con i termini di secondo grado (questo implica che i termini lineari “leggono” correttamente la crescita o la decrescita della risposta) mentre in generale non è nulla la correlazione tra termini quadratici e i termini quadratici e intercetta.

Tabella 4.3: Matrice informazione $X^t X$

	$Int.$	\mathbf{X}_1	\cdots	\mathbf{X}_k	$\mathbf{X}_1 \mathbf{X}_2$	\cdots	$\mathbf{X}_{k-1} \mathbf{X}_k$	\mathbf{X}_1^2	\cdots	\mathbf{X}_k^2
$Int.$	$2^k + 2k + N$	0	\cdots	0	0	\cdots	0	$2^k + 2a^2$	\cdots	$2^k + 2a^2$
\mathbf{X}_1	0	$2^k + 2a^2$	\cdots	0	0	\cdots	0	0	\cdots	0
\cdot	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot
\cdot	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot
\cdot	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot
\mathbf{X}_k	0	0	\cdots	$2^k + 2a^2$	0	\cdots	0	0	\cdots	0
$\mathbf{X}_1 \mathbf{X}_2$	0	0	\cdots	0	2^k	\cdots	0	0	\cdots	0
\cdot	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot
\cdot	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot
\cdot	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot
$\mathbf{X}_{k-1} \mathbf{X}_k$	0	0	\cdots	0	0	\cdots	2^k	0	\cdots	0
\mathbf{X}_1^2	$2^k + 2a^2$	0	\cdots	0	0	\cdots	0	$2^k + 2a^4$	\cdots	2^k
\cdot	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot
\cdot	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot
\cdot	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot	\cdot	\cdots	\cdot
\mathbf{X}_k^2	$2^k + 2a^2$	0	\cdots	0	0	\cdots	0	0	\cdots	$2^k + 2a^4$

Nei CCD, per qualsiasi numero k di fattori, devono essere specificati necessariamente ogni volta anche 2 parametri geometrici del disegno: la distanza assiale a dal centro e il numero N di punti centrali. La scelta di questi parametri dipende dalle proprietà che si desidera siano soddisfatte dal CCD.

Ruotabilità - Piano ruotabile - tutte le risposte ottenute da esperimenti che giacciono su una sfera centrata nel centro sono stimate con la stessa approssimazione e hanno lo stesso valore di Leverage. Ossia $Var(\hat{y})$ e Leverage dipendono solo dalla distanza dal centro.

Per

$$a = \sqrt[4]{2^k}$$

otteniamo un CCD ruotabile.

Sfericità - Piano a simmetria sferica - il disegno è inserito in una sfera centrata nel centro e raggio \sqrt{k} .

Per

$$a = \sqrt{k}$$

otteniamo un CCD sferico.

Si noti che per $k = 2$ le proprietà di ruotabilità e di sfericità coincidono.

Ortogonalità - Piano ortogonale - un CCD è detto ortogonale quando i termini quadratici sono ortogonali tra loro, ossia la correlazione tra termini quadratici è nulla (da non confondere con l'ortogonalità del modello in cui si richiede l'ortogonalità tra tutti i termini, intercetta compresa).

Per

$$a^2 = \frac{\sqrt{(2^k + 2k + N)2^k} - 2^k}{2} \quad (4.1)$$

otteniamo un CCD ortogonale.

Facce centrate - nel caso in cui la regione dello spazio in cui variano i fattori di interesse sia un cuboide, è possibile aumentare il dominio del piano fattoriale completo scegliendo i punti centrali delle facce del cuboide con

$$a = 1$$

Un caso particolare interessante è quello per $k=2$: il CCD a facce centrate è identico al piano fattoriale completo 3^2 .

4.1 Esempio

Consideriamo la resa Y_1 di una reazione chimica che dipende da 2 fattori: il tempo della reazione X_1 e la temperatura X_2 (cf. [D.C. Montgomery, 2013, Ex 11.2]). Siamo interessati a massimizzare la resa Y_1 sotto alcune condizioni (vincoli) sulla viscosità Y_2 e il peso molecolare Y_3 del prodotto. Siamo interessati al seguente problema

$$\begin{array}{ll} \text{Max} & Y_1 \\ \text{sub} & 62 \leq Y_2 \leq 68 \\ & Y_3 \leq 3400. \end{array}$$

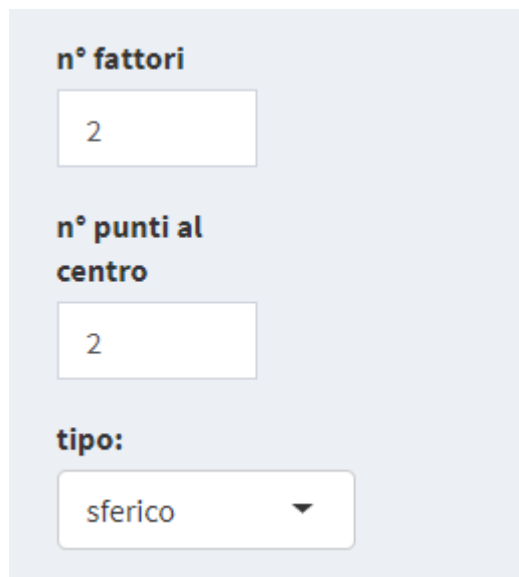
Per affrontare il problema costruiamo un CCD con $k = 2$, $a = \sqrt{2}$ e $N = 2$. Per quanto visto è un disegno sferico, ruotabile non ortogonale.

Il dominio sperimentale con i valori autentici dei fattori, il dominio sperimentale codificato e le risposte sono dati in [Tabella 4.4](#).

Tabella 4.4: Dominio sperimentale autentico, dominio sperimentale codificato e risposte

Time	Temp	X1	X2	Y1	Y2	Y3
80.0	170	-1.00	-1.00	76.5	62	2940
90.0	170	1.00	-1.00	78.0	66	3680
80.0	180	-1.00	1.00	77.0	60	3470
90.0	180	1.00	1.00	79.5	59	3890
77.9	175	-1.41	0.00	75.6	71	3020
92.1	175	1.41	0.00	78.4	68	3360
85.0	168	0.00	-1.41	77.0	57	3150
85.0	182	0.00	1.41	78.5	58	3630
85.0	175	0.00	0.00	79.9	72	3480
85.0	175	0.00	0.00	80.3	69	3200

Nell'applicativo, nel menù *CCD* selezioniamo 2 fattori, 2 punti al centro e scegliamo un disegno di tipo sferico, Figura 4.2



The image shows a light blue rectangular panel containing three input fields. The first field is labeled 'n° fattori' and contains the number '2'. The second field is labeled 'n° punti al centro' and also contains the number '2'. The third field is labeled 'tipo:' and is a dropdown menu with 'sferico' selected and a small downward arrow on the right.

Figura 4.2: Scelta numero fattori, punti al centro e tipo di CCD nell'applicativo

Ognuna delle 3 risposte sarà analizzata con il modello quadratico Figura 4.3. Dalla lettura della matrice di dispersione si nota la non ortogonalità del modello (i termini quadratici sono correlati tra di loro, v. riquadro colorato in giallo nella Figura).

Le linee di livello del Leverage Figura 4.4 mettono in evidenza invece la ruotabilità del piano sperimentale scelto.

Procediamo come di consueto inserendo le Risposte nell'apposito riquadro. Una volta convalidato il modello con tre misure indipendenti Tabella 4.5

Modello						
$y \sim 1 + x_1 + x_2 + x_1:x_2 + x_1^2 + x_2^2$						
Matrice di dispersione						
(Intercept)	x1	x2	I(x1^2)	I(x2^2)	x1:x2	
0.50	0.00	0.00	-0.25	-0.25	0.00	
0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	
0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	
-0.25	0.00	0.00	0.22	0.09	0.00	
-0.25	0.00	0.00	0.09	0.22	0.00	
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.25	

Figura 4.3: Modello e matrice di dispersione del CCD

Tabella 4.5: Misure indipendenti per convalidare il modello

	Time	Temp	X1	X2	Y1	Y2	Y3
11	85	175	0	0	80.0	68	3410
12	85	175	0	0	79.7	70	3290
13	85	175	0	0	79.8	71	3500

possiamo utilizzare il grafico delle linee di livello Figura 4.5 per confrontare le risposte tra di loro.

Nell'applicativo si noti che è possibile scegliere il colore delle linee di livello. Questa risorsa è utile quando, come in questo caso, bisogna confrontare più grafici tra loro Figura 4.6.

Analizzando i vincoli e le linee di livello della resa Y_1 si vede che le zona in cui cercare soluzione del problema sono quelle colorate in grigio (v. Figura 4.6).

