



UNIVERSIDAD
DE BURGOS

Tesis Doctoral

ESPACIO DE DISEÑO CON
MÉTODOS DE INVERSIÓN DE
MODELOS DE REGRESIÓN SOBRE
VARIABLES LATENTES

Santiago Ruiz Miguel

Burgos 2020



UNIVERSIDAD
DE BURGOS

PROGRAMA DE DOCTORADO:
CIENCIAS JURÍDICAS, ECONÓMICAS Y SOCIALES

Tesis Doctoral

ESPACIO DE DISEÑO CON
MÉTODOS DE INVERSIÓN DE
MODELOS DE REGRESIÓN SOBRE
VARIABLES LATENTES

*Tesis Doctoral codirigida por Dr. Luis Antonio Sarabia Peinador y Dra. María Sagrario
Sánchez Pastor*

Santiago Ruiz Miguel

Burgos 2020

D. Luis Antonio Sarabia Peinador y Dña. María Sagrario Sánchez Pastor, Catedráticos del Área de Estadística e Investigación Operativa de la Universidad de Burgos, en su calidad de directores de la Tesis Doctoral

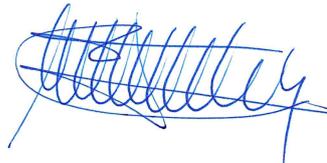
HACEN CONSTAR

Que la memoria titulada “Espacio de diseño con métodos de inversión de modelos de regresión sobre variables latentes” que presenta D. Santiago Ruiz Miguel, ha sido realizada bajo nuestra dirección y expresamos nuestra conformidad para su presentación para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Burgos.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmamos el presente documento en Burgos, a 17 de noviembre de 2020.



Fdo. Dr. Luis Antonio Sarabia Peinador



Fdo. Dra. María Sagrario Sánchez Pastor

Agradecimientos

Gracias infinitas a mis directores Luis y Sagrario, cuyo empuje ha sido fundamental para dar a luz esta tesis doctoral. También a mis compañeros en la Facultad, Olga, Cruz y Jesús, por su continuo aliento.

Se agradece la financiación recibida de dos Ministerios del Gobierno de España y la Junta de Castilla y León en sucesivos proyectos de investigación, financiados parcialmente por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

- Proyecto Ministerio de Economía y Competitividad: CTQ2014-53157-R
- Proyecto Ministerio de Economía, Industria y Competitividad: CTQ2017-88894-R
- Proyecto Junta Castilla y León: BU012P17
- Proyecto Junta Castilla y León: BU052P20

A Paula y Elena ¡qué suerte tenerlas!

A mis queridas Cristinas, a la madre (mi profesora de bachillerato)

por traerme al mundo matemático

y a la hija

por intentar sacarme de él

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Resumen	1
Publicaciones y Comunicaciones a Congresos	3
Acrónimos Utilizados	5
Notación Matricial	6
Capítulo 1. Contexto y Métodos	7
1.1. Sobre Control de Procesos, PAT y QbD	7
1.1.1. Herramientas PAT.....	9
1.1.2. Armonización de requisitos técnicos para registro de productos.....	10
1.1.3. Directrices europeas en fabricación de medicamentos	10
1.2. Modelos Multivariantes de Regresión	12
1.2.1. Regresión Lineal Múltiple (MLR)	13
1.2.2. Regresión por Componentes Principales (PCR)	14
1.2.2.1. Análisis de componentes principales (PCA).....	14
1.2.2.2. Determinación del número de componentes	16
1.2.2.3. Regresión usando las Componente Principales (PCR)	16
1.2.3. Regresión por Mínimos Cuadrados Parciales (PLS)	17
1.2.3.1. Construcción del modelo.....	18
1.2.3.2. Número de Variables Latentes	19
1.2.3.3. Validación Cruzada	20
1.2.4. Subespacios	21
1.3. PLS en Modelado de Clases (PLS-CM)	25
1.3.1. Curva operativa de diagnóstico (ROC).....	25
1.4. Frente Pareto Óptimo	27
1.4.1. Gráfica en Coordenadas Paralelas.....	30
1.5. Software	30
Capítulo 2. Una propuesta computacional en la inversión del modelo de Mínimos Cuadrados Parciales en el marco de iniciativas de la Tecnología Analítica de Procesos y de Calidad Diseñada	31
2.1. Introducción	32
2.2. Procedimiento de Inversión	34
2.2.1. Modelo de predicción y restricciones.....	35
2.2.2. Motor de optimización y función objetivo	36
2.3. Resultados y Discusión	37
2.3.1. Produciendo un producto con calidad media	40
2.3.2. Explorando en profundidad el espacio de diseño	48
2.3.3. Factibilidad de un producto con unas características dadas.....	50
2.3.4. Maximizar todas las características de calidad.....	55
2.4. Conclusiones	58

Capítulo 3. El Espacio Residual en la inversión de modelos de Variables Latentes y su impacto en el Espacio de Diseño para unas características de calidad dadas..... 61

3.1. Introducción	61
3.2. Propiedades Teóricas.....	63
3.3. Resultados y Discusión.....	67
3.3.1. Relación lineal de datos simulados entre \mathbf{X} e \mathbf{y}	69
3.3.1.1. Modelo PLS con una sola variable latente. Variables predictoras incorrelacionadas	70
3.3.1.2. Modelo PLS con dos variables latentes. Variables predictoras incorrelacionadas.....	72
3.3.1.3. Variables predictoras correlacionadas	74
3.3.2. Subproducto en la producción de alúmina.....	77
3.3.3. Extracción con dióxido de carbono supercrítico	83
3.3.3.1. Inversión algebraica.....	85
3.3.3.2. Inversión computacional para el objetivo de 38 %.....	86
3.3.3.3. Inversión computacional para maximizar el rendimiento de aceite	88
3.3.4. Presión de vapor de una torre de destilación	89
3.4. Conclusiones	91

Capítulo 4. Utilidad de la inversión de modelos de Mínimos Cuadrados Parciales para problemas de Modelado de Clases..... 93

4.1. Introducción	93
4.2. Resultados y Discusión.....	95
4.2.1. Vinos tintos de la Rioja	95
4.2.2. Datos del UCI's breast cancer Wisconsin (Diagnóstico)	100
4.3. Conclusiones	103

Capítulo 5. Inversión de Modelos de Mínimos Cuadrados en Calidad Analítica Diseñada..... 105

5.1. Introducción	106
5.2. Procedimiento General	109
5.2.1. Diseño de Experimentos.....	109
5.2.2. Selección de Condiciones Experimentales.....	112
5.3. Resultados y Discusión.....	114
5.3.1. Datos experimentales.....	115
5.3.2. Modelo PLS2.....	115
5.3.3. Inversión del modelo PLS2 para obtener un CMP para un ATP deseado.....	116
5.3.4. Verificación experimental del CMP obtenido.....	120
5.4. Conclusiones	121

Conclusiones generales..... 123

Índice de Figuras 125

Índice de Tablas..... 127

Referencias 129

RESUMEN

La presente memoria compendia el desarrollo de una metodología para la inversión de modelos de regresión que usan variables latentes. En ella se estudia el impacto que tiene sobre el dominio de definición la incertidumbre asociada al modelo invertido, así como la integración de herramientas para la resolución de distinto tipo de problemas.

En un afán por dar entidad propia al estudio, se toma como marco general de referencia del trabajo el Control de Procesos, en el cual la Tecnología Analítica de Procesos (PAT) y la Calidad Diseñada (QbD) definen un contexto más allá del modelado matemático puro, en un ámbito natural donde las estrategias de decisión conocidas como “*data-driven*” tienen una utilidad y desarrollo propios.

Este contexto se explicita en el Capítulo 1 en el ámbito en que nació que es el control y la acreditación de procesos farmacéuticos. El resto de los epígrafes del Capítulo 1, con la finalidad de establecer la notación que se seguirá, resumen métodos de regresión multivariantes: Regresión Lineal Múltiple (MLR), Regresión por Componentes Principales (PCR), Regresión por Mínimos Cuadrados Parciales (PLS) y esta última aplicada al Modelado de Clases (PLS-CM). Seguidamente, se resume el procedimiento de estimación del frente Pareto en problemas con múltiples objetivos en conflicto, como alternativa a la conocida función de deseabilidad.

El Capítulo 2, publicado en [1], presenta una alternativa para la inversión de modelos PLS, sus características y su uso para la resolución de distintas situaciones posibles en control de procesos. Con un conjunto de datos de proceso de la literatura, se explora la inversión del “producto promedio” que se está fabricando, se discute la factibilidad de otro producto con características predefinidas y las alternativas de redefinición de las propiedades deseadas, si el producto no es factible. Finalmente, se muestra la utilidad como método para optimizar las características del producto en estudio.

El Capítulo 3, publicado en [2], explora el impacto del espacio residual asociado a las variables predictoras sobre las soluciones obtenidas al invertir el modelo. Este espacio residual hace referencia al subespacio ortogonal al generado por las variables latentes. Se muestra la importancia de caracterizar correctamente el espacio nulo asociado al espacio residual y tenerlo en cuenta junto con el espacio nulo dentro del espacio de proyección, que se suele considerar de manera única. Finalmente, la inversión computacional es la única disponible cuando el modelo PLS que rige el proceso bajo control necesita contener potencias o cualquier otra transformación de las

variables de proceso o atributos de los materiales, en cuyo caso la inversión algebraica no es aplicable ni, por tanto, la caracterización de los espacios nulos.

El Capítulo 4, en fase final de redacción para su publicación, pero ya comunicado en julio de 2019 en el congreso internacional "X Colloquium Chemiometricum Mediterraneum", coloca el estudio en un contexto aparentemente muy distinto, como es el de modelado de clases. La inversión de modelos PLS-CM y la inclusión de la variabilidad debida a los espacios nulos permite encontrar los objetos "discriminantes prototipo" para valores fijados de sensibilidad o especificidad. Permite también definir direcciones teóricas sobre las que se deberían mover las variables de entrada para mejorar la especificidad, por ejemplo, para caracterizar por su color vinos de la DOC Rioja. La inversión del modelo para intervalos de tolerancia que contengan una cantidad prefijada de tumores malignos hace posible caracterizar los objetos correspondientes en el espacio de las variables medidas.

El Capítulo 5, enviado a publicar [3], sitúa las herramientas metodológicas en lo que se llama la Calidad Analítica Diseñada (QAbD) que es el concepto de calidad diseñada llevado al laboratorio químico, viendo los procedimientos de análisis como verdaderos procesos. En este caso, se trata de poner a punto y validar un procedimiento nuevo de determinación simultánea de cinco bisfenoles, algunos perjudiciales para la salud, por cromatografía (HPLC-DAD). Se detalla la construcción e inversión de un modelo PLS2 para ajustar lo que se denomina el perfil analítico objetivo que describe las seis condiciones que definen cómo debe ser el cromatograma resultante de la determinación instrumental, la cual depende de cuatro parámetros críticos del modelo. Comparando con determinaciones similares en la bibliografía, el método puesto a punto y validado en las condiciones halladas es el más eficiente en tiempo final del análisis, manteniendo la resolución de los picos presentes en el cromatograma.

Dado que se ha respetado en cada capítulo la estructura correspondiente a la publicación a la que ha dado origen, todos incluyen unas conclusiones que resumen los resultados alcanzados. Con todo, la memoria finaliza con las conclusiones generales de esta investigación.

Artículos publicados:

- S. Ruiz, M.C. Ortiz, L.A. Sarabia, M.S. Sánchez (2018) - A computational approach to partial least squares model inversion in the framework of the process analytical technology and quality by design initiatives. - *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 182, 70-78 - <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemolab.2018.08.014> - JCR-IF 2018 in Statistics&Probability: 11/123, Q1 (percentil 91.5)
- S. Ruiz, L.A. Sarabia, M.C. Ortiz, M.S. Sánchez (2020) - Residual spaces in latent variables model inversion and their impact in the design space for given quality characteristics. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 203 104040 - <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2020.104040> - JCR-IF 2019 in Statistics&Probability: 13/124, Q1 (percentil 89.9)

Artículo enviado a publicar en fase de revisión:

- M. M. Arce, S. Ruiz, M. C. Ortiz, S. Sanllorente, L. A. Sarabia y M. S. Sánchez (26-10-2020) - A new approach based on inversion of a partial least squares model searching for a preset analytical target profile to determine five bisphenols by HPLC-DAD - Enviado a publicar a *Analytica Chimica Acta*.

Comunicaciones a congresos:

- S. Ruiz, M.C. Ortiz, L.A. Sarabia, M.S. Sánchez, A new approach to latent variable model inversion in the context of PAT and QbD - Comunicación oral, IX Colloquium Chemiometricum Mediterraneum, Arles (Francia), 27-30 junio 2017.
- S. Ruiz, M.C. Ortiz, L.A. Sarabia, M.S. Sánchez, Exploring the residual space when inverting a PLS model - Comunicación oral, 2018 Chemometrics in Analytical Chemistry international conference (CAC-2018), Halifax (Canadá) 25-29 junio 2018.
- S. Ruiz, M.C. Ortiz, L.A. Sarabia, M.S. Sánchez, Inversion of Partial Least Squares for Class-Modelling to define discriminant boundaries in the input space - Póster y comunicación breve (flash-communication), X Colloquium Chemiometricum Mediterraneum, Menorca (Spain), 12-14 junio 2019.
- S. Ruiz, L.A. Sarabia, M.S. Sánchez, Un enfoque computacional en la inversión de un modelo de regresión en el ámbito de calidad diseñada - Comunicación oral, en VI Jornadas de doctorandos de la Universidad de Burgos, Burgos (España), 2-3 diciembre de 2019.
- VII Workshop de jóvenes investigadores en Quimiometría - El espacio residual en la inversión de modelos de variables latentes y su impacto en el espacio de

diseño para unas características de calidad dadas – Póster y Comunicación breve
- Sociedad Española de Química Analítica – Jaén, Spain – 1-3 abril 2020. (Este congreso se suspendió temporalmente por la situación provocada por la COVID-19)

- IV Taller del Programa de Doctorado en Ciencias Jurídicas, Económicas y Sociales – Inversión Computacional de un Modelo de Regresión en Variables Latentes y el impacto del Espacio Residual en el Espacio de Diseño – Comunicación oral y debate con contraponente – Universidad de Burgos – 8 de mayo de 2020.

ACRÓNIMOS UTILIZADOS

Acrónimo	Traducción
AQbD - Analytical Quality by Design	----- Calidad Analítica Diseñada
ATP - Analytical Target Profile	----- Perfil Analítico Objetivo
BPA - Bisphenol-A (B, C, ...)	----- Bisfenol-A (B, C, ...)
CMP - Control Method Parameters	----- Parámetros de Control del Método
CQA - Critical Quality Attributes	----- Atributos Críticos de Calidad
DO - Direct Orthogonalization	----- Ortogonalización Directa
DOC	----- Denominación de Origen Calificada
DoE - Design of experiments	----- Diseño de Experimentos
EMA - European Medicines Agency	----- Agencia Europea del Medicamento
FDA - U.S. Food and Drug Administration	----- Administración de Alimentos y Medicamentos
HPLC-DAD - High Performance Liquid Chromatography with Diode Array Detection	----- Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia con Detector de Formación de Diodos
KPCA - Kernel Principal Components Analysis	----- Análisis en Componentes Principales Núcleo
LDPE - Low Density Polyethylene	----- Polietileno de Baja Densidad
LV - Latent Variables	----- Variables Latentes
LVMI - Latent Variables Model Inversion	----- Inversión de Modelos en Variables Latentes
MBS - Multilayer Basic Sequences	----- Secuencia Multicapa Básica
MLR - Multiple Linear Regression	----- Regresión Lineal Múltiple
NIPALS - Non-linear Iterative Partial Least Squares	----- Mínimos Cuadrados Parciales Iterativos No Lineales
OSC - Orthogonal Signal Correction	----- Corrección Ortogonal de la Señal
PAT - Process Analytical Technology	----- Tecnología Analítica de Procesos
PCA - Principal Components Analysis	----- Análisis en Componentes Principales
PCP - Parallel Coordinates Plot	----- Gráfico en Coordenadas Paralelas
PCR - Principal Components Regression	----- Regresión en Componentes Principales
PLS - Partial Least Squares	----- Mínimos Cuadrados Parciales
PLS-CM - Partial Least Squares in Class Modeling	----- Mínimos Cuadrados Parciales en Modelado de Clases
PLS-DA - Partial Least Squares in Discriminant Analysis	----- Mínimos Cuadrados Parciales en Análisis Discriminante
QbD - Quality by Design	----- Calidad Diseñada
RMSECV - Root Mean Squares Error of Cross Validation	----- Raíz cuadrada de la Media de los Errores al Cuadrado en Validación Cruzada
ROC - Receiver Operating Characteristic	----- Curva Operativa de Diagnóstico
SVD - Singular Value Decomposition	----- Descomposición en Valores Singulares
VIF - Variance Inflation Factor	----- Factor de Inflación de Varianza

NOTACIÓN MATRICIAL

En los modelos utilizados de esta tesis doctoral se fija una misma notación en las matrices utilizadas que se detalla a continuación:

- $\mathbf{X}_{(n \times p)}$ por filas son n objetos o puntos del espacio euclídeo \mathbb{R}^p . Por columnas son p variables de proceso, atributos de los materiales, propiedades medioambientales, etc.
- $\mathbf{Y}_{(n \times q)}$ por filas son n objetos o puntos del espacio euclídeo \mathbb{R}^q . Por columnas son q variables respuesta o características de calidad.
- $\mathbf{T}_{(n \times a)}$ matriz de *scores* de \mathbf{X} . Proyecciones o coordenadas de cada objeto en las a variables latentes.
- $\mathbf{P}_{(p \times a)}$ matriz de *loadings* de \mathbf{X} . Pesos de cada variable en las a variables latentes.
- $\mathbf{Q}_{(q \times a)}$ matriz de *loadings* de \mathbf{Y} .
- $\mathbf{R}_X_{(n \times p)}$ residuo de la descomposición de \mathbf{X} después de sustraer a componentes
- $\mathbf{R}_Y_{(n \times q)}$ residuo de la descomposición de \mathbf{Y} después de sustraer a componentes
- $\boldsymbol{\beta}_{(p \times q)}$ matriz de coeficientes del modelo de regresión lineal de \mathbf{X} en \mathbf{Y} mediante PLS.
- $\mathbf{W}_{(p \times a)}$ matriz que proyecta puntos de \mathbf{X} en *scores* del espacio latente. Pseudoinversa de \mathbf{P} .

CAPÍTULO 1. CONTEXTO Y MÉTODOS

Se abre aquí un primer capítulo preliminar en el cual el lector va a encontrar las razones de esta tesis doctoral, la definición del contexto en el que se hacen los desarrollos y un resumen de los métodos usados, fundamentalmente, para fijar la notación.

1.1. SOBRE CONTROL DE PROCESOS, PAT Y QBD

Según Kessler [4], el análisis de procesos persigue definir estrategias para una producción inteligente. Al contrario que un análisis basado en partes de un proceso, se focaliza en la necesidad de una aproximación holística en la que lo multivariante será la clave de bóveda que soporte la producción de materiales inteligentes en fábricas inteligentes.

Insiste en que la industria manufacturera debe tomar la iniciativa en el desarrollo de tecnologías y productos sostenibles, porque la disminución de los recursos y el crecimiento de la población entrañan un profundo riesgo en el futuro inmediato. La industria manufacturera es la mayor fuente de riqueza en Europa, proporcionando un 70 % de la misma aun cuando solo un tercio o menos de la población está empleada en ese sector. Además, la industria manufacturera financia el 90 % del desarrollo de la tecnología de la información, de la tecnología industrial y de la consultoría empresarial.

La fabricación inteligente ha despertado un enorme interés en los últimos años, tanto desde la Unión Europea, que soporta la plataforma “Manufuture-EU” [5], como de los EEUU por su Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) [6, 7] con la Tecnología Analítica de Procesos y la Calidad Diseñada (PAT/QbD).

La iniciativa PAT/QbD de la FDA aumentó el conocimiento de los procesos en la industria farmacéutica. En un futuro próximo, este enfoque también puede aplicarse en la industria médica, así como en la industria de alimentos y piensos. La presión de los costes, la globalización y la garantía de la calidad estimularán sin duda en el futuro una demanda significativa de una mayor automatización de la PAT en todas las demás industrias.

Dado que se ha convertido en una referencia inexcusable, en lo que sigue se van a describir los conceptos básicos mediante las definiciones utilizadas por la FDA, en la directiva sobre PAT para la industria farmacéutica publicada en 2004 [6]. En este documento se detalla el marco que regula la implementación del desarrollo, fabricación y garantía de calidad en la innovación farmacéutica.

La PAT es un sistema para diseñar, analizar y controlar la fabricación a partir de datos medidos durante el proceso de producción de las características de las materias primas y los parámetros críticos y ambientales del proceso con el objetivo de garantizar la calidad del producto final determinada mediante los atributos críticos de calidad. Estos atributos son propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas que han de estar dentro de un rango apropiado para garantizar una calidad deseada del producto. Un parámetro crítico de proceso es aquel cuya variabilidad tiene un impacto significativo en una o más variables de calidad.

Una vez identificadas todas las variables (características de las materias primas, ambientales, parámetros críticos del proceso) junto con los atributos críticos de calidad, se trata de medirlas conjuntamente para establecer un modelo altamente predictivo entre las primeras y los segundos. El énfasis en incorporar la calidad a los productos permite que se preste más atención a las relaciones multivariantes relevantes entre el material, el proceso de fabricación, las variables ambientales y sus efectos sobre la calidad del producto resultante.

De este modo puede “diseñarse” la calidad de un producto (QbD), en el sentido de que, en situaciones futuras, conocidas las características de las materias primas y el valor de las variables ambientales, se puedan utilizar en el modelo para modificar los parámetros del proceso de modo que se mantengan los atributos críticos de calidad en los rangos predefinidos. De esta manera no es preciso evaluarlos en el producto final o en etapas intermedias de su procesado, ya que están garantizados a través del diseño por el propio funcionamiento del proceso.

Se entiende por espacio de diseño la región en el espacio de las variables predictoras (características de materias primas, parámetros críticos del proceso y ambientales) que conducen a un producto cuyos atributos críticos de calidad cumplen las especificaciones requeridas. Dicho de otro modo, variar las variables predictoras dentro del espacio de diseño mantiene la calidad deseada del producto final.

Un proceso se considera generalmente que está controlado cuando se identifican y explican todas las fuentes críticas de variabilidad, la variabilidad es gestionada por el proceso, y los atributos de calidad del producto pueden predecirse de manera precisa y confiable sobre el espacio de diseño establecido para los materiales utilizados, los parámetros del proceso, la fabricación, el medio ambiente y otras condiciones.

La capacidad de predecir refleja la posibilidad de un alto grado de control del proceso. Aunque los datos retrospectivos de capacidad de proceso, en el sentido de las estrategias clásicas del control de calidad, son indicativos de un estado de control, estos

por sí solos pueden ser insuficientes para medir o comunicar el control del proceso ya que no establecen una relación formal entre las variables predictoras y los atributos críticos de calidad.

1.1.1. HERRAMIENTAS PAT

Las herramientas dentro del marco de la PAT se pueden clasificar dentro de cuatro grupos y una adecuada combinación de ellas puede servir de aplicación a un proceso de fabricación y a su garantía de calidad.

MÉTODOS MULTIVARIANTES PARA DISEÑO, ADQUISICIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS.

Es la comprensión científica de las relaciones multivariantes relevantes: formulación-proceso-atributos de calidad. Aquí entra en juego el diseño estadístico de experimentos, metodología de superficies de respuesta, simulación de procesos y reconocimiento de patrones.

ANALIZADORES DE PROCESOS

Existe una creciente apreciación por el valor de recopilar datos de proceso para mejorar el rendimiento de su análisis. Las mediciones pueden ser:

- at-line: cuando la muestra se extrae del proceso, se aísla y se analiza en proximidad al flujo del procesado
- on-line: cuando la muestra se desvía del proceso y puede volver al flujo del procesado
- in-line: cuando la muestra no se retira del flujo del procesado (puede ser o no ser invasiva).

Son necesarias metodologías multivariantes para extraer el conocimiento crítico del proceso que haga posible el control en tiempo real del mismo y garantice su calidad. A este respecto, debe tenerse en cuenta que el desarrollo de los sensores actuales, susceptibles de ser empleados en esta tarea, suele registrar señales inespecíficas, por lo que requiere un tratamiento de la señal y calibrados multivariantes (generalmente PLS). Estos calibrados se incorporan a la electrónica dentro del sensor, por lo que son conocidos como sensores inteligentes.

HERRAMIENTAS DE CONTROL DE PROCESOS

Es importante vincular el diseño del producto con el desarrollo del proceso para garantizar el control de los atributos críticos de calidad. En el marco de la PAT, el punto final de un proceso o de cualquiera de las etapas que lo integran no es un tiempo fijado,

sino por el contrario, la consecución de las propiedades deseadas. Esto requiere utilizar modelos estadísticos rigurosos para decidir cuándo se alcanza la calidad deseada. Para ello, el control estadístico multivariante permite aprovechar todas las ventajas de disponer de datos en tiempo real para tomar decisiones.

MEJORA CONTINUA Y GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO.

El aprendizaje mediante el análisis de datos contribuye a justificar propuestas de cambios durante el ciclo de vida de un producto.

1.1.2. ARMONIZACIÓN DE REQUISITOS TÉCNICOS PARA REGISTRO DE PRODUCTOS

En 2009 la Unión Europea, Japón y Estados Unidos formaron un grupo de trabajo de expertos extraído de la Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano [8], los cuales desarrollaron una guía de actuación que ha sido objeto de consulta por parte de los organismos reguladores conformes con dicha Conferencia. Esta guía comprende una serie de recomendaciones para el desarrollo de productos farmacéuticos a adoptar por las tres partes reguladoras.

En ella, se propone una comprensión científica multivariante para respaldar el establecimiento del espacio de diseño. De modo que, cuando se trabaja fuera de él, se debe iniciar un nuevo procedimiento de acreditación del proceso desde el punto de vista regulatorio, pero no cuando el proceso de manufactura se mantiene en él. Es obvio que este punto de vista evita tener procesos “congelados” que impedirían incorporar modificaciones que, manteniéndose en el espacio de diseño, no modifican los atributos críticos de calidad.

Se apela al “diseño de experimentos” formal como método estructurado y organizado para determinar la relación entre factores que afectan a un proceso y su salida. Se utiliza la PAT como sistema para diseñar, analizar y controlar la fabricación de productos a través de mediciones oportunas de las características de calidad y rendimiento de los materiales para garantizar la calidad del producto final.

1.1.3. DIRECTRICES EUROPEAS EN FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS

En el año 2015, la Comisión Europea publicó la versión definitiva de la normativa europea de Normas de Correcta Fabricación en lo referente a requisitos para la cualificación y la validación en la fabricación de medicamentos [9]. Este ha sido el paso

definitivo para actualizar las Prácticas de Validación a los conceptos de QbD y tener un estándar de referencia similar a nivel global.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) [10], define QbD como un enfoque que tiene como objetivo garantizar la calidad de los medicamentos mediante el empleo de metodología estadística, analítica y de gestión de riesgos en el diseño, desarrollo y fabricación de éstos.

Cabe destacar el énfasis que se pone en hacer un enfoque de verificación continuo (incluso tradicional) en la Validación de Procesos demostrando que los procesos son robustos y aseguran una calidad del producto consistente antes de lanzarlo al mercado. La validación retrospectiva ya no es un enfoque aceptable. La verificación continua de los productos desarrollados con un enfoque de QbD proporciona un alto grado de garantía de calidad del producto por encima de la verificación tradicional.

Las directrices sobre Tecnología Analítica de procesos, Análisis Estadístico Multivariante, Parámetros Críticos de Proceso, Atributos Críticos de Calidad, Espacio de Diseño, Validación de Procesos y Calidad Diseñada son las mismas que lo publicado en [6].

Salvo ciertos matices de aplicabilidad, ya sea obligatoria o sea recomendada, los requisitos de Validación de Procesos tanto en la Unión Europea como en Estados Unidos están enfocados al ciclo de vida y los primeros se acercan cada vez más a los segundos en tanto en cuanto se aplique QbD en la fase del desarrollo del diseño.

La Agencia estableció un equipo de PAT en 2003 como sistema de control de fabricación que revisa las implicaciones de la QbD para asegurar que la red regulatoria europea esté preparada para las evaluaciones de los productos. La QbD se centra en el uso de Análisis Multivariante para mejorar la identificación y comprensión de las variables de proceso y características críticas en la fabricación de productos.

Por lo tanto, mejorar en QbD brinda oportunidades para mejorar en una regulación más flexible, como, por ejemplo:

- Regulación basada en el riesgo (evaluación e inspecciones).
- Cambios en el proceso de fabricación dentro del espacio de diseño aprobado sin forzar a una revisión regulatoria.
- Reducción de envíos de aprobación posteriores.
- Control de calidad en tiempo real, lo que supone una reducción de las pruebas de lanzamiento del producto final.

Además, la EMA define el Espacio de Diseño como la combinación e interacción multidimensional de variables de entrada y parámetros de proceso que se ha demostrado que proporcionan garantía de calidad. Una vez que un Espacio de Diseño ha sido autorizado, los movimientos dentro de él no se consideran un cambio desde un punto de vista reglamentario (no se presentará ninguna variación), de manera que el Espacio de Diseño está incluido en la legislación de la UE y reconocido en el Reglamento de variaciones revisado.

1.2. MODELOS MULTIVARIANTES DE REGRESIÓN

En el contexto de la relación $Y = f(X)$, para tratar de medir la bondad de la estimación de cualquier parámetro, se utiliza la función de pérdida cuadrática que mide la diferencia al cuadrado entre el verdadero valor del parámetro y su cantidad estimada mediante datos experimentales.

$$(1-1) \quad P(\theta) = (\theta - \hat{\theta})^2$$

Supuesto conocido el valor del parámetro θ y repitiendo el experimento con distintos conjuntos de datos, se puede establecer una distribución de probabilidad con su valor medio esperado como descriptor de la bondad de estimación:

$$E(\theta - \hat{\theta})^2 \text{ error cuadrático medio que se desea minimizar.}$$

Fácilmente, se demuestra que este error cuadrático medio es la suma del sesgo al cuadrado y la varianza del estimador.

$$(1-2) \quad E(\theta - \hat{\theta})^2 = (\theta - E(\hat{\theta}))^2 + E(\hat{\theta} - E(\hat{\theta}))^2$$

Según esta expresión se puede aceptar un aumento del sesgo a cambio de reducciones considerables de varianza, por lo que se pueden distinguir dos tipos de modelos de regresión: los denominados *hard modeling*, que emplean estimadores insesgados dando como fruto un modelo lineal que representa adecuadamente la realidad y son muy útiles cuando el estimador tiene significado físico; por otro lado, están los *soft modeling*, en los que se permiten estimadores sesgados para tener una predicción eficaz de la respuesta, donde hay un número alto de variables predictoras. Los *hard modeling* utilizan la Regresión Lineal Múltiple (MLR) y los *soft modeling*, la Regresión en Componentes Principales (PCR) o la Regresión por Mínimos Cuadrados Parciales (PLS).

1.2.1. REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE (MLR)

CON UNA VARIABLE DEPENDIENTE

El modelo se construye como una relación lineal de una variable dependiente respecto de p factores $y = b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_px_p + e$, para n muestras: $\mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{e}$.

Hay que distinguir tres casos:

- Si $p > n$ donde hay más variables que muestras, se tiene un número infinito de soluciones para $\boldsymbol{\beta}$.
- Si $p = n$ situación que se da pocas veces en la práctica, se tiene una solución única y los residuos son cero.
- Si $p < n$ se puede obtener una solución minimizando los residuos $\mathbf{e} = \mathbf{y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta}$ por el método de mínimos cuadrados cuya solución es $\boldsymbol{\beta} = (\mathbf{X}^T\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}^T\mathbf{y}$.

Cuando haya colinealidad en \mathbf{X} , la singularidad de la matriz de covarianzas $\mathbf{X}^T\mathbf{X}$ hace que el método de mínimos cuadrados no tenga solución. En la práctica, no se da la singularidad exacta, pero una casi-singularidad provocada por la casi-multicolinealidad implica mucha imprecisión en el cálculo de la inversa de la matriz de dispersión y la estimación de los coeficientes se vuelve muy inestable. Un análisis de componentes principales, detallado más adelante, sobre las variables predictoras es una herramienta para detectar la colinealidad.

Relacionado con la colinealidad, para medir la precisión en la estimación de los coeficientes de la regresión, se utilizan los **factores de inflación de la varianza (VIF)**, que tienen un valor mínimo de uno cuando la correlación es nula y aumentan con ella:

$$(1-3) \quad VIF_k = \frac{1}{1-R_k^2}$$

donde R_k es el coeficiente de correlación entre x_k y su predicción obtenida por regresión lineal con el resto de las variables predictoras. Aunque el ajuste sea estadísticamente significativo, si el *VIF* es mayor que tres, se considera el modelo como no válido.

CON MÁS DE UNA VARIABLE DEPENDIENTE

De manera natural se extiende a varias variables dependientes obteniendo el modelo general $\mathbf{Y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{e}$ ilustrado en la Figura 1-1, donde se detallan las dimensiones de las matrices correspondientes.

$$\begin{array}{c} q \\ \boxed{\mathbf{Y}} \\ n \end{array} = \begin{array}{c} p \\ \boxed{\mathbf{X}} \\ n \end{array} \begin{array}{c} q \\ \boxed{\boldsymbol{\beta}} \\ p \end{array} + \begin{array}{c} q \\ \boxed{\mathbf{e}} \\ n \end{array}$$

Figura 1-1. Modelo de regresión lineal múltiple para varias respuestas

La solución es la ya establecida, lo que implica claramente que se trata de q problemas de MLR, uno por cada respuesta individual.

1.2.2. REGRESIÓN POR COMPONENTES PRINCIPALES (PCR)

Para todos los modelos multivariantes que se describen a continuación, y los que se irán construyendo a lo largo de la memoria, se asume que se autoescalan los valores tanto para las variables predictoras como para las respuestas. Para ello, primero se centran los valores de cada variable en torno a la media de su conjunto de calibración y a continuación se divide a todas ellas por su desviación típica, de esta manera se elimina el efecto de las diferentes unidades de medida de las variables, de modo que sus varianzas son siempre uno.

Antes de comenzar por el modelo de regresión, se da una breve descripción del Análisis de Componentes Principales.

1.2.2.1. ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES (PCA)

Mediante el Análisis de Componentes Principales (PCA) se trata de describir la estructura latente de los datos provenientes de variables y objetos representativos. Estas variables y objetos son, en definitiva, las columnas y las filas de la matriz \mathbf{X} con rango a que puede escribirse como suma de a matrices de rango 1.

$$(1-4) \quad \mathbf{X} = \mathbf{M}_1 + \cdots + \mathbf{M}_a \text{ o equivalentemente } \mathbf{X} = t_1 p_1^T + \cdots + t_a p_a^T = \mathbf{TP}^T$$

donde cada matriz \mathbf{M}_i es un producto tensorial de un vector t_i de *scores* (proyecciones de los objetos-filas de \mathbf{X} sobre las nuevas componentes) con el vector p_i^T de *loadings* (pesos de las nuevas componentes en las variables-columnas de \mathbf{X}). Las nuevas componentes se denominan componentes principales, son incorrelacionadas y explican más o menos variabilidad de \mathbf{X} en función del número de ellas considerado.

La utilidad de esta técnica es doble: se pueden representar óptimamente las observaciones de dimensión p en un espacio de menor dimensión a , identificando así

las posibles variables latentes y a la vez, transformar las variables originales, que normalmente están correlacionadas, en unas nuevas variables no correlacionadas, permitiendo que la interpretación de los datos sea más sencilla. Se presenta de una manera gráfica en la Figura 1-2.

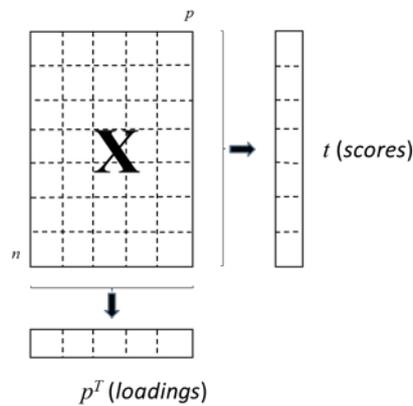


Figura 1-2. Descomposición en componentes principales. Proyección por filas (scores) y por columnas (loadings).

Las combinaciones lineales cuyos coeficientes son los *loadings* \mathbf{p}^T forman las componentes principales:

$$(1-5) \quad PC_i = p_{i1}x_1 + \dots + p_{ip}x_p \quad \text{con } i = 1, \dots, p$$

Cada *loading* p_{ij} indica la contribución de la variable x_j en la i -ésima componente principal PC_i y, por estar las variables autoescaladas, tiene el significado de coeficiente de correlación entre la componente principal y su variable respectiva: $p_{ij} = \text{Corr}(PC_i, x_j)$. En esta nueva base de autovectores $(p_j)_{j=1, \dots, a}$, los puntos muestrales (objetos) tendrán unas nuevas coordenadas $(t_{ij})_{j=1, \dots, a}$ que se llaman *scores*. En la Figura 1-3 se ilustra gráficamente el cambio de ejes de tres variables predictoras a tres componentes principales.

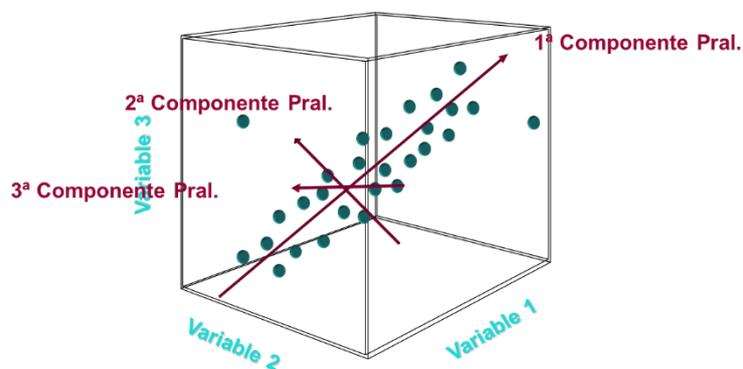


Figura 1-3. Ilustración de las componentes principales.

1.2.2.2. DETERMINACIÓN DEL NÚMERO DE COMPONENTES

Por la eq. (1-5), puede haber hasta $\min(n,p)$ componentes principales, pero lo normal es que se reduzcan a un número menor a , elegido en base a la varianza explicada por cada componente, y será la dimensión del nuevo espacio de representación de los objetos. Se asume que las $p - a$ componentes no elegidas aportan una información irrelevante que no se tiene en cuenta. Entre los diferentes criterios de elección del número de componentes, el que más se utiliza es el que permite desechar aquellas componentes cuya varianza, que es su autovalor correspondiente, es menor que 1 en datos autoescalados.

Una vez determinado a , la relación entre las variables originales y las componentes principales queda así:

$$(1-6) \quad \mathbf{X} = t_1 p_1^T + \dots + t_a p_a^T + \mathbf{R}_X = \mathbf{T}_a \mathbf{P}_a^T + \mathbf{R}_X$$

1.2.2.3. REGRESIÓN USANDO LAS COMPONENTE PRINCIPALES (PCR)

Si después de aplicar un PCA a la matriz \mathbf{X} , se representa como su matriz de *scores* excluyendo las dimensiones con los valores propios más pequeños, teniendo en cuenta que \mathbf{P} es ortogonal, se tiene: $\mathbf{T} = \mathbf{X}\mathbf{P}$.

Se puede escribir ahora la Regresión Lineal Múltiple sobre los *scores* como:

$$(1-7) \quad \mathbf{Y} \approx \mathbf{T}\boldsymbol{\beta} \text{ cuya solución será entonces: } \hat{\boldsymbol{\beta}} = (\mathbf{T}^T\mathbf{T})^{-1}\mathbf{T}^T\mathbf{Y}$$

Lo que se ha conseguido es reemplazar las variables de \mathbf{X} por otras nuevas con propiedades de ortogonalidad. Además, se ha evitado la colinealidad en la solución al excluir los *scores* correspondientes a los valores propios más pequeños. Se garantiza así una matriz invertible en el cálculo de $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ resolviendo el problema de la colinealidad y también reduciendo el ruido aleatorio apartando las componentes principales de menor varianza. Además, con el modelo PCR se maximiza secuencialmente la varianza en las componentes principales y la correlación entre las \mathbf{X} e \mathbf{Y} .

Esta forma de utilizar todas las variables predictoras, ya que las componentes principales son combinación lineal de todas ellas, depura y ordena su capacidad descriptora siendo una alternativa a que los objetos (filas de \mathbf{X}) no se han obtenido mediante un diseño de experimentos. Además, proporciona una solución incluso en el caso en que haya más variables que objetos, situación en la que no existe solución usando MLR.

La desventaja fundamental en PCR es que se pueden tener componentes con mucha varianza que no están relacionadas con las respuestas que se tratan de modelar mientras que podría haber otras con poca varianza que estén muy correlacionadas con aquellas. Entonces, el modelo incluirá las primeras y las que interesan perderán su influencia en la regresión porque están ligadas a las últimas componentes principales, por lo que se puede perder información predictora.

Para subsanar este problema, se utiliza la Regresión por Mínimos Cuadrados Parciales (PLS) que busca las direcciones de máxima varianza y simultáneamente evita aquellas que no estén correlacionadas con las respuestas.

Cuando se dispone de menos objetos que variables, o cuando éstas están muy correlacionadas, PCR aporta una solución razonable incluso cuando ni siquiera se encuentra con MLR.

1.2.3. REGRESIÓN POR MÍNIMOS CUADRADOS PARCIALES (PLS)

Entre los algoritmos existentes para realizar la regresión PLS se describirá NIPALS extendido a varias respuestas simultáneamente [11].

Para evitar la información irrelevante que produce un modelo inestable se toma la idea de la Regresión en Componentes Principales buscando unas pocas combinaciones lineales de las variables predictoras originales llamadas aquí Variables Latentes (LV). Mientras que en PCA se escogen direcciones ortogonales entre sí que maximizan la varianza solamente en el espacio de las variables predictoras, sin tener en cuenta las variables respuesta, en PLS las variables latentes se determinan considerando conjuntamente \mathbf{X} e \mathbf{Y} donde cada variable latente maximiza el cuadrado de la covarianza entre \mathbf{Y} y todas las combinaciones lineales posibles de \mathbf{X} . Así, se consigue una relación directa entre a variables latentes y las respuestas. En realidad, las sucesivas variables latentes se van calculando al ir sustrayendo a los datos originales aquellas que son previamente calculadas con la condición de que los vectores de pesos sean ortogonales entre sí.

La utilización del modelo PLS como alternativa frente a modelos más clásicos como Regresión Lineal Múltiple o Regresión de Componentes Principales, además de la consideración de la relación de las nuevas variables con las respuestas, aporta dos ventajas fundamentales: por un lado, es un modelo más robusto en el que sus parámetros apenas notan cambios cuando se toman nuevas muestras de la población,

y por otro, reduce los problemas de colinealidad cuando el número de variables predictoras es muy alto.

En Quimiometría, es muy común que las causas químicas de la variabilidad en los datos sea mucho menor que el número de variables predictoras, porque éstas son una observación indirecta de las primeras. Como consecuencia, las predictoras muestran un alto grado de correlación y también gran colinealidad. Como ya se ha comentado anteriormente, los factores de inflación de varianza (*VIF*) aumentan con la correlación y este hecho proporciona un deterioro en la precisión de la estimación de los coeficientes de la regresión, ya que multiplican a su varianza aumentando la incertidumbre hasta que el modelo deja de ser adecuado.

