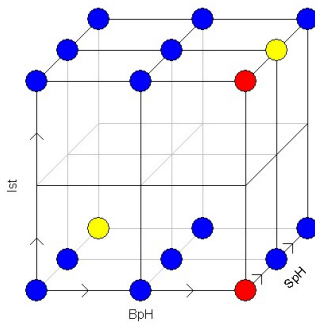


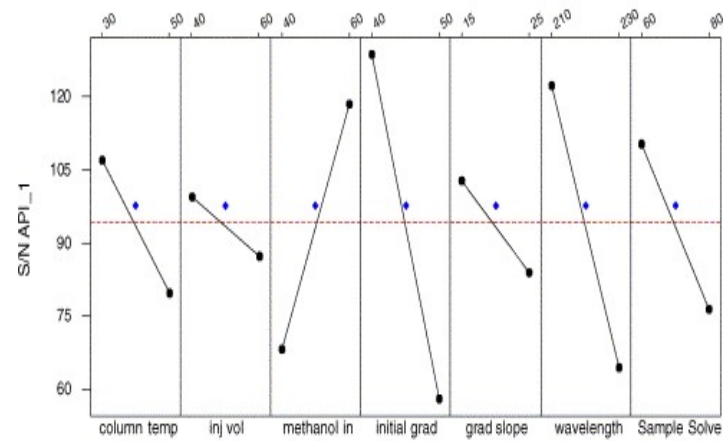
Pierre Chaminade

Lip(Sys)<sup>2</sup>/Chimie Analytique Pharmaceutique  
Faculté de Pharmacie Paris Saclay

# Plans d'expériences



Main effect plots



# Plans d'expériences

- Permettent de planifier des conditions expérimentales (analyse, procédé) de façon à relier mathématiquement les paramètres de l'essai (facteurs) et la réponse (résultat attendu).

## **– Double intérêt**

- **organisation des essais**
- **Modélisation du résultat**

**⇒ On ne fait pas toutes les expériences mais seulement certaines et on connaît le résultat de ce que l'on n'a pas fait !**

- Font appel au calcul matriciel

- Un même nom pour deux buts:

**– Explorer un procédé**

**→**

**analyse d'effets**

**– Mettre au point le procédé**

**→**

**optimisation**

# Applications

(repris de [www.coryent.com](http://www.coryent.com))

- Recherche et développement, fabrication, analyse, formulation de mélange.
- Production : réduction des coûts et des délais.
- Optimisation de caractéristiques, rendement, rapport qualité/prix.
- Conception de produits ou processus robustes.
- Identification des paramètres influents, et quantification de leur influence.
- Modèles prévisionnels.
- Qualité totale : Identification des causes de défauts, recherche du juste nécessaire, réduction du gaspillage (rebuts, retouches).
- Amélioration continue, réglage de machines, etc...