Grafico Leverage

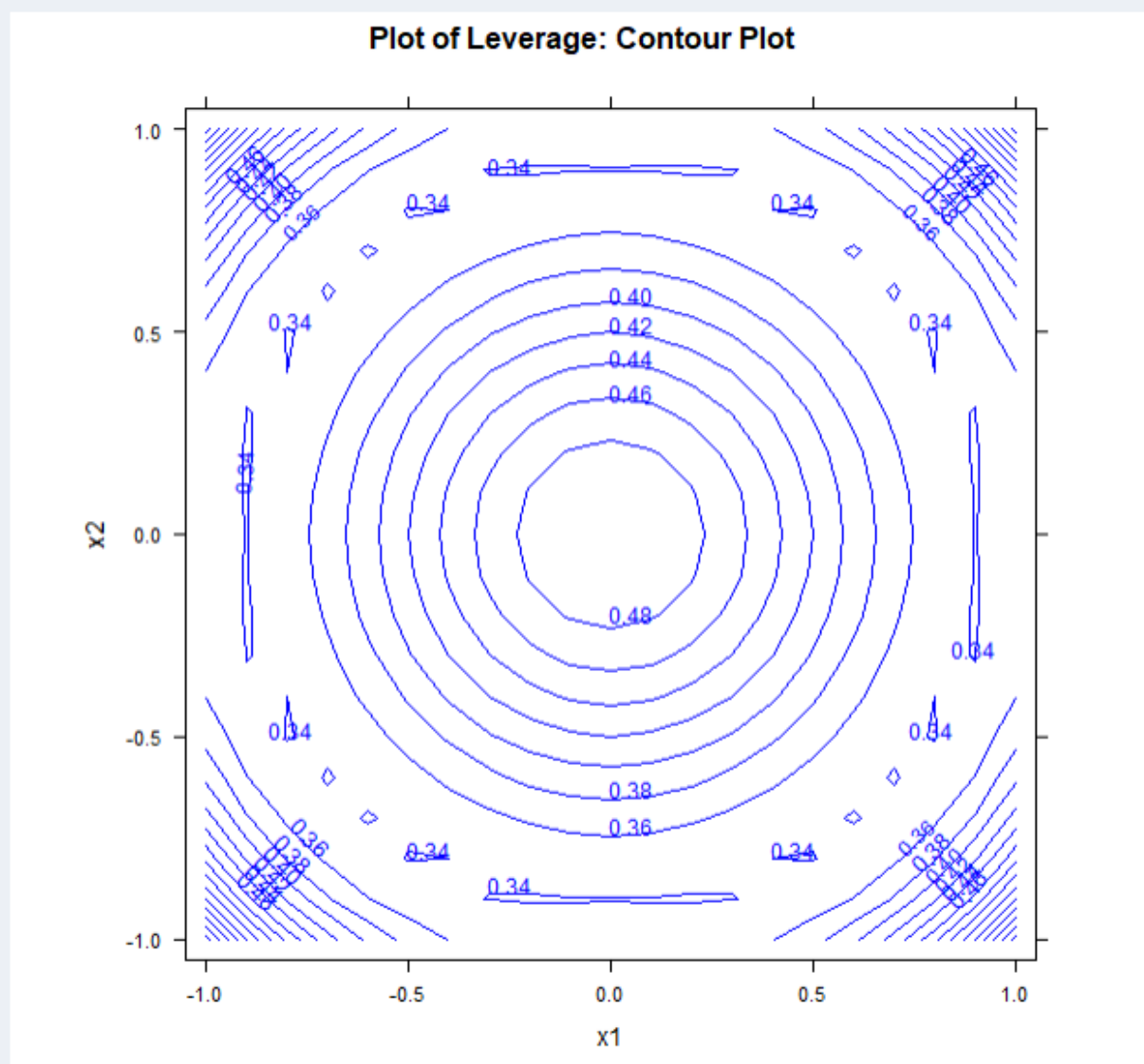


Figura 4.4: Grafico delle linee di livello del Leverage

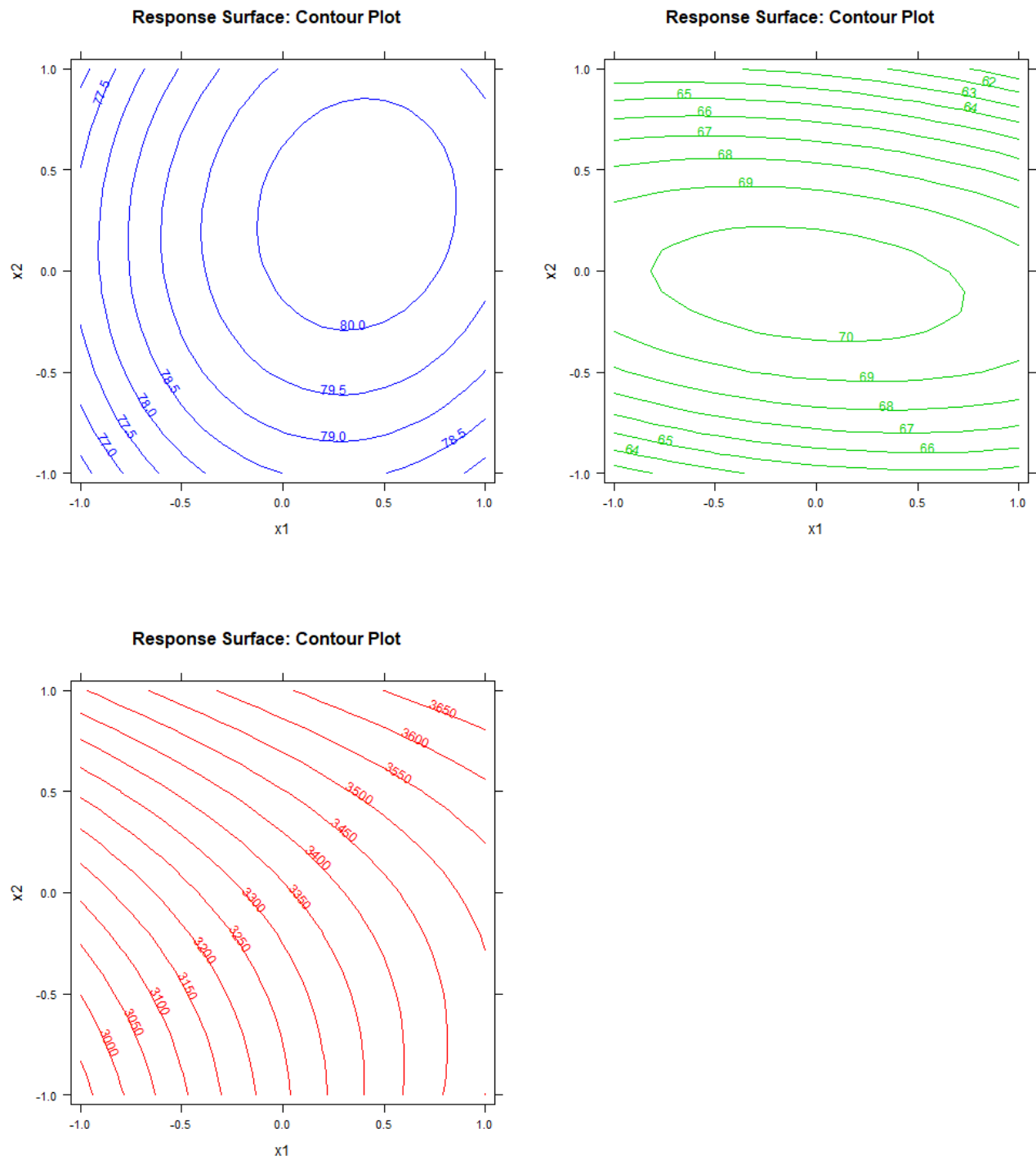


Figura 4.5: Grafico delle linee di livello delle risposte Y_1 , Y_2 e Y_3

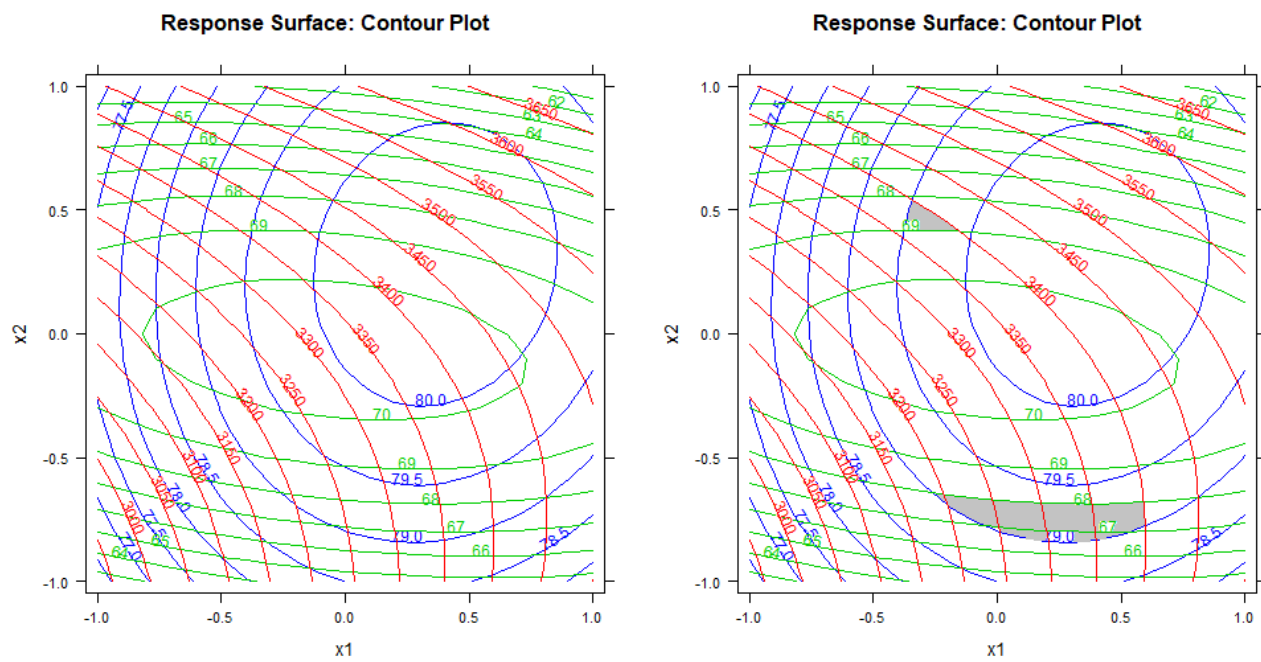


Figura 4.6: Grafici delle linee di livello delle risposte Y_1 , Y_2 e Y_3 sovrapposti e regione di ottimo

Capitolo 5

Piani D-ottimali

Nelle sezioni precedenti sono stati illustrati disegni in cui la geometria del dominio sperimentale (iperpiano, ipercubo, ipersfera) e il modello erano prefissati (modello primo ordine, lineare senza interazioni, di secondo ordine lineare con interazioni di coppie di termini, di secondo ordine con interazioni a coppie e con termini quadratici). Questi piani sperimentali e i corrispondenti modelli sono “ottimali” e garantiscono la massima efficienza nella sperimentazione, vale a dire l’ottenimento della informazione di migliore qualità con il numero minimo di esperimenti possibile. Tuttavia esistono molte situazioni in cui i disegni fino ad ora visti possono non essere la scelta “migliore”. I casi più comuni in cui è difficile impiegare proficuamente i disegni canonici visti finora sono:

- la regione sperimentale non è una figura geometrica regolare: si devono rispettare condizioni di lavoro prestabilite - vincoli;
- il modello è non canonico: ad esempio contiene un termine quadratico in una variabile ma non nelle altre, oppure contiene fattori quantitativi e almeno un fattore qualitativo a più di due livelli (es. la regolazione di uno strumento è possibile solo su tre livelli non numerici indicati con “basso”, “medio” e “alto”)
- il numero di esperimenti fattibili non è sufficiente per completare i disegni fino ad ora visti per qualsiasi ragione (es. indisponibilità di risorse, di tempo) .

In tutti questi casi, non è mai una buona decisione quella di adattare artificiosamente la sperimentazione ad un disegno sperimentale e ad un modello canonico. Piuttosto conviene pensare quali possono essere il modello e il piano sperimentale migliori per studiare il problema in osservazione. La soluzione a questi problemi che proponiamo in questo corso e nell’applicativo è fornita dai cosiddetti *disegni D-ottimali*. La costruzione dei disegni D-ottimali è condotta come segue. Fissata la regione sperimentale da studiare, scegliamo in tale regione un insieme di m punti (leggi: esperimenti) candidati ad essere usati per costruire un disegno ad-hoc per il nostro problema. In generale si considera una griglia di punti che copre l’intera regione da studiare con un dettaglio (leggi: ampiezza degli intervalli che costituiscono la griglia dei punti sperimentali) che dipende dagli obiettivi dello studio.

Si scelgono quindi un modello contenente p parametri e il numero n

$$p \leq n \leq m$$

di esperimenti che vogliamo eseguire. Fatte queste scelte la matematica ci consente di sapere che esistono

$$\frac{m!}{(m-n)!n!}$$

matrici sperimentali possibili. Per scegliere il “disegno migliore” tra queste $\frac{m!}{(m-n)!n!}$ matrici esistono vari criteri. In questa dispensa ci occuperemo del criterio cosiddetto di *D-ottimalità* e di quei disegni, definiti per questo *D-ottimali*, che soddisfano tale criterio di scelta. Tali disegni sono quelli che massimizzano il determinante della matrice di informazione.

$$\det(X^t X).$$

Maggiore è il determinante della matrice di informazione “migliore” è l’ortogonalità del modello. Si può dimostrare che la radice del determinante della matrice di informazione è inversamente proporzionale al volume dell’iperelissoide di confidenza dei parametri del modello. Massimizzare il determinante della matrice di informazione corrisponde a rendere di migliore qualità l’informazione sui parametri del modello (i.e. rendere minima la loro varianza) e ottenere quindi la predizione più precisa della variabile risposta.