En los desarrollos de PLS, se conoce como PLS1 cuando se trata de una sola respuesta (1 columna de \mathbf{Y}) y PLS2 cuando son varias. En este último caso, es apropiado usar PLS2 en vez de PLS1 separadamente en cada respuesta debido a la relación que pueda haber entre ellas.

1.2.3.1. CONSTRUCCIÓN DEL MODELO

En PLS, se trata de construir un modelo de regresión lineal $\mathbf{Y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{F}$ en el que no se estima directamente la matriz $\boldsymbol{\beta}$ de los coeficientes del modelo, sino que se considera un modelo subyacente en el cual participan dos relaciones externas para sendos bloques \mathbf{X} e \mathbf{Y} individualmente y una relación interna que une ambos bloques.

Siendo a el número de variables latentes, la relación externa para el bloque \mathbf{X} es:

$$(1-8) \quad \mathbf{X} = \mathbf{T}_a \mathbf{P}_a^T + \mathbf{R}_X$$

y de la misma forma se construye la relación externa para el bloque \mathbf{Y} :

$$(1-9) \quad \mathbf{Y} = \mathbf{T}_a \mathbf{Q}^T + \mathbf{R}_Y$$

donde $\mathbf{T}_{a(n \times a)}$ es la matriz de *scores* o proyecciones de las muestras en las variables latentes que es común a \mathbf{X} e \mathbf{Y} , matrices centradas por columnas, y $\mathbf{P}_{a(p \times a)}$ y $\mathbf{Q}_{a(q \times a)}$ los *loadings* o cargas de los factores en esas mismas variables latentes. Las matrices \mathbf{R}_X y \mathbf{R}_Y que contienen los residuos de la descomposición recogen respectivamente la variabilidad de \mathbf{X} e \mathbf{Y} no modelada.

Para delimitar el espacio latente donde se proyectan las variables de proceso factibles, se utilizan los límites de confianza del 95 % en los estadísticos habituales Q -residual (fallo de ajuste) y T^2 de Hotelling.

El primer estadístico mide la bondad con que se adapta la muestra al modelo y se calcula como la suma de cuadrados de cada fila de la matriz de errores \mathbf{R}_x , que son los residuos después de proyectar la muestra mediante el modelo. El segundo estadístico, T^2 , mide la variación de cada muestra dentro del modelo y es la distancia de Hotelling desde la proyección hasta el origen del espacio latente, es decir, la suma de los *scores* normalizados al cuadrado (en el origen los *scores* son cero).

Se tiene en estos dos modelos para los espacios subyacentes con a variables latentes y las respuestas \mathbf{Y} son obtenidas a partir de una regresión lineal sobre los *scores* de las variables latentes de las respuestas y los *scores* de las variables latentes de las predictoras una a una. Lo que diferencia la regresión PLS de la PCR es el modo de obtener la matriz de *scores*.

Lógicamente, si se utilizan todas las componentes en la descomposición, se tendrá $\mathbf{R}_x = 0$.

$\mathbf{T} = \mathbf{XW}$ transforma \mathbf{X} en a variables latentes, siendo \mathbf{W} la matriz pseudoinversa de \mathbf{P} . Entonces:

$$(1-10) \quad \boldsymbol{\beta} = \mathbf{WQ}^T \quad \text{ya que} \quad \boldsymbol{\beta} = \mathbf{W}(\mathbf{P}^T\mathbf{W})^{-1}\mathbf{Q}^T$$

La pretensión de este modelo es describir \mathbf{Y} lo mejor y más fiel que sea posible, es decir, obtener una relación útil entre \mathbf{X} e \mathbf{Y} haciendo a la vez que los errores \mathbf{R}_x y \mathbf{R}_y sean, en módulo, lo más pequeños posible.

Debido a que el orden de los cálculos cambia respecto al utilizado por PCA, esta forma de mejorar la relación interna entre los bloques \mathbf{X} e \mathbf{Y} impide obtener los *scores* ortogonales. En definitiva, esta forma de obtener los *scores* es lo que diferencia la regresión PLS de la PCR.

Para tratar de establecer una comparación entre los dos últimos métodos de regresión vistos aquí, hay que centrarse en la demostración de [12, 13] en la cual el criterio de maximizar la covarianza es equivalente a maximizar el producto del cuadrado de la correlación con las variables respuesta por la varianza de las variables predictoras.

1.2.3.2. NÚMERO DE VARIABLES LATENTES

En principio, el número de componentes o variables latentes puede llegar a ser el rango de la matriz \mathbf{X} , pero lo más habitual es que los datos tengan ruido aleatorio medido seguramente por las variables latentes de menos variabilidad y serán estas las que se dejan fuera a causa de los problemas de colinealidad. Según esto, para calcular

en número óptimo de componentes a utilizar, se tendrá en cuenta primero la dimensionalidad del modelo, que viene dada por el rango de la matriz de covarianzas de \mathbf{X} , y después se eliminarán las componentes de menor varianza que sólo describan ruido y que aporten colinealidad. Así, cada variable latente se obtiene secuencialmente añadiendo al modelo una nueva variable ortogonal, sin alterar a las anteriores.

El sesgo disminuye cuando aumenta la varianza de las variables predictoras que entran en el modelo, es decir, al aumentar el número de variables latentes. En este caso, el error del modelo disminuye al aproximarse a la solución de mínimos cuadrados, por lo que se hace inestable y el error de las predicciones tiende a aumentar.

Se podría pensar en una combinación entre los dos siguientes criterios útiles: eliminar aquellas componentes que dejan una $\|\mathbf{R}_Y\|$ por debajo de un umbral previamente establecido y comparar la diferencia entre los valores de la $\|\mathbf{R}_Y\|$ con algún error de medición también previamente establecido.

Aunque también se puede validar el modelo con el F -test del análisis de varianza del modelo de regresión lineal, esta forma de fijar el número de componentes no es suficientemente válida cuando se desee una predicción, por eso se utilizan métodos de validación cruzada.

1.2.3.3. VALIDACIÓN CRUZADA

Entre los diferentes criterios para la elección del número de variables latentes destaca el denominado método de validación cruzada o crosvalidación, que consiste en dividir los datos de la matriz \mathbf{X} en varias partes iguales y repetidamente utilizar cada una de las particiones, como conjunto prueba (test) de un modelo generado con el resto de las muestras contenidas en las partes restantes, actuando como conjunto de entrenamiento. Cuando se utiliza el método de persiana veneciana, cada conjunto test está formado por lamas (*split*), cada una de las cuales consta de una o varias muestras. Por ejemplo, si se van a utilizar 4 lamas y dos muestras, se asignaría a las muestras el siguiente vector de índices para la crosvalidación: (1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 1, 1, 2, 2, ...), de modo que todas las muestras que llevan el índice 1 forman el primer conjunto test, todas las muestras que llevan el índice 2 forman el segundo conjunto test, y así sucesivamente.

Una vez que se tiene para cada partición las respuestas predichas, con sus diferencias con las respuestas verdaderas, se calculan los llamados residuos en predicción para cada una de las particiones, calculando la raíz cuadrada de la media de los errores al cuadrado (RMSECV) y cuyo mínimo equivale a la máxima varianza en predicción y por tanto determina el número de variables latentes.

En el caso de una elección de variables latentes por debajo de lo correcto, se crearía un subajuste en el modelo y si fuese por encima, sería un sobreajuste.

La suma de cuadrados de la \mathbf{R}_Y es un indicador de bondad del modelo, mientras que la suma de cuadrados de la \mathbf{R}_X indica cuánto del bloque de \mathbf{X} no participa en el modelo.

1.2.4. SUBESPACIOS

La utilización de los subespacios para resolver problemas lineales es habitual en la ingeniería y en procesamiento de señales. En el sistema de control, área directamente relacionada con PAT y QbD, los Modelos de Principios Básicos (basados en leyes físicas o químicas) han sido tradicionalmente utilizados para describir el comportamiento de un sistema y controlarlo posteriormente. Sin embargo, en los últimos años, los ingenieros se interesaron por utilizar modelos basados en datos, a pesar de que no tengan un significado físico directo, llegando a los llamados métodos de subespacio. El nombre refleja el hecho de que los modelos lineales se obtienen a partir de los subespacios generados por filas o columnas de las matrices de los datos de entrada-salida del sistema observado. Por la forma en que se suelen presentar los datos, los subespacios de columnas de estas matrices de datos contienen información sobre el modelo, mientras que los subespacios de filas representan el estado del proceso y se estiman directamente a partir de datos de entrada-salida sin conocimiento previo de ningún modelo de principios básicos. La descomposición basada en modelos clásicos canónicos tiene algunas alternativas. Por ejemplo, en el libro de Ref. [14], se propone utilizar la descomposición QR (como producto de una matriz ortogonal por una triangular superior) para la proyección (ortogonal u oblicua) y la descomposición en valores singulares (SVD) generalizada que determina el subespacio dimensional finito y, a continuación, los mínimos cuadrados para obtener las relaciones lineales con la respuesta. En la segmentación de subespacios, el método de regresión por mínimos cuadrados se introduce en la Ref. [15], pero el análisis multivariante mediante el Análisis en Componentes Principales (PCA) y Mínimos Cuadrados Parciales (PLS) son, de alguna manera, métodos representativos entre varias técnicas basadas en datos para la supervisión de procesos [16], gracias a su simplicidad y eficiencia en el procesamiento de una gran cantidad de datos de proceso. Como se indica en la Ref. [11], el objetivo más importante en la supervisión de un proceso es proporcionar garantías de una buena calidad del producto que se ve afectada por las condiciones del proceso y las variables de calidad que, como ya se ha dicho anteriormente, se tienen mejor en cuenta con PLS que con PCR.

Son numerosas las técnicas de búsqueda de subespacios para modelar la respuesta de un sistema, incluso pueden extenderse a modelos no lineales como KPCA (Kernel Principal Component Analysis) para modelar dependencias no lineales entre variables y reproducir el comportamiento dinámico no lineal [17]. En cuanto a la descomposición, la referencia [18] es una introducción que muestra la utilidad de los espacios de Krylov para resolver los sistemas lineales $\mathbf{Ax} = \mathbf{b}$, donde \mathbf{A} es una matriz cuadrada y \mathbf{b} es un vector. Cuando \mathbf{A} es invertible, la solución es $\mathbf{A}^{-1}\mathbf{b}$, pero el cálculo de la inversa de \mathbf{A} para matrices grandes puede ser computacionalmente ineficiente y consumir muchos recursos. Sobre este tema, el libro de Liesen y Strakos [19] contiene una base matemática y computacional muy completa, junto con algunas notas históricas interesantes. El desarrollo de algoritmos eficientes para resolver sistemas de ecuaciones lineales con matrices dispersas es tema de investigación constante, ver por ejemplo el reciente [20].

Dado que los métodos de subespacios de Krylov son métodos de proyección en un subespacio, su uso como técnica de proyección para resolver problemas de control a gran escala es una “extensión” natural de su uso en el álgebra lineal numérica para problemas de matrices. Básicamente, consiste en proyectar el problema de control original en un subespacio de Krylov de dimensión pequeña mediante la construcción de una base del subespacio, y después utilizar una técnica estándar bien establecida para resolver el problema proyectado más sencillo. De este modo, con la solución del problema en el espacio de proyección, se obtiene una solución aproximada del problema original.

En un principio PLS fue creado como una técnica heurística [21] para resolver problemas de mínimos cuadrados en regresión multilínea, sin propiedades teóricas claras de optimización y por ello fue criticado durante mucho tiempo. Más tarde se demostró que es equivalente a alguno de los algoritmos más sofisticados hasta la fecha para resolver sistemas de ecuaciones lineales, como la bidiagonalización de Lanczos o los métodos de gradiente conjugado [22]. La propiedad del vector $\hat{\mathbf{y}}$ que consiste en que los valores predichos por un modelo PLS con a variables latentes es la proyección del vector de datos \mathbf{y} en un subespacio generado por las variables predictoras de \mathbf{X} (que es un subespacio que se puede describir como una determinada secuencia Krylov) se utiliza en la Ref. [23] para caracterizar varios métodos de regresión (regresión en cadena, PLS y PCR) que intentan reducir la varianza de los MLR (mínimos cuadrados ordinarios) en el regresor $\mathbf{b}_{\text{MLR}} = (\mathbf{X}^T\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}^T\mathbf{y}$ reemplazando la matriz mal condicionada $(\mathbf{X}^T\mathbf{X})^{-1}$ por una alternativa más estable.

La interpretación de PLS en términos de subespacios Krylov también se utiliza en la Ref. [24] para mostrar que varios métodos de regresión en variables latentes comparten una estructura común, llamada Secuencia Multicapa Básica (MBS) que es un caso particular de la secuencia de Krylov. Esto permite unificar varios algoritmos utilizados para estimar los coeficientes del PLS y estudiar la relación entre el algoritmo PLS de Martens [25] (MBS ortogonal) y el de Wold [26, 27] (MBS oblicuo). Para cualquier modelo MBS-ortogonal, hay otro modelo MBS-oblicuo equivalente que comparten el mismo espacio de regresión (o espacio Krylov extendido) lo que conduce a una predicción equivalente y se pueden obtener resultados de regresión similares a través de varias regresiones lineales en la variable de respuesta. El algoritmo PLS de Martens y el de Wold son casos especiales de esta situación. Esto explica los idénticos coeficientes de regresión y resultados de predicción. La aplicación natural de MBS-ortogonal y MBS-oblicua, desde el \mathbf{X} -espacio original al \mathbf{T} -espacio latente de *scores*, refleja las técnicas de deflación correspondientes.

Ya se sabe que, conceptualmente, la interpretación de las variables latentes es irrelevante en los métodos de mínimos cuadrados basados en la descomposición de subespacios, sin embargo durante la etapa de uso del modelo se vuelve relevante porque puede aportar información sobre el proceso. En Quimiometría esto es especialmente cierto, ya que PLS suele ser un método para predecir concentraciones de muestras con señales multivariantes conocidas, es decir, como método de calibrado. En este caso además, en general, hay más variables que muestras, por lo que no existe solución mediante el uso de modelos de regresión lineal estándar.

Cuando se busca una posible interpretación en los modelos de calibrado con PLS, resulta que el subespacio generado por las variables latentes seleccionadas incluye información que no está directamente relacionada con la respuesta y . Este problema se trató con dos metodologías: i) pretratamiento de las señales para eliminar los “artefactos” de la señal (generalmente físicos) no relacionados con la respuesta o ii) modificación de la búsqueda de la solución limitándola a subespacios correlacionados con la respuesta. La primera ha dado lugar a varios métodos de pretratamiento de las variables predictoras, que afectan en gran medida al modelo de calibrado PLS posterior [28, 29]. En la segunda metodología mencionada, la contribución más generalizable es posiblemente la Corrección Ortogonal de la Señal (OSC) por Wold y otros [30], que es una modificación apropiada del algoritmo PLS para eliminar las partes ortogonales sistemáticas de la matriz \mathbf{X} . El enfoque del pre-procesamiento de señal neta del analito (NAS) [31] y su equivalente, la ortogonalización directa (DO) [32], proponen algunos pesos a los *loadings* (no necesariamente contenidos en el espacio de filas de \mathbf{X}) que representan fenómenos considerados irrelevantes para modelar y . Otras propuestas,

como PLS-ortogonal (O-PLS) [33], su alternativa en [34] y el procedimiento de regresión basado en la Corrección de Señal Ortogonal de Fearn [35], son discutidas por Indhal [36], aclarando la forma en que funcionan estos métodos OSC y dando una explicación rigurosa de la razón por la cual todo el concepto OSC puede llegar a ser confuso y superfluo. Yu y MacGregor [37] señalan que el subespacio de \mathbf{X} no correlacionado con \mathbf{Y} está a menudo sobredimensionado y no está claro en absoluto qué parte de este subespacio se elimina por diferentes algoritmos OSC y con diferente número de componentes OSC. Como resultado, la interpretación de las componentes de la OSC puede ser diferente y se propone la aplicación de un Análisis de Correlación Canónica como post-procesamiento de un modelo PLS. Esta forma de definir el subespacio más relacionado con las variables de calidad se utiliza en la Ref. [38] para modelar un proceso por lotes buscando el subespacio común a las diferentes etapas del proceso.

De forma precisa, la actividad en el campo de regresión de mínimos cuadrados en subespacios se centra en modelar el subespacio de las predictoras \mathbf{S}_m que esté más relacionado con la respuesta. En general, el subespacio ortogonal \mathbf{S}_m^\perp solo se considera para definir un límite en el conocido como el error cuadrático Q -residual, que se utiliza para decidir si un nuevo objeto es compatible con el modelo PLS (o PCR) ajustado. Este índice es esencial al crear modelos de calibrado multivariante o cartas de control multivariantes basadas en variables latentes [39]. Su uso se ha extendido en la industria por el caso del control multivariante no lineal utilizando KPCA [17]. Además de la definición de Q -residual, el espacio nulo del modelo de regresión contenido en \mathbf{S}_m^\perp se ha utilizado, por ejemplo, para el diagnóstico precoz de daños estructurales o mal funcionamiento de la maquinaria resultante en la reducción del coste de mantenimiento y el aumento de la fiabilidad y seguridad [40, 41, 42].

En el campo de PAT y QbD se ha avanzado en este uso subsidiario del espacio nulo debido a que, como consecuencia de la propia definición de espacio nulo, forma parte del espacio de diseño: una vez construido el modelo de regresión entre \mathbf{X} e \mathbf{Y} , sumar cualquier vector del espacio nulo del modelo a cualquier del dominio (definido por \mathbf{X}) no cambia las características de calidad predichas.

No obstante, hasta ahora, cuando se usan métodos de regresión en variables latentes, los análisis sobre el espacio nulo se limitan a los que se corresponden con la regresión de \mathbf{Y} en las variables latentes. El contexto QbD requiere definir los valores de variables de proceso, atributos de la materias primas o propiedades ambientales, que dan como resultado el mismo valor de las características de calidad medidas (o lo suficientemente similar).

1.3. PLS EN MODELADO DE CLASES (PLS-CM)

Para construir modelos de clase para dos categorías A, y B, a partir de un conjunto de datos, el procedimiento consiste en ajustar un modelo PLS a una respuesta binaria que codifica las categorías, por ejemplo -1 y +1. De manera que, el vector de respuesta \mathbf{y} está compuesto por tantos “-1” como objetos que pertenecen a la categoría A y tantos +1 como los que pertenecen a B dentro del conjunto de entrenamiento.

Teniendo en cuenta que los modelos PLS son modelos de regresión para ajustar variables cuantitativas, las respuestas predichas no van a ser -1 y +1, sino valores que están dentro y fuera, pero cerca, del intervalo $[-1,1]$. Entonces, es necesario definir un umbral \mathbf{y}_0 para los valores de las respuestas predichas que actúa como criterio de decisión, es decir, el objeto i -ésimo se asigna a la clase B cuando $\hat{\mathbf{y}}_i \geq \mathbf{y}_0$ y a la clase A en caso contrario. Por lo tanto, el valor umbral determina todas las características de la regla discriminante. Lógicamente, se piensa en el umbral $\mathbf{y}_0 = 0$, ya que se han codificado las clases como -1 y +1, pero no siempre es la mejor elección debido a que no necesariamente hay el mismo número de objetos en cada categoría, ni ninguna razón de simetría en los valores calculados por el modelo en torno a -1 o +1.

Para elegir el límite de decisión en PLS-CM, primero se separan los valores predichos, de acuerdo con la clase a la que pertenece cada objeto y se ajusta independientemente una distribución de probabilidad a cada variable. De manera que, la variable aleatoria Y_A relacionada con la predicción PLS para la clase A sigue una distribución D_A y de la misma manera, Y_B sigue la distribución D_B .

Sin pérdida de generalidad, se supondrá que el modelo de clase es el de la clase B codificada como “1”, es decir, la hipótesis nula en este caso es pertenecer a la clase B. Entonces, para una sensibilidad $1 - \alpha \in [0,1]$, se usa la función de distribución acumulativa de D_B para calcular el valor crítico \mathbf{y}_0 de modo que $P(Y_B \leq \mathbf{y}_0) = \alpha$. Este valor crítico es el umbral de decisión y, por lo tanto, la especificidad del modelo frente a la clase A (hipótesis alternativa) viene dado por $P(Y_A \leq \mathbf{y}_0)$, que se calcula con la función de distribución acumulativa de D_A .

1.3.1. CURVA OPERATIVA DE DIAGNÓSTICO (ROC)

Una manera de representar las características de un modelo de clase es la llamada curva ROC (Receiver Operating Characteristic), que representa la relación entre la tasa

de aciertos o verdaderos positivos $1 - \alpha$ frente a la tasa de falsos positivos β [43]. En el caso particular de PLS-CM, dicha curva queda definida al variar el umbral de decisión y_0 y en ese contexto, la tasa de falsos positivos es 1-especificidad del modelo de clase, mientras que la tasa de verdaderos positivos es la sensibilidad.

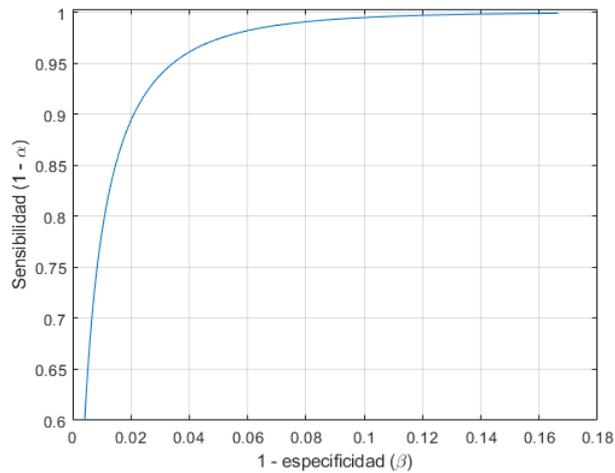


Figura 1-4: Ejemplo de curva ROC

Si se estima la sensibilidad y la especificidad para distintos clasificadores, se obtiene la curva ROC, tal y como se representa en la Figura 1-4. En este caso, la curva se inicia en algún lugar a lo largo del eje de ordenadas colocando el umbral lo suficientemente grande, de modo que no haya falsos positivos (aunque eso implicaría, en general, que no se logra la total sensibilidad para la clase B). A partir de ahí, los puntos avanzan hacia la derecha a medida que se baja el valor umbral, mejorando así la sensibilidad a costa de empeorar la especificidad ilustrando el funcionamiento alcanzado por el método.

Cuando se utilizan las distribuciones ajustadas a los valores respuesta obtenidos por PLS-CM se puede dibujar una curva continua con esa misma interpretación. Si se estima la sensibilidad y especificidad solo con los objetos del conjunto de entrenamiento, la curva ROC se reduce a un conjunto de puntos aislados.

El punto utopía de clasificación perfecta se situaría en el vértice superior izquierdo del cuadrado $[0,1] \times [0,1]$, lo que significaría un funcionamiento perfecto y tendría un área bajo la curva igual a uno. A medida que la curva se separa de esa esquina, el rendimiento empeora. Un modelo inútil tendría una curva ROC en la diagonal de esquina inferior izquierda a superior derecha con un área bajo la curva igual a 0.5. En cualquier caso, la curva ROC muestra los valores de compromiso que se pueden alcanzar simultáneamente entre verdaderos positivos y falsos positivos.

1.4. FRENTE PARETO ÓPTIMO

A menudo se da la situación en la que hay que optimizar un modelo que tiene varias respuestas definiendo así un objetivo multidimensional. Entre las posibles alternativas que existen para solucionar este problema de optimización, se puede, o bien ponderar las respuestas y crear una función de deseabilidad para llevar el problema a un espacio unidimensional (respuesta única), o bien seguir en el espacio multidimensional definiendo un orden de dominancia y buscando valores de las variables de entrada que describan el alcance del compromiso entre las diferentes respuestas [44].

La diferencia esencial entre la optimización de una o varias respuestas es que, en el segundo caso, cuando dos (o más) respuestas experimentales están en conflicto, se tiene un conjunto de soluciones de compromiso donde una ganancia en una respuesta requiere una pérdida en otra de las respuestas. La cuestión principal es que ninguna de estas soluciones de compromiso es la mejor para ambas respuestas. Las soluciones son todas óptimas y sin otra información adicional, no se puede decir que cualquiera de esas soluciones óptimas sea mejor que ninguna otra.

En términos económicos, el italiano Vilfredo Pareto (1848-1923) definió el óptimo de Pareto como aquella situación estable en la que no se puede beneficiar una persona sin perjudicar al prójimo.

En un problema de optimización, al no tener un orden total en \mathbb{R}^n , un orden parcial útil es el orden de Pareto [45] que se define para dos vectores q -dimensionales como:

$$(1-11) \quad (d_1, d_2, \dots, d_q) < (d'_1, d'_2, \dots, d'_q) \text{ si } d_i \leq d'_i \quad \forall i = 1, 2, \dots, q$$

De manera que no todos los pares de vectores son necesariamente comparables con esta relación. En caso de serlo, la solución preferida para un problema de minimización es (d_1, d_2, \dots, d_q) que proporciona los valores más pequeños en todas las coordenadas.

Se puede suponer, sin pérdida de generalidad, que se tiene un problema de minimización para el cual se define “dominancia” como:

$$(1-12) \quad (d_1, d_2, \dots, d_q) \text{ domina a } (d'_1, d'_2, \dots, d'_q) \text{ si se cumple:}$$

$$d_i \leq d'_i \quad \forall i = 1, 2, \dots, q \quad \text{y} \quad \exists k / d_k < d'_k$$

Para ilustrar esta idea, se observa en la Figura 1-5 un ejemplo en dos variables en el cual los puntos P_1 y P_3 son soluciones no dominadas estando P_2 dominada por P_1 .

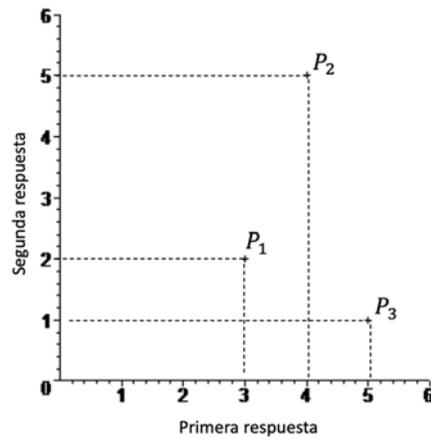


Figura 1-5: Ilustración de la definición de dominancia.

Para un conjunto finito de puntos, las soluciones no dominadas son las soluciones de interés. El frente Pareto es, por definición, el conjunto de soluciones no dominadas del dominio de definición.

En un contexto de optimización multicriterio, el frente Pareto óptimo contiene por lo tanto las soluciones de Pareto óptimas para cada criterio dado, es decir, al moverse a lo largo del frente, necesariamente se mejora uno de los criterios y otro al menos se empeora. En particular, contiene las soluciones que proporcionan el valor mínimo alcanzable en cada criterio individual.

Para generar el frente Pareto óptimo en los casos de estudio de esta tesis doctoral, se utilizará un enfoque computacional, usando algoritmos evolutivos como motor de optimización porque permiten mantener una población de soluciones. Contrariamente a la necesidad habitual de convergencia de todos los miembros de una población hacia un solo valor óptimo, en este caso, hay que estimar todo el frente Pareto óptimo de modo que la población tiene que converger a diferentes soluciones que estén repartidas a lo largo de este frente manteniendo la diversidad, por lo que las dos características principales para tener en cuenta a lo largo de la evolución son la no dominancia entre soluciones y el mantenimiento de su dispersión.

En cada generación de la evolución se crea una nueva población, habitualmente por los operadores básicos de “selección, entrecruzamiento y mutación”. Mediante la selección se toman aleatoriamente pares de individuos de la población actual, pero dando a los individuos una probabilidad de ser seleccionado relacionada con su bondad. Es decir, aquellos individuos más aptos tienen mayor probabilidad de ser seleccionados y tienen mayor oportunidad de aparearse para generar la próxima población. El cruzamiento es el operador genético que empareja cromosomas para producir descendientes que puedan mejorar a los padres. Y, por último, la mutación es el

operador genético que altera aleatoriamente uno o más valores en un cromosoma desde su estado inicial dotando al algoritmo de nuevas capacidades de búsqueda.

Por lo tanto, considerando la población ampliada formada por la unión de la población actual de padres y los nuevos hijos generados, la actualización se hace, en primer lugar, ordenando todos ellos en niveles secuenciales de no dominancia y seleccionando entre estos niveles en orden hasta la finalización de la nueva población. Si en el último nivel al llenar la población, hay más soluciones de las necesarias, solo se seleccionan las más dispersas de acuerdo con la distancia *crowding*. Es decir, se eliminan los elementos que distan menos entre sí dentro de su mismo nivel.

Adaptando un algoritmo genético de [46], el pseudocódigo es el siguiente:

1. Generación de una población inicial de tamaño fijo tomada al azar del dominio experimental.
2. Selección de algunas condiciones experimentales de la población.
3. Cruzamiento y mutación de estas soluciones seleccionadas, evitando que salgan del dominio experimental y que ya estén en la población.
4. Combinación de la población actual y las nuevas soluciones generadas.
5. Evaluación de la adecuación de las soluciones para el problema de optimización.
6. Ordenar las soluciones en términos de la relación de dominancia.
7. Selección de las soluciones actuales no dominadas para estar en la siguiente población.
8. Excluyendo los previamente seleccionados, nueva selección de las soluciones no dominadas (segundo nivel de dominancia) y así sucesivamente hasta que se llene la nueva población. Si hay más soluciones de las necesarias en un nivel dado, se incluyen las más dispersas de acuerdo con la distancia *crowding*.
9. Ir a paso 2 hasta concluir el número de iteraciones.

Las propiedades de convergencia del algoritmo genético no garantizan que el conjunto final de soluciones no dominadas sea el frente Pareto óptimo, pero es una estimación que estará cerca de él.

Dentro del contexto del diseño experimental, se pueden encontrar más detalles sobre la implementación del algoritmo en [45]. En este campo, una metodología similar permitió el cálculo de diseños experimentales ad hoc con criterios en conflicto [47, 48].

1.4.1. GRÁFICA EN COORDENADAS PARALELAS

La representación cartesiana habitual de puntos multidimensionales se limita a tres variables. Las extensiones para visualizar datos en una dimensión mayor incluyen el diagrama matricial, que consiste en un conjunto de todos los posibles diagramas cartesianos que representan las variables de dos en dos.

Otra posibilidad es el Gráfico en Coordenadas Paralelas (PCP) [49] que ayuda a describir el comportamiento conjunto de las variables (las “coordenadas” de los puntos). El valor de cada coordenada se traza como la altura en el eje de ordenadas, de acuerdo con su posición en el vector. Por lo tanto, el eje de abscisas tiene tantas divisiones como coordenadas tiene el punto. Aunque con esta disposición no hay límite para la dimensión de los puntos representados con PCP, la visualización se vuelve más confusa al aumentar el número de coordenadas.

1.5. SOFTWARE

El software utilizado para las principales rutinas que implementan el algoritmo evolutivo para estimar el frente Pareto, son programas propios escritos en Matlab® (The Mathworks, Inc., Natick, MA, USA). El PLS_Toolbox (Eigenvector Research, Inc., Manson, WA, EE.UU.) para Matlab se ha utilizado para todos los cálculos con modelos PLS y PLS2. También se ha utilizado ocasionalmente Statgraphics Centurion XVII (Statpoint Technologies Inc., The Plains, VA, EE.UU.) y NEMRODW para el diseño experimental combinado del 0.

CAPÍTULO 2. UNA PROPUESTA COMPUTACIONAL EN LA INVERSIÓN DEL MODELO DE MÍNIMOS CUADRADOS PARCIALES EN EL MARCO DE INICIATIVAS DE LA TECNOLOGÍA ANALÍTICA DE PROCESOS Y DE CALIDAD DISEÑADA

RESUMEN

En el contexto de los modelos que fundamentan las iniciativas de Calidad Diseñada (QbD) y de Tecnología Analítica de Procesos (PAT), este estudio presenta una propuesta computacional para apoyar el proceso de toma de decisiones sobre la factibilidad de un producto determinado que está definido con algunas características de calidad definidas a priori.

Para ello, se necesita un modelo de predicción que será una función vectorial de varias variables. Las de entrada se corresponden con variables de proceso, características de materiales, variables ambientales, etc., cualquier propiedad medible que incida en el proceso. Las variables de salida será características medibles que representen la calidad del producto. El modelo elegido es PLS.

El enfoque se basa en el cálculo del frente Pareto óptimo que se obtiene al minimizar simultáneamente las diferencias esperadas entre las características predichas y las deseadas. De esta manera se aborda la factibilidad del producto como un problema de optimización con la novedad de hacerlo simultáneamente para todas las características, preservando la estructura de correlación, pero manejando cada característica individual por separado. Por lo tanto, las soluciones encontradas formarán parte del Espacio de Diseño para las características de calidad objetivo del producto y sin la necesidad de invertir explícitamente el modelo de predicción PLS ajustado para el proceso.

Para ilustrar el procedimiento se usarán, en el presente capítulo, unos datos que provienen de un proceso de producción de polietileno de baja densidad (LDPE), con catorce variables de proceso (variables de entrada predictoras) y cinco características de calidad medidas del polietileno final (variables de salida respuesta).

2.1. INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica se ha visto obligada a crear formalmente propuestas para el desarrollo de procesos y productos [50] con el objetivo de garantizar la calidad y el valor de estos mediante iniciativas de QbD, pero el concepto puede extenderse a cualquier proceso industrial, en particular, a procesos químicos.

En cualquier caso, la implementación de estos conceptos requiere la caracterización cuantitativa del proceso y de las características de calidad del producto y también algunas técnicas de modelado que apoyen la toma de decisiones, generalmente modelos multivariantes que relacionen las variables de entrada (variables del proceso, propiedades del material, etc.) y la calidad del producto (características medidas del producto final), que es el marco de la PAT. De hecho, en [51] se afirma que la identificación de las condiciones operativas óptimas para procesos químicos complejos se realizará utilizando herramientas matemáticas avanzadas ampliamente desarrolladas por la comunidad de ingenieros de sistemas de procesos.

Estos modelos de predicción suelen ser ajustados mediante técnicas de modelado de variables latentes utilizando bases de datos históricas que contienen medidas de procesos de fabricación actuales o anteriores. La relevancia del modelo, en las palabras de Ottavian y otros [52], es que el acoplamiento de la información proporcionada por el modelo a los conocimientos de ingeniería sobre el proceso representa una formidable herramienta para avanzar en el conocimiento sobre el fenómeno físico y químico subyacente que ocurre en el proceso, contribuyendo significativamente a mejorar la comprensión general del mismo.

Por otra parte, estos modelos de variables latentes, en concreto un modelo PLS además de evitar el efecto de la multicolinealidad en las estimaciones, persiguen el objetivo de predecir las variables de salida, denominadas en este contexto características de calidad, a la vez que es capaz de capturar tanto la correlación entre estas características de calidad como la correlación de éstas con las variables de entrada. Una ventaja adicional es que se pueden usar los estadísticos Q -residual y T^2 de Hotelling para evaluar si el modelo es adecuado para una muestra antes de predecir sus características de calidad esperadas.

Así pues, se tienen por un lado, variables de entrada o predictoras (factores controlables y otros factores que influyen en el proceso tales como propiedades de la materia prima, parámetros del proceso, etc., que pueden no ser directamente controlables, pero que en general son medibles), por otro lado, variables de salida o

respuesta (características de calidad) y un modelo PLS que las vincula. Una vez validado el modelo, con él se predicen las características del producto para unas variables de entrada, pero para unas características de calidad deseadas que definen un producto objetivo, el problema que se plantea es revertir de alguna manera el modelo para obtener las variables de entrada necesarias, si las hubiera, que producirían el producto objetivo. Esto es lo que se conoce como Inversión de Modelos en Variables Latentes (LVMI).

Gran parte del esfuerzo invertido en LVMI implica el estudio de la factibilidad de un determinado producto analizando las condiciones para resolver matemáticamente el sistema cuyas soluciones dependen de la dimensión “efectiva” tanto del espacio latente como del espacio de respuestas [53], y asegurar que la solución escogida mantenga la misma estructura de correlación que la existente entre las características de calidad [54]. Un buen resumen de procedimientos y ejemplos en el campo farmacéutico se puede encontrar en [52] y una revisión bibliográfica comentada (hasta 2012) en el material suplementario de [55].

En el escenario matemático de la inversión directa de matrices, no es posible añadir restricciones en las características de calidad deseadas. Con ese propósito, el problema puede ser redefinido como un problema de optimización, por ejemplo, buscando los *scores* que minimizan el cuadrado de la diferencia ponderada entre las características deseadas y las predichas, siempre que no se supere el valor límite de la T^2 de Hotelling [56]. En [55] se propone un nuevo estadístico, análogo a Q -residual, para comprobar la capacidad del modelo en la reconstrucción del vector de regresión.

En este entorno de optimización, la cuestión se plantea como un problema de mínimos cuadrados, lineal si los modelos predictivos son lineales como en Refs. [54, 57] o no lineal como en Ref. [58], donde se usan los modelos no lineales de Programación Genética relacionados con vectores latentes para los bloques \mathbf{X} e \mathbf{Y} como modelos predictivos, resolviendo también un problema de mínimos cuadrados ponderados.

La propuesta presentada aquí plantea el estudio de la factibilidad de un producto como un problema de optimización, pero buscando directamente las variables de entrada que predicen las características del producto final lo suficientemente cerca de las deseadas. Esto se hace considerando todas las características conjuntamente, ya que el producto es único, pero se maneja cada característica individual separadamente.

Ambos objetivos se pueden lograr al estimar el frente Pareto (ver por ejemplo [44]) que contiene las mejores soluciones posibles para cada una de las variables y también soluciones de compromiso o de compensación (trade-off) entre características cuando

el producto no es factible. Como consecuencia, y esto se hace por primera vez, el modelo de regresión PLS se invierte computacionalmente.

El procedimiento propuesto para la inversión teniendo en cuenta la estructura vectorial de la \mathbf{Y} se explica en la sección 2.2. , resumiendo los aspectos teóricos que ya se han desarrollado en el capítulo anterior. La sección 2.3. muestra la utilidad de la propuesta mediante la aplicación de cuatro posibles situaciones distintas: los dos primeros casos, secciones 2.3.1. y 2.3.2. , abordan la inversión computacional desde el espacio de las variables latentes y desde el espacio de las variables de entrada, respectivamente. La sección 2.3.3. aborda la factibilidad de un producto nuevo y para terminar el capítulo, antes de las conclusiones, la sección 2.3.4. muestra algunas otras posibilidades de la metodología en la medida en que se plantean como problemas de optimización, situación que ya no es abordable mediante inversión matricial.

Una vez ajustado un modelo PLS, su uso natural es predecir valores de \mathbf{y} con unos valores \mathbf{x} de las variables predictoras. En el contexto de control de procesos con un modelo PLS ajustado al proceso, eso significa predecir las características de calidad del producto producido con unos valores dados de las variables de proceso y demás variables de entrada.

En general, la inversión del modelo tiene como objetivo encontrar los valores de las variables de proceso que sirven para obtener los valores de las características de calidad que se desea lograr. Con una notación más precisa, dado \mathbf{y}_t (un valor único si solo hay una característica de calidad como respuesta o un vector de valores para múltiples respuestas), la inversión del modelo consiste en encontrar \mathbf{x} tal que la predicción PLS de \mathbf{x} sea \mathbf{y}_t . En el caso de que tal \mathbf{x} exista, significa entonces que \mathbf{y}_t es factible y por lo general la solución no es única. El conjunto de soluciones pertenece al denominado Espacio de Diseño, el cual mide la holgura permitida en las variables de proceso sin modificar la respuesta deseada.

2.2. PROCEDIMIENTO DE INVERSIÓN

El procedimiento se plantea como una optimización para buscar variables de entrada que predigan un producto final con características de calidad previamente definidas. Para establecer claramente el procedimiento, se distinguen cuatro partes necesarias [51]:

1. Un **modelo predictivo**, esto es, una expresión matemática que relacione cuantitativamente las variables de entrada con las características del producto. Generalmente, el modelo se ajusta con un conjunto de datos representativos del proceso.
2. Una **función objetivo**, que es una medida cuantitativa de la bondad de cada solución candidata para la consecución del propósito perseguido.
3. Un conjunto de **restricciones** que eviten soluciones poco prácticas o inviables. Las restricciones se aplican tanto con las variables de entrada como con las características del producto, principalmente las primeras.
4. Un **motor de optimización** para buscar, entre las soluciones candidatas, aquellas óptimas según la función objetivo definida respetando al mismo tiempo las restricciones.

2.2.1. MODELO DE PREDICCIÓN Y RESTRICCIONES

Como ya se ha establecido, \mathbf{Y} es la matriz ($n \times q$) que contiene el conjunto de q variables respuesta (salida), es decir, q medidas de las propiedades del producto final que definen sus características de calidad, y \mathbf{X} es la matriz ($n \times p$) que recoge el conjunto disponible de las p variables de entrada o variables predictoras, incluyendo variables de proceso, atributos de los materiales, condiciones ambientales, etc.

Estas matrices de datos se utilizan para ajustar un modelo de predicción multivariante, que se denotará como f , para predecir \mathbf{Y} a partir de \mathbf{X} . Cabe señalar que es una aplicación funcional entre un espacio p -dimensional y un espacio q -dimensional, es decir, una función vectorial multivariante, definida en algún dominio \mathbf{D} que viene determinado por las restricciones impuestas en las variables de entrada controladas.

En cuanto al método de regresión, se utilizará un modelo PLS2 ajustado entre \mathbf{X} e \mathbf{Y} que añade restricciones para el problema de optimización además de la restricción obvia de considerar puntos $\mathbf{x} \in \mathbf{D}$. Para verificar la consistencia con el espacio latente definido por el modelo PLS2, se impondrá un límite a los estadísticos Q -residual y T^2 los cuales no pueden ser superados para ningún vector candidato \mathbf{x} . Este límite será el valor correspondiente al 0.95 de nivel de confianza, que se mantendrá a lo largo del presente trabajo.

Dado un modelo PLS2 con k variables latentes, como ya se ha visto en el primer capítulo de preliminares, la relación entre el modelo y \mathbf{X} a través de los *loadings* \mathbf{P}_k y los *scores* \mathbf{T}_k se describe mediante la siguiente ecuación.

$$(2-1) \quad \mathbf{X} = \mathbf{T}_k \mathbf{P}_k^T + \mathbf{R}_X$$

Si \mathbf{r}_i es la i -ésima fila de la matriz residual \mathbf{R}_X , el estadístico $Q = \mathbf{r}_i \mathbf{r}_i^T$ residual indica el residuo o la diferencia entre el valor de la i -ésima muestra y su proyección en el subespacio del modelo. Su valor crítico con un nivel de significación α se obtiene mediante el método Jackson-Mudholkar [59].

El estadístico T^2 de Hotelling para la i -ésima muestra es la suma de los cuadrados de los *scores* normalizados, definidos como $T^2 = (\mathbf{t}_i \mathbf{t}_i^T) / \lambda_i$ donde \mathbf{t}_i es la i -ésima fila de \mathbf{T}_k y λ_i es el valor propio correspondiente a la i -ésima variable latente. T^2 mide la distancia de Mahalanobis de cada muestra al centroide, medida en el hiperplano de proyección del modelo PLS2 considerado. Con un nivel de significación α , el valor crítico se calcula como $k(n-1)/(n-k)F_{k,n-k,\alpha}$ donde $F_{k,n-k,\alpha}$ es el valor crítico acumulado de una distribución F con k grados de libertad en el numerador y $n-k$ en el denominador.