I disegni canonici fino ad ora considerati sono tutti *D-ottimali*.

Per poter confrontare disegni che differiscono per il numero di esperimenti progettati n (ad esempio, un disegno non canonico in cui è possibile avere più repliche di esperimenti nel dominio sperimentale) introduciamo il seguente indicatore $0 \leq D \leq 1$

$$D = \frac{\det(X^t X)^{1/p}}{n} \quad (5.1)$$

che misura la “qualità” del disegno considerato. Si noti che in generale per piani sperimentali multivariati non è vero che all’aumentare di n abbiamo una migliore “qualità” del disegno (cf. Figura 5.3). Questo criterio vale solo per studi limitati alla misura dell’effetto di un solo fattore. L’indicatore D trova il miglior compromesso tra maggiore informazione (determinante della matrice di informazione) e lo “sforzo” sperimentale (il numero n di esperimenti).

Indicando rispettivamente con D_1 e D_2 l’indicatore (5.1) per un piano sperimentale costruito con un disegno avente numero di esperimenti differenti n_1 e n_2 , l’efficacia relativa tra i due progetti si ottiene del rapporto D_1/D_2 .

5.1 Algoritmo di Federov

Descriviamo brevemente l’algoritmo di Federov, su cui è basato l’applicativo, per determinare disegni *D-ottimali*.

Sia X_n la matrice del modello di un disegno di n esperimenti. Indichiamo con X_{n+1} la matrice del modello del disegno di $n + 1$ punti sperimentali ottenuta aggiungendo a X_n un nuovo punto x^j . La corrispondente matrice di informazione è data

$$X_{n+1}^t X_{n+1} = X_n^t X_n + (x^j * x^{jt})$$

il cui determinante soddisfa

$$\det(X_{n+1}^t X_{n+1}) = \det(X_n^t X_n)(1 + h(x^j)),$$

dove $h(x^j) = x^j(X_n^t X_n)^{-1}x^{jt}$ è il valore Leverage di x^j .

In maniera analoga, indicando con X_{n-1} la matrice del modello del disegno di $n - 1$ punti sperimentali ottenuto rimuovendo da X_n un punto x_i , la corrispondente matrice di informazione è data

$$X_{n-1}^t X_{n-1} = X_n^t X_n - (x_i * x_i^t)$$

il cui determinante soddisfa

$$\det(X_{n-1}^t X_{n-1}) = \det(X_n^t X_n)(1 - h(x_i)),$$

dove $h(x_i) = x_i(X_n^t X_n)^{-1} x_i^t$ è il valore Leverage di x_i .

Nell'algoritmo di Federov lo scambio tra un punto sperimentale x^j appartenente all'insieme dei punti candidati e un punto x_i appartenente al disegno iniziale avviene simultaneamente ottenendo un nuovo disegno la cui matrice del modello \tilde{X}_n ha la corrispondente matrice di informazione legata alla precedente da

$$\tilde{X}_n^t \tilde{X}_n = X_n^t X_n - (x_i * x_i^t) + (x^j * x^{jt})$$

il cui determinante soddisfa

$$\det(\tilde{X}_n^t \tilde{X}_n) = \det(X_n^t X_n)(1 + \Delta(x_i, x^j)),$$

dove

$$\Delta(x_i, x^j) = h(x^j) - (h(x_i)h(x^j) - h(x_i, x^j)^2) - h(x_i)$$

con $h(x_i, x^j) = x_i^t (X^t X) x^j = x^j (X^t X) x_i$.

L'algoritmo di Federov sceglie casualmente n punti nell'insieme dei punti candidati, ne calcola la matrice del modello X e quindi determina il valore $\Delta(x_i, x^j)$ per ogni coppia di (x_i, x^j) con x_i appartenente al disegno scelto casualmente e x^j appartenente all'insieme dei punti candidati (esclusi gli n punti scelti). La procedura di calcolo individua una coppia di esperimenti (x_i, x^j) per cui $\Delta(x_i, x^j)$ sia positivo e massimo e quindi scambia x_i con x^j . A partire dal nuovo insieme di n punti ripete il procedimento finché non trova una coppia di punti (x_i, x^j) con $\Delta(x_i, x^j) > 0$. Nei vari software di calcolo il procedimento si ferma quando $\Delta(x_i, x^j)$ raggiunge un valore sufficientemente piccolo.

5.2 Esempio: proprietà di un adesivo

Uno sperimentatore sta indagando sulle proprietà di un particolare adesivo termoplastico. L'adesivo è applicato su due parti di pezzi che vengono incollati tra loro e quindi trattati a temperature diverse. I due fattori di interesse sono

- X_1 la quantità di adesivo applicato
- X_2 la temperatura.

La variabile risposta Y è la forza con cui le due parti di ogni pezzo risultano incollate, misurata dalla cosiddetta "forza di strappo". Questa risposta è descritta con un modello del secondo ordine

$$Y = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_{11} X_1^2 + b_{22} X_2^2 + b_{12} X_1 X_2$$

Considerando il dominio standardizzato, le variabili X_1 e X_2 variano tra -1 e 1 . Lo sperimentatore sa che se viene applicato troppo poco adesivo e la temperatura è troppo bassa, le parti non si incollano. Si impone quindi il vincolo

$$X_1 + X_2 \geq -1.5$$

Inoltre, se la temperatura del trattamento termico è troppo alta e si applica troppo adesivo, le parti incollate si rovinano per effetto di stress da calore, oppure non si incollano bene. Si impone quindi anche un secondo vincolo

$$X_1 + X_2 \leq 1$$

Scegliamo nella regione sperimentale un insieme di punti candidati ad essere usati per un disegno. Stabiliamo ad esempio di usare una griglia di passo 0.1. Per generare la matrice dei punti candidati nell'applicativo, si seleziona il menù D-ottimale alla pagina Matrice punti candidati, e si scelgono le opzioni del caso in esame come in Figura 5.1

The screenshot shows the 'D-ottimale' web application interface. At the top, there are three tabs: 'Matrice punti candidati' (selected), 'D-ottimale', and 'D-ottimale per aggiunta'. Below the tabs, the 'Matrice punti candidati' section has two radio buttons: 'Costruisci' (selected) and 'Importa'. Under 'Costruisci matrice assegnando:', there are two radio buttons: 'Livelli variabili' and 'Passo griglia' (selected). There are two input fields: 'n° fattori' with the value '2' and 'passo griglia' with the value '0.1'. A checkbox labeled 'Vincoli' is checked. Below it, there are two text input fields for constraints. The first is labeled 'Inserire i vincoli inferiori separati da '&'' and contains the text 'x1+x2>=-1.5'. The second is labeled 'Inserire i vincoli superiori separati da '&'' and contains the text 'x1+x2<=1'.

Figura 5.1: Costruzione della matrice dei punti candidati

Si noti come sono stati indicati i vincoli. Se si vuole, è possibile scaricare la matrice dei punti candidati generata con il tasto Download. In Figura 5.2 è illustrata graficamente la forma del dominio sperimentale dei punti del caso in discussione, realizzata con Excel.

Nella pagina D-ottimale Figura 5.3 una volta fissato il modello e il numero massimo di esperimenti, cliccando sul bottone Calcola viene determinato il piano sperimentale D-ottimale per ogni numero di esperimenti tra il minimo e il massimo fissati nell'applicativo. Sono anche dati i valori del parametro D definito in (5.1) e il valore di VIF massimo. Possiamo vedere l'andamento di questi valori in funzione del numero di esperimenti in Figura 5.3

Come si può vedere in Figura 5.3 il “migliore” valore di D è dato dal piano con 7 esperimenti Figura 5.4 e Figura 5.5

5.3 Esempio: riparazione di una matrice

I disegni D-ottimali possono essere usati per “riparare” matrici i cui esperimenti sono stati eseguiti senza seguire un piano sperimentale predeterminato definendo l'insieme degli esperimenti possibili (insieme dei punti candidati) e tenendo “bloccati” gli esperimenti già eseguiti. Vediamo un esempio.

Per ottimizzare un metodo cromatografico [Leardi, 2018] è stato utilizzato un CCD a facce centrate con 4 variabili e 5 repliche al centro per un totale di 29 esperimenti. Dopo che ci si è resi conto che il livello superiore di X_3 era troppo alto (tutti i 9 esperimenti eseguiti con $X_3 = 1$ sono falliti). Non era

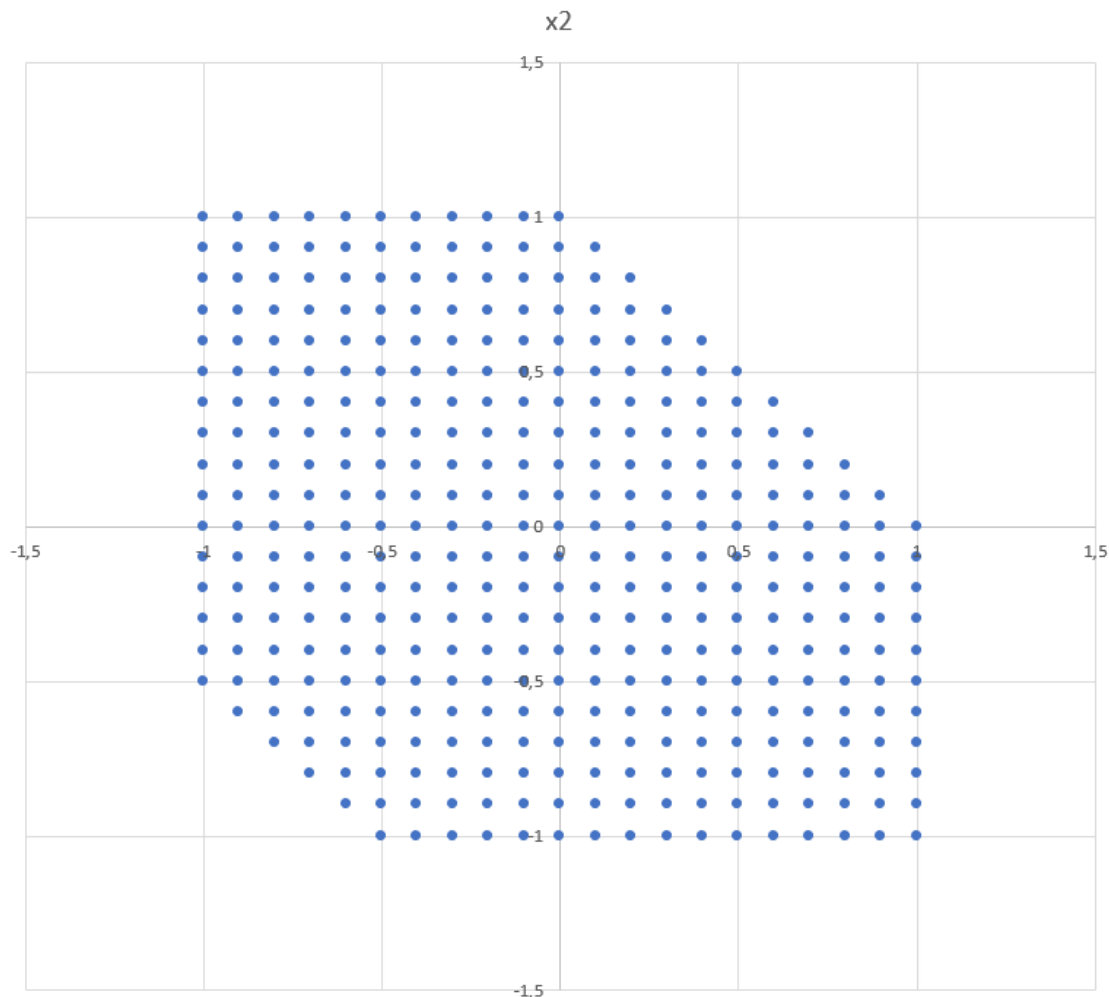


Figura 5.2: Insieme dei punti candidati

più possibile avere sufficiente informazione dai 16 esperimenti “buoni” di cui 1 replicato 5 volte (punti al centro).

Fu deciso di tenere il precedente livello inferiore di X_3 ma di utilizzare il livello centrale del primo piano di esperimenti come nuovo livello superiore e di fissare un nuovo livello centrale nel punto medio dei due nuovi livelli Tabella 5.1

Gli esperimenti possibili tra cui scegliere i punti da introdurre nel piano sperimentale da “aggiustare” sono tutti i 3^4 esperimenti possibili con 4 fattori studiati a 3 livelli $(-1, 0, 1)$, e da questi vanno tolti i 16 esperimenti già eseguiti. Per costruire l’insieme di tutte le combinazioni dei 4 fattori con l’applicativo nella pagina Matrice punti candidati del menù D-ottimale si indicano i livelli per ogni variabile come in Figura 5.6

Una volta “ripulito” il dataset creato dai 16 esperimenti già eseguiti lo si importa nella pagina Matrice punti candidati. Quindi si importano nella pagina D-ottimale per aggiunta i 16 esperimenti già eseguiti e, una volta fissati il numero minimo e massimo di esperimenti totali (20 già eseguiti: 16 più 5 repliche, quindi almeno 21), cliccando sul bottone Calcola si ottiene il piano sperimentale D-ottimale.

Tabella 5.1: I 16 esperimenti "buoni" di cui 1 replicato 5 volte

Exp.	x1	x2	x3	x4
1	-1	-1	-1	-1
2	1	-1	-1	-1
3	-1	1	-1	-1
4	1	1	-1	-1
5	-1	-1	-1	1
6	1	-1	-1	1
7	-1	1	-1	1
8	1	1	-1	1
9	-1	0	1	0
10	1	0	1	0
11	0	-1	1	0
12	0	1	1	0
13	0	0	-1	0
14	0	0	1	-1
15	0	0	1	1
16	0	0	1	0
17	0	0	1	0
18	0	0	1	0
19	0	0	1	0
20	0	0	1	0

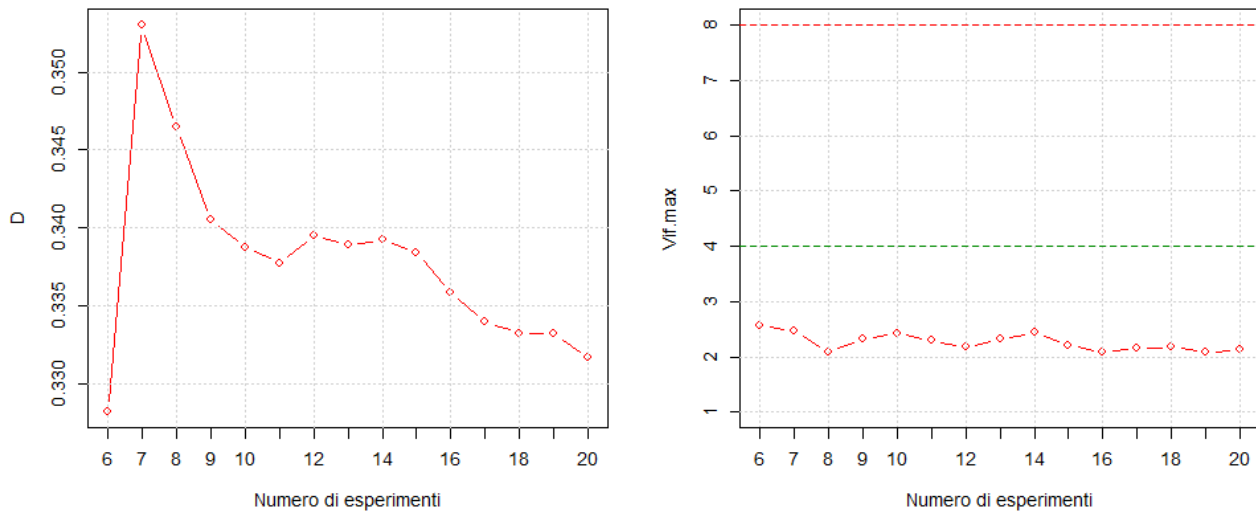


Figura 5.3: Andamento del parametro D e del VIF massimo in funzione del numero di esperimenti

L'operazione è condotta seguendo la stessa logica descritta per la pagina D-ottimale, Figura 5.7

Nell'esempio in discussione, il compromesso scelto fu quello di aggiungere 11 esperimenti ai 20 già eseguiti. La soluzione detta fu adottata considerando il basso costo di ogni esperimento. Come spesso accade però nelle analisi di esperimenti condotte *a posteriori*, se si riconsidera il problema più attentamente, si può osservare che aggiungendo un solo esperimento si ottiene una soluzione più che accettabile.

Nota: l'algoritmo di Federov è conosciuto da oltre 40 anni ed è uno degli algoritmi più studiati per calcoli di disegni D-ottimali [Federov, 1972]. Negli anni, molti studiosi hanno sviluppato varianti di questo algoritmo presentate come più veloci ed efficienti, per cui usando software commerciali (es. Minitab, Design Expert, JMP) può capitare di dovere scegliere tra più opzioni di metodi per il calcolo di piani sperimentali ottimali. In questi software, l'algoritmo di Federov originale è chiamato "algoritmo di scambio", e le versioni modificate fanno ricorso a sistemi meno laboriosi dal punto di vista del calcolo per la scelta dei punti su cui eseguire lo scambio descritto in questa sezione.