2.2.2. MOTOR DE OPTIMIZACIÓN Y FUNCIÓN OBJETIVO

Para proceder a la inversión del modelo PLS, dado un vector objetivo \mathbf{y}_t que describe algunas características deseadas, se trata de estudiar la existencia de algunos \mathbf{x} factibles tales que la predicción $\hat{\mathbf{y}}$ sea, en la práctica, igual al \mathbf{y}_t dado. Un punto del dominio es factible cuando verifica las restricciones sobre Q -residual y T^2 impuestas en el apartado anterior.

Contrariamente a la táctica habitual, el enfoque presentado aquí es computacional y evita la necesidad de invertir algebraicamente el modelo de predicción. La alternativa consiste, dentro del contexto natural de optimización, en buscar $\mathbf{x} \in \mathbf{D}$ tal que su predicción $\hat{\mathbf{y}}$ y el objetivo \mathbf{y}_t sean lo suficientemente parecidos.

Dado que se tiene más de una característica de calidad, la similitud entre los dos vectores se calcula individualmente para cada coordenada, obteniendo diferencias d_i de manera que el problema queda escrito como:

$$(2-2) \quad \min_x \{d_i, i = 1, \dots, q\} = \min_x \{|\hat{y}_i - y_{t,i}|, i = 1, \dots, q\}$$

La eq. (2-2) define la función objetivo a minimizar, que es vectorial ya que hay q diferencias (una por característica o coordenada) que se minimizan simultáneamente. En un contexto general, se dice que hay múltiples objetivos individuales que cumplir en el problema de optimización, o que se deben optimizar múltiples criterios simultáneamente, y como tal, un problema como este se conoce como un problema de

minimización multiobjetivo o multicriterio. El espacio multidimensional de diferencias individuales de la eq. (2-2) no está bien ordenado, no hay una relación de orden establecida compatible con las operaciones vectoriales (véase por ejemplo [60]) y, en consecuencia, el problema de optimización ya no está bien definido en el sentido de que, en general, puede que no haya una solución que proporcione simultáneamente los valores mínimos alcanzables para todos los objetivos a la vez (es decir, $d_i = 0 \forall i$ en la eq. (2-2)).

A falta de un orden total, frente a la propuesta habitual de transformar los múltiples criterios en uno sólo como, por ejemplo, una suma ponderada y después proceder a la optimización con una relación de orden total, el planteamiento aquí es la utilización directa de un orden parcial sobre la función vectorial llamado orden de Pareto, el cual se ha explicado en el Capítulo 1.

El motor de búsqueda es un algoritmo evolutivo en el que la población viene dada por puntos del dominio de las variables de entrada \mathbf{D} , y evoluciona moviendo estos puntos dentro de \mathbf{D} buscando los vectores no dominados (en el espacio q -dimensional) según los criterios a optimizar, que para este caso se han definido en la eq. (2-2), con el orden parcial entre las diferencias. La población evoluciona manteniendo la máxima dispersión en las soluciones, tal y como se detalla en el capítulo anterior y en [44].

Como se ha obtenido una clara definición de los resultados que se considerarían aceptables para cada una de las respuestas de manera individual, si las características de calidad no son igualmente importantes, se pueden utilizar pesos definidos por el usuario de acuerdo con la relevancia de cada respuesta y usar una función de deseabilidad para elegir entre las soluciones obtenidas con las ponderaciones definidas.

2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para ilustrar la metodología, se utilizan los datos obtenidos de [61, 62] de un proceso de producción de polietileno de baja densidad (LDPE). Estos datos corresponden a dos reactores tubulares conectados en serie, de manera que el proceso depende de catorce variables de proceso. Se registran los datos de 50 productos, con las correspondientes 14 variables de proceso y 5 características medidas en cada polietileno producido para calificarlo.

Los valores factibles de las variables de entrada del modelo son aquellos que pertenecen simultáneamente al dominio de las variables de entrada \mathbf{D} y a lo que se

denomina PLS-box, que es la “caja” que está geoméricamente delimitada por el valor de los estadísticos T^2 y Q con un nivel de confianza determinado.

Tabla 2-1. Variables de proceso X_1, \dots, X_{14} y características de calidad del producto Y_1, \dots, Y_5 medidas para un polietileno de baja densidad. Las dos últimas columnas contienen la media, la desviación típica, el mínimo y el máximo de cada variable.

Variable	Explicación	Media (Desv. típica)	Rango de variación
X_1	Temp. de entrada en la zona 1 del reactor	206.94 K (1.61)	[204.13, 209.88]
X_2	Temp. máx a lo largo de la zona 1	296.45 K (1.85)	[292.96, 300.19]
X_3	Temp. de salida de la zona 1	232.71 K (4.20)	[225.61, 240.25]
X_4	Temp. máx a lo largo de la zona 2	284.21 K (2.24)	[279.28, 288.74]
X_5	Temp. de salida de la zona 2	242.44 K (2.76)	[235.76, 246.76]
X_6	Temp. del refrigerante de entrada a la zona 1	116.94 K (0.56)	[115.91, 118.00]
X_7	Temp. del refrigerante de entrada a la zona 2	117.82 K (0.499)	[116.90, 118.58]
X_8	Porcentaje a lo largo de la zona 1 en Tmax1	0.0295 % (0.0019)	[0.026, 0.033]
X_9	Porcentaje a lo largo de la zona 2 en Tmax2	0.5796 % (0.0053)	[0.569, 0.592]
X_{10}	Velocidad de flujo de iniciadores a la zona 1	0.4631 g s ⁻¹ (0.0269)	[0.4089, 0.5053]
X_{11}	Velocidad de flujo de iniciadores a la zona 2	0.4648 g s ⁻¹ (0.0282)	[0.4081, 0.5091]
X_{12}	Velocidad de flujo del solvente a zona 1 [% de etileno]	665.77 % (6.14)	[655.025, 676.97]
X_{13}	Velocidad de flujo del solvente a zona 2 [% de etileno]	246.32 % (2.29)	[242.07, 250.10]
X_{14}	Presión en el reactor	3004 atm (19)	[2970, 3033]
Y_1	Conversión acumulada	0.1330 (0.00177)	[0.1289, 0.1366]
Y_2	Número promedio de peso molecular	27320 (262)	[26758, 27904]
Y_3	Peso promedio del peso molecular	164055 (3063)	[157505, 169964]
Y_4	Ramificación de cadena larga por 1000 átomos de C	0.7964 (0.0173)	[0.752, 0.829]
Y_5	Ramificación de cadena corta por 1000 átomos de C	26.11 (0.15)	[25.84, 26.43]

La Tabla 2-1 describe las variables de proceso y las características de calidad y resume sus valores medios y sus desviaciones típicas. También están los mínimos y máximos que definen el dominio de búsqueda **D**. Se observan unas diferencias notables en magnitud y variabilidad tanto para las variables de proceso en **X** (50x14) como para las características del producto en **Y** (50x5).

Como la atención se centra en las características de calidad del producto, en este caso se definen en el espacio de cinco dimensiones. En este espacio, la variación de cada variable en el conjunto de datos es pequeña (lo cual no es sorprendente para un proceso controlado), los valores máximos y mínimos de cada característica en **Y** (en la Tabla 2-1) muestran que el rango de cada variable de respuesta no es mayor que 9.7 % de la media correspondiente.

Además, algunas de ellas están altamente correlacionadas como se puede observar en la parte triangular inferior de las matrices de correlación de la Tabla 2-2. Se espera un comportamiento opuesto de Y_2 con respecto a Y_4 e Y_5 debido a los altos coeficientes de correlación negativos, -0.80 y -0.92 respectivamente, que aparecen en la segunda columna de la Tabla 2-2, contrariamente a la situación con Y_1 que está positivamente correlacionado con ellas (0.88 y 0.74 son sus respectivos coeficientes de correlación) y, por lo tanto, negativamente correlacionada con Y_2 , -0.71.

Tabla 2-2. Coeficientes de correlación de Pearson para las variables en Y , parte triangular inferior; y para la Y predicha en la sección 2.3.4. parte triangular superior. Se han omitido los coeficientes de correlación de valor 1 entre cada variable y ella misma.

	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4	Y_5
Y_1		-0.94	0.20	0.98	0.91
Y_2	-0.71		0.10	-0.91	-0.98
Y_3	0.37	0.18		0.32	-0.22
Y_4	0.88	-0.80	0.42		0.83
Y_5	0.74	-0.92	-0.14	0.71	

Esta misma información se puede ilustrar mediante un PCP (gráfico en coordenadas paralelas), Figura 2-1, en la que la estructura de correlación entre las características del producto se describe siguiendo las líneas que representan cada uno de los puntos. Se observa que los valores grandes de Y_1 están vinculados con valores pequeños de Y_2 , valores medios de Y_3 y valores grandes de Y_4 e Y_5 ; mientras que los valores más pequeños de Y_1 están vinculados a los valores más grandes de Y_2 , medios de Y_3 y pequeños de Y_4 e Y_5 .

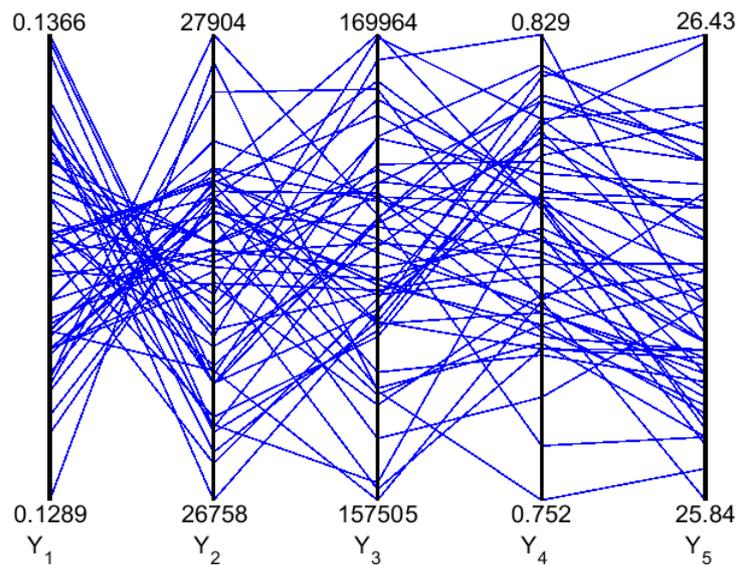


Figura 2-1. PCP de valores en Y escalados en rango.

Es claro que las líneas que unen la primera y segunda coordenada se cruzan principalmente en el centro, lo que implica que Y_1 e Y_2 están correlacionadas negativamente a diferencia de Y_4 e Y_5 cuyas líneas que las unen son casi paralelas, lo que significa que están correlacionadas positivamente (además de con Y_1) mientras que Y_2 e Y_3 no muestran una fuerte correlación. También, los valores más pequeños de Y_2 están vinculados a los valores más grandes de Y_4 e Y_5 , lo que implica una alta correlación negativa entre Y_2 y estas últimas variables. En resumen, la misma información que se tiene en la Tabla 2-2.

Para iniciar el procedimiento, se necesita un modelo de predicción que relacione las variables de proceso en **X** con las características del producto en **Y**. Se ajusta un modelo PLS2 de variables regresoras **X** con valores autoescalados para predecir las cinco respuestas en **Y**, también con valores autoescalados.

Utilizando el sistema de “persianas venecianas” como método de validación cruzada, con 7 lamas (*split*) y 2 muestras por lama, y teniendo en cuenta la varianza explicada en **X** e **Y** la predicción de las cinco respuestas, se seleccionaron cuatro variables latentes como se muestra en la Tabla 2-3.

Tabla 2-3. Características del modelo PLS ajustado.

# LV (<i>a</i>)	Varianza acumulada explicada en X (%)	Varianza acumulada explicada en Y (%)
1	27.73	63.47
2	44.20	84.12
3	55.91	89.94
4	65.97	92.63

Las cuatro variables latentes del modelo PLS2 explican el 65.97 % de la varianza en los regresores (bloque **X**) y el 92.63 % de la varianza en las respuestas en el bloque **Y**.

El modelo PLS2 ajustado proporciona valores de R^2 en ajuste igual a 0.92, 0.97, 0.77, 0.98 y 0.99; y en validación cruzada igual a 0.88, 0.94, 0.65, 0.95 y 0.98 para las variables de respuesta **Y**₁, **Y**₂, **Y**₃, **Y**₄ e **Y**₅ respectivamente. La estabilidad del modelo es notable ya que los valores de ajuste y validación cruzada son muy similares, a pesar de que **Y**₃ no está tan bien modelada como el resto.

Además, el modelo PLS2 se ha evaluado realizando un test de permutación aleatoria en el bloque **Y**, lo que permite calcular la probabilidad de que los resultados obtenidos con el bloque **Y** no permutado sean significativos o no. Los residuos obtenidos y crovalidados de cada permutación se comparan con los residuos originales utilizando el test de los rangos con signo de Wilcoxon. Los contrastes (en ajuste y en validación cruzada) aseguran que el modelo sea significativo con un nivel de confianza mayor al 99.5 % para cada una de las cinco variables.

2.3.1. PRODUCIENDO UN PRODUCTO CON CALIDAD MEDIA

Este primer caso sirve para introducir el procedimiento propuesto detallando los pasos a dar cuando se buscan los valores de las variables de proceso que garantizan un producto determinado. Para ello, se va a definir como vector objetivo, el valor medio de todas las características de calidad en **Y** entendiendo que ese es el producto que se está

produciendo en el proceso. Conforme a la Tabla 2-1, el producto “medio”, que es ahora el vector objetivo o deseado que contiene las características requeridas, es

$$(2-3) \quad \mathbf{y}_t = \text{media}(\mathbf{Y}) = (0.1330, 27320.4, 164054.9, 0.796, 26.11) = \\ = (y_{t,1}, y_{t,2}, y_{t,3}, y_{t,4}, y_{t,5})$$

Como el modelo PLS2 se ajustó al proceso con \mathbf{X} e \mathbf{Y} autoescalados, el valor de \mathbf{X} se proyecta en el origen del espacio latente y, en consecuencia, el modelo PLS2 predice respuestas nulas que corresponden al valor medio de \mathbf{Y} . De esta forma, se tiene la seguridad de que hay al menos un vector en el espacio de variables de proceso que garantiza las características de calidad buscadas.

Para dar con las variables de proceso que logren las características \mathbf{y}_t , el procedimiento se aplica con un tamaño de población de 150 vectores de dimensión 14 seleccionados dentro del hipercubo definido por el rango de las variables de proceso en \mathbf{X} , detalladas en la última columna de la Tabla 2-1, y que constituyen el espacio admitido de las variables de proceso \mathbf{D} . Los descendientes se generan mediante selección uniforme por pares entre los elementos de la población actual, con cruzamiento simple (selección uniforme del punto de cruce) y el 20 % de las coordenadas se modifican aleatoriamente con probabilidad uniforme (es decir, la probabilidad de mutación es 0.2).

Se generan así nuevos miembros de la población, que serán soluciones potenciales siempre que se les pueda aplicar el modelo PLS2, es decir, siempre que cumplan todas las restricciones impuestas al problema de optimización. Para comprobar si los vectores generados están en el mismo espacio latente que el utilizado para ajustar al modelo, se utilizan los estadísticos Q y T^2 y se descartan directamente aquellos descendientes con cualquiera de sus valores mayores que los valores críticos correspondientes al nivel de confianza del 95 %. Con los vectores restantes se aplica el modelo PLS2 y se obtienen las predicciones de las características de calidad, que se comparan individualmente con las características objetivo. Después de 1000 generaciones, las soluciones no dominadas de la población final constituyen la estimación del frente Pareto, que en este caso consta de 116 soluciones.

La primera observación es que se podría haber pensado que el frente Pareto debería haber consistido en un único punto (ya se ha comentado que el problema tiene solución y no hay conflicto entre las cinco características objetivo, por lo que el frente se reduce a un solo punto) ya que el producto es factible. La variación observada en el frente estimado se debe al criterio de parada. Como ya se ha mencionado, una de las características que hace que los algoritmos evolutivos sean adecuados para este problema, es el hecho de que se mantiene una población de soluciones. Otra

característica es que la mutación garantiza que se pueda alcanzar cada punto en **D** durante la evolución, aunque hay pocas posibilidades de elegir precisamente un valor exacto, porque el espacio de búsqueda es un conjunto infinito. El comportamiento esperado del método es converger hacia este punto, pero en la práctica, como cualquier otro método iterativo, la evolución debe detenerse en algún momento, por lo que se utiliza el número de generaciones como criterio de parada. En este caso, eso ha llevado a las 116 soluciones obtenidas.

En términos prácticos, para tener en cuenta toda la variabilidad antes de decidir sobre ellas, es necesario establecer a partir de qué valor d_i se puede considerar que la diferencia es, en la práctica, nula. Para explicar qué significa este criterio, podría suponerse que las diferencias individuales por debajo, por ejemplo, del 20 % del rango de **Y** son indistinguibles desde el punto de vista práctico. Esto significa establecer un valor umbral, que en este caso sería :

$$(2-4) \quad d_0 = (0.0015, 229, 2492, 0.015, 0.12)$$

En la gráfica en coordenadas paralelas de la Figura 2-2 se muestran las diferencias en valor absoluto entre cada valor objetivo y su correspondiente valor predicho obtenido en el frente Pareto con las variables de proceso. Para hacerlas comparables y mejorar la visualización, estas diferencias individuales d_i ($i = 1, \dots, 5$), se han escalado previamente en un rango común aunque sus valores máximos respectivos se anotan en la parte superior de cada coordenada paralela.

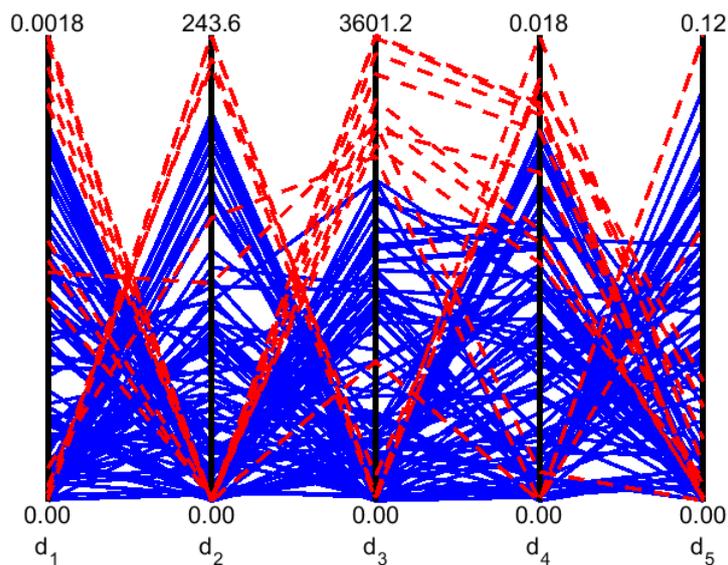


Figura 2-2. Sección 2.3.1. PCP de las diferencias en valor absoluto escaladas, d_1, \dots, d_5 , cuando $y_i = \text{media}(Y)$, eq. (2-3). Las líneas continuas azules marcan las soluciones aceptables y las líneas rojas discontinuas las desechadas en base al umbral establecido en la eq. (2-4).

A la hora de interpretar estos números, dadas las diferencias en la magnitud de las cinco características de calidad, hay que tener en cuenta que la diferencia máxima de 0.0018 en d_1 representa sólo el 1.4 % del valor objetivo $y_{t,1}$; 243.6 es el 0.9 % de $y_{t,2}$; 3601.2 es el 2.2 % de $y_{t,3}$; 0.018 es el 2.3 % de $y_{t,4}$ y 0.12 es el 0.5 % de $y_{t,5}$, siendo los valores objetivo los definidos en la eq. (2-3). Por lo tanto, globalmente, las características más difíciles de aproximar parecen ser Y_3 e Y_4 .

Después de redondear los valores con la precisión de las correspondientes unidades e imponer el umbral de la eq. (2-4) (que es una restricción adicional al problema de optimización), se descartan aquellas soluciones del frente que superan este umbral en al menos una de las coordenadas. Quedan así 82 soluciones que corresponden a variables de proceso que producirían la característica objetivo en el producto resultante.

Estos 82 vectores solución del frente Pareto están alojados y se pueden descargar en <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0169743917304963-mmc1.xlsx> del material suplementario de [1], hoja "Caso 1" de una Excel que contiene las 14 variables de proceso (primeras columnas) en el orden de la Tabla 2-1, junto con los valores d_i ($i = 1, \dots, 5$) y algunas medidas globales.

Como el valor medio de \mathbf{X} , $\bar{\mathbf{x}} = (\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_{14})$ constituye un conjunto de variables de proceso para alcanzar \mathbf{y}_t , una medida de lo que se alejan las soluciones calculadas $(x_1, x_2, \dots, x_{14})$ en el frente Pareto de esa solución teórica, es:

$$(2-5) \quad RSE_X = \sqrt{\sum_{i=1}^{14} (\bar{x}_i - x_i)^2}$$

Un cálculo análogo en el espacio de respuestas (es decir, para las diferencias esperadas d_i), sería:

$$(2-6) \quad RSE_Y = \sqrt{\sum_{i=1}^5 (y_{t,i} - \hat{y}_i)^2} = \sqrt{\sum_{i=1}^5 d_i^2}$$

Estos valores, eq. (2-5) y (2-6), acompañan a las soluciones en la Tabla 2-4 y en la hoja Excel mencionada que, además, se ordenan en orden creciente de RSE_Y .

Tabla 2-4. Intervalos de variación de las soluciones en los frentes Pareto para las secciones 2.3.1. (primeras dos columnas) y sección 2.3.3. (últimas dos columnas). y_t se define en la eq. (2-3) e y_{des} en la eq. (2-7).

	Sección 2.3.1.		Sección 2.3.3.		Rango de \mathbf{X}
	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	
\mathbf{X}_1	205.17	207.87	204.13	209.88	[204.13, 209.88]
\mathbf{X}_2	293.27	298.63	292.96	300.19	[292.96, 300.19]
\mathbf{X}_3	227.97	240.25	225.81	240.25	[225.61, 240.25]
\mathbf{X}_4	279.28	288.53	279.59	288.74	[279.28, 288.74]
\mathbf{X}_5	235.76	246.08	236.53	246.69	[235.76, 246.76]
\mathbf{X}_6	116.10	117.59	115.91	118.00	[115.91, 118.00]
\mathbf{X}_7	116.90	118.49	117.01	118.58	[116.90, 118.58]
\mathbf{X}_8	0.026	0.031	0.026	0.033	[0.026, 0.033]
\mathbf{X}_9	0.574	0.587	0.569	0.592	[0.569, 0.592]
\mathbf{X}_{10}	0.4268	0.4847	0.4089	0.5053	[0.4089, 0.5053]
\mathbf{X}_{11}	0.4269	0.5021	0.4243	0.5091	[0.4081, 0.5091]
\mathbf{X}_{12}	656.24	674.86	658.78	676.97	[655.025, 676.97]
\mathbf{X}_{13}	242.07	249.21	242.07	247.52	[242.07, 250.10]
\mathbf{X}_{14}	2977	3033	2970	3010	[2970, 3033]
RSE \mathbf{X}	4.8234	29.4062			
d_1	0	0.0014	0	0.0156	
d_2	0	203	0	945	
d_3	0	2489	0	11516	
d_4	0	0.014	0	0.066	
d_5	0	0.11	0	0.48	
RSE \mathbf{Y}	29.6626	2490.8930			

En cualquier caso, estos índices RSE \mathbf{X} y RSE \mathbf{Y} son una reducción de todas las diferencias a un solo número, pero son las diferencias individuales al comparar las respuestas previstas y las respuestas objetivo las que califican el rendimiento de cada solución en términos de optimización en el sentido de Pareto.

A modo de resumen de los valores calculados, las primeras dos columnas en la Tabla 2-4 muestran el mínimo y el máximo de cada columna en los datos de la Hoja "Caso1" en <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0169743917304963-mmc1.xlsx>.

Globalmente, RSE \mathbf{X} varía en [4.82,29.41] y RSE \mathbf{Y} en [29.66,2490.89], por lo que ninguna de las soluciones calculadas coincide ni con $\text{media}(\mathbf{X})$ ni con $\text{media}(\mathbf{Y})$. Más interesante es observar que en las últimas filas, los valores mínimos de las diferencias d_i son cero, lo que significa que hay valores para las variables de proceso que garantizan el valor exacto de, al menos, cada característica individualmente (cada coordenada de \mathbf{y}_t). Estas soluciones tienen interés ya que son de alguna manera los "extremos" del frente Pareto, aunque ahora no dejan de ser propiedades teóricas, porque en el

contexto establecido con d_0 , se ve que todos los máximos están por debajo del umbral, lo que significa que todos los valores predichos son, en la práctica, iguales a y_t .

En la Tabla 2-5 se muestran las diferencias y la RSE_Y de tres de las soluciones en el frente Pareto. A pesar de que la RSE_Y de la segunda fila es el doble que el de la primera, en general, la segunda es mejor solución para todas las respuestas, exceptuando Y_3 . La RSE_Y en la tercera fila es casi 35 veces mayor que la de la segunda y 75 veces mayor que el valor de la primera, pero nuevamente solo es una consecuencia del valor alcanzable para Y_3 porque esta última solución es mucho mejor para Y_1 e Y_2 y algo mejor para Y_5 .

Tabla 2-5. Sección 2.3.1. Valores de ajuste (d_1 a d_5) para tres soluciones en el frente Pareto. La última columna se refiere a RSE_Y cuando se comparan las características predichas y las objetivo.

d_1	d_2	d_3	d_4	d_5	RSE_Y
0.00081	29.0	16.9	0.0028	0.057	33.5650
0.00028	27.6	67.9	0.0009	0.000	73.2950
0.00001	3.4	2484.5	0.0080	0.048	2484.5023

Se ilustra así el tipo de información que proporciona el frente Pareto, al pasar de la primera a la segunda fila en la Tabla 2-5, es necesario dejar que Y_3 se separe (no mucho) de su valor deseado para tener las otras cuatro características más cerca de sus valores deseados. Hay que tener en cuenta que las diferencias se reducen al menos en un 30 % en comparación con las de la primera fila, a excepción de d_2 que vale prácticamente lo mismo. Al mirar la segunda fila, se puede lograr el valor objetivo para Y_5 ($d_5=0$) al mismo tiempo que se reduce d_4 , siempre y cuando se permita que Y_3 se aleje de los valores deseados.

Es también interesante comparar los intervalos en los que varía cada variable de proceso de las soluciones del frente, las 14 primeras filas de la Tabla 2-4 donde se han añadido los rangos de variación de X de la Tabla 2-1, se observa que las soluciones optimales de Pareto están, de hecho, alrededor del valor teórico (la media) pero no se extienden por todo el dominio, sino en intervalos más cortos, claramente para X_1 , X_2 , y de X_8 hasta X_{11} y, en menor medida, X_3 y X_6 .

En cualquier caso, se tiene más interés en los vectores en su conjunto que en cada coordenada por separado, y estos valores quieren decir que las soluciones del frente Pareto se encuentran en una subregión dentro del dominio. En esta región, la variabilidad de las variables de proceso no afecta a la calidad definida para el producto y_t . Por lo tanto, las soluciones del frente Pareto son elementos del espacio de diseño para y_t .

De todas formas, hay que matizar que la calidad de las soluciones encontradas con el algoritmo evolutivo en el frente Pareto depende de la precisión de los modelos subyacentes y de los datos disponibles. El comportamiento contradictorio observado en la Figura 2-2 está menos relacionado con el conflicto entre las características y más con la variabilidad tanto del propio proceso como del ajuste a cada variable respuesta.

Consecuentemente, el análisis proporciona información sobre las dificultades para lograr las diferentes características: por ejemplo, para predecir con exactitud la característica objetivo para Y_1 ($d_1=0$) necesariamente se deben asumir mayores diferencias para Y_2 , hasta cerca de 200, o Y_4 mayor que 0.01. Y_3 e Y_5 podrían lograrse con las mismas variables de proceso ya que d_3 y d_5 son casi nulos. Por el contrario, acercarse a $y_{t,2}$ requiere separarse de $y_{t,1}$ sin una relación clara con las restantes características.

Aunque todos los valores en el frente Pareto son iguales en relación con la calidad deseada, pueden no serlo en términos de los valores de las variables del proceso. Para describir estos valores en el frente Pareto, se realiza un análisis de componentes principales (PCA) con las variables del proceso halladas. La Figura 2-3a) representa sus *scores* en el plano formado por las dos primeras componentes principales. Se destacan seis puntos, numerados de acuerdo con la fila que tienen en la hoja “Caso1” del archivo descargable y, representativos del comportamiento del resto de los *scores*.

Para mostrar las diferencias entre estos valores para las variables de proceso, la Tabla 2-6 identifica la solución (entre estas seis) en la que se alcanzan los valores mínimo y máximo de cada variable de proceso. Por ejemplo, la solución número 69 tiene los valores máximos de X_1 , X_2 , X_3 , X_8 y X_9 y el mínimo de X_4 , X_5 , X_7 , X_{12} y X_{13} , mientras que el máximo de X_4 y X_{12} se logran en la solución 52 junto con el mínimo de X_2 , X_3 , X_6 , X_{11} y X_{14} . También la Tabla 2-6 muestra que los seis vectores contienen valores que son máximos o mínimos en al menos una variable de proceso y que es diferente para cada una. La última columna de esa misma tabla es el porcentaje del rango de estas seis soluciones en comparación con todo el rango en X (Tabla 2-1). Por ejemplo, el rango de X_1 entre los seis puntos resaltados (el máximo alcanzado en la solución 69 menos el mínimo en la solución 22) es el 29 % del rango que esta variable tiene en los datos históricos en X . Excepto en cuatro de las variables de proceso, este porcentaje es mayor del 50 %, es decir, los seis valores resaltados para las variables de proceso no solo son diferentes entre sí, sino que están muy separados en el espacio de las variables de proceso.

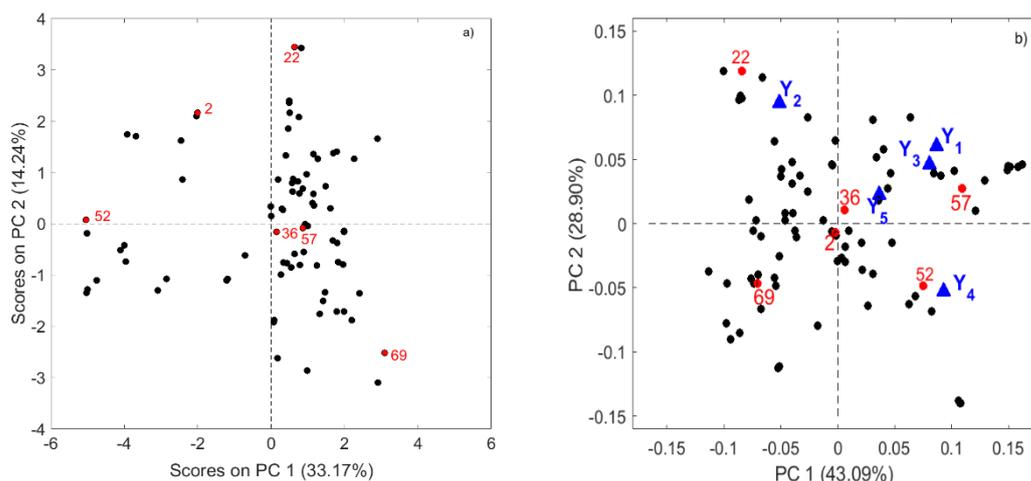


Figura 2-3. Análisis de componentes principales calculados con las soluciones del frente Pareto: a) scores de variables de proceso b) biplot de características de calidad. El número que identifica a algunos puntos, es el número que corresponde a su posición en la hoja 'Caso 1' del archivo descargable).

Tabla 2-6. Sección 2.3.1. Comparación de las soluciones de Pareto marcadas en la Figura 2-3. Ver texto para más detalles.

Variable	Mínimo	Máximo	% del rango
X_1	22	69	29
X_2	52	69	74
X_3	52	69	77
X_4	69	52	98
X_5	69	2 y 36	55
X_6	52	2 y 36	49
X_7	36 y 69	2	91
X_8	2	69	64
X_9	2	69	42
X_{10}	22	36	57
X_{11}	52	57	38
X_{12}	69	52	60
X_{13}	69	22	89
X_{14}	52	22	60

Las características de calidad correspondientes para los valores en el frente Pareto se visualizan en el biplot en la Figura 2-3b), correspondiente a un nuevo PCA ahora en el espacio de salida de 5 dimensiones. Los puntos resaltados son los correspondientes a los seis valores en la Figura 2-3a) y la Tabla 2-6. Se observa cómo las soluciones 22 y 52 maximizan Y_2 e Y_4 , respectivamente, mientras que la solución 57, a pesar de su posición central en la Figura 2-3a), maximiza Y_3 e Y_1 . Finalmente, la solución 69 minimiza Y_3 e Y_1 .

En relación con la solución teórica en este caso (el valor medio de las variables de proceso), en general se necesitarían evoluciones más largas, generalmente combinadas con poblaciones más grandes, para adherirse a ella. En este caso, con una población de tres mil vectores de variables de proceso en \mathbf{D} que evolucionan durante diez mil

generaciones, la población converge a un único punto, la media en \mathbf{X} que se corresponde al cero en los espacios latentes (*scores*).

2.3.2. EXPLORANDO EN PROFUNDIDAD EL ESPACIO DE DISEÑO

En este apartado se escogen las características de calidad de uno de los productos contenido en la matriz \mathbf{Y} , por ejemplo, el primero de modo que no hay duda de que el producto es factible. Por otro lado, los correspondientes valores en \mathbf{X} proporcionan una solución directa al problema, aunque hay cierta variabilidad tanto en las variables del proceso como en las predicciones calculadas con el modelo PLS2.

Para explorar el efecto de esa variabilidad, se realizan un millar de generaciones con una población de 500 soluciones potenciales que evolucionan para obtener soluciones dispersas y no dominadas, proporcionando una estimación del frente Pareto de 477 puntos como población final, de la que 318 son diferencias por debajo de d_0 (eq. (2-4)).

Los valores de los miembros del frente que, en la práctica, predicen las mismas características de calidad junto con las diferencias obtenidas (valores d_1 a d_5) están en la hoja "Caso 2" en <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0169743917304963-mmc1.xlsx>. Al igual que en el caso anterior, los extremos (máximo y mínimo) se anotan en las primeras filas y también se incluyen los valores correspondientes de RSE_x y RSE_y .

También en este caso, para explorar las soluciones óptimas de Pareto, se calculó un modelo PCA con las variables de proceso en el frente Pareto. La Figura 2-4a), que representa los *scores* en las dos primeras componentes principales, muestra tres grupos claros diferenciados por colores. Los mismos colores se mantienen para la Figura 2-4b) que es el biplot de un nuevo PCA hecho con las características de calidad predichas para ver el efecto de las variables de proceso correspondientes en la Figura 2-4a).

Los grupos en la Figura 2-4b) no son tan claros, aunque es identificable que las variables de proceso representadas como cuadrados verdes en la Figura 2-4a) dan valores mayores de \bar{Y}_4 y valores menores de \bar{Y}_2 , pero siempre dentro del rango de valores aceptables, de acuerdo con la eq. (2-4), que es la propiedad que permitirá a los operarios seleccionar estas soluciones óptimas de acuerdo con sus necesidades específicas.

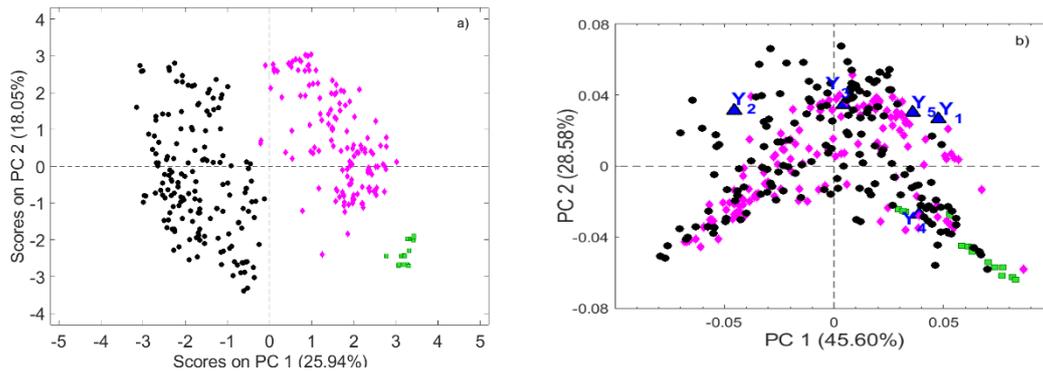


Figura 2-4. Análisis de componentes principales calculados con las soluciones del frente Pareto separadamente para a) variables de proceso y b) características de calidad. Se utilizan diferentes símbolos para sincronizar las variables de proceso en la a) con las características de calidad esperadas en el biplot de la b).

Además, a excepción de Y_3 , se observa la similitud entre las posiciones de las variables Y_i proyectadas en el biplot en la Figura 2-3b) (sección 2.3.1. y su posición en la Figura 2-4b), ambas mostrando la relación cuando se exploran soluciones Pareto. Esta disposición es diferente de la que se produce al descomponer la matriz Y , Figura 2-7a).

La Figura 2-5 es la gráfica en coordenadas paralelas que como no tiene limitadas, al menos teóricamente, las dimensiones de los vectores representados, permite dibujar conjuntamente las variables de proceso y las diferencias esperadas correspondientes para observar el efecto de la variación en las variables de proceso sobre las diferencias esperadas.

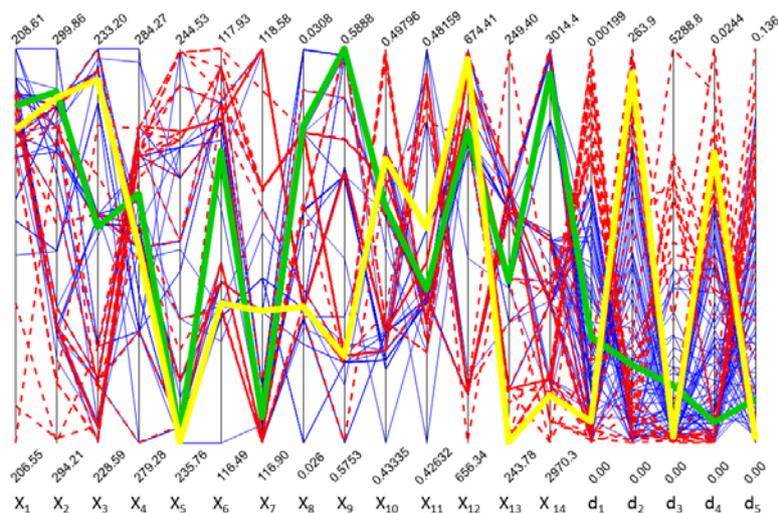


Figura 2-5. Sección 2.3.2. PCP de variables de proceso y valores de diferencias obtenidas. Las líneas azules continuas (y la línea verde más gruesa) son soluciones aceptables; las líneas rojas discontinuas (y la amarilla) son soluciones descartadas.

Utilizando el valor umbral de d_0 dado en la eq. (2-4) sobre las diferencias asumibles, se descartan en la Figura 2-5 directamente las soluciones en rojo (también la de amarillo) y algunas de esas soluciones descartadas corresponden a los valores mínimos de \mathbf{X}_1 junto con los menores de \mathbf{X}_2 y también los valores más pequeños de \mathbf{X}_{12} y \mathbf{X}_{14} con valores extremos (grandes o pequeños) de \mathbf{X}_{13} o valores más grandes de \mathbf{X}_5 , \mathbf{X}_6 y \mathbf{X}_{10} .

En las variables de proceso restantes se observa cierta confusión entre las líneas rojas y azules. La distinción está entre las diferencias alcanzables, por ejemplo, la línea verde y la línea amarilla, parecen tener un comportamiento similar en las primeras variables de proceso, pero comienzan a diferir ligeramente de \mathbf{X}_6 a \mathbf{X}_{12} (exceptuando \mathbf{X}_9) y se comportan de manera opuesta para \mathbf{X}_9 , \mathbf{X}_{13} y, especialmente, \mathbf{X}_{14} . Estas variaciones causan diferencias medias aceptables para los cinco valores predichos en la línea verde y enormes diferencias inaceptables en la amarilla para \mathbf{Y}_2 (d_2) y \mathbf{Y}_4 (d_4) que son necesarias para disminuir la distancia esperada a los valores deseados en \mathbf{Y}_1 y sobre todo, \mathbf{Y}_3 e \mathbf{Y}_5 . Es decir, forzar d_3 y d_5 a reducirse al cero matemático, provoca el aumento inaceptable de d_2 y d_4 .

2.3.3. FACTIBILIDAD DE UN PRODUCTO CON UNAS CARACTERÍSTICAS DADAS

En las secciones 2.3.1. y 2.3.2. no se abordó directamente la cuestión de la factibilidad del producto porque se sabía que era factible, ya sea teóricamente mirando el espacio de variables latentes en la sección 2.3.1. o un producto concreto en las propias variables de proceso de la sección 2.3.2. . Las dos situaciones ilustran de distinta manera el uso de la metodología para estimar la variabilidad que se debería esperar y así explorar el Espacio de Diseño para unas características dadas.

Se consideran ahora características deseadas para un nuevo producto dado:

$$(2-7) \quad \mathbf{y}_{des} = (0.13, 26800, 160000, 0.82, 25, 9)$$

Todos ellos, individualmente, están dentro de los valores ya alcanzados en la matriz \mathbf{Y} , según la Tabla 2-1, pero con una estructura diferente, como se puede apreciar en la Figura 2-6 que muestra en línea roja continua su posición en relación con los valores en \mathbf{Y} (líneas discontinuas azules). La diferencia más notable se encuentra en la variación conjunta de \mathbf{Y}_1 e \mathbf{Y}_2 y también de \mathbf{Y}_3 e \mathbf{Y}_4 .

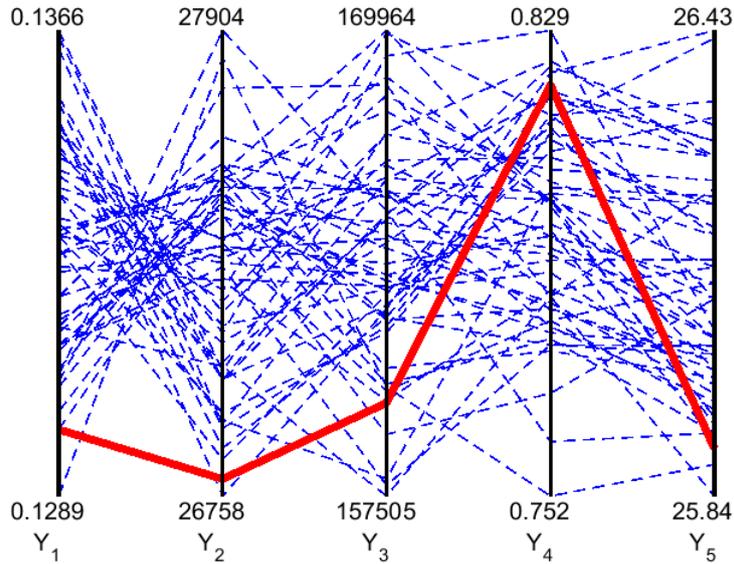


Figura 2-6. Sección 2.3.3. PCP de y_{des} en la eq. (2-7), línea roja continua más gruesa, en relación con los valores en Y , líneas azules.