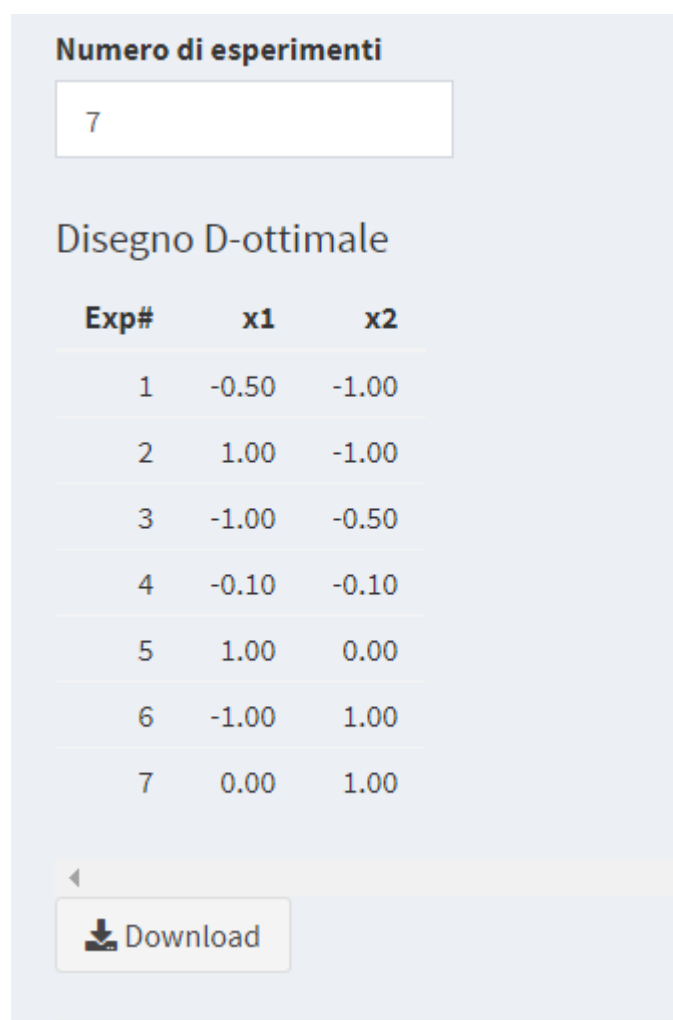


Figura 5.4: Disegno D-ottimale

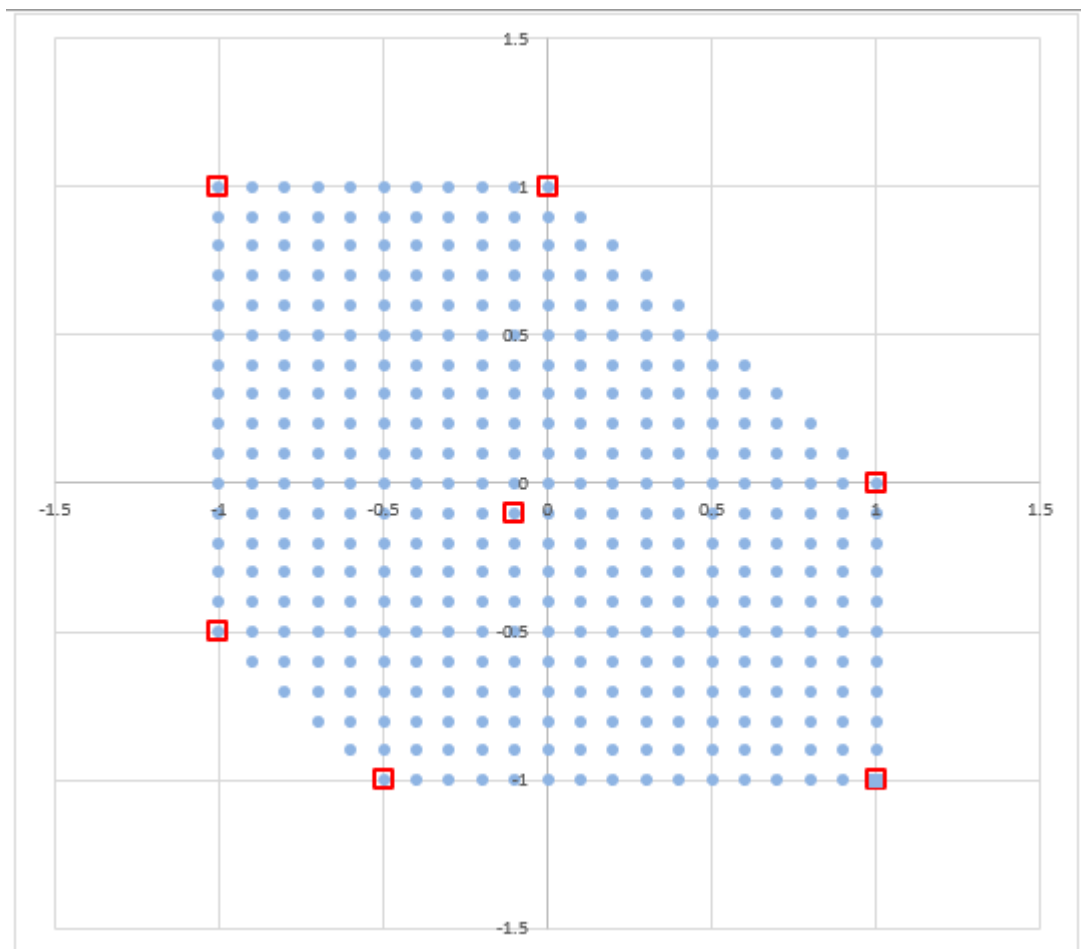


Figura 5.5: Disegno D-ottimale

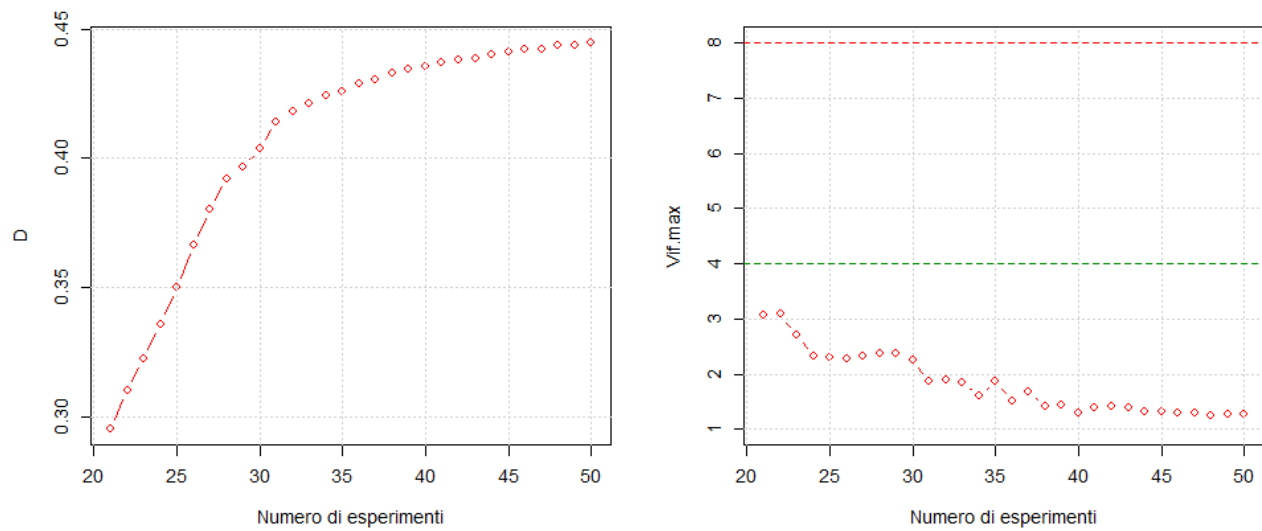
Matrice punti candidati:
☒ Costruisci ☐ Importa

Costruisci matrice assegnando:
☒ Livelli variabili ☐ Passo griglia

n° fattori

Livello delle variabili (separati da spazio)

Figura 5.6: Costruzione dei punti candidati indicando i livelli

Figura 5.7: Andamento del parametro D e VIF max in funzione del Numero di esperimenti

Capitolo 6

Piani per miscele

In un esperimento con miscele i k fattori X_1, \dots, X_k sono le differenti proporzioni dei costituenti della miscela, e queste devono soddisfare il seguente vincolo

$$X_1 + \dots + X_k = 1. \quad (6.1)$$

Il fatto che la somma delle proporzioni dei differenti fattori debba essere uguale a 1 complica il disegno sperimentale e l'analisi dei risultati. Il dominio sperimentale può avere forma geometrica regolare (triangolare \mathbb{R}^2 , tetraedrica in \mathbb{R}^3 , ipertetraedrica in \mathbb{R}^k), oppure poligonale o iperpoliedrica irregolare se le proporzioni stesse sono condizionate da vincoli particolari. Nel caso di 3 fattori si può rappresentare bidimensionalmente il dominio sperimentale mediante un diagramma ternario (vedi Figura 6.1)

in cui è rappresentato il punto di coordinate $p = (0.2, 0.4, 0.4)$. Si noti che in Figura 6.1 le coordinate sono date in percentuale e non in proporzione, ossia $p = (20, 40, 40)$.

In questo dominio dovremo ricavare, mediante opportuno disegno sperimentale, l'ottimo della risposta e conoscere come varia la risposta nel dominio sperimentale. Oltre a questo vincolo primario possono esserci ulteriori vincoli e ciò complica ancora di più la situazione.

Consideriamo ora i modelli per disegni di miscele. Non tutti i modelli utilizzati fino ad ora potranno essere definiti in quanto per alcuni di essi la relativa matrice d'informazione non è invertibile per l'esistenza del vincolo (6.1) che rende non indipendenti tra loro i fattori del disegno. Ad esempio l'usuale modello del primo ordine

$$Y = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \epsilon$$

ha matrice d'informazione singolare essendo per il vincolo (6.1) la colonna *Int.* somma delle colonne X_1, \dots, X_k . Si può pensare di eliminare uno dei fattori ponendo che ad es. $X_j = 1 - \sum_{i \neq j} X_i$ ma il migliore approccio è stato finora quello suggerito da Sheffé. La soluzione proposta da Sheffé fu di moltiplicare β_0 per $1 = \sum_i X_i$ per ottenere

$$Y = \sum_{i=1}^k (\beta_0 + \beta_i) X_i + \epsilon.$$

Analogamente l'usuale modello quadratico

$$Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum_{i=1}^k \sum_{j>i}^k \beta_{ij} X_i X_j + \sum_{i=1}^k \beta_{ii} X_i^2 + \epsilon$$

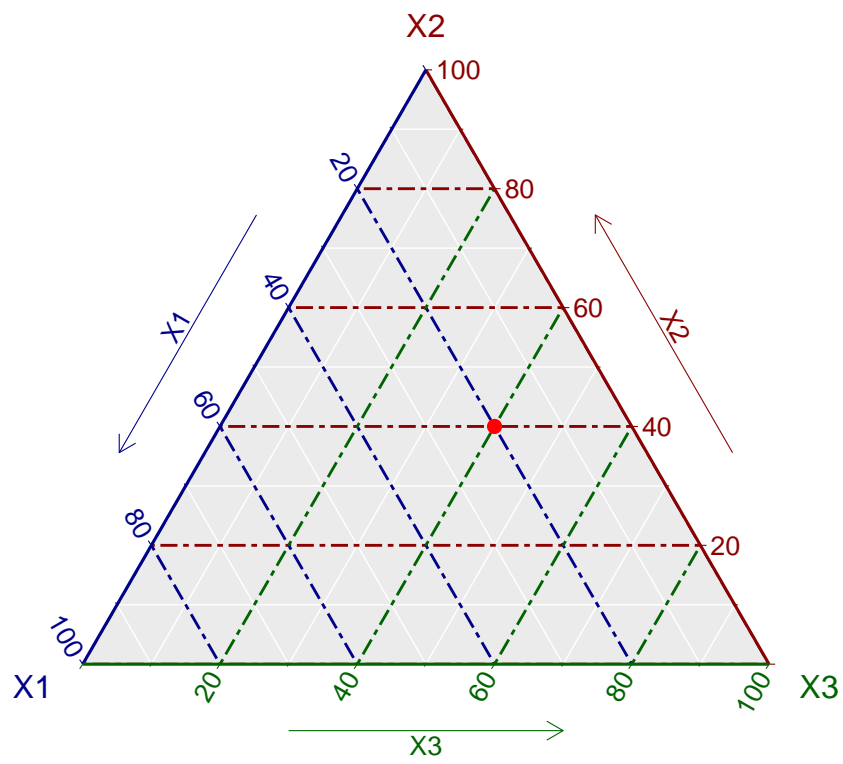


Figura 6.1: Diagramma ternario ($p = (20, 40, 40)$)

ha matrice d'informazione singolare essendo per il vincolo (6.1)

$$X_i^2 = X_i X_i = X_i (1 - \sum_{j \neq i} X_j) = X_i - \sum_{j \neq i} X_i X_j.$$

In questo caso si può eliminare $X_i^2 = X_i - \sum_{j \neq i} X_i X_j$ ottenendo

$$Y = \sum_{i=1}^k (\beta_i + \beta_{ii}) X_i + \sum_{i=1}^k \sum_{j>i} (\beta_{ij} - \beta_{ii} - \beta_{jj}) X_i X_j + \epsilon.$$

Ragionamenti analoghi possono essere fatti per i modelli di ordine superiore. Riassumendo, riordinando i parametri, abbiamo i quattro tipi di modelli seguenti

- **Lineare**

$$Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \epsilon$$

- **Quadratico**

$$Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum_{i=1}^k \sum_{j>i} \beta_{ij} X_i X_j + \epsilon$$

- **Cubico speciale**

$$Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum_{i=1}^k \sum_{j>i} \beta_{ij} X_i X_j + \sum_{i=1}^k \sum_{j>i} \sum_{k>j} \beta_{ijk} X_i X_j X_k + \epsilon$$

- **Cubico completo**

$$Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum_{i=1}^k \sum_{j>i} \beta_{ij} X_i X_j + \sum_{i=1}^k \sum_{j>i} \delta_{ij} X_i X_j (X_i - X_j) + \sum_{i=1}^k \sum_{j>i} \sum_{k>j} \beta_{ijk} X_i X_j X_k + \epsilon.$$

Come accennato all'inizio di questa sezione i fattori dei disegni di miscele non sono variabili indipendenti tra loro come invece accadeva nei disegni canonici finora studiati. I fattori dei disegni di miscele sono legati dal vincolo (6.1), e pertanto bisogna fare molta attenzione al significato dei coefficienti del modello. I termini lineari β_i , infatti, non rappresentano l'effetto dei fattori X_i sulla risposta, se fissiamo gli altri fattori pari a 0 come si poteva fare nei disegni canonici visti finora. Nei disegni di miscele, non c'è intercetta, perché la miscela “nulla” non ha senso fisico. Inoltre è impossibile stimare l'effetto di un solo fattore indipendentemente dagli altri per l'esistenza del vincolo (6.1): se osserviamo un solo fattore X_i , le altre $k-1$ variabili non possono essere contemporaneamente tutte nulle; questa situazione sperimentalmente sarebbe quella data dalla miscela pura $X_i = 1$, Figura 6.2.

Anche nel caso in cui $\beta_i = 0$, ciò non significa che l'effetto del fattore i -esimo sulla risposta variando X_i da 0 a 1, sia nullo, nemmeno mantenendo ad esempio costante il rapporto tra le altre variabili $\frac{X_1}{X_2} = 1$. Il vincolo per cui la somma delle proporzioni dei fattori è uguale a 1, impone che non possiamo mantenere nulle le tre variabili e quindi dobbiamo “scegliere una direzione nel dominio sperimentale lungo cui fare variare il fattore” in esame e modificare simultaneamente le proporzioni dei rimanenti $k-1$ in modo tale che sia rispettato il vincolo di costruzione della miscela. Ad esempio in Figura 6.3 sono indicate le risposte per le miscele pure $X_i = 1$ e per la miscela $X_2 = X_3 = 0.5$ dato il modello $Y = 5X_2 + 4X_3$

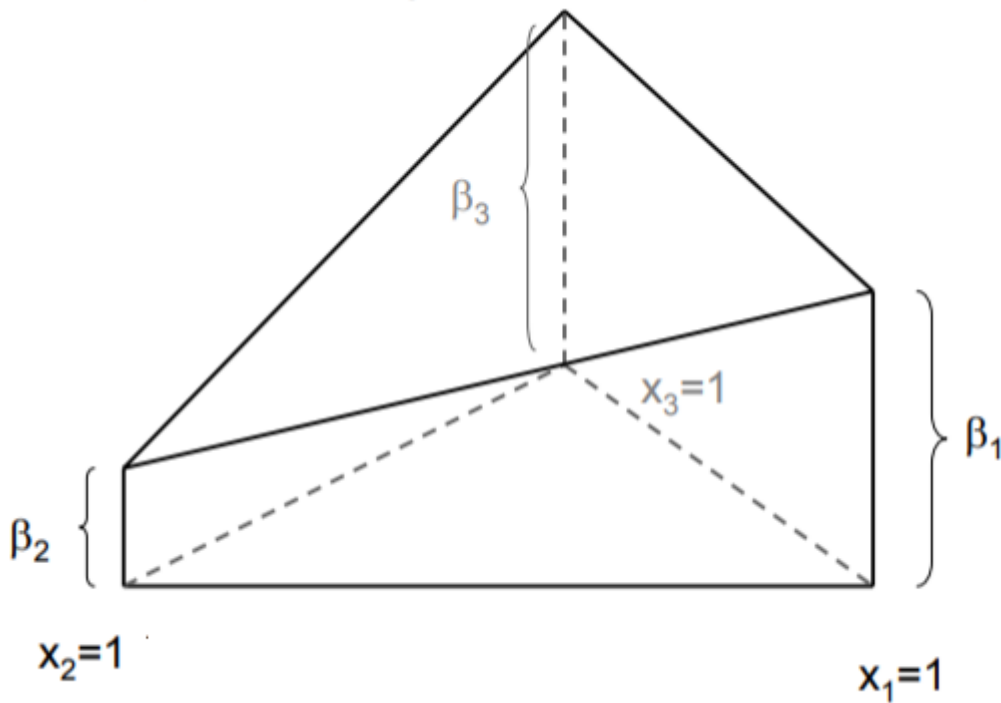


Figura 6.2: Interpretazione dei termini lineari

Come si può osservare, l'effetto dovuto alla variazione di X_1 da 0 a 1 muovendosi lungo la linea tratteggiata (linea lungo la quale $\frac{X_1}{X_2} = 1$) è -4.5 pur essendo $\beta_1 = 0$.

I termini misti β_{ij} non vanno interpretati come termini di interazione ma, a differenza delle variabili indipendenti, come termini di miscelazione non lineare: ciò equivale a dire che se $\beta_{ij} > 0$ la miscela tra X_i e X_j ha effetto positivo sulla risposta Y . Per un'interpretazione grafica si veda Figura 6.4

Il coefficiente β_{123} rappresenta invece la miscela ternaria dei 3 componenti all'interno del semplice (1/27 del suo valore corrisponde all'altezza/profondità della superficie di risposta nel centro del semplice).

Nell'applicativo nel menù Miscele/Simplex Design per ognuno dei modelli lineare, quadratico e cubico è proposto un disegno Figura 6.5

E' possibile anche aggiungere ulteriori punti (punti assiali) all'interno del semplice dove la precisione di un modello può essere verificata.

6.1 Esempio: ACE

Disponendo in casa di una elettrodomestico per preparare centrifugati di frutta e verdura si è studiata la composizione “più buona” delle bevande ACE. Al netto dell'acqua, che in generale è circa il 70% della bevanda, si è voluta studiare la “migliore” miscela ottenuta con

- x_1 arancia

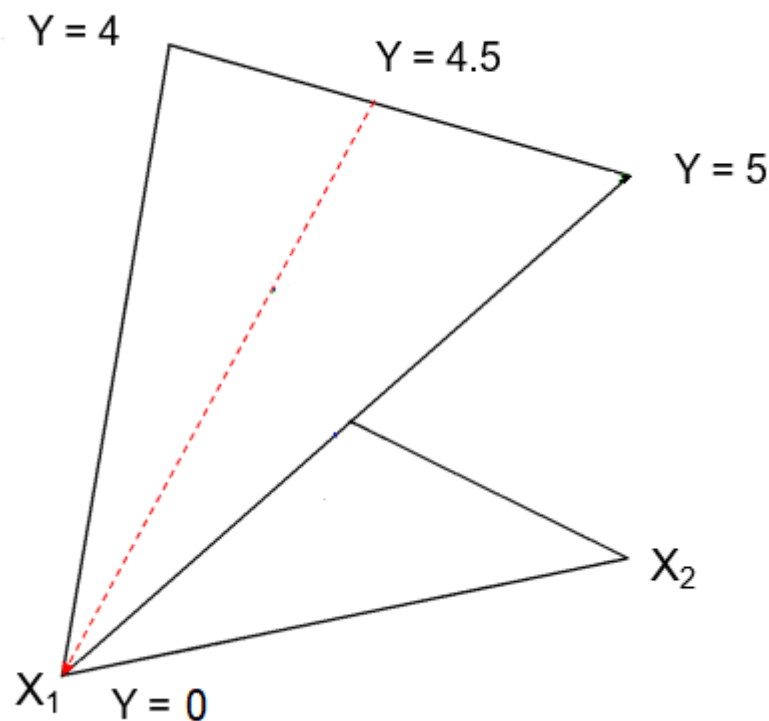


Figura 6.3: "Effetto" per un termine il cui coefficiente è nullo

- x_2 carota
- x_3 limone

Nota bene: la percentuale 100% delle 3 sostanze rappresenta il 70% della bevanda.

Si è scelto di utilizzare il modello cubico. La bevanda ottenuta è stata quindi valutata da 4 assaggiatori (ogni volta in ordine casuale e mascherandone il colore), e questi hanno espresso un voto sulla "bontà". I voti sono stati quindi scalati da 0 a 100 (i voti erano espressi in decimi) per evitare l'evenienza di avere differenti intervalli di variazione del voto. I risultati ottenuti sono riportati in Tabella 6.1

Riportando i voti dati da ogni assaggiatore nell'applicativo si ottengono le seguenti superfici di risposta Figura 6.6

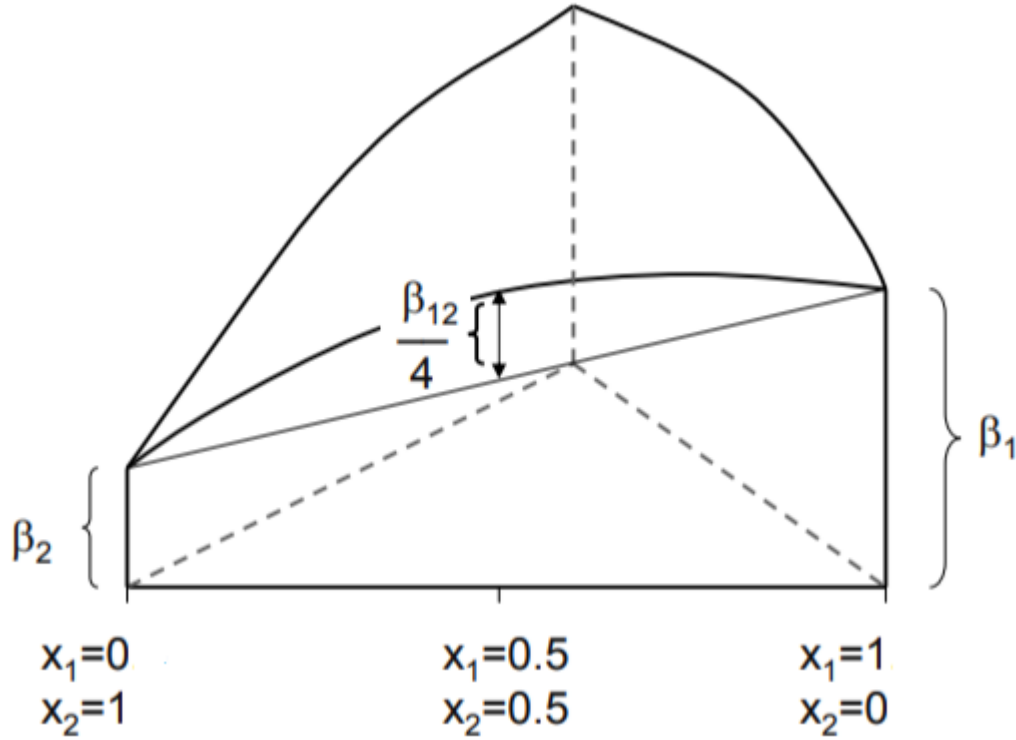


Figura 6.4: Interpretazione dei termini quadratici

6.2 Piani per miscele D-ottimali

Frequentemente oltre al vincolo (6.1), nello studio di miscele vengono imposti altri vincoli. Ciò implica che si determinano domini sperimentali poligonali irregolari che, in generale, non permettono l'uso di nessuno dei quattro modelli canonici elencati più sopra. In questi casi si può procedere solo costruendo disegni D-ottimali che visto per disegni in cui le variabili sono indipendenti.

Consideriamo, per capire come si procede, il seguente esempio

6.2.1 Esempio: Polveron

Si cerca di valutare l'apprezzamento dei consumatori di un Polveron, dolce tipico delle Filippine, composto da una miscela di x_1 zucchero, x_2 arachidi e x_3 burro.

Questi ingredienti devono soddisfare i seguenti vincoli

$$\begin{aligned} 0.00 &\leq x_1 \leq 0.80 \\ 0.10 &\leq x_2 \leq 0.95 \\ 0.05 &\leq x_3 \leq 0.50 \end{aligned}$$

Tabella 6.1: Disegno sperimentale e risultati per la bevanda ACE

x1	x2	x3	R	P	M	D
1.0000	0.0000	0.0000	75	83.3	50	87.5
0.0000	1.0000	0.0000	50	66.7	25	100.0
0.0000	0.0000	1.0000	0	50.0	0	12.5
0.5000	0.5000	0.0000	100	100.0	75	62.5
0.5000	0.0000	0.5000	25	33.3	50	0.0
0.0000	0.5000	0.5000	50	100.0	25	25.0
0.3333	0.3333	0.3333	25	0.0	100	75.0

Tabella 6.2: Disegno D-ottimale e risultati per il Polveron

x1	x2	x3	y
0.80	0.15	0.05	5.51
0.41	0.54	0.05	5.91
0.01	0.94	0.05	3.74
0.31	0.41	0.28	6.33
0.61	0.10	0.29	6.02
0.00	0.70	0.30	3.95
0.40	0.10	0.50	5.58
0.20	0.30	0.50	5.43
0.00	0.50	0.50	3.71

Cominciamo con il costruire il dominio sperimentale e l'insieme dei punti candidati mediante l'applicativo. Nel menù Miscele/D-ottimale alla pagina Matrice punti candidati si definisca il passo della griglia scelto e si indichino i vincoli come in Figura 6.7

Si calcola la matrice dei punti candidati e ne viene data una rappresentazione grafica Figura 6.8

La matrice dei punti candidati è esportabile cliccando sul bottone *Download*.