Otra forma de ver esta diferencia de estructura se muestra en la Figura 2-7, que representa la proyección de y_{des} en el modelo PCA de dos componentes principales construido con Y autoescalada. La Figura 2-7a) es el biplot y la Figura 2-7b) contiene los valores de los estadísticos Q y T^2 .

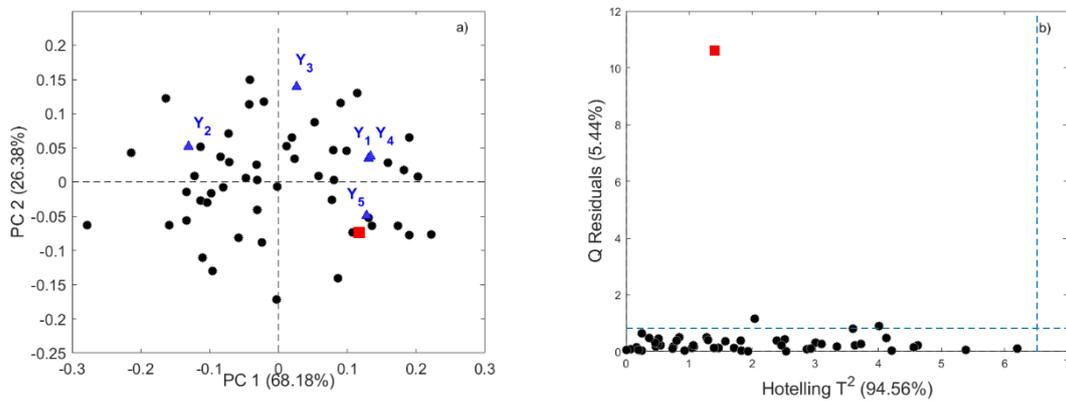


Figura 2-7. Proyección de y_{des} (eq. (2-7)) (cuadrado rojo), en el modelo de dos componentes principales calculado para Y . a) biplot y b) valores de los estadísticos Q y T^2 donde las líneas punteadas marcan los límites a nivel de confianza del 95 %.

Aunque y_{des} se proyecta bien dentro del modelo, en términos de T^2 , se observa que tiene un residuo Q muy grande, que está muy por encima del límite al 95 % de nivel de confianza (línea punteada en la Figura 2-7b). Esto, en sí mismo, implica que el producto es inviable [57] porque no respeta la estructura de las características de calidad.

Este caso ilustra cómo se detecta esta situación de no-factibilidad con la propuesta que se está desarrollando y sirve para explorar el alcance del conflicto entre las propiedades deseadas. Para ello, se han llevado a cabo varias ejecuciones del algoritmo para minimizar todas las diferencias en valor absoluto entre las características de calidad predichas y las nuevas características objetivo definidas en la eq. (2-7). En las diferentes ejecuciones, el tamaño de la población y la probabilidad de mutación se han variado con tiempos de evolución más largos (más generaciones) para estudiar la estabilidad del frente Pareto estimado, sin representar esto de ninguna manera un estudio sistemático sobre el efecto de los diferentes metaparámetros del algoritmo evolutivo en el frente Pareto estimado; las diferentes ejecuciones en diferentes condiciones (un par de minutos cada una, más o menos) que convergen a poblaciones finales similares se tomaron como un signo de reproducibilidad y estabilidad de los frentes estimados.

Una de tales ejecuciones, después de redondear a las unidades correspondientes y de extraer las soluciones no dominadas, proporciona 121 valores de variables de proceso cuyos mínimos y máximos en el frente Pareto se encuentran en las dos columnas intermedias de la Tabla 2-4. A pesar de tener variables de proceso que predicen exactamente cada característica individual (la diferencia mínima en todas las coordenadas es 0, los extremos teóricos ya mencionados del frente Pareto), los valores máximos en cada coordenada son mucho más grandes que en las dos primeras columnas de la Tabla 2-4 de tal manera que ninguna solución verifica que todas las diferencias d_1 a d_5 están por debajo del valor umbral establecido en d_0 , eq. (2-4). De hecho, también se ve que el rango de las variables de proceso es prácticamente el mismo que el de \mathbf{X} , lo cual da otra indicación de que el algoritmo exploró todo el dominio tratando de ajustar los valores deseados, pero 'falló' al hacerlo. Eso significa que, en la práctica, se tendrían que cambiar algunas de las características deseadas para obtener un conjunto de variables de proceso viables; de lo contrario, como ya se sabe de la Figura 2-7, el producto no es factible con el presente proceso.

Más claramente, quizá, se aprecia en la Figura 2-8 que al tratar de buscar variables de proceso que predicen las características del producto indicado por \mathbf{y}_{des} , las encontradas tienen una estructura de correlación similar a la de la Figura 2-2 aunque aquí el comportamiento opuesto entre d_1 y d_2 es mucho más pronunciado. Como se ha mencionado con la tabla, se observan también en la Figura 2-8 los extremos teóricos del frente Pareto en las diferencias mínimas (cero) que se alcanzan para cada característica individual.

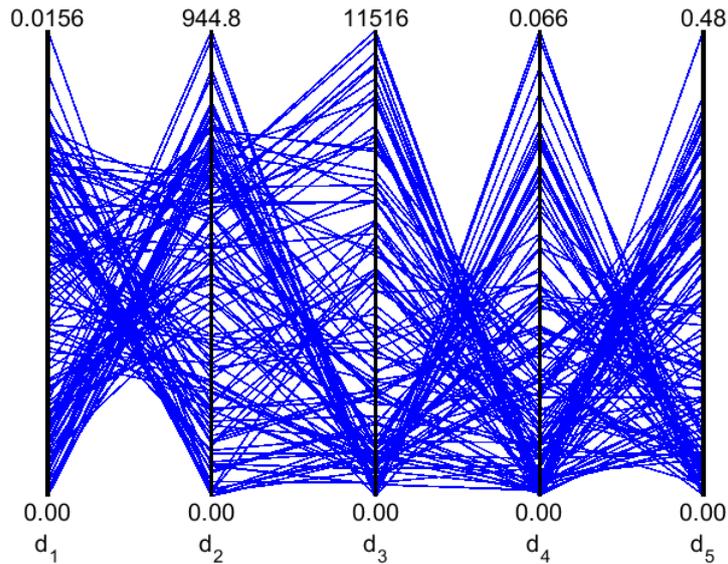


Figura 2-8. Sección 2.3.3. PCP de las diferencias en valor absoluto, $d_1 \dots d_5$ en el frente Pareto al intentar acercarse a y_{des} en la eq. (2-7).

En cualquier caso, la Figura 2-8 sirve como ayuda para decidir qué características son más difíciles de alcanzar, o cuánto se debe relajar alguna de las características para tener un producto factible y cómo afectará esta decisión al resto de las características de calidad.

En otras palabras, la estimación obtenida del frente Pareto ya es una descripción de las soluciones factibles cerca de la deseada y orienta, por tanto, sobre la forma en que se pueden redefinir las características objetivo, si fuera el caso.

De esta forma, la propuesta presentada aquí, de nuevo es diferente a la de la situación de invertir matemáticamente la matriz del modelo, en la que posiblemente el usuario tendría que iniciar un procedimiento secuencial probando diferentes posibilidades o combinaciones de respuestas para garantizar los valores de una o varias de las características deseadas. En esta forma aquí presentada, la naturaleza propia del frente Pareto establece las condiciones para alcanzar, al menos, cada valor individual de las características deseadas, limitado por los valores del resto.

Si los ceros individuales (analizándolos con el resto de los valores) no son lo suficientemente buenos, entonces es posible iniciar un proceso de exploración de otras alternativas. Para ello, se vuelve a usar el algoritmo de optimización guiándolo de una manera diferente sin más que definir los criterios de optimización adecuados. Para ilustrar esta propiedad, se ha llevado a cabo una nueva ejecución en la que se explora la

viabilidad de garantizar solo algunos de los valores deseados en y_{des} (al menos dos) sin imponer los restantes.

Las 449 soluciones en el frente Pareto extraídas de la población ampliada (la que tiene las soluciones antiguas y las nuevas) se encuentran en la hoja “Caso 3” en <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0169743917304963-mmc1.xlsx>.

La Tabla 2-7 muestra el valor absoluto de las diferencias, frente a los valores en y_{des} , de cinco soluciones extraídas del frente.

Tabla 2-7. Sección 2.3.3. Valores ajustados d_i al predecir los valores deseados en la eq. (2-7) sin imponer todos a la vez.

Número	d_1	d_2	d_3	d_4	d_5
1	0.00381	0	0	0.0052	0.419
2	0.00422	64	0	0	0.438
3	0	673.4	0	0.0465	0.073
4	0.00026	741.2	0	0.0472	0
5	0	876.4	2247	0.0518	0

La solución número 1, cuyas diferencias en alcanzar y_{des} están en la primera fila de la Tabla 2-7, tiene ceros en las columnas correspondientes a las respuestas (características de calidad) Y_2 e Y_3 , por lo que se tienen valores de las variables de proceso para garantizar los valores deseados para Y_2 e Y_3 .

Manteniendo el valor deseado de Y_3 , y con mayores diferencias para Y_1 , Y_5 , y especialmente Y_2 , los valores vinculados a la solución número 2 garantizan también Y_4 ; habría que admitir mucha mayor distancia a Y_2 para acercarse a Y_5 y alcanzar el valor deseado para Y_1 en la solución número 3 que también mantiene el valor deseado de Y_3 .

Análogamente, la solución número 4, una distancia mucho mayor al valor deseado de Y_2 , permite obtener el valor en Y_5 , manteniendo el valor de Y_3 , y a la misma distancia de Y_4 ; mientras que se necesita más distancia en Y_2 y mucha más en Y_3 para garantizar los valores deseados para Y_1 e Y_5 en la solución número 5.

Si, además, se tienen en cuenta las diferencias definidas por el umbral d_0 , entonces existen de hecho 122 valores posibles que alcanzan uno de los valores objetivo, es decir, una de las coordenadas de y_{des} , 257 para garantizar dos de las características y 70 para lograr simultáneamente tres de los valores deseados. No se encuentra ninguna solución que garantice más de tres características.

Dependiendo del objetivo perseguido, se pueden hacer estudios sistemáticos similares que, en todos los casos darán una idea de aquellas características que se pueden optimizar a expensas del resto.

2.3.4. MAXIMIZAR TODAS LAS CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD

En esta sección se extienden las posibilidades del método expuesto para manejar problemas de optimización expresados en su forma habitual sin necesidad de definir valores a los que aproximarse. Por ejemplo, cabe la pregunta de si es posible maximizar todas las características de calidad, o maximizar dos de ellas minimizando las otras tres, o cualquier otra situación que el responsable del proceso quiera explorar.

A modo de ejemplo, se supone que se quiere estudiar si, con el proceso actual, hay variables de proceso que maximizan al mismo tiempo todas las respuestas. En este caso particular, se sabe que el problema no tiene una solución única debido a la correlación entre las características de calidad, la que se observa en la parte inferior de la Tabla 2-2 y que ya se ha mencionado: una fuerte correlación negativa de Y_2 frente a las otras tres (Y_1 , Y_4 e Y_5) evidencia su comportamiento opuesto, mientras que estas tres, por su parte, muestran una correlación positiva y pueden maximizarse simultáneamente. En cualquier caso, los resultados calculados aun sirven para conocer el alcance del conflicto y el valor máximo alcanzable para cada característica individual.

Aquí no hay especificado un vector objetivo como en las anteriores secciones porque no se sabe cuánto se puede aumentar cada característica de calidad manteniendo las variables de proceso dentro de \mathbf{D} y de la PLS-box. En otras palabras, la inversión matricial directa no está bien definida para un problema como este.

De forma precisa, ha de redefinirse la función objetivo en eq. (2-2) que ahora será:

$$(2-8) \quad \max \{\hat{y}_i, i = 1, \dots, q\}$$

con las restricciones ya establecidas, es decir, manteniendo puntos en el dominio \mathbf{D} definido para las variables de proceso que además se proyecten en el espacio latente definido por el modelo de predicción PLS2.

En consecuencia, adaptando el nuevo marco y aplicando el algoritmo para 1000 generaciones con el tamaño de la población 1000 y la probabilidad de mutación de 0.15, el frente Pareto resultante tiene 734 elementos; en la hoja "Caso 4" en <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0169743917304963-mmc1.xlsx>, donde también se escriben las características de calidad esperadas.

Vale la pena recordar que ahora los valores a optimizar no son diferencias sino directamente valores esperados de las características de calidad. La correlación entre los valores predichos con las variables de proceso obtenidas se ha descrito en la parte

triangular superior de la Tabla 2-2 y refleja que las soluciones logradas mantienen la correlación entre las características de calidad y por construcción también su carácter óptimo.

En ese sentido, los extremos del frente Pareto corresponderían a los máximos individuales alcanzables para cada característica de calidad. Los intervalos de variación de las variables de proceso en el frente Pareto y las características de calidad predichas correspondientes se escriben en la Tabla 2-8, donde se puede ver que, de hecho, todas las variables de proceso cubren todo el rango permitido en **D** (Tabla 2-1).

Tabla 2-8. Sección 2.3.4. Valores máximos y mínimos de las variables de proceso (X_i) y características predichas (\hat{y}_i) obtenidas al maximizarlas.

Variable	mínimo	máximo
X_1	204.13	209.88
X_2	292.96	300.19
X_3	225.61	240.25
X_4	279.28	288.74
X_5	235.76	246.76
X_6	115.91	118
X_7	116.90	118.58
X_8	0.026	0.033
X_9	0.569	0.592
X_{10}	0.4089	0.5053
X_{11}	0.4081	0.5091
X_{12}	655.02	663.56
X_{13}	242.07	250.10
X_{14}	2970	3033
\hat{y}_1	0.1290	0.1386
\hat{y}_2	26603	28163
\hat{y}_3	160135	172930
\hat{y}_4	0.7469	0.8515
\hat{y}_5	25.64	26.55

Los valores de las soluciones que se encuentran en el frente se representan en coordenadas paralelas en la Figura 2-9, de nuevo con valores escalados en rango. Los máximos alcanzables individualmente, que son extremos del frente Pareto, se señalan en rojo.

El gráfico de la Figura 2-9 refleja un comportamiento conflictivo entre los objetivos y, de hecho, no es posible obtener los máximos valores para todas las características de calidad simultáneamente. El conflicto más fuerte parece ser entre Y_2 y el resto de las variables. Es evidente que los valores más grandes de Y_1 están vinculados a los valores más pequeños de Y_2 y viceversa, pero este comportamiento contrapuesto de Y_2 también lo es cuando se mira Y_4 e Y_5 , que, entre ellas, no muestran ningún conflicto y se pueden maximizar simultáneamente.

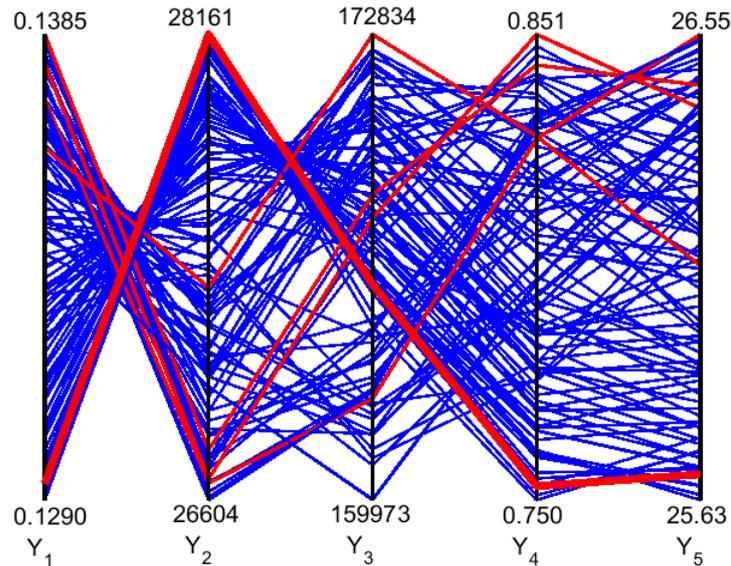


Figura 2-9. Sección 2.3.4. PCP de los valores de ajuste en el frente Pareto cuando se trata de maximizar todas las características de calidad. Las líneas rojas marcan cada máximo individual alcanzable.

Comparando los valores máximos en \mathbf{Y} , Figura 2-1 y Tabla 2-1, cada \mathbf{Y}_i individual se puede mejorar ligeramente respecto del estado actual del proceso, pero a costa de obtener los valores mínimos ya alcanzados en \mathbf{Y} para alguna otra característica. Por ejemplo, el caso de la línea roja más gruesa en la Figura 2-9, muestra que para predecir el valor máximo posible alcanzable para \mathbf{Y}_2 de 28161, deben asumirse los valores de 0.1294 para \mathbf{Y}_1 , que es casi su valor mínimo (Figura 2-1), 165935 para \mathbf{Y}_3 , que son valores medios entre los alcanzables, y de nuevo valores mínimos de 0.753 para \mathbf{Y}_4 y 25.68 para \mathbf{Y}_5 .

La situación con \mathbf{Y}_3 es completamente diferente; su mayor valor se puede lograr con pérdidas menores en las otras cuatro características. \mathbf{Y}_1 , \mathbf{Y}_4 e \mathbf{Y}_5 por su parte tienen sus correspondientes máximos individuales alrededor de los mayores valores alcanzables simultáneamente para las tres características, pero vinculadas a valores medios de \mathbf{Y}_3 y entre los peores valores para \mathbf{Y}_2 .

La Tabla 2-9 muestra el conjunto completo de características de calidad alcanzables simultáneamente para las soluciones "extremas" en el frente Pareto, es decir, las que tienen el valor máximo en una característica. Se identifican por el número de fila en la hoja "Caso 4" en <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0169743917304963-mmc1.xlsx> donde están las soluciones completas.

Tabla 2-9. Valores de las variables de calidad para las soluciones en el frente Pareto que alcanzan el máximo en cada característica individual (en negrita en la diagonal principal).

Fila hoja "Caso 4"	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4	Y_5
541	0.1386	26742	168070	0.845	26.47
16	0.1294	28163	166273	0.754	25.67
285	0.1357	27409	172930	0.824	26.05
601	0.1381	26679	167982	0.852	26.41
715	0.1375	26677	163387	0.830	26.55

Los comentarios precedentes sobre la Figura 2-9 se aplican exactamente igual, ahora con los valores precisos. Por ejemplo, para predecir el valor máximo alcanzable para Y_2 (28163 en la segunda fila en la Tabla 2-9), se deben asumir valores de 0.1294 para Y_1 que es casi su valor mínimo (0.1289 en la Tabla 2-1), valores medios para Y_3 (entre los alcanzables en el frente Pareto, de 160135 a 172930, Tabla 2-8), y de nuevo casi los valores mínimos en el frente Pareto de 0.754 para Y_4 y 25.67 para Y_5 .

2.4. CONCLUSIONES

En el presente capítulo, se presenta una propuesta alternativa para inversión de modelos PLS, mostrando sus posibilidades para ayudar en el proceso de toma de decisiones y para abordar la factibilidad de un producto con características finales prefijadas. Esta propuesta es una alternativa a la inversión explícita del modelo matemático de predicción de características de calidad en función de las variables del proceso y que suele ser un modelo de variables latentes. Para ser precisos, aquí se invierte computacionalmente un modelo PLS por primera vez.

Al plantear el problema abordado como un problema de optimización multicriterio, el método propuesto ayuda en el estudio de un proceso en curso en el marco de QbD y en la toma de decisiones. El procedimiento admite restricciones sobre las variables del proceso, sobre las características de calidad e incluso en el espacio de variables latentes.

El hecho de tener el frente Pareto para cada situación planteada facilita el estudio de la factibilidad de los productos, conjuntamente con las variables de proceso necesarias y su variación admisible. En ese sentido, permite la definición del Espacio de Diseño. Incluso si el producto no es factible, la estimación del frente Pareto sigue siendo útil para explorar el conflicto y decidir sobre posibles modificaciones de algunas de las características deseadas.

La flexibilidad del procedimiento propuesto se muestra como una alternativa para estudiar la factibilidad o la no factibilidad de un producto con características de calidad

específicas y también como un medio para poder abordar otras situaciones, como la posibilidad de optimizar (maximizar, minimizar, mantener un valor dado) una o varias de las características de calidad perseguidas.

Quedan preguntas abiertas para ser estudiadas más a fondo. Una de ellas se refiere a la precisión de las conclusiones alcanzables que, como es habitual cuando se trabaja con métodos de predicción, están limitadas por la bondad del modelo de predicción. Además, el efecto en el espacio de diseño de esta incertidumbre, y del que se debe a la proyección de \mathbf{X} en el espacio latente, debe abordarse sistemáticamente.

CAPÍTULO 3. EL ESPACIO RESIDUAL EN LA INVERSIÓN DE MODELOS DE VARIABLES LATENTES Y SU IMPACTO EN EL ESPACIO DE DISEÑO PARA UNAS CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD DADAS

RESUMEN

En el contexto ya establecido de uso e inversión de modelos sobre variables latentes en control de procesos, este capítulo contiene una discusión sobre los espacios nulos asociados a los modelos lineales de predicción para el caso particular de los modelos de regresión por mínimos cuadrados parciales (PLS). En modelos lineales, la predicción no queda modificada cuando se suman vectores pertenecientes al núcleo de la aplicación lineal. No obstante, se han de considerar los dos núcleos o dos espacios nulos existentes: el que está en el espacio de las variables de entrada relacionado con la proyección en el espacio latente y el que proviene del espacio de proyección correspondiente a la aplicación lineal que asigna respuestas predichas a los distintos *scores*.

Se explora también el impacto de esos espacios nulos en la definición del espacio de diseño para algunas soluciones factibles obtenidas invirtiendo el modelo de predicción, y ello a través de varios casos, tanto con datos simulados como con datos reales obtenidos de la literatura. Mediante estos casos de estudio se ilustra la discusión y la necesidad de considerar puntos en los dos espacios nulos mencionados y no solo en el espacio nulo dentro del espacio latente.

Asimismo, en los casos de estudio expuestos, se muestra cómo abordar el uso de los vectores resultantes en el espacio de diseño para mantener una calidad deseada modificando las variables de entrada que sean ajustables o manipulables para compensar las variaciones debidas a otras variables características que no son tan fáciles de controlar.

3.1. INTRODUCCIÓN

El modelo de regresión de mínimos cuadrados parciales (PLS), como ya se ha mencionado, es una composición matemática de dos aplicaciones lineales: primero se reduce la dimensionalidad proyectando los puntos en un espacio de dimensión inferior, que es el espacio subyacente o de proyección generado por las variables latentes

seleccionadas y luego una regresión de los *scores* en el espacio de las respuestas. Se tiene entonces variabilidad en los tres espacios. El presente estudio se centra únicamente en los dos primeros, el de entrada y el latente. Si se está interesado en la incertidumbre estadística de las predicciones, se puede consultar las referencias [63, 64] donde se calculan algunos intervalos de confianza para la respuesta predicha con modelos PLS.

Ya se ha especificado que invertir un modelo es establecer un valor deseado de la respuesta y_{des} (calidad objetivo) y buscar los valores correspondientes de las variables de entrada cuya predicción sea exactamente y_{des} . Además, alrededor de estos valores, cuando existan, es aconsejable determinar el espacio de diseño correspondiente, es decir, la región en el espacio de entrada donde la respuesta predicha es la misma y, por lo tanto, se mantiene la calidad objetivo esperada.

En modelos de predicción lineales de variables latentes, como PLS, este espacio de diseño incluye el núcleo de la aplicación lineal asociada, conocido también como espacio nulo, que es el subespacio que contiene los puntos asignados al cero, es decir, aquellos vectores que sumados a cualquier otro no modifican las predicciones.

Jaekle y MacGregor [65] introdujeron por primera vez la idea de un espacio nulo asociado a la inversión de un modelo PLS, pero su efecto solo se considera en el espacio latente. Este espacio nulo también se tiene en cuenta en [66] cuando se retropropaga el intervalo de confianza definido en [63] con diferentes procedimientos para calcular una especie de regiones de confianza para acotar el espacio de diseño.

Sin embargo, en el modelo PLS ajustado hay una parte de la variación reflejada en el espacio de diseño que proviene de lo que se puede llamar el espacio "residual" relacionado con las variables de entrada. Se ha llamado "residual" porque es la parte que se descarta al seleccionar un número menor de variables latentes que de variables de entrada, con lo que se supone que es la parte de \mathbf{X} que no está relacionada con las características de calidad predichas. En particular, la variabilidad en el espacio residual relacionada con las variables de entrada (la parte del espacio de variables del proceso que se descarta tras la descomposición) no tiene ningún impacto en la calidad predicha. Por lo tanto, refleja la parte del espacio donde las variables de entrada pueden modificarse sin alterar la calidad del producto resultante, es decir, forma parte del espacio de diseño.

En este capítulo, se intentará describir la "forma" de esta parte del espacio de diseño en algunos procesos de producción con una cierta calidad predefinida. Debido a que las características de calidad del producto se mantienen fijas, técnicamente se

requiere la inversión del modelo de regresión. Partiendo de una relación lineal entre dos espacios vectoriales, bajo ciertas condiciones sobre las dimensiones determinadas por las variables de entrada, las variables latentes y las características de calidad, PLS es un modelo lineal que se puede invertir algebraicamente resolviendo sistemas matriciales [52]. Como se vio en el segundo capítulo, publicado en [1], hay también algunas alternativas computacionales que no dependen de las dimensiones mencionadas. Independientemente de la solución elegida, los espacios nulos relacionados con los modelos lineales utilizados desempeñan un importante papel en el espacio de diseño correspondiente.

Ciertamente, para caracterizar el núcleo no parece necesaria la división mencionada y se puede usar su caracterización algebraica con los coeficientes de regresión del modelo PLS ajustado. Sin embargo, no todos sus puntos pertenecen al espacio de diseño, ya que también deben adecuarse al proceso que se está modelando, es decir, deben ser valores factibles para las variables de proceso y atributos de entrada que, además, se proyecten en el espacio latente definido por el modelo PLS.

Aunque la notación básica y algunos antecedentes teóricos se plantean en el Capítulo 1 de esta tesis, se recuerdan brevemente en la sección 3.2. y se plasman las bases teóricas que se van a utilizar en el procedimiento. En la sección 3.3. se analizan diferentes casos de estudio para ilustrar las propiedades y la aplicabilidad práctica y se termina el capítulo con algunas conclusiones en la sección 3.4.

3.2. PROPIEDADES TEÓRICAS

Sean $\mathbf{X}_{(n \times p)}$ e $\mathbf{Y}_{(n \times q)}$ las matrices de p variables de entrada y de sus correspondientes q características de calidad, respectivamente. Estas matrices suelen construirse con datos históricos de un proceso y se utilizan para ajustar un modelo PLS con la finalidad de predecir características de calidad dados unos ciertos valores de las variables de entrada.

Como la única información utilizada para ajustar el modelo está proporcionada por las dos matrices, se supone que los datos son representativos del proceso en la toma de decisiones. También se asume que p y q son menores que n y que mediante el procedimiento PLS se pueden obtener hasta p nuevas variables ortogonales en el espacio latente. Tanto \mathbf{X} como \mathbf{Y} están autoescaladas, es decir, cada columna se centra restando su media y tiene varianza la unidad una vez que se divide por la desviación típica.

Cuando se trate de un proceso bajo control, las variables de entrada y atributos de los materiales están acotadas y, a falta de más información, se asume que su dominio está definido por el rango de los valores observados en \mathbf{X} . Así, el espacio de diseño buscado debe estar dentro de este dominio configurado por las variables de entrada que definen las soluciones factibles.

Deben además cumplirse las restricciones para emplear el modelo PLS que se aplica correctamente solo a las muestras con valores de T^2 y Q por debajo de los valores umbrales impuestos para ambos estadísticos. Este dominio acotado ya se definió en el Capítulo 2, denominada PLS-box que incluye la parte del espacio latente que está limitada por T^2 y la parte del espacio residual limitado por el umbral impuesto al estadístico Q , con un 95 % de confianza en ambos casos.

Por tanto, las soluciones factibles son aquellas que pertenecen simultáneamente al dominio de las variables de entrada y a la PLS-box.

Para los cálculos vectoriales, se respeta la estructura en forma matricial. Por ejemplo, un vector fila de p variables de entrada se escribe \mathbf{x}^T y del mismo modo, \mathbf{y}^T es un vector fila que contiene las características de calidad. Con esta notación, el vector \mathbf{x} que contiene algunos valores de las variables de entrada se proyecta en el espacio latente de PLS utilizando los pesos en $\mathbf{W}_{(p \times a)}$ de modo que el vector a -dimensional de scores es $\mathbf{t}_a^T = \mathbf{x}^T \mathbf{W}$. Para obtener las características esperadas (predichas) es suficiente con calcular $\hat{\mathbf{y}}^T = \mathbf{t}_a^T \mathbf{Q}^T$. En resumen, dados los valores de p variables de entrada en \mathbf{x} , el vector de q características de calidad predichas $\hat{\mathbf{y}}$ se calcula como:

$$(3-1) \quad \hat{\mathbf{y}}^T = \mathbf{x}^T \mathbf{W} \mathbf{Q}^T = \mathbf{x}^T \mathbf{b}$$

Se denotará como L a la aplicación lineal, el modelo PLS de la eq. (3-1) entre el espacio de entrada p -dimensional y el espacio de características de calidad q -dimensional, cuya matriz asociada es $\mathbf{b}^T_{(q \times p)}$.

El núcleo o espacio nulo asociado a la aplicación lineal L es el subespacio vectorial que contiene todos los vectores cuya imagen es el vector nulo. Como $a < p$, la dimensión de dicho subespacio $\ker(L)$ es $d = p - \text{rank}(\mathbf{b}) = \max\{p - a, p - q\}$ y se puede calcular una base $\mathbf{B}_{\text{nul}(p \times d)}$ para caracterizar $\ker(L)$. Esto significa que, para cualquier vector d -dimensional \mathbf{v} , el correspondiente vector $\mathbf{x}_0 = \mathbf{B}_{\text{nul}} \mathbf{v}$ pertenece al $\ker(L)$.

En otras palabras, el espacio nulo contiene el conjunto de vectores \mathbf{x}_0 que se pueden sumar a cualquier otro \mathbf{x} sin modificar la respuesta predicha, es decir:

$$(3-2) \quad \hat{\mathbf{y}}^T = \mathbf{x}^T \mathbf{b} = L(\mathbf{x}) = L(\mathbf{x} + \mathbf{x}_0) = (\mathbf{x}^T + \mathbf{x}_0^T) \mathbf{b} \quad \forall \mathbf{x}_0 \in \ker(L)$$

La verdadera relevancia de este espacio nulo se refleja al definir el espacio de diseño para un conjunto dado de características de calidad, porque representa la variación permitida en las variables de entrada que no modifica la respuesta predicha. En consecuencia, el conjunto de puntos $\{\mathbf{x} + \mathbf{x}_0 / \mathbf{x}_0 \in \ker(L)\}$ está contenido en el espacio de diseño alrededor de \mathbf{x} , pero solo para aquellos que estén en el dominio y en la PLS-box.

Ahora el interés se centra en la inversión del modelo PLS para un \mathbf{y}_{des} dado (valores objetivo de las características de calidad). Este problema se resuelve en el espacio latente mediante la determinación de los *a scores* $\hat{\mathbf{t}}_a$, eq. (1-9), tal que

$$(3-3) \quad \mathbf{y}_{des}^T = \hat{\mathbf{t}}_a^T \mathbf{Q}^T$$

Luego, para obtener las variables predictoras correspondientes, basta con usar los *loadings* \mathbf{P}_a para “transformar” $\hat{\mathbf{t}}_a$ en una \mathbf{x} p -dimensional independientemente de los valores que puedan tener las variables descartadas, es decir: $\hat{\mathbf{x}}_{des}^T = \hat{\mathbf{t}}_a^T \mathbf{P}_a^T$.

Sin embargo, hay que tener presente que la solución $\hat{\mathbf{t}}_a$ de la eq. (3-3) puede no ser única. Cuando $a > q$, hay un espacio nulo, definido en [65], que es un subespacio dentro del espacio latente que contiene a los vectores \mathbf{t}_0 para los que la respuesta predicha es cero, es decir:

$$(3-4) \quad \mathbf{t}_0^T \mathbf{Q}^T = \mathbf{0}_q$$

que define el espacio nulo de la aplicación lineal cuya matriz asociada es \mathbf{Q} si $a > q$ (de lo contrario el núcleo se reduciría al vector nulo) y se denotará por ello espacio \mathbf{Q} -nulo.

Por lo tanto, para cualquier \mathbf{t}_0 del espacio \mathbf{Q} -nulo, $\hat{\mathbf{t}}_a + \mathbf{t}_0$ es también solución de la eq. (3-3) y su imagen es \mathbf{y}_{des} , y por lo tanto el problema de inversión tiene infinitas soluciones en el espacio latente. Al multiplicar por los *loadings* \mathbf{P}_a se generan infinitos valores para las variables de entrada con la misma respuesta esperada, es decir, que predicen las mismas características de calidad, esto es:

$$(3-5) \quad (\hat{\mathbf{t}}_a^T + \mathbf{t}_0^T) \mathbf{P}_a^T = \hat{\mathbf{t}}_a^T \mathbf{P}_a^T + \mathbf{t}_0^T \mathbf{P}_a^T = \hat{\mathbf{x}}_{des}^T + \mathbf{x}_0^T$$

para cualquier solución $\hat{\mathbf{t}}_a^T$ de la eq. (3-3) y \mathbf{t}_0 del espacio \mathbf{Q} -nulo, por eso $\mathbf{x}_0 \in \ker(L)$, y todos los puntos generados así tienen la misma respuesta predicha \mathbf{y}_{des} .

No obstante, este procedimiento de cálculo de valores de las variables de entrada para obtener unas características de calidad deseadas no cubre por completo el

conjunto $\ker(L)$, ya que hay otro subespacio nulo, ortogonal al espacio latente, que se ha ignorado como consecuencia de la reconstrucción de las variables de entrada con la eq. (3-5). Este subespacio coincide precisamente con el generado por los *loadings* de las variables latentes no consideradas en el modelo que, para el conjunto de entrenamiento de la eq. (1-8), se puede también escribir:

$$(3-6) \quad \mathbf{X} = \mathbf{T}_a \mathbf{P}_a^T + \mathbf{T}_r \mathbf{P}_r^T$$

donde r es el número de las últimas columnas de la matriz correspondiente. Para cualquier punto s , r -dimensional, se tiene que:

$$(3-7) \quad \mathbf{x}_r^T = \mathbf{s}^T \mathbf{P}_r^T$$

es un vector p -dimensional en el espacio de las variables de entrada tal que $\mathbf{x}_r^T \mathbf{b} = \mathbf{0}_q$, es decir, pertenece a $\ker(L)$. De hecho, es:

$$(3-8) \quad \mathbf{x}_r^T \mathbf{W} = \mathbf{0}_a$$

que son *scores* nulos, es decir, cualquier \mathbf{x}_r se proyecta en el origen del espacio latente.

Como consecuencia de esto, del máximo de p variables latentes que se pueden calcular para la \mathbf{X} p -dimensional, los *loadings* de las variables latentes descartadas son una base del núcleo de la aplicación lineal correspondiente a la proyección del espacio de entrada en el espacio latente. A este espacio se le denotará como \mathbf{W} -nulo, relacionado con el espacio residual claramente diferenciado del espacio \mathbf{Q} -nulo anterior contenido en el espacio latente.

Con esta notación y siempre dentro del núcleo global $\ker(L)$, se diferenciarán los puntos \mathbf{x}_r del espacio \mathbf{W} -nulo calculados en la eq. (3-7) que son solución de la eq. (3-8) y los puntos \mathbf{x}_0 que corresponderán a $\mathbf{x}_0^T = \mathbf{t}_0^T \mathbf{P}_a^T$, es decir, puntos reconstruidos a partir de cualquier \mathbf{t}_0 en el espacio \mathbf{Q} -nulo definido en la eq. (3-4). Los vectores de estos dos espacios nulos tienen propiedades adicionales que los diferencian: los \mathbf{x}_r tienen un valor cero para el estadístico T^2 ya que siempre se proyectan en el origen, y cualquier \mathbf{x}_0 tiene un valor cero para el estadístico Q -residual ya que se calcula desde el espacio latente.

En cualquier caso, hay que tener en cuenta tanto la variabilidad debida al espacio \mathbf{W} -nulo como la debida al \mathbf{Q} -nulo, pues para lograr un \mathbf{y}_{des} , ambos aportan soluciones del espacio de diseño alrededor de un determinado $\hat{\mathbf{x}}_{des}$.

Así pues, se está teniendo en cuenta la variabilidad en \mathbf{R}_x , que ejercerá su impacto únicamente en las variables de entrada (no en la respuesta predicha ni en el espacio

latente) y no se considerará la variabilidad residual en \mathbf{R}_Y , que se reflejará en la incertidumbre de la respuesta predicha por el modelo. En otras palabras, se tendrá en cuenta la variabilidad que solo se reflejará en el espacio de diseño.

En cualquiera de los casos discutidos, de acuerdo con las eq. (3-4) y (3-8), la variación alrededor de cualquier punto en el espacio de entrada, debida al espacio nulo, no depende de los valores en estudio, tampoco de las variables \mathbf{x} ni de las características de calidad predichas (o deseadas) en la \mathbf{y} correspondiente. Sin embargo, en la práctica, esta propiedad puede resultar inútil porque hay restricciones adicionales que sí dependen de los puntos estudiados. Es decir, además de la propiedad teórica de pertenecer a $\ker(L)$, también se necesita caracterizar los puntos que pertenecen al dominio donde las variables predictoras pueden variar y también que su proyección esté dentro del espacio latente delimitado por el modelo PLS ajustado, que es lo que se ha llamado PLS-box. De esta manera, los estadísticos Q -residual y T^2 son los parámetros que se utilizan en un modelo para decidir cuándo un proceso está bajo control.

3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se presentan cuatro casos de estudio diferentes para ilustrar varias propiedades y observar los resultados desde distintos enfoques. En general, se sigue considerando que los datos de \mathbf{X} se corresponden con valores de algunas variables de proceso y también otras medidas o características, tales como materias primas, factores ambientales, etc., mientras que \mathbf{Y} contiene medidas cuantitativas de características de calidad del producto. De hecho, en lo que se sigue se supondrá que es $q = 1$, es decir, una sola característica de calidad siendo \mathbf{Y} entonces un vector.

Además del contexto de trabajo definido, también se puede considerar simplemente que se dispone de una matriz \mathbf{X} con variables predictoras o de entrada y un vector \mathbf{y} con la respuesta a modelar, ambas autoescaladas.

Independientemente del tipo de datos disponibles o del contexto que se establezca, la discusión en este capítulo está relacionada con las propiedades del modelo PLS ajustado y se darán algunas sugerencias sobre cómo utilizar estas propiedades en la práctica, por ejemplo, en el control de procesos.

Para cada conjunto de datos \mathbf{X} - \mathbf{y} , el procedimiento propuesto consta de los siguientes pasos:

- Paso 1. Establecer el dominio de las variables de entrada mediante su rango de variación permitido (paralelepípedo rectangular).
- Paso 2. Establecer el dominio del modelo PLS (PLS-box), que tiene a \mathbf{b} de vector de coeficientes. Para ello:
- Ajustar un modelo PLS con las \mathbf{X} -y autoescaladas.
 - Eliminar los puntos que tengan los valores de los estadísticos T^2 y Q por encima del valor umbral al 95 % de nivel de confianza.
 - Eliminar los objetos cuyo residuo estandarizado (diferencia entre y e \hat{y} predicho) esté fuera del intervalo $[-2.5, 2.5]$.
 - Volver a autoescalar los puntos restantes y repetir hasta que no haya ninguna muestra fuera de la PLS-box.
- Paso 3. Definir un valor deseado de \mathbf{y}_{des} (respuesta objetivo o característica de calidad deseada).
- Paso 4. Buscar los *scores* t_{des} , de la solución de la eq. (3-3), siempre que queden dentro del espacio latente. Si $a > q$, generar m puntos en el espacio \mathbf{Q} -nulo, eq. (3-4), y sumarlos a t_{des} .
- Paso 5. Calcular $\hat{\mathbf{X}}_{des}$ con los *loadings* como en la eq. (3-5). Se tienen así m configuraciones de las variables predictoras o regresoras, todas ellas con la propiedad de $\hat{\mathbf{X}}_{des} \mathbf{b} = \mathbf{y}_{des}$ o un solo punto cuando $a = q$.
- Paso 6. Generar puntos pertenecientes al espacio \mathbf{W} -nulo, según la eq. (3-8), y sumarlos a todos los $\hat{\mathbf{X}}_{des}$ calculados.
- Paso 7. Conservar solo las soluciones factibles, eliminando los puntos que queden fuera de la PLS-box o fuera del dominio de entrada definido en el primer paso.

Los últimos pasos del procedimiento resumidos en la Figura 3-1, se corresponden con la inversión algebraica del modelo PLS sumando las soluciones teniendo en cuenta los dos espacios nulos introducidos en la sección 3.2.

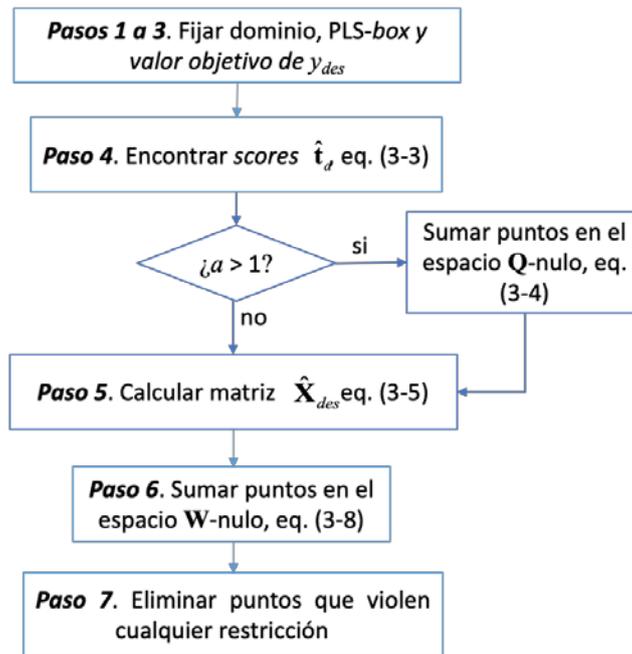


Figura 3-1. Diagrama de flujo que resume el procedimiento de sumar puntos de espacios nulos a la inversión de un modelo PLS para predecir un valor dado y_{des} .

Una vez realizados los pasos anteriores, todos los puntos restantes y sus combinaciones convexas (segmentos uniendo puntos del conjunto), son parte del espacio de diseño correspondiente a la inversión del modelo PLS ajustado para predecir y_{des} debido a su naturaleza lineal. Un conjunto de puntos es convexo si el segmento que une dos cualesquiera de sus puntos está completamente contenido en el conjunto, y la envoltura convexa de un conjunto de puntos es el polígono convexo más pequeño que encierra todos los puntos del conjunto (los detalles se pueden encontrar en [67]).