Passando quindi alla pagina D-ottimale si indicano i termini del modello che si vuole studiare e il numero minimo e massimo di esperimenti Figura 6.9. Quindi cliccando sul bottone *calcola* si ottiene il valore del parametro D al variare del numero di esperimenti e una sua rappresentazione grafica Figura 6.10

Si noti che in questo caso non compare il grafico dei VIF: la cosa non deve sorprendere perché nei disegni di miscele i fattori non sono indipendenti tra loro per costruzione e dunque il calcolo dei VIF è privo di significato.

Si sceglie il disegno con 9 esperimenti perché, come si può vedere in Figura 6.10, in corrispondenza di 9 prove si ha il primo massimo locale del parametro D . Il disegno può essere esportato mediante pulsante *Download* Figura 6.11

Una volta determinato il disegno D-ottimale, questo può essere importato nel menù Piano Personalizzato. Scegliendo i termini del modello in studio e indicando correttamente i vincoli ne otteniamo la matrice di dispersione e il grafico delle linee di livello del leverage Figura 6.12.

Dopo avere eseguito i 9 esperimenti in ordine casuale Tabella 6.2

si possono inserire i risultati ottenuti nell'applicativo. Si ottengono così le stime puntuali e per intervallo dei parametri del modello e il grafico delle linee di livello della superficie di risposta Figura 6.13.

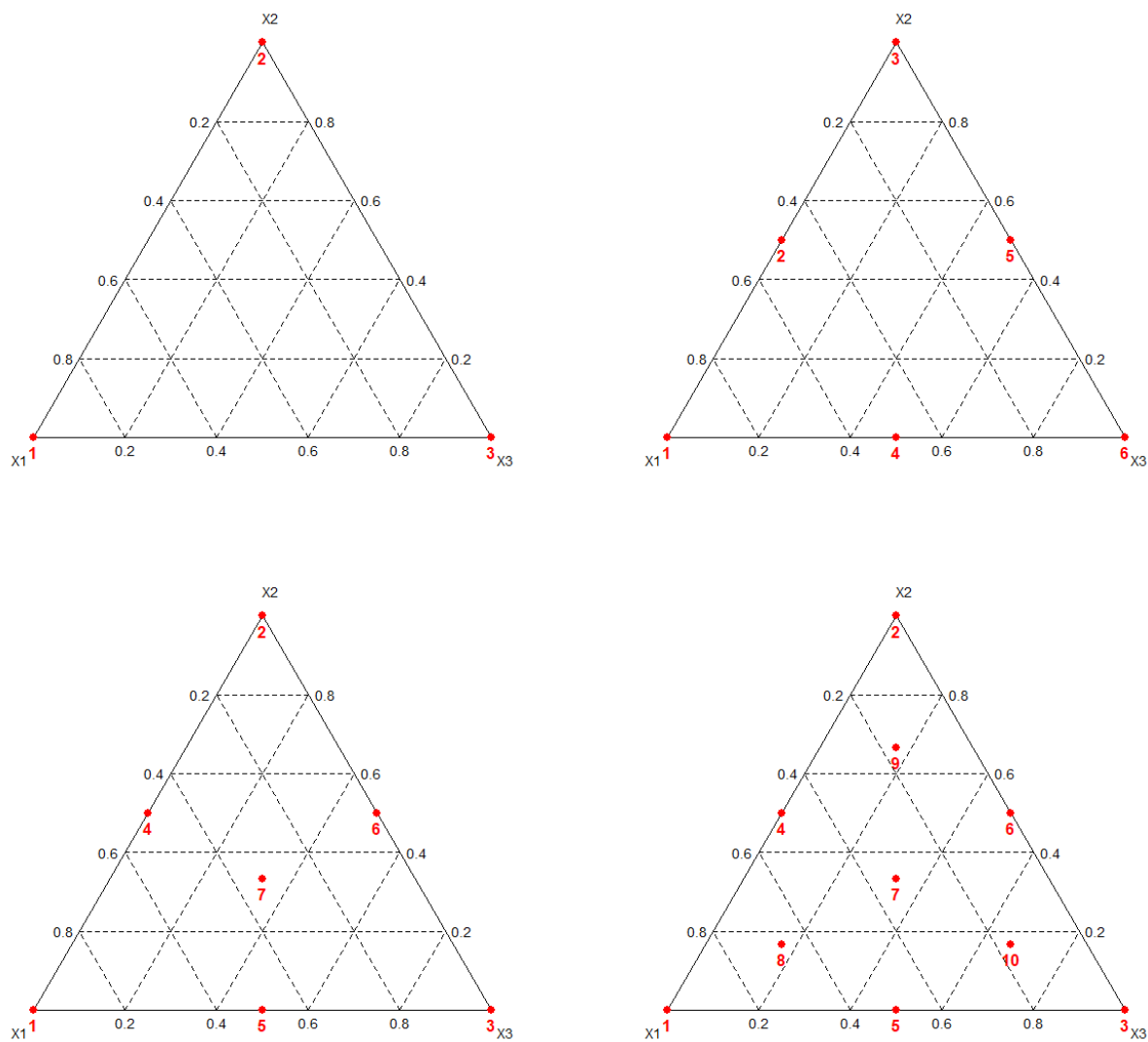


Figura 6.5: Simplex Design per modello lineare, quadratico e cubico senza e con punti assiali

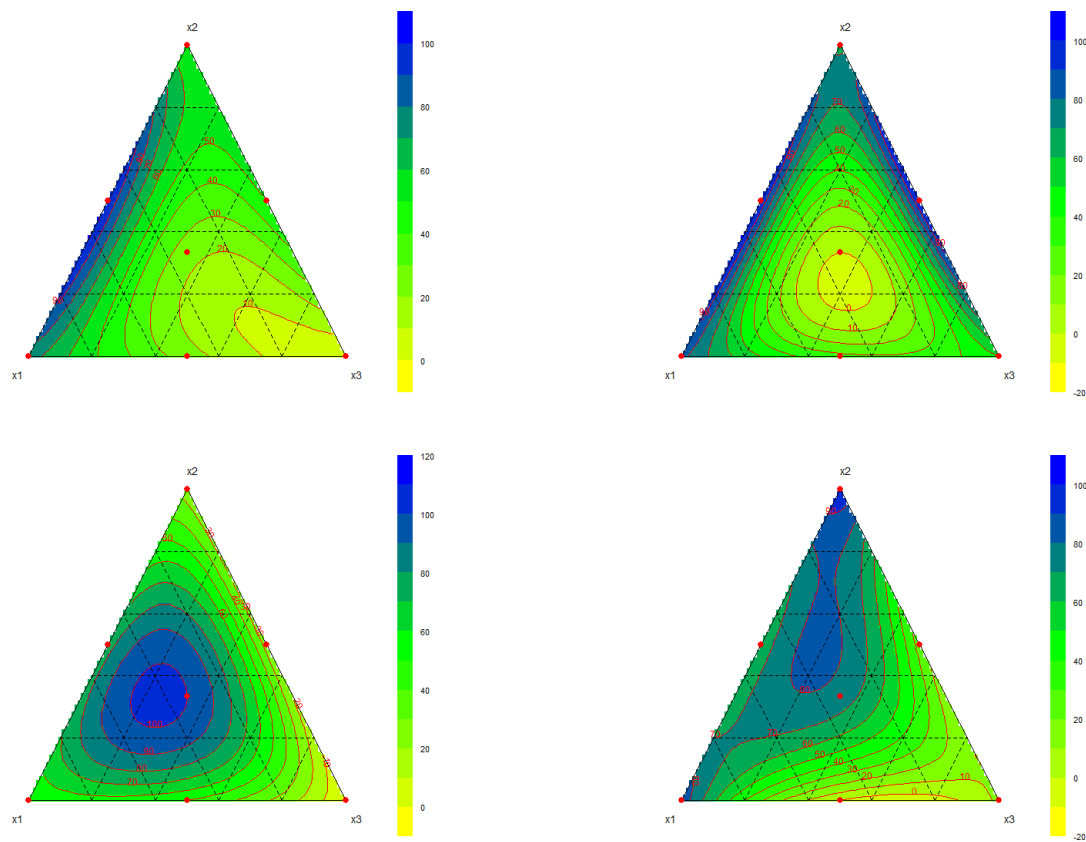


Figura 6.6: Superfici di risposta del voto espresso dai 4 assaggiatori

D-ottimale

Matrice punti candidati
D-ottimale
D-ottimale per aggiunta

Matrice punti candidati:
☒ Costruisci ☐ Importa

Costruisci matrice assegnando:
☒ Vincoli

Inserire i vincoli inferiori separati da '&'

Inserire i vincoli superiori separati da '&'