3.3.1. RELACIÓN LINEAL DE DATOS SIMULADOS ENTRE \mathbf{X} E \mathbf{Y}

El primero de los cuatro casos de estudio consiste en una relación lineal con datos simulados en una dimensión pequeña para permitir que las representaciones cartesianas habituales ilustren fácilmente los diferentes espacios explicados en la sección 3.2. y su efecto en el espacio de diseño, es decir, la parte del dominio de las variables de entrada que se puede modificar sin alterar la respuesta predicha. Con este propósito se consideran 3 variables de entrada (variables predictoras o regresoras) X_1 , X_2 , X_3 y una sola respuesta Y . La relación lineal se define en la eq. (3-9) que es simplemente la suma de las variables más un término independiente.

$$(3-9) \quad Y = X_1 + X_2 + X_3 - 1.5$$

Las tres subsecciones siguientes muestran el efecto de los datos generados para ajustar el modelo PLS y estimar la parte del espacio de diseño con el modelo

correspondiente mediante tres ejemplos: los dos primeros modificando el número de variables latentes para variables predictoras incorrelacionadas y un tercero con variables predictoras correlacionadas.

En los tres ejemplos se ha simulado una matriz predictora \mathbf{X} con 50 muestras y 3 variables y se calcula el vector respuesta \mathbf{y} de acuerdo con la eq. (3-9). Al final de la sección se hace un resumen comparativo de las tres situaciones.

3.3.1.1. MODELO PLS CON UNA SOLA VARIABLE LATENTE. VARIABLES PREDICTORAS INCORRELACIONADAS

En este caso, las 3 variables se generan independientemente con valores uniformemente distribuidos en [0,1], de tal manera que no hay correlación entre las tres variables predictoras ni error experimental, solamente la relación entre predictoras y respuesta, que es una relación lineal que se quiere modelar mediante PLS.

La Tabla 3-1 describe algunos aspectos de la descomposición cuando se ajusta el modelo PLS. Es suficiente con una variable latente para explicar el 98.96 % de la varianza de la respuesta \mathbf{y} con un 36.84 % de la varianza en \mathbf{X} .

Tabla 3-1. Características del modelo PLS ajustado a los datos simulados con predictoras incorrelacionadas.

# LV (a)	Varianza acumulada explicada en \mathbf{X} (%)	Varianza acumulada explicada en \mathbf{Y} (%)	RMSECV
1	36.84	98.96	0.104
2	71.96	99.99	0.015

RMSECV: raíz cuadrada del error cuadrático medio en validación cruzada

Según la notación establecida en la sección anterior, para el modelo PLS ajustado se tiene $p = 3, a = 1$ y $q = 1$. Como $a = q$, si se necesitara encontrar valores de las variables de entrada simuladas para predecir, por ejemplo, $y_{des} = 0.31$ (valor intermedio entre los valores de respuesta autoescalados), hay una solución única para determinar el score correspondiente en la eq. (3-3), paso 4 de la Figura 3-1, es decir, \hat{t}_a tal que $\hat{t}_a \mathbf{Q} = 0.31$. Aplicando los *loadings* en \mathbf{P}_a , paso 5 de la Figura 3-1, se obtiene un único $\hat{\mathbf{x}}_{des} = (0.12, 0.22, 0.21)$ que predirá la característica deseada y_{des} .

Examinando directamente sus coordenadas, se verifica si la solución pertenece al dominio de las variables de entrada. También se comprueba si está dentro de la PLS-box, para lo cual, como el valor de Q -residual siempre es nulo, solo hay que verificar que el valor de T^2 es menor que el límite umbral de 4.04 establecido para el modelo PLS ajustado de una variable latente. En este caso, $\hat{\mathbf{x}}_{des}$ cumple con todas las restricciones, definiendo así una solución factible.

En la Figura 3-2 se representa en coordenadas cartesianas el espacio de entrada tridimensional. El rango de \mathbf{X} , en rombos verdes, define el dominio y se observa que $\hat{\mathbf{x}}_{des}$ el círculo rojo, está dentro de él.

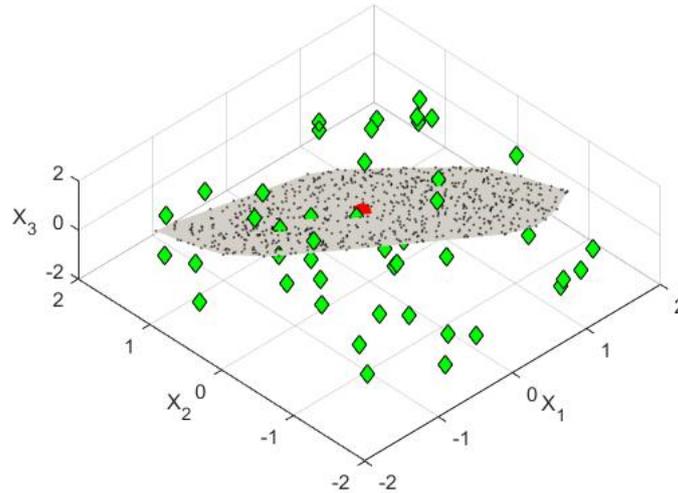


Figura 3-2. Espacio de entrada tridimensional en la sección 3.3.1.1. Los rombos verdes representan las muestras de \mathbf{X} , el círculo rojo $\hat{\mathbf{x}}_{des}$, los puntos negros pertenecen al espacio \mathbf{W} -nulo y en gris se representa su envoltura convexa.

Esta solución calculada no es la única porque las dos dimensiones que se descartan al ajustar el modelo PLS tienen impacto en el espacio de las variables de entrada, aunque no en el espacio latente. Debido a la proyección, hay un plano en el espacio de entrada tridimensional donde se pueden mover los puntos sin modificar la respuesta predicha. Este plano, queda definido mediante el espacio denominado \mathbf{W} -nulo, relacionado con el espacio residual, que a su vez es ortogonal al espacio latente.

Para explorar el efecto del espacio \mathbf{W} -nulo asociado a y_{des} , se generan $m = 1000$ puntos uniformemente distribuidos dentro del rango definido por los *scores* descartados \mathbf{T}_r , eq. (3-6), y se multiplican por \mathbf{P}_r . Ya se ha dicho que todos los puntos así generados tienen un valor nulo del estadístico T^2 . Seguidamente se suman estos puntos a $\hat{\mathbf{x}}_{des}$, paso 6 de la Figura 3-1, que no modifica la respuesta predicha de acuerdo con la eq. (3-8) pero sí cambian los valores de Q y T^2 . Por lo tanto, el último paso 7 de la Figura 3-1, es eliminar los puntos resultantes fuera del dominio de las variables de entrada o del espacio latente, en este caso, sólo si su valor Q -residual supera el valor crítico 5.68.

Los 726 objetos que quedan son los pequeños puntos negros de la Figura 3-2 y para facilitar la visualización del plano en el que se encuentran, se ha dibujado en gris claro la envoltura convexa que delimita el plano que contiene a los puntos en $\hat{\mathbf{x}}_{des}$, que pertenecen al dominio definido para las variables de entrada y a la PLS-box.

3.3.1.2. MODELO PLS CON DOS VARIABLES LATENTES. VARIABLES PREDICTORAS INCORRELACIONADAS

Para ilustrar mejor las propiedades se va a suponer que se hubieran elegido 2 LV para el nuevo modelo de predicción PLS con el mismo conjunto de datos \mathbf{X} - \mathbf{y} , explicando el 99.99 % de la varianza en \mathbf{y} y el 71.96 % de la varianza en \mathbf{X} (Tabla 3-1). Como las variables predictoras no están correlacionadas, la segunda LV solo explica varianza en \mathbf{X} en un porcentaje similar a la primera.

La Figura 3-3 muestra, en rombos verdes, los *scores* de \mathbf{X} en el espacio latente bidimensional. Como $a = 2$, el espacio nulo (el llamado \mathbf{Q} -nulo) es unidimensional en el espacio latente y resulta de las infinitas soluciones de la eq. (3-3). Una de las soluciones válidas tiene el mismo *score* en la primera LV que en 3.3.1.1. , es decir, \hat{t}_1 y el *score* cero en la segunda LV. De hecho, esta es la solución en el sentido de mínimos cuadrados para el sistema de la eq. (3-3), representado en la Figura 3-3 con un círculo rojo.

Los demás *scores* solución de la eq. (3-3), siguen una línea recta representada en cuadrados azules (equiespaciados) en la Figura 3-3 (según el paso 4 de la Figura 3-1 con $a > 1 = q$). De hecho, esta recta se limita al segmento formado por los puntos interiores a la PLS-box del espacio latente que gráficamente es el segmento delimitado por la elipse de la Figura 3-3. Esos puntos tienen valores del estadístico T^2 inferiores al valor crítico establecido al ajustar el modelo (en este caso, 6.51 con un 95 % de nivel de confianza). Debido a la falta de correlación entre las variables predictoras, la elipse representada es casi una circunferencia.

Usando los *loadings* de \mathbf{P}_a , el espacio \mathbf{Q} -nulo se expresa (paso 5 en la Figura 3-1) en el espacio de entrada también como una recta en el espacio tridimensional. Esta línea está definida por los 18 cuadrados azules de la Figura 3-4 correspondientes a su vez a los cuadrados azules de la Figura 3-3 cuyas variables predictoras reconstruidas son soluciones factibles, es decir, pertenecen tanto a la PLS-box como al dominio de entrada. Los valores del estadístico Q -residual siempre son nulos pues los puntos se calculan en el espacio latente y se reconstruyen mediante sus *loadings*. Como en la sección 3.3.1.1. , la posición del centro está ocupada por el círculo rojo, que es exactamente $\hat{\mathbf{x}}_{des}$.

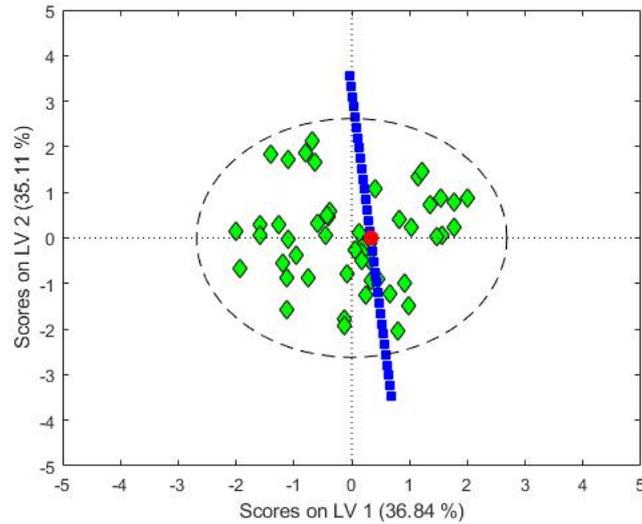


Figura 3-3. Espacio de variables latentes. Los rombos verdes son los scores de \mathbf{X} , el círculo rojo es la solución mínimos cuadrados y los cuadrados azules siguen la línea a lo largo de la cual se obtiene la misma respuesta predicha. La elipse delimita la región de confianza al 95 % para el estadístico T^2 .

Como en el caso anterior, además de considerar el espacio \mathbf{Q} -nulo definido en el espacio latente, se debe tener en cuenta otra variación adicional en el espacio de entrada. Esto hace referencia al espacio \mathbf{W} -nulo, que en este caso es un espacio nulo unidimensional relacionado con la proyección en el espacio latente y ortogonal a él.

Con la eq. (3-8) se generan 50 puntos en el espacio \mathbf{W} -nulo, que se suman a cada una de las 19 soluciones ya encontradas (los 18 cuadrados azules y el círculo rojo de la Figura 3-4). Finalmente, paso 7, se mantienen las 760 soluciones factibles.

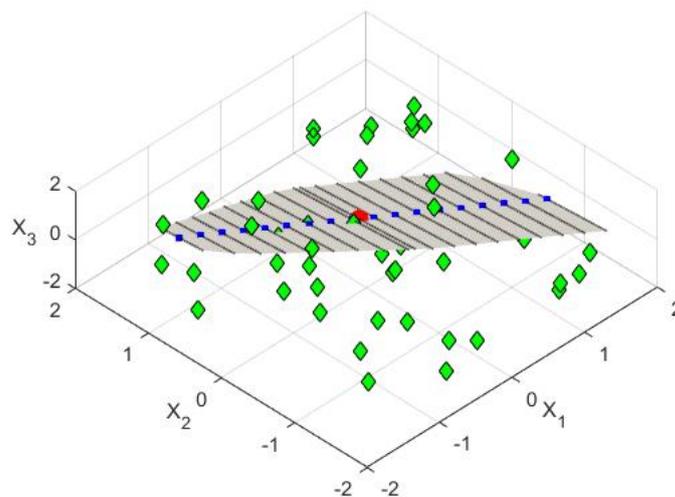


Figura 3-4. Espacio tridimensional de las variables de entrada. Los rombos verdes representan las muestras de \mathbf{X} , el círculo rojo $\hat{\mathbf{x}}_{des}$, los cuadrados azules son las variables predictoras que se relacionan con el espacio \mathbf{Q} -nulo, los pequeños puntos negros resultan de añadir puntos del espacio \mathbf{W} -nulo y en gris, su envoltura convexa.

Las soluciones factibles son los puntos negros que componen las líneas paralelas de la Figura 3-4 donde se muestra claramente la ortogonalidad entre las direcciones determinadas por esos puntos negros consecuencia del espacio \mathbf{W} -nulo y la dirección de la recta definida anteriormente por las soluciones, en cuadrados azules, consecuencia del espacio \mathbf{Q} -nulo. Estas dos direcciones juntas definen un plano, del cual, solo una parte contiene valores factibles de las variables predictoras. Es decir, solo la envoltura convexa, representada en la Figura 3-4 en gris claro, es parte del espacio de diseño para predecir y_{des} .

Las envolturas convexas de la Figura 3-2 y de la Figura 3-4 están dentro de los planos teóricos cuyos puntos tienen igual respuesta predicha y ambos ilustran que, si solo se considera la parte de $\ker(L)$ que viene del espacio \mathbf{Q} -nulo, el espacio de diseño quedaría subestimado por no sumar los puntos del espacio \mathbf{W} -nulo.

3.3.1.3. VARIABLES PREDICTORAS CORRELACIONADAS

Aunque pueda parecer que las restricciones impuestas a la hora de definir la PLS-box tienen un cierto grado de arbitrariedad, son la clave del control de un proceso cuando se usa el modelo ajustado.

En la misma situación establecida anteriormente, esta vez se generan datos con variables altamente correlacionadas simulando 50 nuevas muestras, pero el valor de la respuesta y se sigue calculando mediante la eq. (3-9).

En la Tabla 3-2 se encuentran los nuevos parámetros de la descomposición del modelo PLS ajustado para 1 y 2 variables latentes. Uno de los puntos se eliminó porque estaba muy por encima de los límites del 95 % en los estadísticos Q -residual y T^2 .

Tabla 3-2. Características del modelo PLS ajustado a los datos simulados con predictoras correlacionadas.

# LV (σ)	Varianza acumulada explicada en \mathbf{X} (%)	Varianza acumulada explicada en \mathbf{Y} (%)	RMSECV
1	95.08	81.85	0.429
2	98.80	98.64	0.127

Si se compara con los modelos de la Tabla 3-1 para variables predictoras no correlacionadas, en este caso, la primera variable latente se relaciona principalmente con la correlación entre las variables de \mathbf{X} (95.08 % de la varianza de \mathbf{X}) y la segunda es necesaria para predecir la respuesta en y , hasta el 98.64 % de su varianza explicada.

En la Figura 3-5 se muestra el nuevo espacio latente con la misma codificación que en la Figura 3-3, los rombos verdes son proyecciones de los puntos de \mathbf{X} , el círculo rojo es la solución por mínimos cuadrados de la eq. (3-3) para $y_{des} = 0.28$ (valor intermedio

no nulo de \mathbf{y} autoescalada) y los cuadrados azules son los puntos del segmento consecuencia del espacio \mathbf{Q} -nulo. El subespacio es de nuevo un segmento, pero con una pendiente muy diferente a la de la Figura 3-3. Por último, lejos de ser circular, se tiene claramente una elipse que limita la región del espacio latente de la PLS-box.

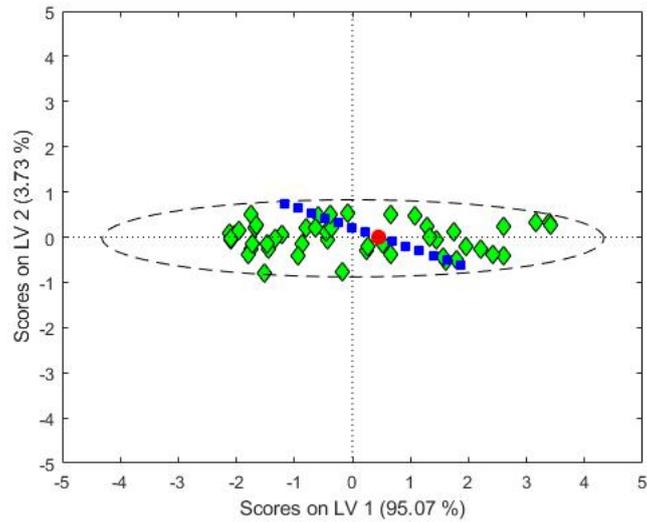


Figura 3-5. Espacio latente para los datos simulados con variables predictoras altamente correlacionadas. Los rombos verdes son la proyección de los puntos, los cuadrados azules son puntos debidos al espacio nulo dentro del espacio latente y el círculo rojo es la solución mínimos cuadrados de la eq. (3-3). La elipse marca el límite del estadístico T^2 con un nivel de confianza del 95 %.

En la Figura 3-6 se representa, mediante la envoltura convexa de las soluciones calculadas según el procedimiento de la Figura 3-1, los valores de las variables predictoras que son factibles dentro del espacio de diseño relacionado con y_{des} .

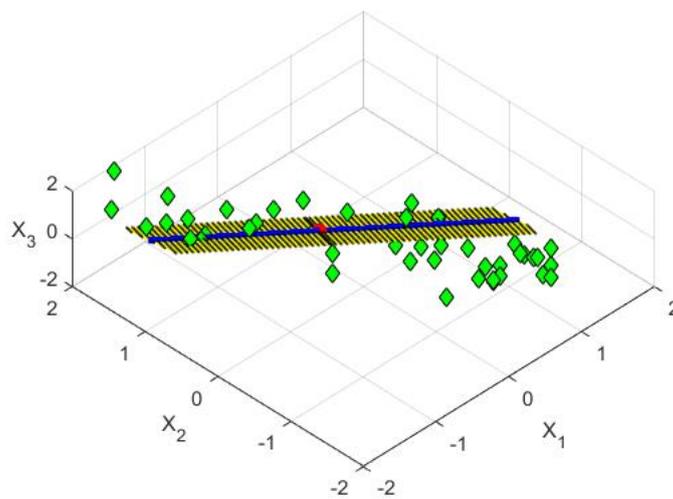


Figura 3-6. Espacio de entrada con las variables predictoras correlacionadas. En amarillo, la región de soluciones factibles dentro del espacio de diseño para y_{des} . Los rombos verdes representan los puntos en \mathbf{X} . Los cuadrados azules provienen del espacio \mathbf{Q} -nulo. Los puntos negros provienen del espacio \mathbf{W} -nulo.

Se evidencia la misma ortogonalidad entre las rectas definidas con los puntos negros y la que contiene a los puntos azules, pero se nota una gran diferencia en la envoltura convexa (en amarillo) respecto de la Figura 3-2 y Figura 3-4. Aquí se trata de una estrecha banda que se extiende en la dirección del espacio **Q**-nulo (cuadrados azules) con una anchura debido al espacio **W**-nulo (puntos negros) y acotada por el umbral del estadístico *Q*-residual. No sorprende esa pequeña variación permitida teniendo en cuenta que, al seleccionar dos variables latentes, solo queda cerca del 1 % de la varianza en **X** en el espacio residual.

Como resumen de lo dicho hasta ahora, se tiene que, aunque la relación funcional entre **X** e **y** es la misma en todos los casos (eq. (3-9)), las regiones estimadas dentro del espacio de diseño, como consecuencia del espacio nulo, no lo son. De hecho, todos los núcleos son diferentes. Para probarlo analíticamente, se han utilizado directamente los coeficientes de la regresión correspondientes para obtener el espacio nulo bidimensional “a la vez” sin hacer distinción sobre la fuente de dicha variabilidad (espacios **Q**- o **W**-nulos).

En el caso de una sola respuesta, el núcleo de la aplicación lineal queda definido por los coeficientes de la regresión **b**, (véase, por ejemplo, la página 137 en [67]), que es el vector normal del plano buscado. Con esta propiedad, las ecuaciones analíticas de los planos en las Figura 3-2, Figura 3-4 y Figura 3-6 son, respectivamente:

$$(3-10) \quad \begin{aligned} \pi_1 &: 0.45X_1 + 0.63X_2 + 0.63X_3 - 0.33 = 0 \\ \pi_2 &: 0.54X_1 + 0.58X_2 + 0.61X_3 - 0.32 = 0 \\ \pi_3 &: 0.68X_1 + 0.47X_2 + 1.13X_3 - 0.28 = 0 \end{aligned}$$

Los dos primeros planos de la eq. (3-10) π_1 y π_2 corresponden a la situación de variables predictoras incorrelacionadas y son muy similares entre sí, la pequeña diferencia la aporta la incorporación de la segunda variable latente, que apenas modifica las predicciones calculadas con el modelo PLS de una sola variable latente (debido a la independencia de las variables en **X**), pero que cambia los espacios residuales y latentes. Estos espacios son completamente diferentes en el caso del tercer plano π_3 obtenido con un modelo PLS con 2 variables latentes generado con variables de entrada correlacionadas.

Aunque han de imponerse las restricciones para asegurar puntos factibles, los planos de la eq. (3-10) pueden ser útiles para tomar decisiones en algunas situaciones prácticas. Por ejemplo, suponiendo que existiera una limitación de X_3 (un reactivo muy costoso o con escasez de algún material), la ecuación correspondiente impone las condiciones en las otras dos variables para mantener la respuesta predicha y

proporciona alternativas para encontrar soluciones factibles después de aplicar las restricciones.

La conclusión es que la descomposición del modelo depende de la información proporcionada por los datos. La correlación de las variables de entrada marca la forma y orientación de la PLS-box y, en consecuencia, también la estructura heredada impuesta en el espacio de entrada donde se encuentra el espacio de diseño.

Por tanto, para un y_{des} dado, el espacio de diseño debe definirse teniendo en cuenta todas las variaciones posibles en torno a una solución calculada mediante la inversión. En la Figura 3-2, Figura 3-4 y Figura 3-6 se ilustra que si solo se considera la parte del $\ker(L)$ que proviene del espacio \mathbf{Q} -nulo, el espacio de diseño se subestimaría, y es necesario sumar los puntos del espacio \mathbf{W} -nulo. Por otra parte, como se esperaba, el espacio de diseño depende, además del valor de la respuesta deseada, también de la estructura de \mathbf{X} e \mathbf{y} a través del modelo de predicción.

Los límites de los estadísticos Q y T^2 cuando se usa un modelo PLS ayudan a definir el dominio de aplicabilidad y a controlar el proceso. En particular, se trata de cuánto del espacio residual está afectando al modelo, es decir, está dentro de la PLS-box o está controlado por el valor límite impuesto por el estadístico Q -residual.

En los casos discutidos en esta sección, si solo se tiene en cuenta la capacidad de predicción del modelo PLS, la Tabla 3-1 y la Tabla 3-2 muestran que basta con una LV para el caso de variables predictoras incorrelacionadas (eso explica el 98.96 % de la varianza en \mathbf{y} con menos del 37 % en \mathbf{X}), y dos LV para el caso de variables correlacionadas (explicando el 98.62 % de \mathbf{y} y el 98.8 % de \mathbf{X}). Hay casi un 65 % de la varianza de \mathbf{X} que no se tiene en cuenta en el primer caso, la cual se refleja en la región grande en la Figura 3-2, mientras que el espacio residual representará menos del 2 % de la varianza en \mathbf{X} en el segundo caso, con una estrecha región relacionada con la inversión en la Figura 3-6.

3.3.2. SUBPRODUCTO EN LA PRODUCCIÓN DE ALÚMINA

La tabla 2 en [68] contiene los datos de un estudio para optimizar las condiciones tecnológicas en un proceso de carbonización, datos que se utilizan como representativos del proceso. Según sus autores, el proceso de carbonización de una línea de producción de alúmina consiste en separar el hidróxido de aluminio Al(OH)_3 de una solución saturada de aluminato de sodio NaAlO_2 como resultado de la reacción con dióxido de carbono CO_2 . Desafortunadamente el dióxido de silicio SiO_2 presente en el

aluminato de sodio también se separa y se mezcla con el hidróxido de aluminio extraído degradando su calidad.

El contenido de SiO_2 en $\text{Al}(\text{OH})_3$ es la característica registrada como respuesta en el conjunto de datos. Este consiste en 31 muestras del proceso de producción caracterizadas por las siete variables descritas en la Tabla 3-3.

Tabla 3-3. Variables de proceso y atributos de los materiales para el proceso de fabricación de alúmina.

Variables	Descripción
X_1	concentración alcalina total de la solución original
X_2	concentración de aluminio de la solución original
X_3	relación entre las concentraciones de SiO_2 y Al_2O_3
X_4	concentración alcalina total de la solución después de interrumpir la conexión de CO_2
X_5	velocidad de descomposición
X_6	tiempo de espera de la solución antes de desconectar el CO_2
X_7	tiempo de conexión del CO_2

Las siete variables presentadas funcionan como las variables predictoras para modelar la cantidad del subproducto SiO_2 cuyo valor debe ser lo más bajo posible. Esta cantidad varía en los datos experimentales entre [0.0302, 0.0653].

Después de autoescalar los datos de las matrices $\mathbf{X}_{(31 \times 7)}$ e $\mathbf{Y}_{(31 \times 1)}$, se ajusta un modelo PLS cuyas características se muestran en la Tabla 3-4. Al observar los porcentajes de varianza explicada al ir agregando variables latentes, se observa que, aunque la quinta variable latente captura más del 10 % de la varianza en \mathbf{X} , no está relacionada con el contenido de SiO_2 que se está ajustando, lo cual no es sorprendente pues el proceso no produce SiO_2 sino alúmina. Además, la validación cruzada realizada con el sistema de “persianas venecianas” muestra una disminución sostenida de RMSECV hasta la cuarta variable latente, luego no se observa mejoría al agregar más variables latentes.

Tabla 3-4. Varianza capturada por PLS al ir agregando variables latentes y su correspondiente RMSECV.

#Variables latentes	Varianza capturada en \mathbf{X} (%)	Varianza acum. capturada en \mathbf{X} (%)	Varianza capturada en \mathbf{Y} (%)	Varianza acum. capturada en \mathbf{Y} (%)	RMSECV
1	36.77	36.77	74.20	74.20	0.548
2	17.16	53.93	14.18	88.38	0.408
3	13.14	67.07	5.36	93.74	0.295
4	5.72	72.79	3.64	97.38	0.223
5	11.43	84.23	0.23	97.61	0.200
6	8.59	92.81	0.05	97.66	0.200
7	7.19	100.00	0.00	97.66	0.201

El modelo de predicción PLS tiene cuatro variables latentes que explican el 72.79 % de la varianza entre las variables de entrada y el 97.38 % de la varianza de la respuesta

Y. Los valores críticos al 95 % de nivel de confianza para los estadísticos Q y T^2 son 5.26 y 12.12 respectivamente.

Con la notación establecida en la sección 3.2. se tiene $p = 7$, $a = 4$ y $q = 1$, y se deduce que, tanto el espacio \mathbf{W} -nulo relacionado con el espacio residual descartado con la proyección como el espacio \mathbf{Q} -nulo contenido en el espacio latente, son subespacios tridimensionales.

En este caso se explora más profundamente el alcance de conocer la “forma” de las variaciones permitidas alrededor de cualquier punto dado, como consecuencia del espacio nulo, y si puede ser útil para una descripción general del espacio de diseño. Ya se ha dicho que la variabilidad en torno a un punto dado debido a los diferentes espacios nulos no depende de los valores de y_{des} o de los \hat{t}_a o \hat{x}_{des} calculados. Esto significa que se pueden explorar los puntos que pertenecen a los diferentes espacios nulos sin la necesidad de definir una calidad objetivo, lo que es lo mismo, considerando que el valor objetivo es cero (el valor medio de las respuestas en la escala original).

Pensando entonces en el objetivo de describir el espacio de diseño y comenzando por el espacio \mathbf{W} -nulo (Paso 6 de la Figura 3-1), se toman aleatoriamente 100 puntos, distribuidos uniformemente, dentro del hipercono definido por los *scores* en las tres variables descartadas, \mathbf{T}_r en la eq. (3-6), para después, multiplicando por los *loadings* \mathbf{P}_r , reconstruir las correspondientes variables \mathbf{x}_r en la eq. (3-7). Así, todas las filas de \mathbf{X}_r son vectores pertenecientes a $\ker(L)$ y representan variaciones alrededor de cualquier punto en las variables de entrada que no modifican la respuesta predicha.

En el caso del espacio \mathbf{Q} -nulo, se aplican los pasos de la Figura 3-1 para $y_{des} = 0$ y se calculan los *scores* para predecir ese valor objetivo utilizando los *loadings* en \mathbf{Q} de la eq. (1-9). Independientemente del valor de y_{des} , no existe una solución única en la inversión matemática del modelo, sino infinitos vectores que pertenecen al subespacio vectorial de tres dimensiones \mathbf{Q} -nulo dentro del espacio latente de cuatro dimensiones. De la misma manera que antes, se explora este espacio generando $m = 100$ puntos aleatorios dentro del rango de los *scores* \mathbf{T}_a de la eq. (3-6). Se calculan después las variables de entrada usando los *loadings* \mathbf{P}_a para obtener \mathbf{X}_0 .

Tanto para \mathbf{X}_0 como para \mathbf{X}_r , la restricción de pertenencia al rango de valores dentro de los *scores* correspondientes no garantiza que las soluciones obtenidas sean realmente válidas. Si se eliminan los objetos que están fuera del dominio o fuera de la PLS-box, \mathbf{X}_0 aún consta de 88 vectores (o puntos) del espacio \mathbf{Q} -nulo y \mathbf{X}_r de otros 71 del espacio \mathbf{W} -nulo.

La Figura 3-7 es el gráfico en coordenadas paralelas (PCP) de los puntos dados en la escala utilizada con el modelo PLS, es decir, con valores autoescalados. Cada punto está representado por una línea quebrada de izquierda a derecha que corta a cada línea vertical en su valor de coordenada correspondiente. Las líneas rojas discontinuas corresponden a \mathbf{X} como referencia del dominio de las variables de entrada. Las líneas azules continuas de la Figura 3-7(a) son puntos \mathbf{X}_0 del espacio \mathbf{Q} -nulo y las de la Figura 3-7(b) son los puntos \mathbf{X}_r del espacio \mathbf{W} -nulo.

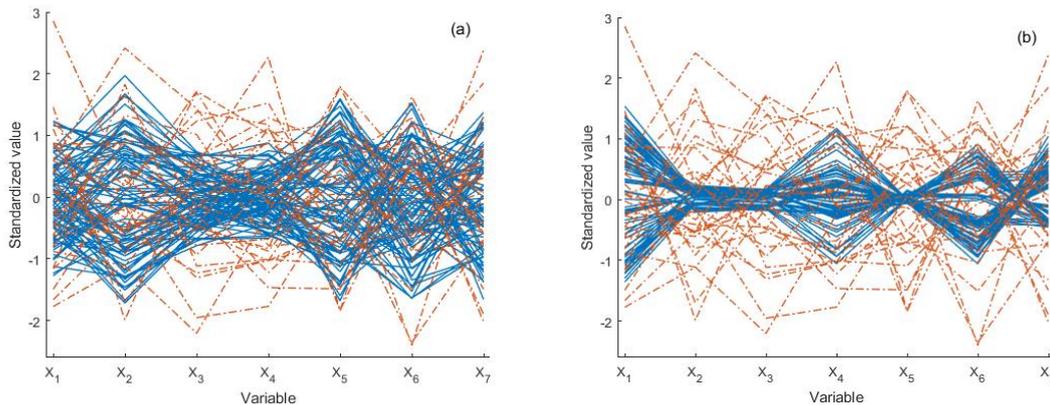


Figura 3-7. PCP con los puntos de X en líneas rojas discontinuas. Las líneas adicionales en azul continuas son puntos que provienen del espacio \mathbf{Q} -nulo en (a) y del espacio \mathbf{W} -nulo en (b).

A primera vista, la Figura 3-7 muestra que, en ambos subespacios, los puntos están alrededor del vector nulo (que siempre pertenece al espacio nulo) pero afectan de manera diferente dependiendo de la variable que se esté observando, y a diferentes variables dependiendo del espacio nulo en cuestión.

En la Figura 3-7(a), las líneas del espacio latente en el espacio \mathbf{Q} -nulo evidencian un rango más corto de variación permitida para X_3 y X_4 que para el resto, especialmente X_5 . En cambio, en la Figura 3-7(b) para las líneas del espacio \mathbf{W} -nulo, se nota menos variación permitida para X_2 y X_3 , prácticamente no la hay para X_5 pero es mayor en X_4 que en la misma de la Figura 3-7(a). Claramente, los dos tipos de soluciones con predicción nula de la Figura 3-7, son diferentes y ejercerán un impacto distinto en el espacio de diseño.

Por su estructura vectorial, toda combinación lineal de los vectores de estos subespacios nulos también pertenece al núcleo, de manera que se puede sumar a cualquier conjunto de valores de las variables de entrada sin afectar a la respuesta deseada, pero que sí modifica los valores de los estadísticos Q y T^2 , pudiendo provocar incluso que esos nuevos puntos estén fuera del dominio. Por supuesto, se puede reducir la magnitud de los valores en \mathbf{X}_0 y en \mathbf{X}_r para que la región encerrada por los puntos con predicción nula sea más pequeña y, por lo tanto, constituya una mejor estimación de la

parte de $\ker(L)$ relacionada con la definición de espacio de diseño correspondiente. A pesar de ello, una vez que se tienen disponibles las soluciones válidas de \mathbf{X}_0 y \mathbf{X}_r dentro del dominio y de la PLS-box, es importante tener en cuenta que, aunque cualquier combinación lineal de elementos del $\ker(L)$ pertenece también al $\ker(L)$, solo las combinaciones convexas (aquellas con coeficientes positivos cuya suma es uno) de puntos en \mathbf{X}_0 y \mathbf{X}_r resultan ser soluciones factibles para describir el espacio de diseño.

Para ilustrar el sentido práctico de la anterior descripción, se considera, por ejemplo, una respuesta objetivo de 0.0302 (mínimo real en el dominio definido) y se buscan los valores de las variables de entrada que predicen con el modelo PLS esa pequeña cantidad de subproducto de la reacción.

Para la inversión algebraica, se buscan los *scores* $\hat{\mathbf{t}}_{des}$ tales que cumplan $y_{des} = \hat{\mathbf{t}}_{des} \mathbf{Q}^T$, donde y_{des} es el valor autoescalado de la respuesta deseada 0.0302. La resolución de la ecuación por mínimos cuadrados proporciona únicamente la solución con un *score* no nulo ($t, 0, 0, 0$). Los valores reconstruidos de \mathbf{x}_t definen una solución no factible porque, aunque tiene un valor para Q -residual nulo y dentro de los límites de confianza para T^2 , \mathbf{x}_t está fuera del dominio definido por el rango de \mathbf{X} . Así que se toma otra solución de la eq. (3-3) que sea factible al reconstruir las variables predictoras correspondientes. La solución será denotada como $\hat{\mathbf{x}}_{des}$.

La fila 2 de la Tabla 3-5 contiene los valores de $\hat{\mathbf{x}}_{des}$ correspondientes después de deshacer el escalado. Estos valores calculados en la inversión del modelo no son muy diferentes de los valores reales con los que se obtuvo 0.0302 de contenido de SiO_2 en $\text{Al}(\text{OH})_3$ los cuales, para poder compararlos, se muestran en la fila 1. Además, en las dos últimas filas de la Tabla 3-5, está el rango de cada variable de entrada que define el dominio establecido en el problema.

Respetando las filas de las matrices representadas en la Figura 3-7, se puede agregar cualquiera de ellas sin modificar los y_{des} predichos. Sin embargo, una vez más, incluso en este caso en el que haya seguridad de que ambas matrices \mathbf{X}_0 y \mathbf{X}_r estén dentro del dominio y en la PLS-box, todavía no se tiene la seguridad de que la suma de estos puntos a un \mathbf{x}_{des} concreto (no nulo) proporcione soluciones factibles. Se insiste en que esta suma sólo significa que no se altera la respuesta predicha. En términos teóricos algebraicos, la propiedad de estar dentro del $\ker(L)$, por sí sola, no da ninguna información sobre la factibilidad de las soluciones obtenidas al sumárselo a uno de esos puntos, independientemente de si pertenece al espacio \mathbf{W} -nulo o proviene del \mathbf{Q} -nulo.

Tabla 3-5. Valores de las siete variables de entrada para obtener un contenido de 0.0302 de SiO₂. La primera fila contiene las condiciones experimentales en el conjunto de entrenamiento.

Número de fila	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	X_7
1	108.8	89.6	627	117.6	77.6	2.00	1.60
2	110.1	85.3	626	117.1	81.8	2.37	2.33
3	107.0	83.8	577	118.5	81.7	1.60	1.52
4	109.2	87.9	623	118.2	79.3	2.06	1.62
5	106.7	81.0	570	116.8	83.9	1.77	2.38
6	111.5	86.8	636	119.9	81.2	2.32	1.34
7	110.7	83.4	623	117.8	83.7	2.44	2.32
8	113.7	90.8	645	120.6	77.4	1.48	2.27
9	107.8	89.8	640	117.4	77.9	2.04	1.54
10	103.4	89.2	611	118.3	77.4	2.45	1.34
11	117.1	90.2	635	117.8	77.4	1.32	2.12
12	115.2	90.0	645	116.3	77.8	1.47	1.85
13	113.8	88.6	611	113.3	77.5	1.77	1.36
14	114.6	90.0	632	117.7	77.4	1.53	1.96
Mínimo	103.4	81.0	570	113.3	77.4	1.32	1.34
Máximo	117.1	90.8	645	120.6	83.9	2.45	2.38
Mínimo en el dominio	94.5	78.8	193	104.6	77.3	0.20	1.31
Máximo en el dominio	119.4	101.4	647	123.1	91.8	2.77	4.14

Una vez impuestas las restricciones para los valores obtenidos al añadir filas de \mathbf{X}_0 y \mathbf{X}_r y sumárselos a $\hat{\mathbf{x}}_{des}$, las filas 3 a 14 de la Tabla 3-5 muestran algunos de los puntos factibles resultantes que se espera que den un contenido de 0.0302 de SiO₂. Las filas 15 y 16 muestran el rango de estas soluciones.

Al comparar el rango en las filas 15 y 16 con el rango permitido de las dos últimas filas, se observa que el espacio de diseño relacionado con el contenido mínimo del subproducto es una subregión del hipercono definido como dominio de definición. Esta región también es un hipercono, puesto que cualquier combinación convexa entre las filas 2 a 14 de la Tabla 3-5, proporciona una solución del problema de inversión que se está abordando.

En el marco de la tecnología analítica de procesos (PAT), la Tabla 3-5 puede ser útil para corregir las desviaciones en algunas variables de proceso o en algunos atributos de los materiales, sobre todo en aquellas que son directamente controlables. Por ejemplo, la relación entre las concentraciones de SiO₂ y de Al₂O₃ (X_3) disminuye de 623 a 570 de la fila 4 a la 5. Siguiendo dichas filas, para obtener la misma respuesta, se puede compensar la disminución mencionada reduciendo tanto la concentración alcalina total (X_1) hasta 106.7, como la concentración de aluminio de la solución original (X_2) hasta 81.0, junto con una leve reducción de la concentración alcalina total de la solución después de interrumpir la conexión de CO₂ (X_4) y menos tiempo de espera de la solución antes de desconectar el CO₂ (X_6). Al mismo tiempo la velocidad de descomposición (X_5) debería aumentar hasta 83.9 y también hasta 2.38 el tiempo de conexión del CO₂ (X_7).

Como, además, cualquier combinación convexa de soluciones también proporciona una solución factible, no es necesario que las variables de entrada tomen los valores exactos de la Tabla 3-5. Siguiendo con el ejemplo, esto significa que se puede usar la información de la Tabla 3-5 para cualquier valor de X_3 entre 570 (mínimo) y 645 (máximo), siempre que se mantenga la relación entre las filas. Por ejemplo, $X_3 = 615$ no está en la Tabla 3-5 y es el resultado de la combinación convexa $570 \cdot 0.4 + 645 \cdot 0.6$, valores en las filas 5 y 8. Luego, con la misma combinación convexa, las variables de entrada restantes serán $X_1 = 110.9$, $X_2 = 86.9$, $X_4 = 119.1$, $X_5 = 80.0$, $X_6 = 1.60$ y $X_7 = 2.31$ y se modifican las variables de proceso controlables para compensar la variabilidad en las materias primas.

3.3.3. EXTRACCIÓN CON DIÓXIDO DE CARBONO SUPERCRÍTICO

Zhang y otros en [69] describen la optimización de un proceso de extracción de aceite utilizando dióxido de carbono supercrítico. La tabla 1 en [69] muestra la configuración de tres variables de proceso y las respuestas correspondientes (resultados experimentales) obtenidos al realizar un diseño de experimentos de Box-Behnken en un dominio cúbico para ajustar un modelo polinómico de segundo orden, en el contexto de la bien conocida estrategia experimental Metodología de Superficie de Respuesta (RSM), ver por ejemplo [70].

El proceso depende de tres factores o variables de proceso que se describen en las tres primeras filas de la Tabla 3-6, junto con los valores mínimo y máximo de cada una de ellas que definen el dominio experimental. La última fila corresponde a la respuesta, porcentaje de rendimiento de aceite de la semilla de la planta *Nepenthes Glandulifera*. La respuesta del modelo y su rango se muestran en la última fila, que es el porcentaje de rendimiento de aceite obtenido con los experimentos tal y como se informa en el documento original.

Tabla 3-6. Dominio experimental, respuesta y condiciones óptimas determinadas en la Ref. [69] para el proceso de obtención de rendimiento de aceite de *N. Glandulifera*.

Variable	Factor/Respuesta	Mínimo	Máximo	Condiciones y máximo esperado de \bar{Y}
X_1	Presión (MPa)	22	35	30.84
X_2	Temperatura (°C)	35	45	40.57
X_3	Velocidad de flujo de CO_2 (L h^{-1})	18	22	22.00
y	Rendimiento de aceite (%)	31.9	37.1	38.19

Con los datos experimentales, el rendimiento máximo de aceite obtenido es 37.1 %, sin embargo, con la ayuda del modelo ajustado los autores estiman un rendimiento máximo alcanzable de 38.19 % mostrado en la última columna de la Tabla 3-6. Los

valores calculados están en la frontera del dominio experimental porque se alcanzan para el valor máximo de la velocidad de flujo de CO₂, 22 L h⁻¹.

Con fines comparativos, pero para evitar trabajar en la frontera, se establece el valor objetivo de y_t igual al 38 %, valor mayor que el mejor rendimiento de aceite obtenido experimentalmente.