passo griglia

Figura 6.7: Costruzione dell'insieme dei punti candidati

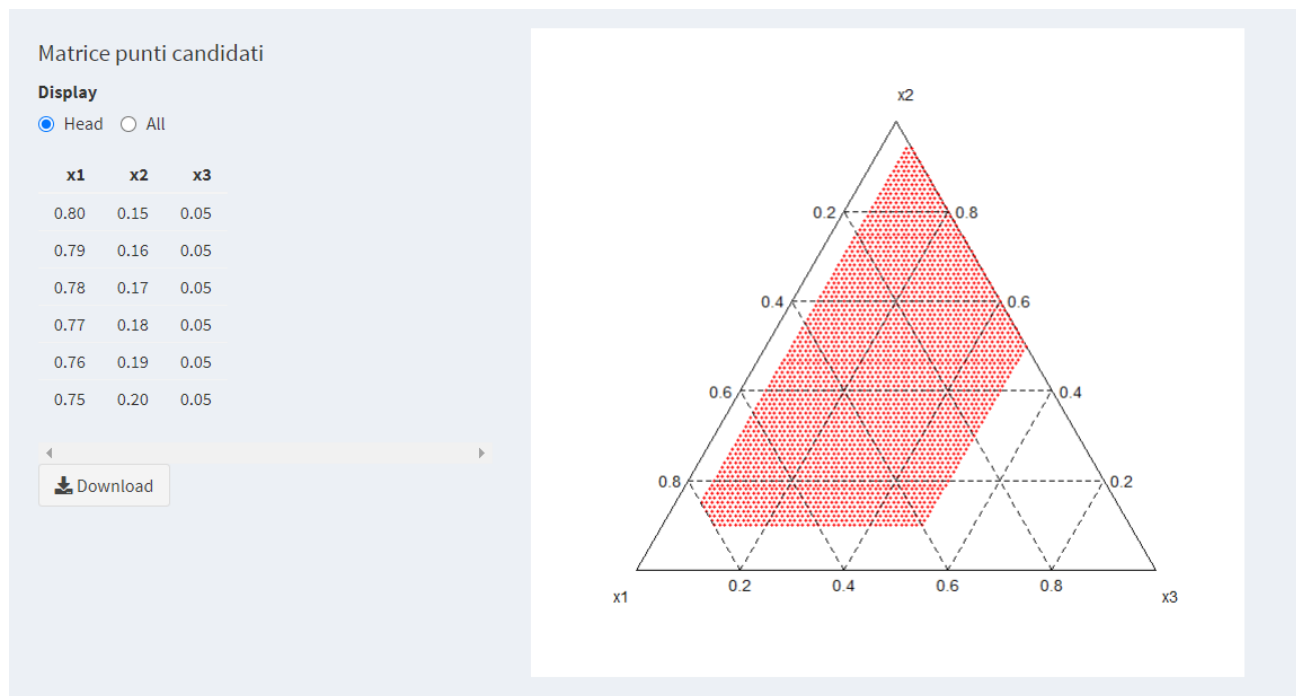


Figura 6.8: Matrice dei punti candidati e rappresentazione grafica

D-ottimale

Matrice punti candidati D-ottimale D-ottimale per aggiunta

Modello con:
☒ Termini quadratici ☒ Termine cubico

Termini modello (x)
 x1 x2 x3 x1:x2 x1:x3 x2:x3 x1:x2:x3

Modello
 $y \sim x_1 + x_2 + x_3 + x_1:x_2 + x_1:x_3 + x_2:x_3 + x_1:x_2:x_3$

Numero minimo di esperimenti

Numero massimo di esperimenti

Calcola

Figura 6.9: Definizione del modello e del numero di esperimenti

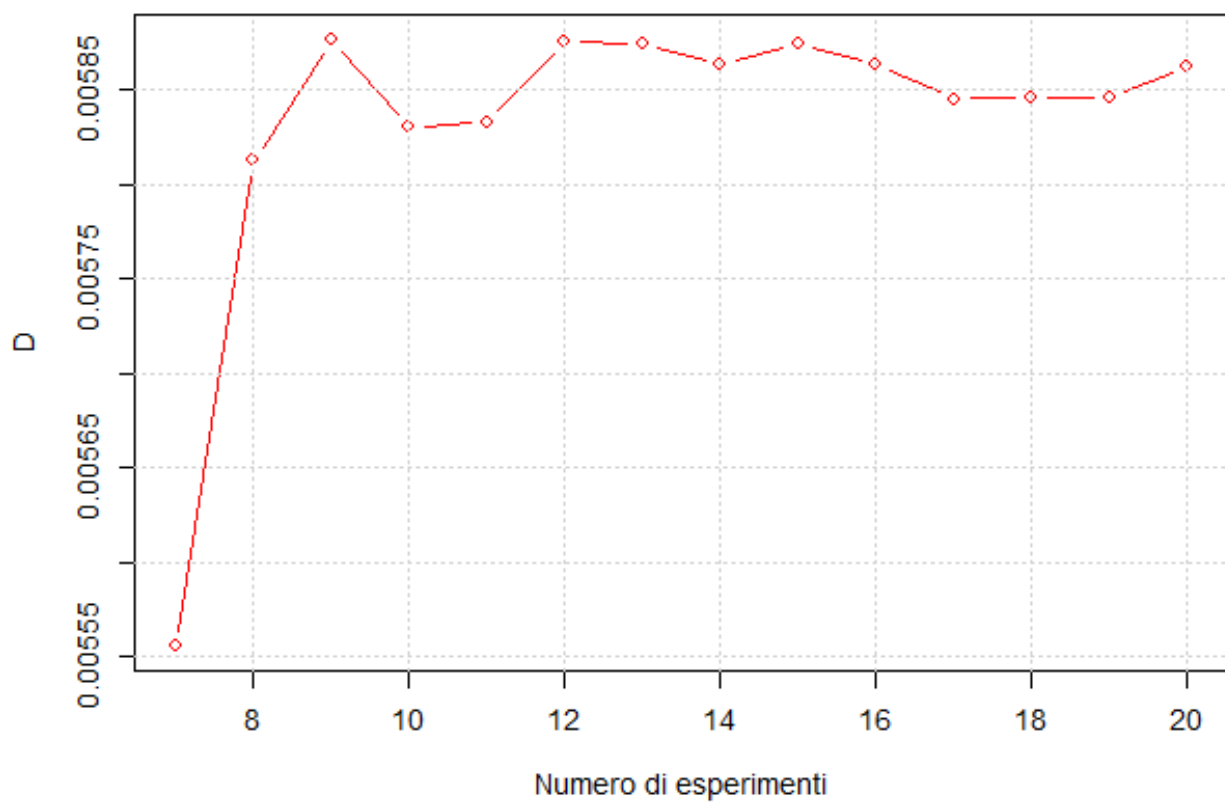


Figura 6.10: Andamento del parametro D in funzione del numero di esperimenti

Numero di esperimenti

9

Disegno D-ottimale

Exp#	x1	x2	x3
1	0.80	0.15	0.05
2	0.41	0.54	0.05
3	0.01	0.94	0.05
4	0.31	0.41	0.28
5	0.61	0.10	0.29
6	0.00	0.70	0.30
7	0.40	0.10	0.50
8	0.20	0.30	0.50
9	0.00	0.50	0.50

◀


 Download

Figura 6.11: Disegno D-ottimale con 9 esperimenti

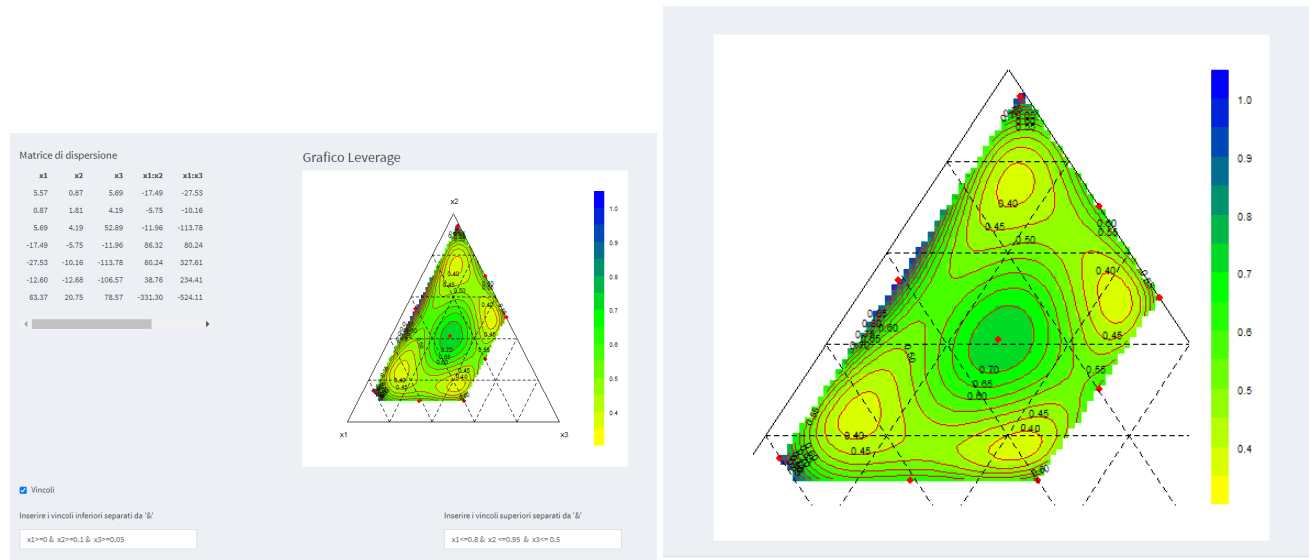


Figura 6.12: Linee di livello del leverage

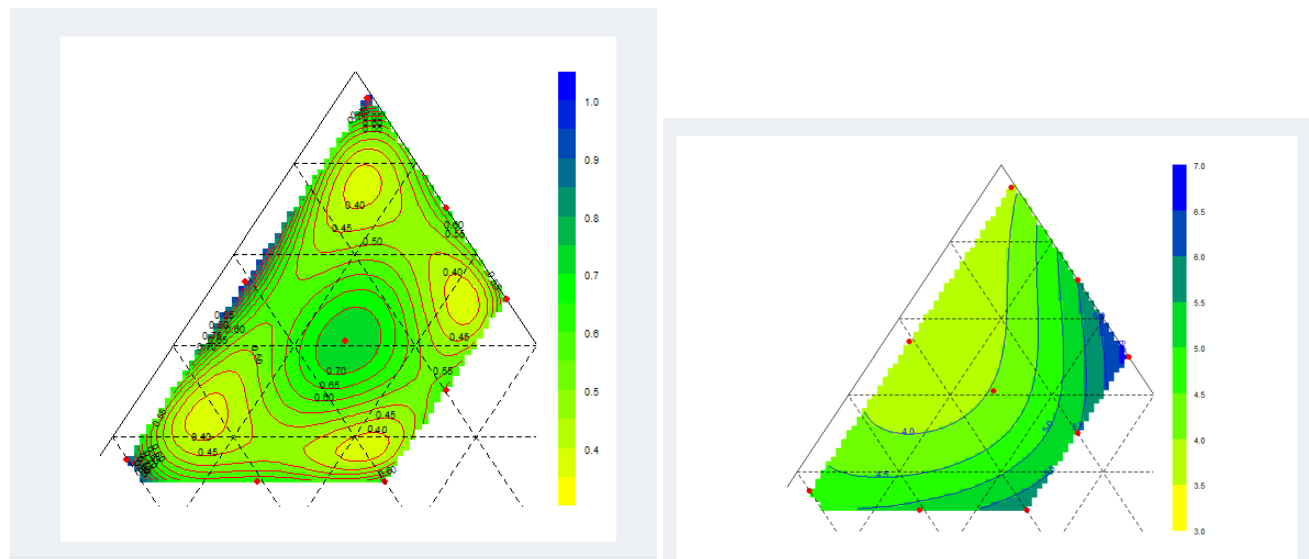


Figura 6.13: Linee di livello della superficie di risposta

Bibliografia

- Bergquist et al. A bayesian analysis of unreplicated two-level factorials using effects sparsity, hierarchy, and heredity. *Quality Engineering*, 23(2):152–166, 2011.
- D.C. Montgomery. *Design and Analysis of Experiments*. Wiley, 2013.
- Everitt B.S., Skrondal A. *The Cambridge Dictionary of Statistics*. Cambridge University press, New York, fourth edition, 2010.
- V.V. Federov. *Theory of Optimal Experiments*. Academic Press, New York, 1972.
- Le Garzantine. *Matematica*. Garzanti libri s.r.l., Milano, sixth edition, 2014. edizione in 2 volumi.
- R. Leardi. D-optimal designs. In *Encyclopedia of Analytical Chemistry: Applications, Theory and Instrumentation*. Wiley Online Library, 2018.
- Li et al. Regularities in data from factorial experiments. *Complexity*, 11(5):33–45, 2006.
- Wonnacott T.H., Wonnacott R.J. *Introduzione alla statistica*. FrancoAngeli s.r.l., Milano, 18a edizione, 2002.