Para buscar las variables de proceso, se invierte el modelo PLS construido con los mismos datos (disponibles en el propio documento). Se ajusta un modelo de grado 2 según la eq. (3-11), lo que significa que no existe una relación lineal entre las tres variables de proceso y el rendimiento del aceite por lo que no es posible la inversión algebraica. Se desarrolla esta idea a continuación.

$$(3-11) \quad y = \sum_{i=1}^3 \beta_i X_i + \sum_{i=1}^3 \sum_{j=i}^3 \beta_{ij} X_i X_j$$

Como para ajustar un modelo de segundo orden utilizando un método lineal como PLS no es suficiente considerar solo las 3 variables de proceso, se considera la matriz predictora \mathbf{X} formada por 9 columnas que se corresponden a los valores de las 3 variables de proceso y las añadidas con cuadrados y productos cruzados, estas últimas de acuerdo con el segundo sumando de la eq. (3-11). Al estar tanto \mathbf{X} como y autoescaladas, no es necesario considerar un término independiente para el modelo de predicción.

Con estas matrices \mathbf{X} - y , se ajusta un modelo PLS con 3 variables latentes que explican el 33.95 % de la varianza en las variables predictoras y el 99.04 % de la varianza en la respuesta. La Figura 3-8 representa el espacio latente tridimensional con los *scores* de \mathbf{X} representados con rombos verdes.

Así pues, para el modelo PLS, es $p = 9$, $a = 3$ y $q = 1$, de modo que el espacio \mathbf{Q} -nulo dentro del espacio latente es bidimensional, es decir, un plano en el espacio latente tridimensional.

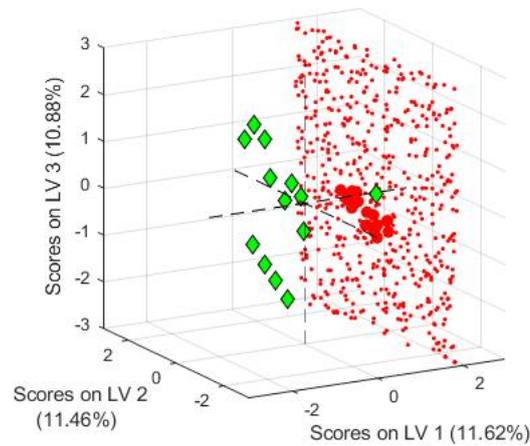


Figura 3-8. Espacio tridimensional de scores. Los rombos verdes son los scores de \mathbf{X} , los puntos rojos simbolizan el espacio \mathbf{Q} -nulo donde los más gruesos están dentro del espacio latente con valores de T^2 por debajo del nivel de confianza al 95 %.

3.3.3.1. INVERSIÓN ALGEBRAICA

Se comienza invirtiendo algebraicamente el modelo siguiendo el procedimiento detallado al comienzo de la sección 3.2. y resumido en la Figura 3-1, con los *loadings* de \mathbf{y} y el valor deseado \mathbf{y}_t . De manera que, sumando vectores del espacio \mathbf{Q} -nulo (Paso 4 cuando $a > 1$) se obtienen los *scores* representados con puntos rojos en la Figura 3-8, donde los más gruesos son los que están dentro de la PLS-box. Es claro que los puntos rojos comparten la propiedad de tener \mathbf{y}_t como respuesta predicha, por lo que el plano al que todos pertenecen coincide con el espacio \mathbf{Q} -nulo bidimensional ya mencionado correspondiente a \mathbf{y}_t .

Al haber escogido \mathbf{y}_t fuera del rango de los valores alcanzados de \mathbf{y} , no hay *scores* de \mathbf{X} en ese plano. Se trata de determinar si hay valores de las variables de proceso para obtener \mathbf{y}_t y, en ese caso, describir el espacio de diseño a su alrededor. Este espacio de diseño estará dentro del dominio experimental tridimensional representado en la Figura 3-9, donde nuevamente, los rombos verdes son los valores de los factores experimentales en el diseño realizado.

Los círculos rojos de la Figura 3-9 representan los valores de los factores experimentales correspondientes a los *scores* calculados con la eq. (3-5) en el Paso 5 de la Figura 3-1, representados con el mismo color en la Figura 3-8 y que pertenecen tanto al dominio experimental como a la PLS-box. La posición extrema de los *scores* ya mencionada en el espacio latente coloca sus correspondientes variables de proceso cerca de la frontera del dominio, lo que explica los pocos valores obtenidos.

El siguiente paso es explorar la variabilidad que generan los residuos de la proyección en el espacio latente, la cual no se tuvo en cuenta durante la inversión. Una forma de describirla es considerando puntos en el espacio \mathbf{W} -nulo definidos por la proyección, por ejemplo, utilizando la base de los *loadings* descartados. A continuación, según el Paso 6 de la Figura 3-1, se suman estos puntos a los calculados durante el proceso de inversión sin cambiar la respuesta predicha, aunque añaden dispersión al espacio \mathbf{X} . De esta manera, describen mejor el espacio de diseño asociado a un rendimiento del 38 %, que es el definido.

Estos vectores quedan representados por pequeños puntos negros en la Figura 3-9, después de eliminar las soluciones que se salen del dominio experimental o de la PLS-box (Paso 7 de la Figura 3-1).

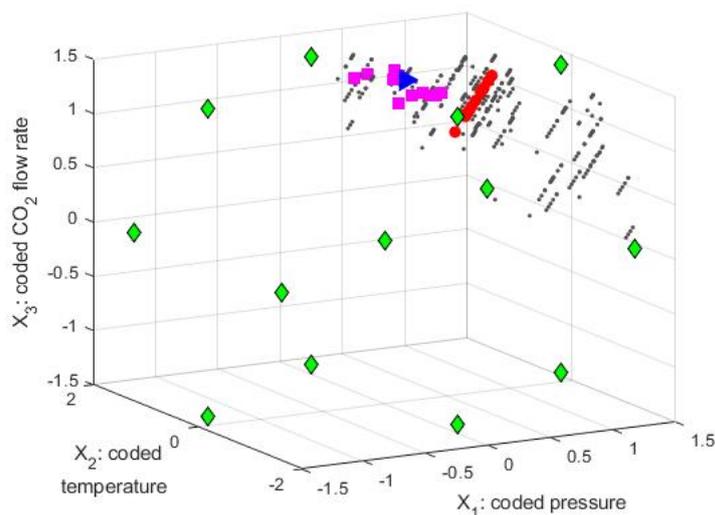


Figura 3-9. Dominio experimental. Los rombos verdes son los experimentos realizados. Los círculos rojos corresponden a los mismos en la Figura 3-8 (espacio \mathbf{Q} -nulo). Los puntos negros están dentro del espacio \mathbf{W} -nulo. Los cuadrados rosas son los puntos encontrados en la inversión computacional para un rendimiento del 38 %. El triángulo azul marca la posición obtenida con la inversión computacional cuando se maximiza el rendimiento.

Como se puede apreciar, estos puntos negros del espacio \mathbf{W} -nulo se extienden en líneas paralelas a la definida por los puntos del espacio \mathbf{Q} -nulo (círculos rojos) en una región más amplia del dominio experimental. En cualquier caso, todas las soluciones apuntan a que el tercer factor, velocidad de flujo de CO_2 , está en un nivel muy alto.

3.3.3.2. INVERSIÓN COMPUTACIONAL PARA EL OBJETIVO DE 38 %

No obstante, estos cálculos en 3.3.3.1. , no son del todo correctos debido a que la inversión del modelo PLS proporciona valores para nueve coordenadas, calculadas sin tener en cuenta la relación precisa que existe entre las nueve columnas que componen la matriz de predicción \mathbf{X} completamente determinada por las tres primeras columnas,

siguiendo el modelo de la eq. (3-11). Esta relación entre las seis últimas coordenadas con las tres primeras no se mantiene al invertir la aplicación lineal con el proceso de inversión directa.

En realidad, para realizar la Figura 3-9 se han descartado las seis últimas coordenadas de los puntos y solo se han representado las tres primeras, que son los puntos negros y rojos. De hecho, si se consideran solo esas tres coordenadas y se aplica el modelo PLS, el rendimiento de aceite predicho varía entre 33.6 y 38.1 %, es decir, algunas predicciones quedan lejos del esperado 38 % y, además, con casi el mismo rango de variación que los propios valores experimentales que van del 31.9 al 37.1 % (Tabla 3-6).

Consecuentemente, como hay que mantener la relación entre las 3 primeras columnas y las 6 últimas, la inversión algebraica en la forma descrita no es posible en este caso.

Sin embargo, la inversión propuesta en el Capítulo 2 [1] sigue siendo viable, puesto que funciona manteniendo el espacio tridimensional de búsqueda definido en el problema. En este caso, el dominio es el dominio experimental tridimensional donde varían los factores o variables de proceso. Una vez que se define este dominio, el procedimiento de inversión consiste en un algoritmo genético elitista que buscará condiciones experimentales dentro del dominio definido e imponiendo las restricciones dadas por los estadísticos Q y T^2 , de manera que el algoritmo evoluciona siempre usando soluciones válidas para el proceso.

Aunque los detalles del algoritmo genético ya se han visto en el Capítulo 1, se resumen aquí de manera breve para este caso de estudio. Se comienza con una población inicial de elementos seleccionados al azar en el dominio de las tres variables de proceso e imponiendo que estén dentro de la PLS-box, es decir, que las estimaciones de los estadísticos Q -residual y T^2 en los puntos, sean menores de 12.45 y 11.47 respectivamente, que son sus límites con un nivel de confianza del 95 %. A continuación, evoluciona durante un número determinado de generaciones creando nuevas soluciones potenciales, siempre dentro del dominio y de la PLS-box, y con porcentajes crecientes del rendimiento de aceite predicho. En la población inicial se puede incluir cualquier solución potencial deseada, como por ejemplo, soluciones ya conocidas debido a ejecuciones previas o también condiciones de diseños realizados o puntos generados a partir de la solución algebraica de la eq. (3-3), etc. Al final, los mejores sobrevivirán al proceso de evolución.

En este caso concreto y para el valor escalado correspondiente al 38 % como valor objetivo, se ejecuta el algoritmo para una población de 100 individuos eligiendo la población inicial aleatoriamente dentro del dominio experimental. En cada generación posterior se generan 100 nuevos descendientes seleccionando secuencialmente (al azar y con probabilidad uniforme) pares de soluciones de la población y cruzamiento simple (un punto) entre cada par, forzando a que los descendientes sean diferentes a sus padres. El 10 por ciento de los descendientes resultantes se mutan dentro del dominio.

Se calcula la predicción con el modelo PLS de las nuevas soluciones, y a partir de las que están dentro del dominio y de la PLS-box, la siguiente población estará compuesta por las 100 soluciones con valores predichos más cercanos al valor deseado. Se detiene la evolución después de 300 generaciones resultando en una población final en la que todas las soluciones predicen el valor objetivo.

Los diferentes valores de las variables de proceso de la población final se representan como cuadrados rosas en la Figura 3-9, estimaciones discretas de soluciones en el espacio de diseño para la respuesta objetivo. No están lejos de los círculos rojos, procedentes del espacio \mathbf{Q} -nulo teórico y están cerca de la región de posible dispersión de soluciones debido al espacio \mathbf{W} -nulo relacionado con el espacio residual del modelo PLS, marcado con los puntos negros. Sin embargo, además de predecir el mismo rendimiento, los puntos rosas (soluciones verdaderas de la inversión) no definen ninguna relación matemática reconocible, ni siguen la dirección marcada por los puntos rojos ni la de los puntos negros.

3.3.3.3. INVERSIÓN COMPUTACIONAL PARA MAXIMIZAR EL RENDIMIENTO DE ACEITE

El proceso evolutivo buscando mejorar una propiedad determinada mediante valores dentro del espacio experimental es la base del procedimiento computacional explicado anteriormente. En la sección 3.3.3.2. el objetivo era mejorar el porcentaje del rendimiento de aceite dentro del dominio experimental bajo el criterio de acercarse al 38 %.

También se puede abordar directamente el problema, reconduciendo la evolución, de buscar el rendimiento máximo de aceite alcanzable en el dominio, invirtiendo el mismo modelo PLS sin forzar un valor predicho definido a priori. Para ello, la modificación del criterio implica un pequeño cambio con respecto al proceso de evolución ya explicado: la actualización de la población en cada generación se realiza seleccionando los puntos con mayor predicción, que son los que perviven para la próxima generación.

Cuando se utiliza el criterio de maximizar el rendimiento de aceite en este dominio, la población converge a una solución única con un rendimiento de aceite estimado del 38.19 % con las mismas variables de proceso que en la última columna de la Tabla 3-6. Estas condiciones experimentales se representan en la Figura 3-9 por un triángulo azul, que se sitúa alrededor de los cuadrados rosas, más lejos de los círculos rojos.

3.3.4. PRESIÓN DE VAPOR DE UNA TORRE DE DESTILACIÓN

Es este caso, se trata de estudiar un proceso en dimensión más alta para ilustrar que el procedimiento es completamente generalizable, aunque la visualización resulta más difícil al aumentar la dimensión de los espacios en estudio.

Los datos de este caso se encuentran en <https://openmv.net/info/distillation-tower> donde no se especifica la fuente industrial de donde proceden. Corresponden a 253 muestras medidas durante dos años y medio conteniendo 26 variables de una columna de destilación. Además, los nombres de variables se codifican para que los detalles del proceso no se divulguen. Los nombres proporcionados se encuentran en la Tabla 3-7 donde sólo se puede identificar el tipo de variables: hay temperaturas, flujos, diferentes presiones, etc., condiciones del proceso cuando se tomaron las muestras. El rango de estas variables también está en la Tabla 3-7 que refleja el dominio definido para las variables de proceso. La última fila, Presión de vapor, es una variable de calidad medida en el laboratorio. Por lo tanto, $p = 26$ y $q = 1$.

Algunas variables de proceso están bastante correlacionadas entre ellas con valor de correlación muy alto. Aproximadamente el 13 % de los coeficientes de correlación son, en valor absoluto, mayores que 0.9, mientras que el 61 % son inferiores a 0.5 (de nuevo, en valor absoluto). Para el ajuste de la variable respuesta de calidad predicha con PLS, el RMSECV mantiene una lenta disminución hasta siete variables latentes. A partir de la tercera variable latente la varianza explicada por ellas es principalmente de \mathbf{X} . En cualquier caso, el modelo PLS seleccionado requiere siete variables latentes ($a = 7$), después de eliminar 18 muestras debido a sus residuos estandarizados, que salen fuera del intervalo $[-3,3]$, o debido a sus altos valores en los estadísticos Q -residual o T^2 . El modelo resultante explica el 95.7 % de la varianza de \mathbf{X} con el 97.3 % de la varianza de \mathbf{Y} , con un coeficiente de determinación en validación cruzada del 96.9 % estimado, extrayendo muestras aleatorias con 15 divisiones y 5 iteraciones.

Tabla 3-7. Variables de proceso con sus rangos para el caso estudio de la torre de destilación. La última fila contiene la variable de calidad (respuesta) Y.

Variable	Mínimo	Máximo
X_1 Temp1	111.03	168.04
X_2 FlowC1	174.74	505.67
X_3 Temp2	318.45	406.74
X_4 TempC1	75.59	132.20
X_5 Temp3	420.78	528.08
X_6 TempC2	419.02	526.39
X_7 TempC3	119.21	229.41
X_8 Temp4	124.60	235.62
X_9 PressureC1	199.82	254.59
X_{10} Temp5	418.62	524.79
X_{11} Temp6	419.30	525.31
X_{12} OC1	1.86	8.50
X_{13} Temp7	890.11	1179.20
X_{14} Temp8	421.45	557.36
X_{15} TempC9	34.51	99.98
X_{16} FlowC2	61.14	83.59
X_{17} Temp9	400.32	507.31
X_{18} Temp10	432.45	547.13
X_{19} FlowC3	4.62	8.85
X_{20} FlowC4	5.85	10.76
X_{21} Temp11	12.89	35.53
X_{22} Temp12	419.43	526.14
X_{23} InvTemp1	1.90	2.38
X_{24} InvTemp2	2.46	3.14
X_{25} InvTemp3	1.97	2.50
X_{26} InvPressure1	3.71	4.66
Y Presión de vapor	25.16	64.31

El espacio \mathbf{Q} -nulo es por lo tanto un espacio de seis dimensiones en el espacio latente, mientras que el espacio \mathbf{W} -nulo está en un espacio de 19 dimensiones. Al estimar directamente los puntos de los espacios nulos, sin un valor de calidad objetivo, se muestra en la Figura 3-10 la gráfica de coordenadas paralelas para los puntos que ya están dentro del espacio de entrada (26 dimensiones) para matrices \mathbf{X}_0 en líneas continuas azules y \mathbf{X}_r en líneas punteadas rojas. \mathbf{X}_0 proviene del espacio \mathbf{Q} -nulo siguiendo la eq. (3-5) con *scores* objetivo nulos, mientras que \mathbf{X}_r contiene puntos en el espacio \mathbf{W} -nulo, calculados en la eq. (3-7). En ambos casos, se quitaron los puntos que quedaban fuera del dominio o fuera de la PLS-box.

Claramente, se ve que hay mucha más variación permitida alrededor de cualquier variable al tomar puntos del espacio nulo procedente del espacio latente, líneas azules, que cuando los puntos se toman del espacio nulo en el espacio residual, en rojo, que en cualquier caso, es claro que representan efectos distintos sobre el espacio de diseño. Esto es consistente con la varianza de \mathbf{X} que queda en el espacio residual, a pesar de ser un subespacio de dimensión 19. Aun así, sin modificar la respuesta predicha, la variación permitida alrededor de algunas variables es mayor debido al espacio \mathbf{W} -nulo, en rojo, como son las variables: \mathbf{X}_5 , \mathbf{X}_6 , \mathbf{X}_{10} , \mathbf{X}_{11} , \mathbf{X}_{17} , \mathbf{X}_{22} , \mathbf{X}_{23} y \mathbf{X}_{25} .

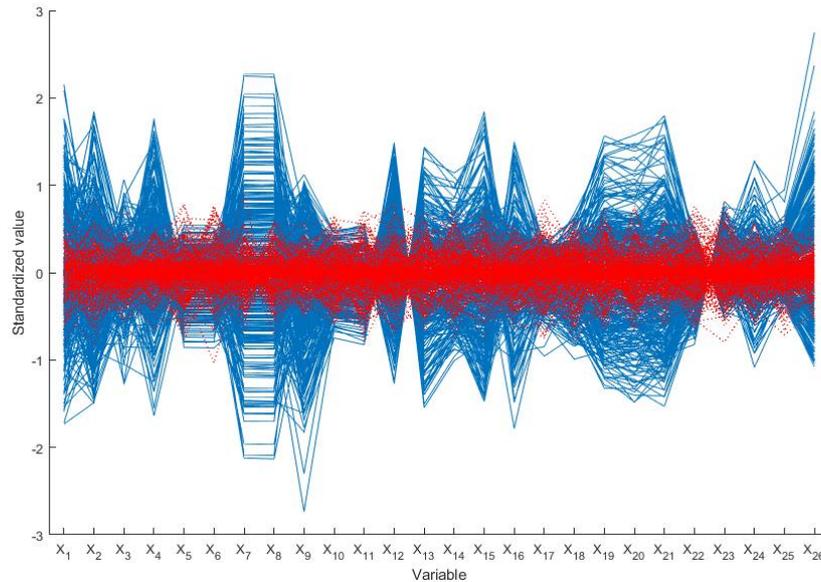


Figura 3-10. Espacio de variables de proceso para la sección 3.3.4. Las coordenadas paralelas dibujan los puntos en el núcleo del modelo PLS ajustado. Las líneas continuas azules son puntos en el espacio \mathbf{Q} -nulo y las líneas punteadas rojas son puntos en el espacio \mathbf{W} -nulo.

3.4. CONCLUSIONES

Tratándose de modelos predictivos, cuando se trabaja con modelos lineales como PLS, parte del espacio de diseño estimado está relacionado con el núcleo definido por la aplicación lineal. A través de algunos casos de estudio, se ha mostrado la necesidad de tener en cuenta también la parte del núcleo debido al espacio residual ortogonal.

La primera sección 3.3.1. destaca la necesidad de tener en cuenta también lo que se ha denominado espacio \mathbf{W} -nulo y la estrecha relación entre el conjunto de datos de entrenamiento y el modelo PLS ajustado.

En la sección 3.3.2. se observa que, aunque se haga una descripción del núcleo asociado al modelo PLS, bien directamente con los coeficientes de regresión, bien en dos pasos explorando los espacios \mathbf{Q} - y \mathbf{W} -nulos, esto no ayuda a construir soluciones factibles, porque, aunque el núcleo sea intrínseco a la aplicación lineal, su impacto en el espacio de diseño depende de la característica de calidad deseada. También hay que tener en cuenta que el marco de la PAT incluye el uso del proceso para compensar las desviaciones en algunos valores de las variables de proceso o de atributos (sobre todo para las variables que no pueden modificarse directamente). En este caso se da un ejemplo de cómo hacer esta compensación con la información obtenida con los puntos

del núcleo del correspondiente modelo PLS ajustado, para predecir el contenido de un subproducto en el proceso de producción de hidróxido de aluminio $\text{Al}(\text{OH})_3$.

En la sección 3.3.3. con un proceso de extracción de aceite de *N. Glandulifera*, se utiliza PLS para describir una relación no lineal entre las variables de proceso y las características de calidad. De manera que, al no haber una solución algebraica para la inversión, la solución computacional proporcionada en el capítulo anterior aún permite la exploración del espacio de diseño.

La última sección 3.3.4. para un conjunto de datos grande (en una dimensión mayor), se ilustra con el mismo procedimiento de estimación la misma situación, pero no es posible la visualización en coordenadas cartesianas del espacio convexo que está dentro del espacio de diseño en el que la respuesta predicha no cambia.

CAPÍTULO 4. UTILIDAD DE LA INVERSIÓN DE MODELOS DE MÍNIMOS CUADRADOS PARCIALES PARA PROBLEMAS DE MODELADO DE CLASES

RESUMEN

En este capítulo se utiliza PLS-CM (Mínimos Cuadrados Parciales para Modelado de Clases), y la inversión de modelos para problemas que no son propiamente de Control de Procesos. Como ejemplos, se va a utilizar en la clasificación de alimentos de alto valor añadido, o para la detección temprana de tumores malignos.

Seleccionando el umbral de decisión para una sensibilidad $1 - \alpha$ prefijada, y la correspondiente especificidad $1 - \beta$, se buscan los valores de las variables predictoras relacionadas con cada uno de los modelos construidos para describir las características de los objetos discriminantes.

La caracterización de los hiperplanos discriminantes en el espacio latente permite definir direcciones, en función de β para pasar de una clase a otra. Las soluciones en el espacio de entrada de la inversión del modelo de predicción PLS, muestran cómo modificar las variables (siempre que sean manipulables) para salir de un modelo y pasar a pertenecer a otro.

Además, mediante la construcción de un intervalo de tolerancia que contiene un determinado porcentaje de la población para un nivel de confianza dado, la inversión de PLS-CM obtiene los objetos del dominio cuyas imágenes pertenecen a dicho intervalo.

4.1. INTRODUCCIÓN

Las técnicas de modelado de clases [71] se centran en la capacidad de los modelos de clase construidos para reconocer sus propios objetos (sensibilidad del modelo de clase calculado) y rechazar todos los demás (especificidad). Esta información que los modelos proporcionan sobre las categorías modeladas es relevante, por ejemplo, en aplicaciones recientes para caracterizar alimentos o bebidas con calidad reconocida, tales como vinos o aceites con denominación de origen [72, 73, 74]; combinado con técnicas espectroscópicas y cromatográficas para caracterizar el té verde [75]; para la verificación de autenticidad alimentaria [76] o la detección de adulteraciones [77];

roturas de la cadena de frío en el atún [78]; detección de vapores nitro-explosivos [79]; etc.

El método de mínimos cuadrados parciales para modelado de clases (PLS-CM) [80] es una técnica que trabaja definiendo implícitamente modelos de clase con valores predefinidos de sensibilidad y especificidad, o al menos, los más cercanos posibles a los deseados con los datos disponibles. A diferencia de PLS para análisis discriminante [81,82], que utiliza también un modelo de regresión PLS con respuesta binaria, PLS-CM usa las funciones de densidad para cada clase, ajustadas a los valores predichos, para definir un valor crítico que actúa como un límite de decisión, en lugar de definirlo frente a las propias predicciones (distribuciones discretas).

Xu y otros [83], construyen modelos para una sola clase bajo el mismo acrónimo PLS-CM, pero proponen un intervalo de confianza de la forma $1 - \hat{\mu}_r \pm z_{1-\frac{\alpha}{2}} \hat{\sigma}_r$ donde $\hat{\mu}_r$, $\hat{\sigma}_r$ son estimaciones de la media y la desviación típica de los residuos de un modelo PLS con respuesta constante (la matriz de respuesta \mathbf{Y} es un vector de unos), y $z_{1-\frac{\alpha}{2}}$ es el valor crítico de la distribución normal estándar para un nivel de significación de α . Las nuevas muestras estarán dentro del modelo de clase si sus respuestas predichas \hat{y}_{un} pertenecen al intervalo.

Algunos años antes, Ortiz y otros [80] con problemas de dos clases y respuestas binarias en \mathbf{Y} , ya habían utilizado intervalos de confianza como modelos para las clases. En este caso, el intervalo de confianza calculado es el que corresponde al valor medio de las respuestas predichas en cada categoría, teniendo en cuenta la distribución de probabilidad de esas respuestas predichas en cada categoría por separado. En el año 2006 [84], ya se calculan los diferentes modelos de clase que se pueden obtener modificando el valor crítico y se describen en forma de curvas de riesgo (errores de tipo II frente a tipo I) que representan las probabilidades de “falso incumplimiento” frente a las de “falso cumplimiento”. Un procedimiento para estimar el comportamiento de los diferentes modelos PLS-CM en predicción (una curva de riesgo en validación cruzada) se encuentra en [85]. Dentro del contexto general de la curva ROC (Curva Operador-Receptor), que representa tasas de verdaderos positivos frente a tasas de falsos positivos, Brown y Davis ⁸⁶ publicaron la manera de calcularla, en código MATLAB, para el caso de distribución normal para ambas categorías.

En cualquier caso, para uno de esos umbrales de decisión, las técnicas para invertir un modelo PLS vistas en el Capítulo 2 de esta tesis y publicadas en [1], se pueden aplicar para buscar los valores de las variables (en el espacio de las variables predictoras) que representarían lo que se puede llamar el típico objeto que pertenece a la “frontera” de

separación de los modelos de clase construidos para los valores de sensibilidad y especificidad elegidos. La sección 4.2. ilustra el procedimiento con dos ejemplos.

4.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para ilustrar el método y diferentes posibilidades de utilización para tomar decisiones, se usarán dos casos con datos reales de la literatura.

4.2.1. VINOS TINTOS DE LA RIOJA

En el primer caso, se va a utilizar un conjunto de datos de 128 vinos tintos jóvenes de la Denominación de Origen Calificada (DOC) Rioja [87]. Los vinos se caracterizan por seis variables relacionadas con las medidas fisicoquímicas del color. Los catadores expertos de la DOC clasifican cada vino “aceptable” o “no aceptable” en función de su color. Los vinos rechazados por los catadores no pueden llevar la etiqueta oficial de la DOC y, por supuesto, no pueden comercializarse como vinos DOC Rioja.

Sin pérdida de generalidad se codifican como “1” a los vinos de la clase “aceptados” y “-1” a los de “rechazados”. Por lo tanto, la matriz de predicción \mathbf{X} es de 128 filas por 6 columnas y la respuesta es un vector \mathbf{Y} de valores binarios, -1 para vinos no válidos y 1 para los válidos. Se ajusta un modelo PLS, con \mathbf{X} e \mathbf{Y} autoescalados, de tres variables latentes que explica el 91.01 % de la varianza en \mathbf{X} y el 72.86 % de la de \mathbf{Y} .

Las distribuciones de probabilidad ajustadas a las respuestas han sido una distribución beta altamente asimétrica (1.96, 0.85 parámetros de forma y -0.67, 1.16 parámetros de localización) para los vinos aceptados y una distribución normal (de media -0.95 y desviación típica 0.45) para los no aceptados. Con estas distribuciones y diferentes umbrales de decisión d_0 se obtienen los distintos valores de sensibilidad y especificidad para el modelo de la clase de vinos aceptables. Aunque en esta situación de dos clases, una vez definido el umbral, como cada vino se asigna a una de ellas, la sensibilidad y la especificidad de la clase “aceptados” coinciden, respectivamente, con la especificidad y la sensibilidad de la clase “rechazados”.

La curva ROC para los modelos de clase definidos cuando se mueve el umbral de decisión está (en línea rosa) en la Figura 4-1. Como referencia, se muestran las curvas escalonadas obtenidas con PLS-DA que hace una estimación discreta: en azul con el conjunto de entrenamiento y en verde la estimación en predicción calculada mediante validación cruzada.

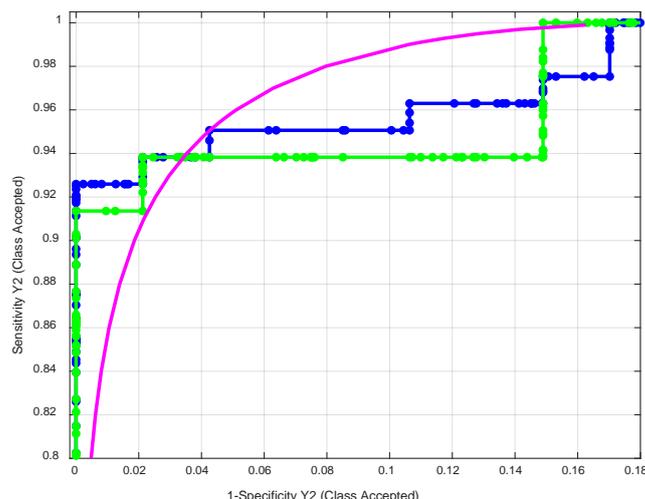


Figura 4-1. Curvas ROC para los vinos “aceptados”: curvas discretas estimadas con PLSDA (azul el conjunto de entrenamiento y verde en validación cruzada) y curva teórica obtenida con PLS-CM (rosa).

En la Figura 4-2, se representan las dos funciones de densidad superpuestas sobre los histogramas de las distribuciones de frecuencias de los vinos aceptados en azul y los vinos no aceptados en rojo. Se representa también el umbral de decisión d_0 que da los mismos valores de sensibilidad y especificidad.

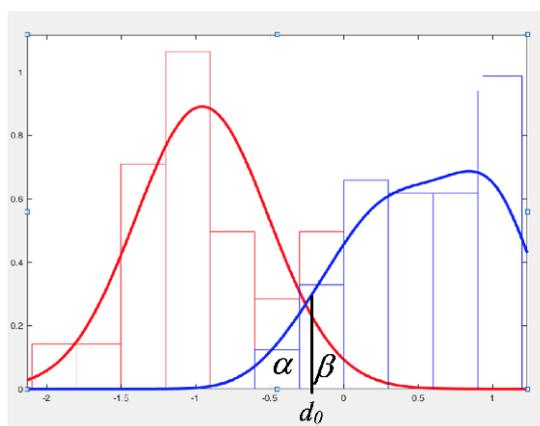


Figura 4-2: Funciones de densidad sobre los histogramas de frecuencias para los vinos aceptados en azul y los vinos no aceptados en rojo. d_0 es el umbral de decisión que define un modelo con la misma sensibilidad que especificidad.

De los posibles modelos calculados con PLS-CM, se selecciona aquel para el cual se esperan los mismos valores de sensibilidad y especificidad, 0.954 para este caso, lo que se obtiene con $d_0 = -0.196$, es decir, si $\hat{y} \geq d_0$ el vino es aceptado.

Al utilizar d_0 como valor objetivo, la inversión del modelo PLS proporciona puntos en el espacio de entrada (donde varían los objetos) cuya respuesta predicha será precisamente el umbral de decisión d_0 . Se va a aplicar el procedimiento para tres valores habituales de sensibilidad: 0.99, 0.95 y 0.90.

La Figura 4-3 muestra las soluciones que predicen esos umbrales tanto en el espacio de variables de entrada como en el espacio latente. En concreto, la Figura 4-3a) representa las variables originales no autoescaladas en el espacio de entrada definido por \mathbf{X} , en forma de PCP (gráfico en coordenadas paralelas), y la Figura 4-3b) muestra su proyección (*scores*) en el espacio latente tridimensional. En ambos casos, las soluciones en azul (líneas de puntos o rombos) son para el modelo de clase cuya sensibilidad es 0.99 que conlleva una especificidad 0.89; en rojo (líneas continuas o cuadrados) son para el modelo de clase equilibrado con la misma sensibilidad y especificidad igual a 0.954 y, por último, en verde (líneas o triángulos), son para el modelo de clase con sensibilidad 0.90 y especificidad 0.98.

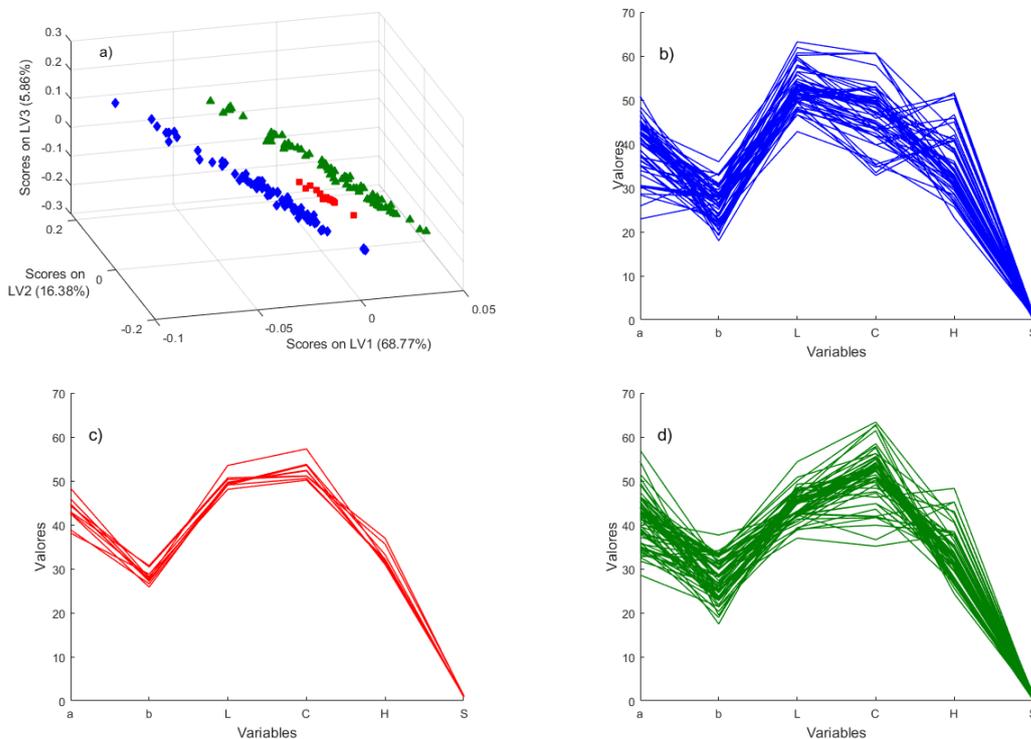


Figura 4-3. Objetos discriminantes: a) en el espacio de variables de entrada, b) en el espacio latente. En azul para el modelo de clase con sensibilidad 0.99 y especificidad 0.89; en rojo para el modelo de clase equilibrado con sensibilidad y especificidad igual a 0.954; en verde para el modelo de clase con sensibilidad 0.90 y especificidad 0.98.

Al haber una sola respuesta, el subespacio \mathbf{Q} -nulo es un hiperplano, en realidad, un plano en el espacio latente de dimensión tres. Consecuentemente, la proyección de las soluciones calculadas en el espacio latente estará en el subespacio tridimensional correspondiente, y la Figura 4-3b) muestra cómo se encuentran en diferentes planos del espacio latente.

Como consecuencia del criterio usado, los objetos del espacio de las variables de entrada \mathbf{X} , en la Figura 4-3a), están en la frontera de los distintos modelos de clase. Aunque no parece percibirse la estructura, sí es claro, por ejemplo, que los objetos

discriminantes para el modelo de clase en líneas continuas rojas corresponden a valores más centrados en todas las variables, además de ocupar una posición intermedia también entre los *scores*.

Desde un punto de vista práctico, es interesante notar que la probabilidad de estar en el modelo de clase de vinos aceptados aumenta cuando, gráficamente, en el espacio latente los *scores* cercanos a los rombos azules se mueven hacia scores por encima del plano que definen los puntos verdes.

Lógicamente, cada vino se proyecta en una única posición y su aceptación o rechazo depende de la sensibilidad y especificidad del modelo con el que se toma la decisión. Sin embargo, para una sensibilidad fija, se pueden calcular los *scores* necesarios para moverse en la dirección en que mejora el color del vino, hasta hacerlo aceptable, lo que hace que disminuya β .

Como ejemplo, se considera el modelo de clase equilibrado (representado en rojo con sensibilidad y especificidad iguales a 0.954) y se considera uno de los vinos rechazados con el modelo (fuera del modelo de clase de los vinos aceptados, con una probabilidad de 0.046 de ser rechazado erróneamente), x_0 .

La proyección de este punto en el espacio latente es el cuadrado en rojo de la Figura 4-4, donde el plano discriminante se representa en gris calculado como la envoltura convexa de los puntos rojos en la Figura 4-3b) ilustrando la variabilidad debida al espacio nulo. Como referencia, también se representan los *scores* del conjunto de entrenamiento: cruces rojas para los vinos rechazados y puntos azules para los aceptados.

Las flechas de la línea negra de la Figura 4-4 marcan la dirección y sentido ideal que apunta a la mejora del color del vino sobre la que se han tomado 10 puntos igualmente espaciados a lo largo del segmento ortogonal al plano y comenzando en x_0 . Gráficamente, está claro que, en algún momento, el *score* calculado cruza el plano por lo que ya se aceptaría el vino correspondiente.

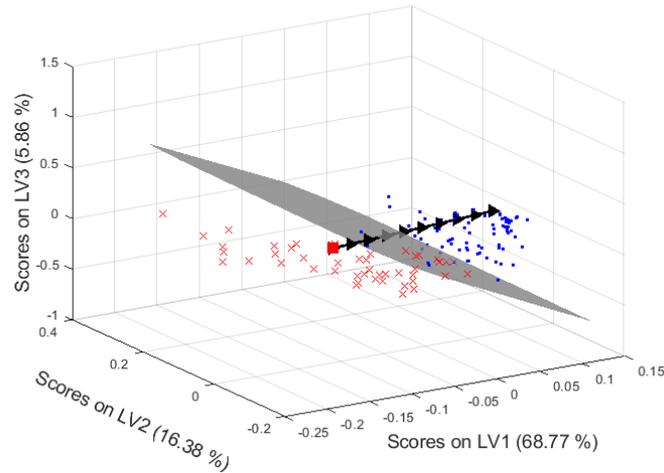


Figura 4-4. Espacio latente para los vinos de Rioja. Los puntos azules corresponden a los vinos aceptados, las cruces rojas a los rechazados y el plano gris es el plano discriminante cuando la sensibilidad y la especificidad son iguales a 0.954. Los triángulos negros recorren la dirección ortogonal al plano.

Los objetos del espacio de entrada cuyas proyecciones son los diez scores a lo largo de la línea negra se representan en líneas rojas y azules en el PCP de la Figura 4-5 desde la línea roja continua (el vino rechazado x_0) y las dos líneas rojas discontinuas (que serían “vinos” simulados todavía rechazados), hasta las líneas azules que representan “vinos” que se aceptarían con el modelo de clase definido.

En la dirección de la línea negra, las tasas reales de falsos positivos (valores de β) para estos diez puntos serían: 0.327, 0.176 y 0.079 para los rechazados en rojo, y 0.029, 0.009, 0.002, $4.2 \cdot 10^{-4}$, $6.6 \cdot 10^{-5}$, $8.3 \cdot 10^{-6}$, $8.4 \cdot 10^{-7}$ para los aceptados en azul, como ya se ha mencionado, moverse en la dirección y sentido especificados, disminuye β .

Los objetos simulados, líneas en color exceptuando la roja continua en la Figura 4-5, muestran el efecto de moverse a lo largo de la línea negra de la Figura 4-4, y se observa que está relacionado con una variación sistemática de las variables de entrada. Siguiendo las diferentes líneas de la Figura 4-5, se percibe que, para mejorar en el color del vino hacia su aceptación, es necesario aumentar la variable a y b en menor medida, disminuir L , aumentar también C , disminuir H y aumentar ligeramente S . Como referencia, las líneas grises de fondo de la Figura 4-5, son los vinos del conjunto de entrenamiento aceptados con el modelo de clase. Claramente, las líneas azules de los objetos ideales calculados se encuentran entre los valores reales de los vinos aceptados.

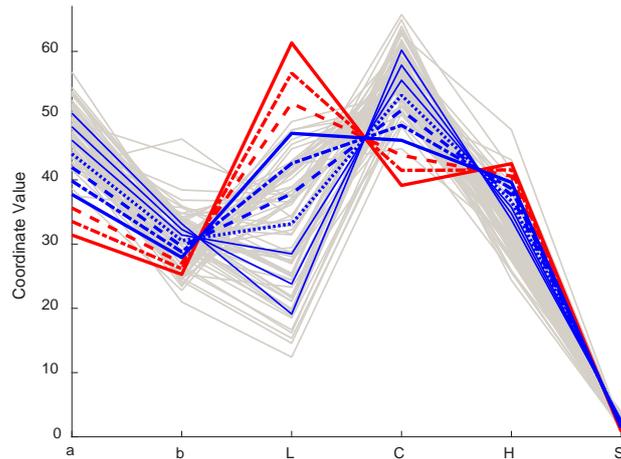


Figura 4-5. PCP de objetos en el espacio de entrada. En gris, se representan los vinos dentro del modelo de clase con sensibilidad y especificidad igual a 0.954. La línea continua roja es x_0 , las líneas de color restantes representan a los objetos simulados, rechazados en rojo y aceptados en azul.

4.2.2. DATOS DEL UCI'S BREAST CANCER WISCONSIN (DIAGNÓSTICO)

Los datos utilizados en este caso están en el repositorio Machine Learning UCI, en la dirección web [88] donde se puede encontrar información adicional sobre las características individuales, así como varios análisis ya realizados con estos conjuntos de datos.

El conjunto consta de 569 muestras de las que 357 corresponden a tejidos tumorales benignos y 212 a malignos. Las variables son medidas que se calculan a partir de una imagen digitalizada de un aspirado con aguja fina (FNA) de un bulto en el pecho, que describe las características de los núcleos celulares presentes en las imágenes. Se calculan diez mediciones en números reales para cada núcleo celular y también, para cada una de las imágenes, se halla la media, el error estándar y la "peor" o mayor (media de los tres valores más grandes) de cada caso, resultando 30 características medidas.

Se centra ahora la atención en los tumores malignos (codificados como 1, es decir, ser positivo) frente a los benignos (codificados como -1, es decir, ser negativo) y se ajusta un modelo PLS con los datos, autoescalando todas las variables para evitar las diferencias entre las distintas magnitudes. La matriz de respuesta \mathbf{Y} con los códigos binarios también se autoescala. Mediante validación cruzada con subconjuntos aleatorios (10 divisiones de datos con 5 iteraciones) se seleccionan 6 variables latentes. Al realizar el modelo, se retiran 17 muestras del conjunto de entrenamiento de la matriz \mathbf{X} , debido a sus valores en los estadísticos T^2 y Q -residual, que superan ampliamente los límites de nivel de confianza del 95 % o porque los residuos estandarizados en las

respuestas son, en valor absoluto, mayores de 3. Nuevamente, con 6 variables latentes calculadas con los datos restantes, el modelo explica el 84.3 % de la varianza en \mathbf{X} con el 76.36 % de la varianza en \mathbf{Y} , y con un coeficiente de determinación en validación cruzada $R_{CV}^2 = 0.747$.

Se comprueba que, con el modelo PLS de 6 variables latentes con los datos autoescalados, los valores de las respuestas predichas se ajustan bien a dos distribuciones de probabilidad normales: $N(0.88,0.494)$ para los tumores malignos y $N(-0.57,0.333)$ para los tumores benignos.

En la Figura 4-6 se muestra la curva ROC calculada con PLS-CM variando los valores de sensibilidad y calculando el valor de β correspondiente (probabilidad de falso positivo) y se han reducido los ejes para mejorar la visualización. Se espera que todos los modelos de clase representados funcionen bien, ya que la curva está muy cerca del llamado punto utopía situado en la esquina superior izquierda.

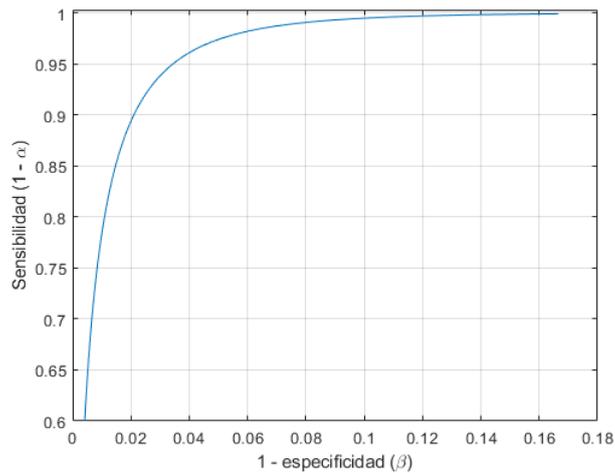


Figura 4-6. Curva ROC para los modelos de clase con datos de diagnóstico de cáncer de mama de Wisconsin.

Se obtiene un modelo de clase equilibrado para el valor crítico 0.02 que tiene una sensibilidad y especificidad ambas iguales a 0.96. Sin embargo, es obvio que las consecuencias de un falso positivo son diferentes a las de un falso negativo, en este caso parece que sea más importante reducir los falsos negativos, ya que estos impedirían que la persona fuera tratada adecuadamente. Es decir, en el ámbito del modelo de la clase de los tumores malignos, se debería priorizar la sensibilidad.

Entre los modelos construidos, los hay con una tasa muy pequeña de falsos negativos, es decir, con muy alta sensibilidad, cuyas características se encuentran en la parte superior de la Figura 4-6. Con una sensibilidad de 0.999, la probabilidad de falso positivo sería de 0.588 (aunque no se ve en la Figura 4-6), en otras palabras, para

garantizar una alta sensibilidad, se debe asumir que se realizarán pruebas de diagnóstico adicionales a un promedio de aproximadamente el 60 % de los pacientes con tumores benignos. Si se permitiera que la sensibilidad bajara hasta 0.99, entonces el porcentaje de pacientes a los que se les realiza sin necesidad pruebas adicionales se reduce casi al 20 %. Este comportamiento no es simétrico, ya que por ejemplo, en el otro extremo de la curva, si por alguna razón se disminuyera la probabilidad de falso positivo (cuyos modelos están en la parte izquierda de la Figura 4-6), por ejemplo $\beta = 0.001$, entonces la sensibilidad caería hasta $1 - \alpha = 0.804$, muy lejos del anterior 0.588 cuando la sensibilidad se mantenía en 0.999.

Se va a proceder a continuación a la exploración de la parte del espacio de diseño resultante de la inversión del modelo PLS para un intervalo que se corresponderá en este caso con el intervalo de tolerancia que se construye para la predicción por el modelo de los tumores malignos, teniendo en cuenta que su distribución de probabilidad se ajusta a una normal. La importancia de tomar este tipo de intervalos frente a otros como por ejemplo el de confianza, centrado en el parámetro media poblacional, es porque se pretende recoger, con una determinada confianza, una proporción prefijada de la población de tumores malignos.

El intervalo de β -tolerancia de una muestra de datos con un nivel de confianza dado del $100(1 - \alpha)\%$, es el intervalo dentro del cual está la proporción β de los datos de la población de la que proviene la muestra con el nivel de confianza dado.

Para este caso, a partir de las respuestas predichas con el modelo PLS, se busca el intervalo de valores que garantice, con un nivel de confianza del 95 %, que se recogerán el 98 % de los tumores malignos (población de la que proviene la muestra estudiada). Esto es lo que metodológicamente se denomina intervalo de β -tolerancia. Para su construcción, se han necesitado condiciones de normalidad en la distribución, y los valores obtenidos han sido: 0.39 y 2.16. Es decir, con un nivel de confianza del 95 %, el 98 % de la población de respuestas de la que proviene la muestra de tumores malignos, está entre 0.39 y 2.16.

En la Figura 4-7 se representan en coordenadas paralelas los objetos en el espacio de variables de entrada \mathbf{X} : por un lado el conjunto de entrenamiento (líneas discontinuas azules como tumores benignos y rojas como tumores malignos) y por otro lado 200 objetos (en gris claro) generados a partir de 10000 *scores* por el método de Montecarlo, calculando con la eq. (1-8) sus correspondientes coordenadas en \mathbf{X} , eligiendo de todos ellos los que están dentro de la PLS-box y además que queden dentro también del intervalo de tolerancia establecido.

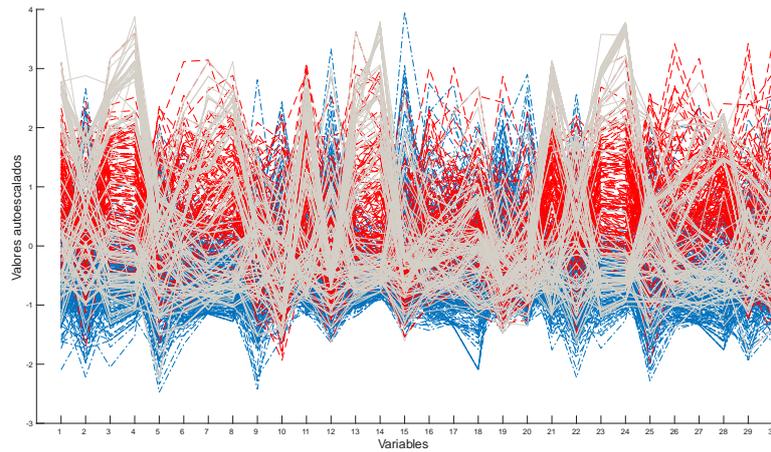


Figura 4-7. PCP de tumores benignos en azul y malignos en rojo y de 200 objetos dentro del intervalo de tolerancia, en gris claro.

En la gráfica en coordenadas paralelas, los puntos del conjunto de entrenamiento se han identificado por colores: azul para los tumores benignos y rojo para los malignos. Los puntos en gris son los tumores malignos estimados mediante la inversión que se corresponden al intervalo de tolerancia del 98 % con una confianza del 95 % y quedan mayoritariamente en la zona de los malignos más alejados de los azules.

Podría pensarse que sería más natural haber considerado un intervalo de tolerancia unilateral por la izquierda. En ese caso, solo habría hecho falta invertir el modelo para un punto, en lugar de invertir para los dos extremos del intervalo, teniendo en cuenta la linealidad.

4.3. CONCLUSIONES

Los modelos PLS-CM se calculan estableciendo un umbral de decisión en el espacio de las respuestas predichas (respuesta binaria para codificar las categorías), seleccionado en función de la sensibilidad y especificidad necesarias para decidir.

Para uno de los valores umbral, la inversión del modelo PLS ajustado con una sola respuesta define hiperplanos discriminantes en el espacio latente que, cuando se observan en el espacio de las variables de entrada, se corresponden de alguna manera a un prototipo de objeto perteneciente a la frontera del modelo de clase que se está calculando.

En un primer caso de estudio sobre vinos de la Rioja, se ha visto la utilidad de esta propiedad en el movimiento de los diferentes objetos discriminantes que aumenta la

especificidad y proporciona información sobre las modificaciones correspondientes en las variables de entrada para que el objeto definido pertenezca al modelo.

En un segundo caso de estudio sobre cáncer de mama, las respuestas predichas para un conjunto de tumores malignos se usan para construir un intervalo de tolerancia de la distribución de valores predichos por el modelo, que por inversión del modelo, caracteriza los valores de las variables de entrada que obtendrían esa predicción.

CAPÍTULO 5. INVERSIÓN DE MODELOS DE MÍNIMOS CUADRADOS EN CALIDAD ANALÍTICA DISEÑADA

RESUMEN

En este 0 se muestra un procedimiento para seleccionar los parámetros de control del método (factores) para obtener un perfil analítico objetivo predicho en la determinación simultánea mediante cromatografía líquida de cinco bisfenoles (bisfenol-A, bisfenol-S, bisfenol-F, bisfenol-Z y bisfenol-AF). Algunos de estos están prohibidos o tienen un límite de migración específico establecido por la normativa de la Unión Europea para materiales de contacto con alimentos, juguetes, cosméticos o papel térmico. En concreto, el bisfenol-A se considera un disruptor endocrino que puede migrar desde el embalaje de algunos utensilios de cocina a los alimentos.

El procedimiento desarrollado consiste en tres fases. La primera se trata de construir un diseño combinado de experimentos D-óptimo para los parámetros de control del método y se realizan los cromatogramas. En la segunda fase se ajusta un modelo PLS2 para predecir seis respuestas analíticas, que son cuatro resoluciones cromatográficas de pico a pico del cromatograma y el tiempo inicial y final de éste en función de los parámetros de control del método. Y por último, en la tercera fase, se invierte el modelo PLS2 para obtener las condiciones necesarias para llegar al perfil analítico objetivo prefijado. Este perfil analítico objetivo establece que la resolución entre picos cromatográficos contiguos sea mayor que 1.1, el tiempo inicial del cromatograma debe ser de al menos 2 min y un tiempo final corto de alrededor de 4 min.

Para proporcionar un conjunto óptimo de condiciones experimentales en la determinación cromatográfica, se busca el frente Pareto en esas seis respuestas, mediante la inversión computacional del modelo de predicción PLS2. A partir de este frente, se elige un 22 % de agua mezclado con un 58 % de metanol y un 20 % de acetonitrilo, manteniendo la velocidad de flujo en 0.66 mL min^{-1} proporcionando unos tiempos de retención de 2.182, 2.456, 2.769, 3.256 y 3.784 minutos para BPS, BPF, BPA, BPAF y BPZ respectivamente.

Por último, se lleva a cabo la validación del método analítico en las condiciones experimentales seleccionadas. Para los cinco bisfenoles, la pendiente y el término

independiente de la recta de veracidad (concentración predicha frente a concentración verdadera) son significativamente iguales a (1,0), por tanto, el procedimiento es veraz.

5.1. INTRODUCCIÓN

Conviene recordar aquí que la Tecnología Analítica de Procesos (PAT) es un sistema para diseñar, analizar y controlar la fabricación de productos a partir de datos medidos durante el proceso de producción de las características de las materias primas y los parámetros críticos y ambientales del proceso (que constituyen la matriz \mathbf{X}) con el objetivo de garantizar la calidad del producto final establecida por algunos valores de los Atributos Críticos de Calidad (CQA) en la matriz \mathbf{Y} . Actualmente, PAT es un estándar para la acreditación de procesos farmacéuticos, refs. [6, 9].

Como en muchas otras situaciones basadas en datos, se conocen los CQA y sus valores perseguidos que se definirán mediante un vector \mathbf{y}_{des} , no necesariamente dentro del conjunto de entrenamiento. El que se pueda conseguir \mathbf{y}_{des} (exista un producto factible con estas características) depende de la existencia de valores para los Parámetros de Control del Método (CMP) que puedan producir ese producto objetivo.

Para hacer viable la inversión de un modelo PLS2 y establecer los valores x_{des} que han de tomar las variables predictoras para conseguir una calidad predicha y_{des} , con las restricciones necesarias garantizando la existencia de solución, ya se han comentado las tres formas de proceder. La primera es la inversión directa usando las matrices de la descomposición de los espacios originales ya referenciada en [52, 55, 57]. En este caso no se pueden imponer restricciones directamente a las características de calidad. Una segunda alternativa es redefinir la inversión del modelo como un problema de optimización buscando, por ejemplo, los *scores* que minimizan la diferencia ponderada al cuadrado entre las características predichas y las deseadas, imponiendo un valor umbral máximo para T^2 [56]. Por último, la tercera vía es el enfoque computacional para la inversión del modelo siguiendo la metodología explicada en el Capítulo 2 y publicada en [1].

En las dos primeras alternativas para la LVMI, la inversión se hace del espacio \mathbf{Y} en un subespacio $\mathbf{T}_a \mathbf{P}_a^T$ de \mathbf{X} (eq. (1-8)), generado por las variables latentes. Por lo tanto, se asume implícitamente que ese subespacio recoge toda la correlación de las \mathbf{X} con las \mathbf{Y} y también que los espacios residuales \mathbf{R}_X y \mathbf{R}_Y son incorrelacionados con \mathbf{X} e \mathbf{Y} respectivamente, lo cual no es cierto en general, véase la sección 1.2.4. Para abordar este problema se ha intentado en [36] el pretratamiento de las variables predictoras o

bien se ha modificado el método PLS [89], sin que exista una solución aceptable para obtener un subespacio de \mathbf{X} cuyo complemento ortogonal sea independiente de \mathbf{Y} .

Al aplicar el procedimiento de la tercera vía, la inversión computacional, se pueden incluir como predictoras para el modelo PLS2, no solo las variables de proceso, sino también sus productos cruzados o cualquier otra transformación posible necesaria para modelar no linealidades, como se vio en el apartado 3.3.3.2. del 0. Allí también se demostró que en estas circunstancias la inversión directa usando las matrices ya no es posible puesto que la matriz \mathbf{X} usada para ajustar el modelo PLS2 ya no consta solo de variables de proceso, sino que se han añadido las columnas correspondientes a esas transformaciones necesarias.

Todo lo anterior es trasladable al laboratorio de análisis químico donde las "variables de proceso o de entrada" son aquellas que inciden en la preparación de la muestra así como los factores instrumentales, mientras que las características de calidad son las señales analíticas y/o las figuras de mérito del procedimiento analítico en relación con su finalidad. En este contexto se utiliza la terminología específica de Calidad Analítica Diseñada (AQbD) que es la versión del concepto de QbD aplicada al desarrollo de un método analítico. La AQbD ha despertado bastante interés y son interesantes las revisiones dedicadas específicamente a este concepto en [90] y en [91], sin embargo, no se han encontrado en la literatura referencias sobre la inversión de modelos PLS para esta tarea.

La idea central en AQbD es desarrollar el método analítico de modo que se obtenga una calidad deseada, llamada Perfil Analítico Objetivo (ATP) que depende de los Parámetros de Control del Método (CMP). En analogía con la QbD se construirá un modelo para predecir ATP a partir de los CMP. Después, invirtiendo el modelo PLS2 construido se podrán obtener los valores de los CMP, x_{des} para un ATP, y_{des} predefinida.

El procedimiento propuesto en este capítulo para obtener un ATP mediante inversión de un modelo PLS2 es completamente general. Se aplicará al caso de la determinación de cinco bisfenoles medidos por "cromatografía líquida de alta eficiencia con detector de formación de diodos" (HPLC-DAD). Los CMP considerados son: la composición de la fase móvil y una mezcla ternaria (porcentaje de agua, metanol y acetonitrilo) junto con su velocidad de flujo. El ATP elegido son las características analíticas del cromatograma definidas por medio de seis respuestas: las cuatro resoluciones obtenidas entre picos cromatográficos contiguos (R_{12} , R_{23} , R_{34} y R_{45}), el

tiempo inicial t_i y el tiempo final t_f relacionados obviamente con el tiempo de ejecución del cromatograma.

Se ha utilizado PLS2 para predecir simultáneamente los seis ATP como función de los cuatro CMP. El modelo captura la correlación tanto en las CMP del procedimiento cromatográfico como la correlación que hay entre las ATP del cromatograma obtenido; modelando además la correlación predictiva entre ambas.

El procedimiento propuesto se aplicará a la determinación de cinco bisfenoles. El carácter de disruptor endocrino del BPA, la alarma social generada por su uso, la progresiva sustitución por otros bisfenoles en la fabricación de productos de policarbonato de uso cotidiano, y la atención prestada por los organismos de control, ha generado la necesidad de disponer de métodos para la determinación simultánea de estos analitos y que sean rápidos y eficientes.

En 1999 la Unión Europea aprobó una estrategia Comunitaria para Disruptores Endocrinos [92], en la que se propuso que la Unión Europea presentara informes periódicos sobre los avances efectuados en los campos de investigación, cooperación internacional, información pública y medidas políticas apropiadas.

En años sucesivos se han publicado los correspondientes informes sobre los progresos realizados. En el primer informe emitido en 2001 [93], se elaboró una lista provisional de sustancias, la cual incluyó al BPA como sustancia con evidencia de disruptor endocrino (potencial o efectivo) en categoría 1 y al BPF como sustancia con insuficientes datos. Posteriormente, el BPF fue clasificado como sustancia con insuficientes datos sobre los efectos disruptores endocrinos en categoría 3a y 3b. [94].

En 2019 se publicó un Dictamen de la Comisión Europea [95] en el que se exige la prohibición de los bisfenoles en todos los materiales en contacto con alimentos que ya estaba prohibido desde 2011 en biberones policarbonatados. Además, señala que el BPA se sustituye a menudo por otros bisfenoles, y sugiere que debe asumirse que las sustancias con una estructura química similar tienen propiedades toxicológicas tan nocivas como las de la sustancia más tóxica conocida del grupo. Entre las alternativas se encuentran BPS, BPF, BPZ y BPAF y por esta razón se han escogido estos bisfenoles para este trabajo.

A continuación, se procede a extraer del artículo enviado a publicar [3] los aspectos relativos al ajuste e inversión del modelo PLS2 para encontrar las condiciones experimentales del método analítico que finalmente se puso a punto y se validó.

5.2. PROCEDIMIENTO GENERAL

Dado un ATP, para obtener los CMP correspondientes, el procedimiento conlleva los siguientes pasos:

1. Elección de un diseño de experimentos adecuado para obtener el conjunto de entrenamiento para el modelo PLS2. Incluye el establecimiento de los factores CMP, su variación para definir el dominio experimental, un diseño experimental combinado y reducido, y la definición precisa de las respuestas de interés (ATP).
2. Selección de las condiciones experimentales óptimas. Incluye el ajuste e inversión de un modelo de regresión predictivo, PLS2 en este caso, la obtención y exploración del frente Pareto para el ATP deseado y la selección final de un único conjunto de CMP (condiciones experimentales) para realizar la determinación cromatográfica.
3. Validación del método analítico con los CMP seleccionados. Incluye la validación experimental en las condiciones establecidas, así como las figuras de mérito del procedimiento analítico propuesto para determinar los cinco bisfenoles.

5.2.1. DISEÑO DE EXPERIMENTOS

Hay cuatro CMP (la composición ternaria de la fase móvil y su velocidad de flujo), que pueden variar y cuya variación modifica el cromatograma resultante.

Tres de ellos definen la composición de la fase móvil, es decir, los porcentajes de agua (Z_1), metanol (Z_2) y acetonitrilo (Z_3), con algunas restricciones: en el caso del agua, por encima del 20 % y por debajo del 50 % y en el caso del metanol y el acetonitrilo, por debajo del 70 % de la mezcla.

El cuarto factor, la velocidad de flujo de la fase móvil, es un factor continuo que varía entre 0.6 y 1 mL min⁻¹. En la Tabla 5-1 se resumen las condiciones de los cuatro factores y sus restricciones. Desde el punto de vista del Diseño de Experimentos (DoE), (Z_1, Z_2, Z_3) constituyen los componentes de una mezcla, que varían en un simplex restringido y U_4 es un factor continuo que se codifica para variar en $[-1, 1]$. Como es habitual, X_4 se refiere a la variable codificada y U_4 al factor experimental.

Tabla 5-1: Factores y sus límites de variación.

Variabes	Factor	Límite inferior	Límite superior	Centro	Paso de variación
Z ₁	Agua (%)	20	50		
Z ₂	Metanol (%)	0	70		
Z ₃	Acetonitrilo (%)	0	70		
U ₄	Velocidad de flujo (mL min ⁻¹)			0.80	0.20

Para obtener un conjunto de entrenamiento representativo con el cual ajustar el modelo PLS2, los experimentos realizados siguen un diseño experimental. Como hay proporciones en una mezcla y un factor continuo, se realiza un diseño combinado (con variables de mezcla y de proceso) en el dominio definido en la Tabla 5-1 y representado en la Figura 5-1, que consiste en un simplex restringido para las mezclas extendido a lo largo de los tres niveles de velocidad de flujo.

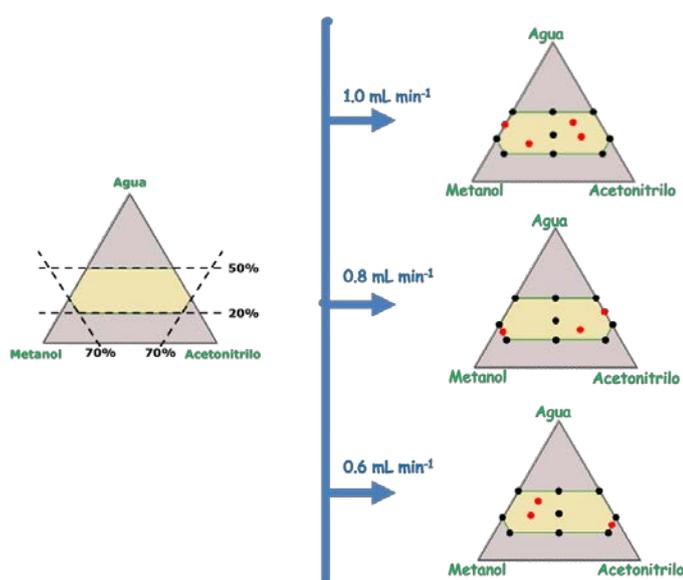


Figura 5-1: Dominio experimental de la mezcla de las tres variables de proceso en los tres niveles de velocidad de flujo.

Para este diseño, el modelo asumido para cada Y individual es cuadrático en la variable continua (velocidad de flujo), según la eq. (5-1):

$$(5-1) \quad Y = \gamma_0 + \gamma_4 X_4 + \gamma_{44} X_{44}^2$$

donde γ_i incluye también una dependencia cuadrática en la composición de la mezcla (Z_1, Z_2, Z_3). Por ejemplo, γ_4 se expresa en la eq. (5-2):

$$(5-2) \quad \gamma_4 = \beta_{41} Z_1 + \beta_{42} Z_2 + \beta_{43} Z_3 + \beta_{412} Z_1 Z_2 + \beta_{413} Z_1 Z_3 + \beta_{423} Z_2 Z_3$$

Al sustituir todos los términos en los coeficientes de la eq. (5-1) el modelo final consta de 18 coeficientes por cada nivel de X_4 .

$$\begin{aligned}
(5-3) \quad Y = & \beta_1 Z_1 + \beta_2 Z_2 + \beta_3 Z_3 + \beta_{12} Z_1 Z_2 + \beta_{13} Z_1 Z_3 + \beta_{23} Z_2 Z_3 + \\
& \beta_{41} X_4 Z_1 + \beta_{42} X_4 Z_2 + \beta_{43} X_4 Z_3 + \\
& \beta_{412} X_4 Z_1 Z_2 + \beta_{413} X_4 Z_1 Z_3 + \beta_{423} X_4 Z_2 Z_3 + \\
& \beta_{441} X_4^2 Z_1 + \beta_{442} X_4^2 Z_2 + \beta_{443} X_4^2 Z_3 + \\
& \beta_{4412} X_4^2 Z_1 Z_2 + \beta_{4413} X_4^2 Z_1 Z_3 + \beta_{4423} X_4^2 Z_2 Z_3
\end{aligned}$$

En principio, el diseño completo requeriría 19 experimentos por cada nivel de X_4 , pero 57 cromatogramas (tres niveles de velocidad de flujo) se consideran demasiados. Con el fin de reducir la cantidad de disolventes (reduciendo también el impacto en el medio ambiente y el tiempo de análisis), se debe seleccionar un subconjunto reducido de experimentos, pero sin perder la calidad de la información extraída de ellos. Aplicando el criterio D-óptimo [70] hay una reducción de 19 a 9 experimentos en cada nivel de velocidad de flujo, manteniendo buenas propiedades en la predicción porque el máximo de la función de varianza en el dominio experimental es 0.8. Estos 27 experimentos están representados en negro en la Figura 5-1.

Se quiere explorar detalladamente el efecto de las mezclas ternarias de la fase móvil, por ello, se añaden 10 experimentos representados en rojo en la Figura 5-1, que se han elegido con la condición de ser los más alejados de los experimentos ya existentes. Se distribuyen en los tres niveles de velocidad de flujo, ocho con una fase móvil ternaria y los otros dos son mezclas binarias colocadas en el punto medio del lado correspondiente del simplex reducido. Por último, se incluyeron dos réplicas adicionales en el centroide del simplex para cada velocidad de flujo. Por lo tanto, la matriz \mathbf{X} tiene 43 filas (27 + 10 + 6 ejecuciones cromatográficas) y 4 columnas correspondientes a sus valores CMP.

Después de realizar cada cromatograma se calcularon los valores de seis características relacionadas con el ATP, que son la resolución entre los picos consecutivos R_{12} , R_{23} , R_{34} y R_{45} , el tiempo inicial t_i y el tiempo total (final) t_f , ambos en minutos. La resolución $R_{i,i+1}$ entre los picos cromatográficos consecutivos i -ésimo y $(i+1)$ -ésimo se calcula como en la eq. (5-4):

$$(5-4) \quad R_{i,i+1} = \frac{2.35(t_{R,i+1} - t_{R,i})}{2(w_{0.5,i+1} + w_{0.5,i})}$$

Donde $t_{R,i}$ es el tiempo de retención y $w_{0.5,i}$ es la anchura a media altura del pico cromatográfico i -ésimo, según se ilustra en la Figura 5-2 para los picos 1 y 2.

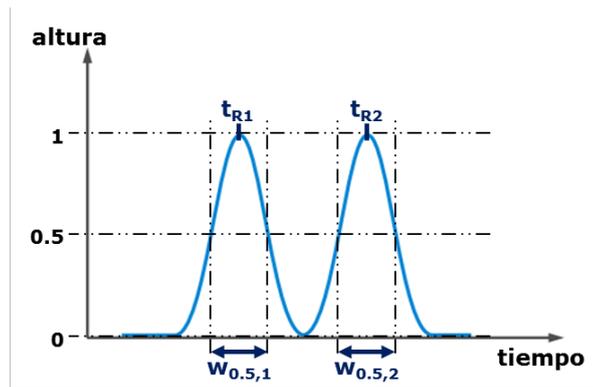


Figura 5-2: Resolución entre dos picos cromatográficos.

5.2.2. SELECCIÓN DE CONDICIONES EXPERIMENTALES

Con la notación establecida en la introducción, \mathbf{X} es la matriz que contiene los valores de los CMP, es decir, las 43 condiciones experimentales seleccionadas con el diseño experimental, mientras que \mathbf{Y} es la matriz que contiene los seis valores relacionados con el ATP calculados partir de los cromatogramas correspondientes. Asumiendo que \mathbf{X} está libre de ruido, el procedimiento habitual en DoE es ajustar modelos de regresión multilínea (MLR) independientes para cada respuesta. Aunque los factores en el presente experimento están controlados y se asume al menos que la variabilidad en \mathbf{X} es insignificante en comparación con la de \mathbf{Y} , se espera que la correlación entre las respuestas sea alta. Por lo tanto, se construye un solo modelo PLS2 para manejar esta correlación al ajustar las seis respuestas a la vez.

Por otro lado, el modelo PLS2 construido contiene más términos que los lineales relacionados con las columnas en \mathbf{X} , es decir, no depende exclusivamente de las variables Z_1, Z_2, Z_3 y X_4 (factores principales que se pueden modificar dentro del dominio experimental), sino también de varios términos cruzados. Esto es porque se esperan interacciones entre factores, no solo entre las variables de la mezcla, sino también entre la composición de la mezcla y la velocidad de flujo de la fase móvil, además de posibles efectos cuadráticos entre todos los factores en el diseño. Estas interacciones y efectos no lineales se reflejarán en el modelo que se ajustará con PLS2, en el presente caso, el modelo definido en la eq. (5-5) con 16 coeficientes.

$$(5-5) \quad Y = \beta_1 Z_1 + \beta_2 Z_2 + \beta_3 Z_3 + \beta_4 X_4 + \\
\beta_{12} Z_1 Z_2 + \beta_{13} Z_1 Z_3 + \beta_{23} Z_2 Z_3 + \beta_{41} X_4 Z_1 + \beta_{42} X_4 Z_2 + \beta_{43} X_4 Z_3 + \\
\beta_{412} X_4 Z_1 Z_2 + \beta_{413} X_4 Z_1 Z_3 + \beta_{423} X_4 Z_2 Z_3 + \\
\beta_{441} X_4^2 Z_1 + \beta_{442} X_4^2 Z_2 + \beta_{443} X_4^2 Z_3$$

Esto significa que la matriz \mathbf{X} de los CMP no es la matriz de predictoras utilizada para ajustar el modelo. Por el contrario, de la misma manera que se construye la matriz del modelo a partir de la matriz del diseño de experimentos, cada conjunto de condiciones experimentales \mathbf{x} debe ser ampliado en un nuevo vector \mathbf{x}_E (en dimensión mayor) siguiendo los términos del modelo ajustado. Así, el nuevo vector ampliado \mathbf{x}_E , tiene 16 coordenadas, tal y como se expresa en la eq. (5-6).

$$(5-6) \quad \mathbf{x}^T = (z_1, z_2, z_3, x_4) \\
\mathbf{x}_E^T = (z_1, z_2, z_3, x_4, z_1 z_2, z_1 z_3, z_2 z_3, x_4 z_1, x_4 z_2, x_4 z_3, x_4 z_1 z_2, x_4 z_1 z_3, x_4 z_2 z_3, x_4^2 z_1, x_4^2 z_2, x_4^2 z_3)$$

Para no confundir aquí la notación, el conjunto de entrenamiento para ajustar el modelo PLS2 se denota como \mathbf{X}_E reflejando el hecho de que \mathbf{X} se amplía, porque el modelo está construido de hecho con vectores filas de \mathbf{X}_E , de dimensión 16 que se proyectan en el espacio latente de menor dimensión para predecir \mathbf{Y} .

En términos más precisos, se denotará mediante L al modelo PLS2 ajustado a los datos $\mathbf{X}-\mathbf{Y}$ en función de \mathbf{u} , de modo que $\hat{\mathbf{y}} = L(\mathbf{u})$ es la respuesta predicha (vector de dimensión 6) para una \mathbf{u} de dimensión cuatro en el dominio experimental de la Figura 5-1.

Para aplicar L , cada \mathbf{u} debe codificarse para obtener \mathbf{x} y expandirse en el correspondiente vector \mathbf{x}_E de dimensión 16 de acuerdo con la eq. (5-5). A continuación, se escala con el pretratamiento utilizado al ajustar el modelo PLS2, descartando directamente los vectores resultantes cuyos valores de los estadísticos Q -residual y T^2 sean superiores a los límites de confianza del 95 %.

Por lo tanto, un punto válido será cualquier $\mathbf{u} = (z_1, z_2, z_3, u_4)$ de dimensión 4 para el cual, el \mathbf{x}_E resultante (escalado adecuadamente), cumpla con las restricciones para aplicar el modelo. Como el dominio está en dimensión 4 y el modelo está ajustado en dimensión 16, no se puede aplicar el método algebraico de inversión para modelos en variables latentes que se sigue, por ejemplo en las Refs. [52, 53, 55, 56, 57].

La alternativa propuesta aquí, desarrollada en el Capítulo 2 [1], funciona mediante un algoritmo evolutivo moviendo puntos dentro del dominio experimental (de cuatro dimensiones dentro de los CMP válidos) para que los valores predichos de las respuestas estén cada vez más cerca de \mathbf{y}_{des} , que es el vector ideal con las características deseadas para el cromatograma.

Como pseudocódigo, a continuación, se enumeran los pasos a seguir en la búsqueda del frente Pareto para las seis respuestas.

- a) Comenzar con una población de “ ps ” puntos válidos (vectores \mathbf{u} de dimensión cuatro que cumplen con las restricciones).
- b) Calcular $\hat{\mathbf{y}} = L(\mathbf{u})$.
- c) Calcular la bondad de cada candidato, definida como el vector de dimensión 6 del valor absoluto de las diferencias individuales entre los valores predichos y los valores objetivo.
- d) Aplicar los operadores de selección, cruzamiento y mutación para construir ps nuevos CMP, los cuales también se evalúan en términos de la bondad de ajuste descrita en c).
- e) Combinar la población antigua y nueva.
- f) Ordenar a los miembros de la población ampliada de acuerdo con el orden de Pareto para vectores multidimensionales [60] y seleccionar los supervivientes para la próxima generación como soluciones no dominadas. Si hay más de ps , se seleccionan los puntos más dispersos de acuerdo con la distancia *crowding* [46].
- g) Repetir (a) – (f) para un número determinado de generaciones.

La población final se compone de CMP que se espera que proporcionen el valor más cercano al deseado en al menos una de las respuestas, y lo que es más interesante, la estimación del frente Pareto describe las compensaciones o compromisos necesarios entre las seis respuestas que se están manejando. Como tal, se utiliza para decidir sobre las condiciones experimentales necesarias para realizar la determinación de los bisfenoles.

5.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Todos los cromatogramas necesarios para este capítulo se han llevado a cabo en el laboratorio de Química Analítica de la Universidad de Burgos con el material y métodos que se detallan en la Ref. [3].

5.3.1. DATOS EXPERIMENTALES

Una vez realizados los 43 experimentos, la matriz \mathbf{Y} recoge los valores de las respuestas calculadas a partir de los cromatogramas obtenidos. Como ya se ha anticipado, sus variables están altamente correlacionadas, como se puede observar en la matriz de correlaciones por pares que muestra la Tabla 5-2. Las tres primeras respuestas (valores de resolución) están altamente correlacionados positivamente entre ellos y, por otro lado, altamente correlacionados negativamente con R_{45} . Esta resolución también se comporta de manera opuesta cuando se compara con el tiempo tanto inicial como final, variables que a su vez están correlacionados positivamente entre sí.

Tabla 5-2: Matriz de correlación de \mathbf{Y} , variables que definen el ATP.

	R_{12}	R_{23}	R_{34}	R_{45}	t_i
R_{23}	0.9607				
R_{34}	0.9497	0.9874			
R_{45}	-0.6376	-0.7013	-0.7605		
t_i	0.5152	0.4919	0.5050	-0.3764	
t_f	0.8400	0.8117	0.8456	-0.7173	0.5765

Respecto a los CMP, aunque la distribución de sus valores se haya diseñado, también hay correlación entre ellos. Como era de esperar, las correlaciones más bajas están entre la velocidad de flujo de la fase móvil X_4 y las proporciones de la mezcla ternaria de la fase móvil (Z_1, Z_2, Z_3), aunque hay una alta correlación (-0.899) entre Z_2 y Z_3 . Además, si se tienen en cuenta las 16 variables que se utilizan para ajustar el modelo PLS2, variables que incluyen interacciones y posibles efectos no lineales, hay 120 coeficientes de correlación, 59 de ellos son significativamente distintos de cero (0.05 de nivel de significación) y 40, de hecho, son mayores de 0.80 en valor absoluto.

5.3.2. MODELO PLS2

El modelo PLS2 está ajustado con variables predictoras, autoescalando $\mathbf{X}_E(43 \times 16)$, y con respuestas en $\mathbf{Y}(43 \times 6)$. Ha sido necesario transformar las respuestas R_{45} y t_f , en este caso, $Y_4 = 2^{R_{45}}$ e $Y_6 = \log_{10}(t_f)$. Con estas seis variables de respuesta, se seleccionaron siete variables latentes con las características de la Tabla 5-3. Las siete variables explican en gran medida los datos del conjunto de entrenamiento: el 99.53 % de varianza de \mathbf{X}_E y el 96.97 % de la varianza total en \mathbf{Y} .

Tabla 5-3: Varianza capturada por PLS2 en las variables predictoras \mathbf{X}_E y de respuesta \mathbf{Y} cuando se añaden variables latentes en el modelo.

#Variables latentes	Varianza capturada en \mathbf{X}_E (%)	Varianza acum. capturada en \mathbf{X}_E (%)	Varianza capturada en \mathbf{Y} (%)	Varianza acum. capturada en \mathbf{Y} (%)
1	41.91	41.91	43.93	43.93
2	30.72	72.63	17.17	61.10
3	17.21	89.84	12.92	74.02
4	7.30	97.14	7.09	81.11
5	1.41	98.55	3.96	85.07
6	0.35	98.90	9.09	94.16
7	0.63	99.53	2.81	96.97

Las seis respuestas están bien ajustadas, excepto Y_4 , como se puede observar en la Tabla 5-4, que presenta los coeficientes de determinación y coeficientes de determinación en predicción mediante validación cruzada con persianas venecianas con diez lamas (una muestra por lama). La similitud de la varianza explicada en ajuste y predicción apunta a modelos altamente predictivos, exceptuando de nuevo Y_4 para la que se observan diferencias mayores.

Tabla 5-4: Coeficientes de determinación y coeficientes de determinación en predicción (estimados mediante validación cruzada) para seis respuestas ajustadas con PLS2.

	$Y_1 = R_{12}$	$Y_2 = R_{23}$	$Y_3 = R_{34}$	$Y_4 = 2^{R_{45}}$	$Y_5 = t_i$	$Y_6 = \log_{10}(t_j)$
R^2 (%)	98.04	98.75	98.56	91.93	95.50	99.00
R^2_{pred} (%)	96.73	97.41	96.21	81.60	92.26	97.17

También se realizaron test de permutación para validar el modelo de siete variables latentes. En términos generales, estas pruebas consisten en ajustar los modelos PLS a permutaciones aleatorias de los valores de respuesta verdaderos. Cuando no hay diferencias significativas entre el modelo que predice la \mathbf{Y} “real” y el que predice “cualquier otro” valor para las mismas condiciones \mathbf{X}_E , es una indicación de que el modelo PLS ajustado originalmente es poco adecuado. Con las seis respuestas dadas y con 50 iteraciones, la probabilidad de significación del modelo frente a la significación con las muestras permutadas es inferior a $5 \cdot 10^{-3}$, por tanto, las diferencias son muy significativas.

5.3.3. INVERSIÓN DEL MODELO PLS2 PARA OBTENER UN CMP PARA UN ATP DESEADO.

Una vez hecha la validación, queda un modelo PLS2 de siete variables latentes que depende de dieciséis variables de entrada y predice seis respuestas. Este es el modelo utilizado para explorar la disponibilidad de las condiciones experimentales para que el cromatograma obtenido tenga una resolución entre picos consecutivos de 1.1, con

tiempos inicial y final de 2 y 4 minutos respectivamente. De acuerdo con esas respuestas, el vector (ATP) objetivo transformado es:

$$(5-7) \quad \mathbf{y}_{des} = (1.1, 1.1, 1.1, 2^{1.1}, 2.0, \log_{10}(4.0))^T$$

Por lo tanto, la función a minimizar es:

$$(5-8) \quad \text{fitness}(\mathbf{u}) = (|\hat{y}_1 - 1.1|, |\hat{y}_2 - 1.1|, |\hat{y}_3 - 1.1|, |\hat{y}_4 - 2^{1.1}|, |\hat{y}_5 - 2|, |\hat{y}_6 - \log_{10}(4.0)|)^T$$

Si existiera uno de estos cromatogramas, la función anterior con las condiciones experimentales correspondientes sería el vector nulo. Como ya se ha anticipado, debido a las altas correlaciones en \mathbf{Y} (Tabla 5-2), no va a ser el caso.

Con una selección uniforme de individuos $ps = 50$, cruzamiento uniforme de un solo punto y probabilidad de mutación de 0.1, la población evoluciona durante 500 generaciones. De la población final, la estimación del frente de Pareto para las seis respuestas al tratar de llegar a \mathbf{y}_{des} , la constituyen 45 elementos.

El hecho de que el frente no se reduzca a un solo punto, ya es una indicación del comportamiento conflictivo de las respuestas, algo que se nota también al observar la última fila de la Tabla 5-5, que contiene el mínimo individual de las diferencias, eq. (5-8), para los 45 elementos.

Tabla 5-5: Condiciones experimentales para lograr al menos uno de los valores de respuesta deseados, con sus valores predichos (en escalas originales para los factores y todas las respuestas).

	Z_1	Z_2	Z_3	U_4	R_{12}	R_{23}	R_{34}	R_{45}	t_i	t_f
	0.32	0.14	0.54	0.61	1.10*	2.28	4.15	3.08	2.21	4.51
	0.33	0.03	0.64	0.95	0.05	1.14*	2.25*	2.85	1.32	2.28
	0.50	0.49	0.01	0.87	10.00	12.49	27.58	1.11*	2.41	59.07
	0.41	0.06	0.53	0.74	1.98	3.99	7.74	2.70	2.00*	4.95
	0.28	0.18	0.54	0.63	0.76	1.74	2.98	3.11	2.15	4.01*
*Min ajuste					$2.5 \cdot 10^{-5}$	$4.4 \cdot 10^{-4}$	1.15	$8.2 \cdot 10^{-5}$	$4.6 \cdot 10^{-6}$	$1.4 \cdot 10^{-4}$

El valor mínimo es prácticamente cero en todas las respuestas salvo en R_{34} , de modo que el objetivo perseguido se logra en todas las respuestas menos en una, aunque no simultáneamente. En las filas restantes de la Tabla 5-5 se muestran las soluciones para las que se ha alcanzado ese mínimo en cada respuesta individual. Las primeras cuatro columnas son las condiciones experimentales y las últimas seis columnas muestran directamente las respuestas predichas, deshaciendo además las transformaciones para facilitar la interpretación.

Siguiendo con la Tabla 5-5, la primera fila significa que con una mezcla de 32 % de agua, 14 % de metanol y 54 % de acetonitrilo, y velocidad de flujo de 0.61 mL min^{-1} , se

espera obtener el valor deseado de 1.1 para R_{12} , manteniendo el resto de las resoluciones por encima de 2.28, con 2.21 minutos de tiempo inicial y 4.5 de tiempo final.

La segunda fila detalla que, disminuyendo Z_2 y aumentando tanto Z_3 como X_4 , se espera lograr un valor muy cercano a 1.1 en R_{23} , y por encima de 1.1 en las dos siguientes resoluciones. No obstante, en este caso, la resolución entre los dos primeros picos R_{12} , es prácticamente nula, no admisible, y con alrededor de un minuto de tiempo inicial, que tampoco es admisible por ser menor a dos minutos.

Sin apenas acetonitrilo ($Z_3 = 0.01$), y una velocidad de flujo de 0.87 mL min^{-1} , en la tercera fila resulta un valor deseado de 1.11 en R_{45} pero tarda casi una hora en finalizar el experimento. Además, los valores de las tres primeras respuestas están muy lejos de sus valores deseados.

En las dos últimas filas, con el 41 % de agua (Z_1) y el 6 % de metanol (Z_2), se obtiene el t_i deseado a 2 minutos, mientras que reducir el t_f a 4 minutos requiere aumentar Z_2 y disminuir Z_1 , aunque en este caso R_{12} no sería admisible.

Aunque este análisis pormenorizado realizado se reduce a los extremos teóricos del frente (el mejor valor posible para cada respuesta individual), sirve para ilustrar el comportamiento conflictivo entre las respuestas y muestra la utilidad de explorar el frente Pareto. Como primera conclusión, se desprende que no se puede obtener un cromatograma ideal tal como se define en el ATP, por lo que hay que llegar a un compromiso para seleccionar las condiciones experimentales en la determinación de los bisfenoles. A este compromiso es más fácil llegar conociendo el grado del conflicto entre las respuestas y las posibles soluciones factibles.

En este problema concreto, para simplificar la selección, se descartan todas las soluciones con cualquiera de las resoluciones menor que 1, tiempo inicial menor a 1.7 minutos o tiempo final superior a 5.5. La Figura 5-3 muestra las soluciones seleccionadas en un gráfico de coordenadas paralelas, primero las condiciones experimentales y, a continuación, las respuestas predichas. Cada línea quebrada representa un único vector en el gráfico y como las diferentes escalas dificultan el seguimiento de los vectores, los valores se han escalado en un rango común. Como referencia, los valores mínimo y máximo de cada coordenada se encuentran en la parte inferior y superior de cada línea vertical correspondiente.

En el gráfico se observa el comportamiento conflictivo antes mencionado: las tres primeras resoluciones R_{12} , R_{23} y R_{34} (resolución por pares entre los primeros cuatro

picos) aumentan o disminuyen simultáneamente, aunque en diferente proporción, quedando claro que su comportamiento se opone al de R_{45} que, a su vez, también se opone al tiempo inicial t_i . Los tiempos inicial y final, t_i y t_f , también se comportan de manera opuesta. Esto parece una contradicción debido a la correlación positiva que se observa en la Tabla 5-2, pero se justifica porque el cromatograma necesita más tiempo para finalizar cuanto más tarde comienza. Sin embargo, el comportamiento mencionado en las soluciones del frente Pareto indica que tratar de aumentar el tiempo inicial como objetivo, se opone al objetivo de reducir el tiempo final.

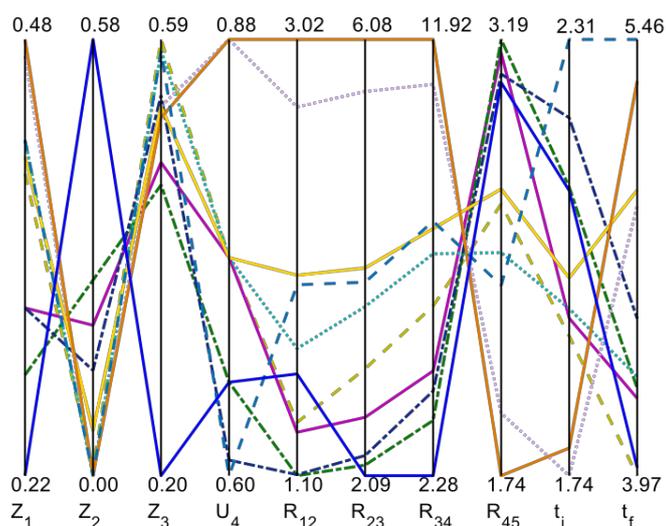


Figura 5-3: PCP del frente Pareto reducido, condiciones experimentales en las primeras cuatro coordenadas y respuestas predichas en las últimas seis coordenadas. Todos los valores están escalados en un mismo rango y los mínimos y los máximos individuales quedan respectivamente reflejados en la parte inferior y superior de cada coordenada.

Entre las soluciones representadas en la Figura 5-3, interesan las de la parte inferior de R_{12} , R_{23} y R_{34} , que están alrededor de 2 y con R_{45} alrededor de 3. La línea azul continua representa las condiciones elegidas y corresponde al cromatograma más corto con un tiempo final de 4 minutos y más de dos minutos para el tiempo inicial.

En resumen, las condiciones experimentales óptimas para la determinación cromatográfica de los cinco bisfenoles fueron el 22 % de agua, 58 % de metanol y 20 % de acetonitrilo, manteniendo la velocidad de flujo en 0.66 mL min^{-1} . La Figura 5-4a) muestra el cromatograma obtenido con estos CMP. A efectos de comparación, en la Figura 5-4b) se muestran tres picos superpuestos cuando en la fase móvil la mezcla es binaria de 30 % de agua y 70 % de acetonitrilo y una velocidad de flujo de 0.8 mL min^{-1} y por último, en la Figura 5-4c) los dos primeros picos se superponen con esa misma velocidad de flujo pero con una mezcla ternaria (26 % de agua, 22 % de metanol y 52 % de acetonitrilo).

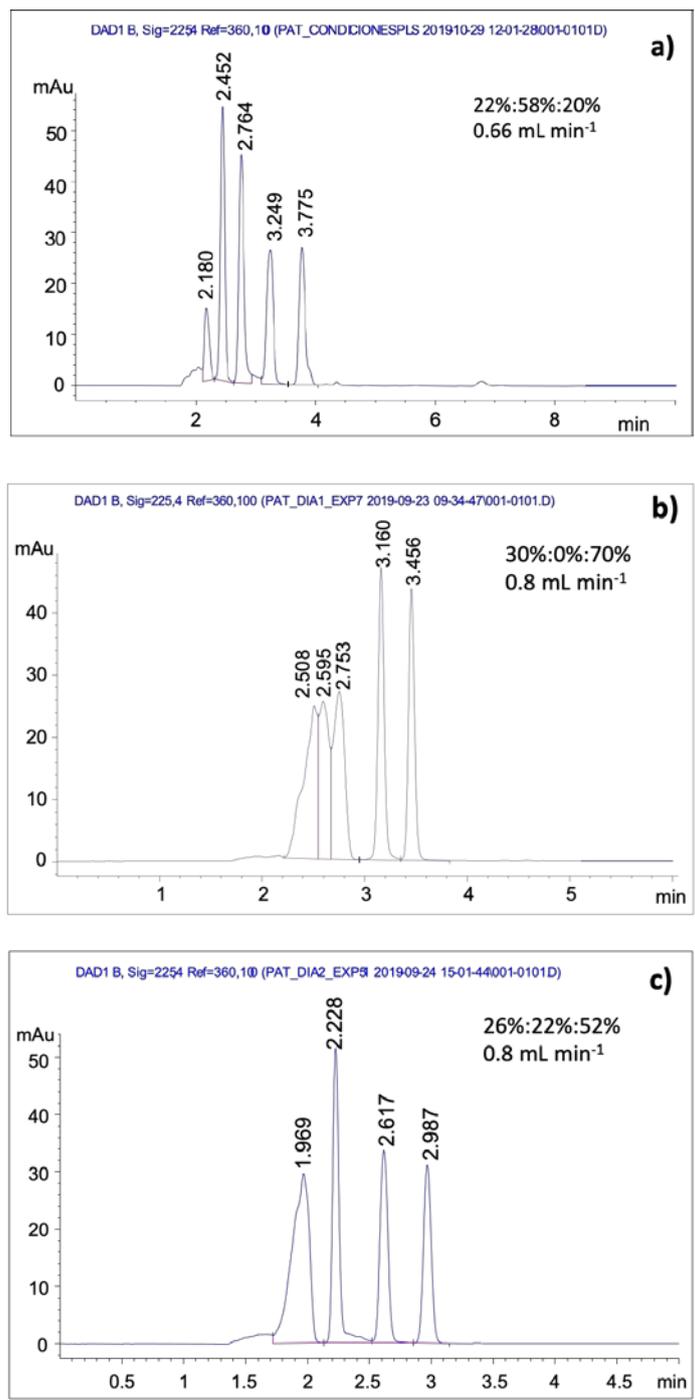


Figura 5-4: Cromatogramas obtenidos con distintos CMP.

5.3.4. VERIFICACIÓN EXPERIMENTAL DEL CMP OBTENIDO.

Para validar el método analítico, se realizan diez determinaciones de una mezcla de cada bisfenol con los CMP seleccionados en la fase de inversión del modelo de predicción. En la Tabla 5-6 se muestran los intervalos de confianza al 95 % para las medias de las seis características relacionadas con el ATP objetivo, en dos casos: de los datos teóricos para la inversión del modelo PLS2 y de los datos experimentales del

análisis HPLC-DAD. En cinco de las seis características los datos cromatográficos reales se incluyen dentro de los intervalos de confianza calculados con el modelo PLS2, quedando fuera la resolución R_{45} que es la respuesta peor ajustada por el modelo.

Tabla 5-6: Intervalos de confianza para la media a un nivel de confianza del 95 % para los seis ATP: a) datos teóricos para la inversión del modelo PLS y b) datos experimentales del análisis HPLC-DAD.

		R_{12}	R_{23}	R_{34}	R_{45}	t_i	t_f
a)	Límite inferior	1.015	1.498	0.701	2.823	1.974	3.074
	Media	1.545	2.093	2.280	3.047	2.114	3.999
	Límite superior	2.074	2.688	3.858	3.241	2.254	4.698
b)	Límite inferior	1.870	2.121	2.638	2.670	2.099	4.055
	Media	1.876	2.125	2.645	2.677	2.105	4.063
	Límite superior	1.882	2.129	2.652	2.684	2.111	4.070

Después de confirmar experimentalmente que los CMP calculados proporcionan el ATP esperado, se valida el procedimiento analítico en términos de veracidad, límite de decisión y capacidad de detección para valores prefijados de los riesgos de falso positivo y falso negativo. Todos los detalles están en [3].

5.4. CONCLUSIONES

La metodología desarrollada para la inversión de modelos PLS se integra en el ámbito de aplicación de AQbD y permite el análisis del conflicto entre seis respuestas correlacionadas que se utilizan para definir el ATP de una determinación cromatográfica de cinco bisfenoles.

Un uso sistemático de DoE para un diseño combinado y su reducción a través del criterio D-óptimo proporciona un conjunto de entrenamiento representativo para construir un modelo PLS2. Tras el ajuste y validación del modelo de predicción, el estudio de las soluciones óptimas (en el sentido de Pareto) proporcionadas por la inversión permite la selección de los CMP para realizar la determinación cromatográfica con las características preestablecidas.

Con estos CMP, el procedimiento analítico implementado y validado representa una mejora real respecto a otros trabajos similares.

CONCLUSIONES GENERALES

Se ha diseñado un procedimiento computacional basado en algoritmos evolutivos para invertir modelos predictivos de tipo PLS.

Este procedimiento permite la inversión incluso en aquellos casos en los que no es posible la inversión algebraica, que es la única herramienta existente hasta ahora, por lo que se trata de una aportación significativa en el ámbito de la PAT y la QbD.

Además de obtener los valores de las variables predictoras del modelo que se corresponden a una respuesta prefijada, el procedimiento también permite obtener las soluciones que conducen a respuestas óptimas.

Como novedad, se ha añadido también la inversión de un modelo para un intervalo de valores de una respuesta.

Mediante varios casos de estudio, se ha mostrado la necesidad de considerar los dos espacios nulos cuya unión configura el espacio nulo en las variables predictoras de un modelo PLS, dando lugar a una caracterización más apropiada del espacio de diseño.

Se ha ampliado el uso de la metodología al caso del modelado con PLS de variables respuesta cualitativa, en particular, en el contexto del modelado de clases. Ello permite un análisis detallado de la influencia de las variables predictoras sobre la sensibilidad y especificidad de los modelos construidos.

Se ha mostrado también la utilidad de la metodología desarrollada en el ámbito de la Calidad Analítica Diseñada en el caso concreto de la determinación por HPLC-DAD de cinco bisfenoles potencialmente peligrosos para la salud. Por inversión, se obtiene la composición ternaria y la velocidad de flujo de la fase móvil que conducen a unas características prefijadas del cromatograma.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-1. Modelo de regresión lineal múltiple para varias respuestas	14
Figura 1-2. Descomposición en componentes principales. Proyección por filas (scores) y por columnas (loadings).....	15
Figura 1-3. Ilustración de las componentes principales.	15
Figura 1-4: Ejemplo de curva ROC	26
Figura 1-5: Ilustración de la definición de dominancia.....	28
Figura 2-1. PCP de valores en \mathbf{Y} escalados en rango.....	39
Figura 2-2. Sección 2.3.1. PCP de las diferencias en valor absoluto escaladas, d_1, \dots, d_5 , cuando $y_i = \text{media}(\mathbf{Y})$, eq. (2-3). Las líneas continuas azules marcan las soluciones aceptables y las líneas rojas discontinuas las desechadas en base al umbral establecido en la eq. (2-4).....	42
Figura 2-3. Análisis de componentes principales calculados con las soluciones del frente Pareto: a) scores de variables de proceso b) biplot de características de calidad. El número que identifica a algunos puntos, es el número que corresponde a su posición en la hoja 'Caso 1' del archivo descargable).....	47
Figura 2-4. Análisis de componentes principales calculados con las soluciones del frente Pareto separadamente para a) variables de proceso y b) características de calidad. Se utilizan diferentes símbolos para sincronizar las variables de proceso en la a) con las características de calidad esperadas en el biplot de la b).	49
Figura 2-5. Sección 2.3.2. PCP de variables de proceso y valores de diferencias obtenidas. Las líneas azules continuas (y la línea verde más gruesa) son soluciones aceptables; las líneas rojas discontinuas (y la amarilla) son soluciones descartadas.	49
Figura 2-6. Sección 2.3.3. PCP de y_{des} en la eq. (2-7), línea roja continua más gruesa, en relación con los valores en \mathbf{Y} , líneas azules.	51
Figura 2-7. Proyección de y_{des} (eq. (2-7)) (cuadrado rojo), en el modelo de dos componentes principales calculado para \mathbf{Y} . a) biplot y b) valores de los estadísticos Q y T^2 donde las líneas punteadas marcan los límites a nivel de confianza del 95 %.....	51
Figura 2-8. Sección 2.3.3. PCP de las diferencias en valor absoluto, $d_1 \dots d_5$ en el frente Pareto al intentar acercarse a y_{des} en la eq. (2-7).	53
Figura 2-9. Sección 2.3.4. PCP de los valores de ajuste en el frente Pareto cuando se trata de maximizar todas las características de calidad. Las líneas rojas marcan cada máximo individual alcanzable.	57
Figura 3-1. Diagrama de flujo que resume el procedimiento de sumar puntos de espacios nulos a la inversión de un modelo PLS para predecir un valor dado y_{des}	69
Figura 3-2. Espacio de entrada tridimensional en la sección 3.3.1.1. Los rombos verdes representan las muestras de \mathbf{X} , el círculo rojo x_{des} , los puntos negros pertenecen al espacio \mathbf{W} -nulo y en gris se representa su envoltura convexa.	71
Figura 3-3. Espacio de variables latentes. Los rombos verdes son los scores de \mathbf{X} , el círculo rojo es la solución mínimos cuadrados y los cuadrados azules siguen la línea a lo largo de la cual se obtiene la misma respuesta predicha. La elipse delimita la región de confianza al 95 % para el estadístico T^2	73
Figura 3-4. Espacio tridimensional de las variables de entrada. Los rombos verdes representan las muestras de \mathbf{X} , el círculo rojo x_{des} , los cuadrados azules son las variables predictoras que se relacionan con el espacio \mathbf{Q} -nulo, los pequeños puntos negros resultan de añadir puntos del espacio \mathbf{W} -nulo y en gris, su envoltura convexa.	73
Figura 3-5. Espacio latente para los datos simulados con variables predictoras altamente correlacionadas. Los rombos verdes son la proyección de los puntos, los cuadrados azules son puntos debidos al espacio nulo dentro del espacio latente y el círculo rojo es la solución	

mínimos cuadrados de la eq. (3-3). La elipse marca el límite del estadístico T^2 con un nivel de confianza del 95 %.....	75
Figura 3-6. Espacio de entrada con las variables predictoras correlacionadas. En amarillo, la región de soluciones factibles dentro del espacio de diseño para y_{des} . Los rombos verdes representan los puntos en \mathbf{X} . Los cuadrados azules provienen del espacio \mathbf{Q} -nulo. Los puntos negros provienen del espacio \mathbf{W} -nulo.	75
Figura 3-7. PCP con los puntos de \mathbf{X} en líneas rojas discontinuas. Las líneas adicionales en azul continuas son puntos que provienen del espacio \mathbf{Q} -nulo en (a) y del espacio \mathbf{W} -nulo en (b).....	80
Figura 3-8. Espacio tridimensional de scores. Los rombos verdes son los scores de \mathbf{X} , los puntos rojos simbolizan el espacio \mathbf{Q} -nulo donde los más gruesos están dentro del espacio latente con valores de T^2 por debajo del nivel de confianza al 95 %.	85
Figura 3-9. Dominio experimental. Los rombos verdes son los experimentos realizados. Los círculos rojos corresponden a los mismos en la Figura 3-8 (espacio \mathbf{Q} -nulo). Los puntos negros están dentro del espacio \mathbf{W} -nulo. Los cuadrados rosas son los puntos encontrados en la inversión computacional para un rendimiento del 38 %. El triángulo azul marca la posición obtenida con la inversión computacional cuando se maximiza el rendimiento.	86
Figura 3-10. Espacio de variables de proceso para la sección 3.3.4. Las coordenadas paralelas dibujan los puntos en el núcleo del modelo PLS ajustado. Las líneas continuas azules son puntos en el espacio \mathbf{Q} -nulo y las líneas punteadas rojas son puntos en el espacio \mathbf{W} -nulo.....	91
Figura 4-1. Curvas ROC para los vinos “aceptados”: curvas discretas estimadas con PLS-DA (azul el conjunto de entrenamiento y verde en validación cruzada) y curva teórica obtenida con PLS-CM (rosa).	96
Figura 4-2: Funciones de densidad sobre los histogramas de frecuencias para los vinos aceptados en azul y los vinos no aceptados en rojo. d_0 es el umbral de decisión que define un modelo con la misma sensibilidad que especificidad.	96
Figura 4-3. Objetos discriminantes: a) en el espacio de variables de entrada, b) en el espacio latente. En azul para el modelo de clase con sensibilidad 0.99 y especificidad 0.89; en rojo para el modelo de clase equilibrado con sensibilidad y especificidad igual a 0.945; en verde para el modelo de clase con sensibilidad 0.90 y especificidad 0.98.....	97
Figura 4-4. Espacio latente para los vinos de Rioja. Los puntos azules corresponden a los vinos aceptados, las cruces rojas a los rechazados y el plano gris es el plano discriminante cuando la sensibilidad y la especificidad son iguales a 0.954. Los triángulos negros recorren la dirección ortogonal al plano.....	99
Figura 4-5. PCP de objetos en el espacio de entrada. En gris, se representan los vinos dentro del modelo de clase con sensibilidad y especificidad igual a 0.954. La línea continua roja es x_0 , las líneas de color restantes representan a los objetos simulados, rechazados en rojo y aceptados en azul.	100
Figura 4-6. Curva ROC para los modelos de clase con datos de diagnóstico de cáncer de mama de Wisconsin.	101
Figura 4-7. PCP de tumores benignos en azul y malignos en rojo y de 200 objetos dentro del intervalo de tolerancia, en gris claro.	103
Figura 5-1: Dominio experimental de la mezcla de las tres variables de proceso en los tres niveles de velocidad de flujo.	110
Figura 5-2: Resolución entre dos picos cromatográficos.....	112
Figura 5-3: PCP del frente Pareto reducido, condiciones experimentales en las primeras cuatro coordenadas y respuestas predichas en las últimas seis coordenadas. Todos los valores están escalados en un mismo rango y los mínimos y los máximos individuales quedan respectivamente reflejados en la parte inferior y superior de cada coordenada.	119
Figura 5-4: Cromatogramas obtenidos con distintos CMP.....	120

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2-1. Variables de proceso X_1, \dots, X_{14} y características de calidad del producto Y_1, \dots, Y_5 medidas para un polietileno de baja densidad. Las dos últimas columnas contienen la media, la desviación típica, el mínimo y el máximo de cada variable.	38
Tabla 2-2. Coeficientes de correlación de Pearson para las variables en Y , parte triangular inferior; y para la Y predicha en la sección 2.3.4. parte triangular superior. Se han omitido los coeficientes de correlación de valor 1 entre cada variable y ella misma.	39
Tabla 2-3. Características del modelo PLS ajustado.	40
Tabla 2-4. Intervalos de variación de las soluciones en los frentes Pareto para las secciones 2.3.1. (primeras dos columnas) y sección 2.3.3. (últimas dos columnas). y_t se define en la eq. (2-3) e y_{des} en la eq. (2-7).	44
Tabla 2-5. Sección 2.3.1. Valores de ajuste (d_1 a d_5) para tres soluciones en el frente Pareto. La última columna se refiere a RSE_Y cuando se comparan las características predichas y las objetivo.	45
Tabla 2-6. Sección 2.3.1. Comparación de las soluciones de Pareto marcadas en la Figura 2-3. Ver texto para más detalles.	47
Tabla 2-7. Sección 2.3.3. Valores ajustados d_i al predecir los valores deseados en la eq. (2-7) sin imponer todos a la vez.	54
Tabla 2-8. Sección 2.3.4. Valores máximos y mínimos de las variables de proceso (X_i) y características predichas y_i obtenidas al maximizarlas.	56
Tabla 2-9. Valores de las variables de calidad para las soluciones en el frente Pareto que alcanzan el máximo en cada característica individual (en negrita en la diagonal principal).	58
Tabla 3-1. Características del modelo PLS ajustado a los datos simulados con predictoras incorrelacionadas.	70
Tabla 3-2. Características del modelo PLS ajustado a los datos simulados con predictoras correlacionadas.	74
Tabla 3-3. Variables de proceso y atributos de los materiales para el proceso de fabricación de alúmina.	78
Tabla 3-4. Varianza capturada por PLS al ir agregando variables latentes y su correspondiente RMSECV.	78
Tabla 3-5. Valores de las siete variables de entrada para obtener un contenido de 0.0302 de SiO_2 . La primera fila contiene las condiciones experimentales en el conjunto de entrenamiento.	82
Tabla 3-6. Dominio experimental, respuesta y condiciones óptimas determinadas en la Ref. [69] para el proceso de obtención de rendimiento de aceite de <i>N. Glandulifera</i>	83
Tabla 3-7. Variables de proceso con sus rangos para el caso estudio de la torre de destilación. La última fila contiene la variable de calidad (respuesta) Y	90
Tabla 5-1: Factores y sus límites de variación.	110
Tabla 5-2: Matriz de correlación de Y , variables que definen el ATP.	115
Tabla 5-3: Varianza capturada por PLS2 en las variables predictoras X_E y de respuesta Y cuando se añaden variables latentes en el modelo.	116
Tabla 5-4: Coeficientes de determinación y coeficientes de determinación en predicción (estimados mediante validación cruzada) para seis respuestas ajustadas con PLS2.	116
Tabla 5-5: Condiciones experimentales para lograr al menos uno de los valores de respuesta deseados, con sus valores predichos (en escalas originales para los factores y todas las respuestas).	117
Tabla 5-6: Intervalos de confianza para la media a un nivel de confianza del 95 % para los seis ATP: a) datos teóricos para la inversión del modelo PLS y b) datos experimentales del análisis HPLC-DAD.	121

REFERENCIAS

- [1] S. Ruiz, M. C. Ortiz, L. A. Sarabia y M. S. Sánchez. "A computational approach to partial least squares model inversion in the framework of the process analytical technology and quality by design initiatives". *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, nº 182, pp. 70-78, 2018.
- [2] S. Ruiz, L. A. Sarabia, M. C. Ortiz y M. S. Sánchez. "Residual spaces in latent variables model inversion and their impact in the design space for given quality characteristics". *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, nº 203, p. 104040, 2020.
- [3] M. M. Arce, S. Ruiz, M. C. Ortiz, S. Sanllorrente, L. A. Sarabia y M. S. Sánchez. "A new approach based on inversion of a partial least squares model searching for a preset analytical target profile to determine five bisphenols by HPLC-DAD". Enviado a publicar a *Analytica Chimica Acta* el 26-10-2020.
- [4] R. W. Kessler. "Perspectives in process analysis". *Journal of Chemometrics*, nº 27, pp. 369-378, 2013.
- [5] European Commission. "Manufuture" [En línea]. Disponible: <http://www.manufuture.org/manufacturing/>. [Último acceso: 11-11-2020].
- [6] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. "Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance" [En línea]. Disponible: <https://www.fda.gov/media/71012/download>. [Último acceso: 11-11-2020].
- [7] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. "Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices". (Revision Enero 2011) [En línea]. Disponible: <https://www.fda.gov/media/71021/download>. [Último acceso: 11-11-2020].
- [8] European Union; Japon; EEUU. "International Conference on harmonisation of technical requirements for registration of Pharmaceuticals for humans use". 2009. [En línea]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1364893/> [Último acceso: 11-11-2020].
- [9] European Commission. "EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use". 2015. [En línea]. Disponible: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf. [Último acceso: 11-11-2020].
- [10] European Medicines Agency, [En línea]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/quality-design>. [Último acceso: 11-11-2020].
- [11] G. Li, S. Qin y D. Zhou. "Geometric properties of partial least squares for process monitoring". *Automatica*, nº 46, pp. 204-210, 2010.
- [12] M. Stone and R. Brooks. "Continuum Regression: Cross-validated Sequentially Constructed Prediction Embracing Ordinary Least Square, Partial Least Squares and Principals Components Regression", Vols. Ser. B, 52, *Journal of Royal Statistical Society*, pp. 237-269, 1990.

- [13] I. Frank and J. Friedman. "A statistical view of some chemometrics regression tools", vol. 35, *Technometrics*, pp. 109-135, 1993.
- [14] P. Van Overschee y B. De Moor, "Subspace Identification for Linear Systems. Theory Implementation Applications", *Kluwer Academic Publishers Group*, 1996.
- [15] C. Lu, H. Min, Z. Zhao, L. Zhu, D. Huang y S. Yan. "Robust and Efficient Subspace Segmentation via Least Squares Regression" de *12th European Conference on Computer Vision*, Florence, 2012.
- [16] S. Ding. "Data-driven design of monitoring and diagnosis systems for dynamic processes: A review of subspace technique based schemes and some recent results". *Journal of Process Control*, nº 24, pp. 431-449, 2014.
- [17] V. Nguyen, C. Rutten y J. Golinval. "Comparison of subspace analysis methods for fault detection in industrial systems". *International Conference on Noise and Vibration Engineering*, Leuven, 2010.
- [18] S. Fan. "An Introduction to Krylov Subspace Methods. A Less Mathematical Way to Understand". [En línea]. Disponible: <https://export.arxiv.org/pdf/1811.09025>, 2018. [Último acceso: 11-11-2020].
- [19] J. Liesen y Z. Strakos, "Krylov Subspace Methods. Principles and Analysis", *Oxford University Press*, 2013.
- [20] I. Fernández de Bustos, V. García-Marina, G. Urkullu y M. Abasolo. "An efficient LDU algorithm for the minimal least squares solution of linear systems". *Journal of Computational and Applied Mathematics*, nº 344, pp. 346-355, 2018.
- [21] H. Wold. "Estimation of principal components and related models by iterative least squares" de *Multivariate Analysis*, New York, *Academic Press*, 1966, pp. 341-420.
- [22] Y. Takane y S. Loisel. "On the PLS Algorithm for Multiple Regression (PLS1)" de *The Multiple Facets of Partial Least Squares and Related Methods*, Paris, *Springer*, pp. 17-28, 2014.
- [23] A. Björkström. "Krylov Sequences as a Tool for Analysing Iterated Regression Algorithms". *Scandinavian Journal of Statistics*, vol. 37, pp. 166-175, 2010.
- [24] T. Tran, L. Blanchet, N. Afanador y L. Buydens. "Novel unified framework for latent modeling and its interpretation". *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, nº 149, pp. 127-139, 2015.
- [25] H. Martens y T. Naes, *Multivariate Calibration*, Chichester: *John Wiley & Sons*, 1991.
- [26] S. Wold, E. Johansson y M. Cocchi. "PLS-partial least-squares projections to latent structures" de *3D QSAR in Drug Design*, *Springer*, pp. 523-550, 1994.
- [27] E. Wold, L. Eriksson, J. Trygg y N. Kettaneh. "The PLS method -partial least squares projections to latent structures- and its applications in industrial RDP (research, development, and production PLS)" de *Industrial RPD for Prague 1*, Prague, 2004.
- [28] J. Engel, J. Gerretzen, E. Szymanska, J. Jansen, G. Downey, L. Blanchet y L. Buydens. "Breaking with trends in pre-processing?". *Trends in Analytical chemistry*, nº 50, pp. 96-106, 2013.

- [29] C. Mas, L. Rubio, L. Valverde-Som, L. A. Sarabia y M. C. Ortiz. "Impact of the pretreatment of ATR-FTIR signals on the figures of merit when PLS is used". *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, nº 201, p. 104006, 2020.
- [30] S. Wold, H. Antii, F. Lindgren y J. Öhman. "Orthogonal signal correction of near-infrared spectra". *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, nº 44, pp. 175-185, 1998.
- [31] H. Goicoechea y A. Olivieri. "A comparison of orthogonal signal correction and net analyte preprocessing methods. Theoretical and experimental study". *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, nº 56, pp. 73-81, 2001.
- [32] C. Anderson. "Direct orthogonalization". *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, nº 47, pp. 51-63, 1999.
- [33] J. Trygg y S. Wold. "Orthogonal projections to latent structures (OPLS)". *Journal of Chemometrics*, nº 16, pp. 119-128, 2002.
- [34] R. Ergon. "PLS post-processing by similarity transformation (PLS+ST): A simple alternative to OPLS". *Journal Chemometrics*, nº 96, pp. 1-4, 2005.
- [35] T. Fearn. "On orthogonal signal correction". *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, nº 50, pp. 47-52, 2000.
- [36] U. Indhal. "The O-PLS methodology for orthogonal signal correction -is it correcting or confusing?". *Journal Chemometrics*, nº 34, p. e2884, 2020.
- [37] H. Yu y J. MacGregor. "Post processing methods (PLS-CCA): simple alternatives to preprocessing methods (OSC-PLS)". *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, nº 73, pp. 199-205, 2004.
- [38] Y. Qin, C. Zhao, X. Huang y F. Gao. "Subspace decomposition and critical phase selection based cumulative quality analysis for multiphase batch processes". *Chemical Engineering Science*, nº 166, pp. 130-146, 2017.
- [39] T. Kourti. "Multivariate Statistical Process Control and Process Control, Using Latent Variables" de *Comprehensive Chemometrics*, vol. 4, pp. 21-54, 2009.
- [40] A. Yan, F. Marin y J. Golival. "Null-Subspace Analysis for Structural Damage Monitoring in Fatigue Testing of Luminaires". *Proceedings of ISMA*, pp. 577-588, 2004.
- [41] A. Yan y J. Golival. "Null subspace-based damage detection of structures using vibration measurements". *Mechanical Systems and Signal Processing*, nº 20, pp. 611-626, 2006.
- [42] A. Rao, V. Kasireddy, N. Gopalakrishnan y K. Lakshmi. "Sensor fault detection in structural health monitoring using null subspace-based approach". *Journal of Intelligent Material Systems and Structures*, nº 26, pp. 172-185, 2015.
- [43] T. Fawcett. "An introduction to ROC analysis". *Pattern Recognition Letters*, nº 27, pp. 861-874, 2006.
- [44] M. C. Ortiz, L. A. Sarabia, A. Herrero y M. S. Sánchez. "Vectorial optimization as a methodological alternative to desirability function". *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, vol. 83, nº 2, pp. 157-168, 2006.

- [45] C. Reguera, M. S. Sánchez, M. C. Ortiz y L. A. Sarabia. "Pareto-optimal front as a tool to study the behaviour of experimental factors in multi-response analytical procedures". *Analytica Chimica Acta*, nº 624, pp. 210-222, 2008.
- [46] K. Deb, Multi-objective optimization using evolutionary algorithms, Chichester: *John Wiley & Sons*, 2001.
- [47] M. S. Sánchez, L. A. Sarabia y M. C. Ortiz. "On the construction of experimental designs for a given task by jointly optimizing several quality criteria: Pareto-optimal experimental designs". *Analytica Chimica Acta*, nº 754, pp. 39-46, 2012.
- [48] M. S. Sánchez, M. C. Ortiz y L. A. Sarabia. "A useful tool for computation and interpretation of trading-off solutions through pareto-optimal front in the field of experimental designs for mixtures". *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, vol. 158, pp. 210-217, 2016.
- [49] A. Inselberg, Parallel coordinates: visual multidimensional geometry and its applications, New York: *Springer*, 2008.
- [50] E. Tomba, P. Facco, F. Bezzo y M. Barolo. "Latent variable modeling to assist the implementation of Quality-by-design paradigms in pharmaceutical development and manufacturing". *International Journal of Pharmaceutics*, nº 457, pp. 283-297, 2013.
- [51] S. García-Muñoz y J. Mercado. "Optimal selection of raw materials for pharmaceutical drug product design and manufacture using mixed integer nonlinear programming and multivariate latent variable regression models". *Industrial & Engineering Chemistry Research*, nº 52, pp. 5934-5942, 2013.
- [52] M. Ottavian, E. Tomba y M. Barolo. "Advanced process decision making using multivariate latent variable methods" in: Ierapetritou, Ramachandran (Eds), Process simulation and data modeling in solid oral drug development and manufacture, Humana Press, New York: *Springer*, 2016.
- [53] C. M. Jaeckle and J. F. MacGregor. "Product design through multivariate statistical analysis of process data". *AIChE Journal*, vol. 44, no. 5, pp. 1105-1118, 1998.
- [54] E. Tomba, P. Facco, F. Bezzo y S. García-Muñoz. "Exploiting historical databases to design the target quality profile for a new product". *Industrial & Engineering Chemistry Research*, nº 52, pp. 8260-8271, 2013.
- [55] E. Tomba, M. Barolo y S. García-Muñoz. "General framework for latent variable model inversion for the design and manufacturing of the new products". *Industrial & Engineering Chemistry Research*, nº 51, pp. 12886-12900, 2012.
- [56] F. Yacoub y J. F. MacGregor. "Product optimization and control in the latent variable space of nonlinear PLS models". *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, vol. 70, pp. 63-74, 2004.
- [57] S. García-Muñoz, T. Kourti, J. F. MacGregor, F. Apruzzese y M. Champagne. "Optimization of Batch Operating Policies. Part I. Handling Multiple Solutions". *Industrial & Engineering Chemistry Research*, nº 45, pp. 7856-7866, 2006.
- [58] S. Lakshminarayanan, H. Fujii, B. Grosman y E. Dassau. "New product design via analysis of historical databases". *Computers and chemical engineering*, vol. 24, pp. 671-676, 2000.

- [59] J. E. Jackson, *A User's Guide to Principal Components*, New York, *John Wiley & Sons*, p. 36, 1991.
- [60] L. A. Sarabia, M. S. Sánchez y M. C. Ortiz. "Introduction to ranking methods, in: Manuela Pavan and Roberto Todeschini (eds.)". *Data Handling in Science and Technology*. Elsevier, vol. 27, pp. 1-50, 2008.
- [61] K. Dunn. "LDPE, OpenMV.net Datasets" 2011. [En línea]. Disponible: <http://openmv.net/info/ldpe>. [Último acceso: 11-11-2020].
- [62] J. F. MacGregor, C. Jaeckle, C. Kiparissides y M. Koutoudi. "Process monitoring and diagnosis by multiblock PLS methods". *AIChE Journal*, vol. 40, pp. 826-838, 1994.
- [63] K. Faber y B. R. Kowalski. "Propagation of measurement errors for the validation of predictions obtained by principal component regression and partial least squares". *Journal of Chemometrics*, nº 11, pp. 181-238, 1997.
- [64] P. Facco, F. Dal Pastro, N. Meneghetti, Bezzo, F. y M. Barolo. "Bracketing the Design Space within the Knowledge Space in Pharmaceutical Product Development". *Industrial and Engineering Chemistry Research*, nº 54, pp. 5128-5138, 2015.
- [65] C. M. Jaeckle y J. F. MacGregor. "Industrial applications of product design through the inversion of latent variable models". *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, nº 50, pp. 199-210, 2000.
- [66] G. Bano, P. Facco, N. Meneghetti, F. Bezzo y M. Barolo. "Uncertainly back-propagation in PLS model inversion for design space determination in pharmaceutical product development". *Computers & Chemical Engineering*, nº 101, pp. 110-112, 2017.
- [67] S. Lang, *Introduction to Linear Algebra*, second Ed, New York: *Springer-Verlag*, 1986.
- [68] Z. Cheng, E. Zhu y N. Chen. "Application of orthogonal expansion to mapping and modelling". *Journal of Chemometrics*, nº 7, pp. 243-253, 1993.
- [69] J. P. Zhang, X. L. Hou, T. Yu, Y. Li y H. Y. Dong. "Response Surface Optimization of Nigella Glandulifera Freyn Seed Oil Yield by Supercritical Carbon Dioxide Extraction". *Journal of Integrative Agriculture*, nº 11, pp. 151-158, 2012.
- [70] L. A. Sarabia, M. C. Ortiz y M. S. Sánchez. "Response Surface Methodology" de *Comprehensive Chemometrics* (Second Edition). Brown S, Tauler R, Walczak R, vol. 1, Elsevier, pp. 287-326, 2020.
- [71] M. Forina, P. Oliveri, S. Lanteri y M. Casale. "Class-modeling techniques, classic and new, for old and new problems". *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, vol. 93, pp. 132-148, 2008.
- [72] M. Barbaste, B. Medina, L. A. Sarabia, M. C. Ortiz y J. Pérez-Trujillo. "Analysis and comparison of SIMCA models for denominations of origin of wines from Canary Islands (Spain) builds by means of their trace and ultratrace metals content". *Analytica Chimica Acta*, nº 472, pp. 161-174, 2002.
- [73] M. Forina, P. Oliveri, H. Jäger, U. Römisch y J. Smeyers-Verbeke. "Class modeling techniques in the control of the geographical origin of wines". *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, vol. 99, pp. 127-137, 2009.

- [74] F. Marini, A. Magri, R. Bucci, F. Balestrieri y D. Marini. "Class-modeling techniques in the authentication of Italian oils from Sicily with a Protected Denomination of Origin (PDO)". *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, vol. 80, pp. 140-149, 2006.
- [75] M. Casale, B. Pasquini, M. Hooshyari, S. Orlandini, E. Mustorgi, C. Malegori, F. Turrini, M. C. Ortiz, L. A. Sarabia y S. Furlanetto. "Combining excitation-emission matrix fluorescence spectroscopy, parallel factor analysis, cyclodextrin-modified micellar electrokinetic chromatography and partial least squares class-modelling for green tea characterization". *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 159, pp. 311-317, 2018.
- [76] P. Oliveri y G. Downey. "Multivariate class modeling for the verification of food-authenticity claims". *Trends in Analytical Chemistry*, vol. 35, pp. 74-86, 2012.
- [77] L. Xu, P. Shi, Z. Ye, S. Yan y X. Yu. "Rapid analysis of adulterations in Chinese lotus root powder (LRP) by near-infrared (NIR) spectroscopy coupled with chemometric class modeling techniques". *Food Chemistry*, nº 141, pp. 2434-2439, 2013.
- [78] C. Reguera, S. Sanllorente, A. Herrero, L. A. Sarabia y M. C. Ortiz. "Detection of cold chain breaks using partial least squares-class modelling based on biogenic amine profiles in tuna". *Talanta*, nº 202, pp. 443-451, 2019.
- [79] J. Pablos, L. A. Sarabia, M. C. Ortiz, A. Mendía, A. Muñoz, F. Serna, F. García y J. García. "Selective detection and discrimination of nitro explosive vapors using an array of three luminescent sensory solid organic and hybrid polymer membranes". *Sensors and Actuators B: Chemical*, nº 212, pp. 18-27, 2015.
- [80] M. C. Ortiz, J. Sáez y J. López Palacios. "Typification of alcoholic distillates by multivariate techniques using data from chromatographic analyses". *Analyst*, nº 118, pp. 801-805, 1993.
- [81] L. Stahle y S. Wold. "Partial least squares analysis with cross-validation for the two-class problem: A Monte Carlo study". *Journal Chemometrics*, vol. 1, pp. 155-196, 1987.
- [82] M. Barker y W. Rayens. "Partial Least Squares for discrimination". *Journal Chemometrics*, vol. 17, pp. 166-173, 2003.
- [83] L. Xu, C.-B. Cai y D.-H. Deng. "Multivariate quality control solved by one-class partial least squares regression: identification of adulterated peanut oils by mid-infrared spectroscopy". *Journal Chemometrics*, vol. 25, pp. 568-574, 2011.
- [84] M. C. Ortiz, L. A. Sarabia, R. García-Rey y M. Luque de Castro. "Sensitivity and specificity of PLS-class modelling for five sensory characteristics of dry-cured ham using visible and near infrared spectroscopy". *Analytica Chimica Acta*, nº 558, pp. 125-131, 2006.
- [85] M. S. Sánchez, M. C. Ortiz y L. A. Sarabia. "Two class-modelling techniques that give families of class-models and their relation with the structure of the data". *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, nº 399, pp. 1941-1950, 2010.
- [86] C. Brown y H. Davis. "Receiver operating characteristics curves and related decision measures: A tutorial". *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, nº 80, pp. 24-38, 2018.

- [87] M. C. Ortiz, A. Herrero, M. S. Sánchez, L. A. Sarabia y M. Íñiguez. “The UNEQ, PLS and MLF neural network methods in the modelling and prediction of the colour of young red wines from the Denomination of Origin ‘Rioja’”. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, nº 28, pp. 273-285, 1995.
- [88] A. Asunción y D. Newman. “UCI Machine Learning Repository”. Irvine, CA: University of California, School of Information and Computer Science, 2007. [En línea]. Disponible: <http://www.ics.uci.edu/~mllearn/MLRepository.html>. [Último acceso: 11-11-2020].
- [89] S. Yin, S. X. Ding, P. Zhang, A. Hagahni y A. Naik. “Study on modifications of PLS approach for process monitoring”. *IFAC Proceedings*, vol. 44, pp. 12389-12394, 2011.
- [90] R. Peraman, K. Bhadraya y. Reddy. “Analytical Quality by design: a tool for regularoty flexibility and robust analytics”. *International Journal of Analytical Chemistry*, nº 868727, pp. 1-9, 2015.
- [91] P. Das y A. Maity. “Analytical Quality by Design (AQbD): a new horizon for robust analytics in pharmaceutical process and automation”. *International Journal of Pharmaceutics and Drug analysis*, nº 5, pp. 324-337, 2017.
- [92] COM EU. “Community Strategy for Endocrine Disrupters, a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife”. Communication from the commission to the council and the european parliament, Brussels, 1999.
- [93] COM EU. “The implementation of the Community Strategy for Endocrine Disrupters, a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife, COM (199)”. Communication from the commission to the council and the european parliament, Brussels, 2001.
- [94] SEC EU. “Document on the implementation of the Community Strategy for Endocrine Disrupters, a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife”. Commission Staff Working, Brussels, 2007.
- [95] COM EU. “Towards a comprehensive EU framework on endocrine disruptors. Reference document: Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee”. Opinion of the European Committee of the Regions, Brussels, 2019.