---

# Plan du cours

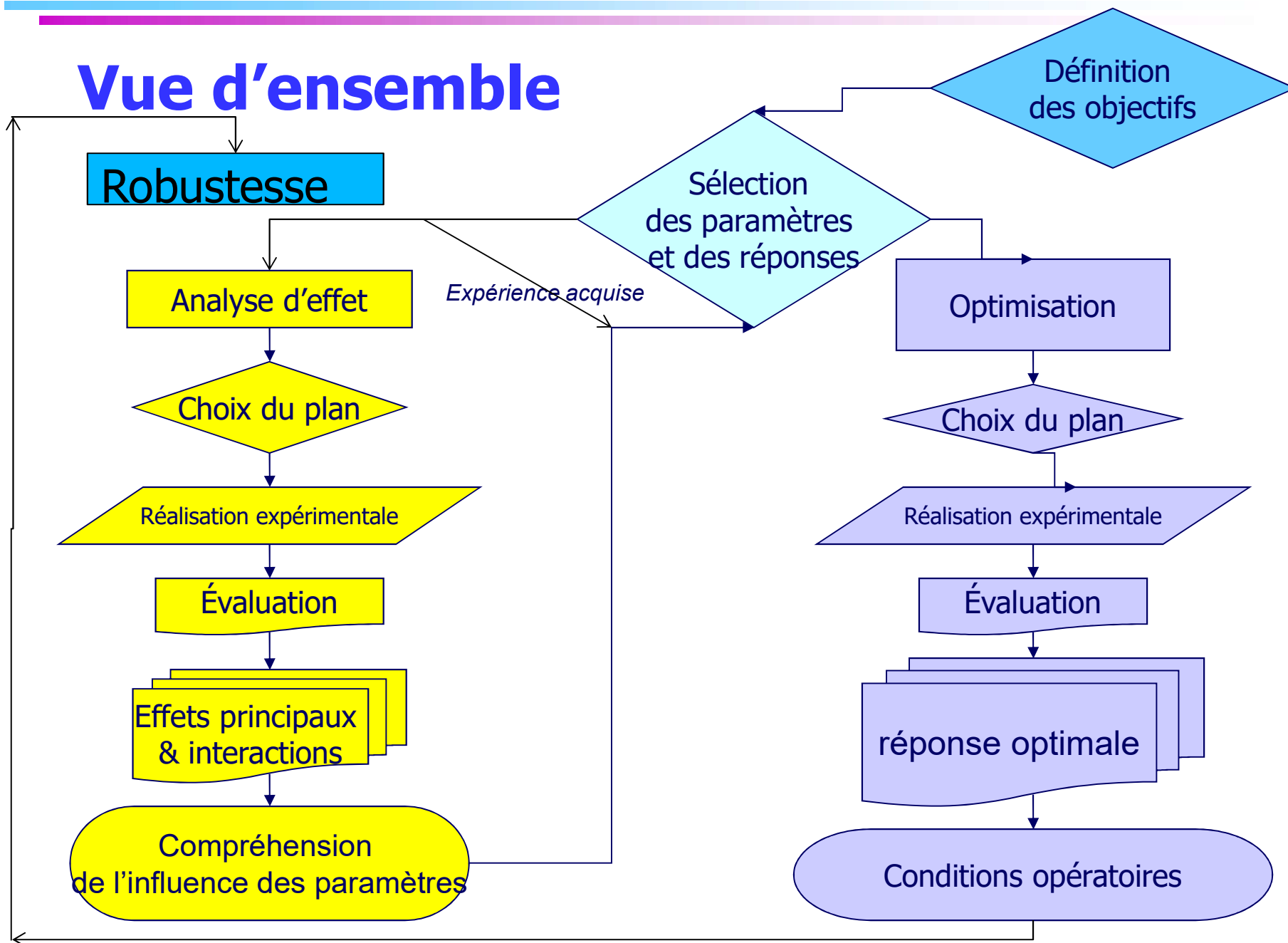
## 1 Analyse d'effets

- Plans factoriels complets
- Interprétation
- Plans fractionnaires (**Plakett-Burman**)

## 2 Optimisation

- Exemples de plans
- interprétation

# Vue d'ensemble



---

# Analyse d'effets

- Deux types de plans
  - Plan factoriel complet
    - $2^n$  essais pour n variables
    - Facile à calculer (Excel suffit).
    - Calcul des effets principaux et des interactions
  - Plans fractionnaires.
    - Nombre d'essais réduits
    - Plus difficile à interpréter.

# Plans factoriels complets

- Comportent toutes les combinaisons possibles entre les variables.
- Nombre d'essais  
=  $2^{(\text{nombre de variables})}$
- Les variables peuvent être
  - Quantitatives (température, % d'un composant...)
  - Qualitatives (nature d'un composant....)

Essai	V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>	V <sub>3</sub>
1	+	+	+
2	-	+	+
3	+	-	+
4	-	-	+
5	+	+	-
6	-	+	-
7	+	-	-
8	-	-	-

# Calcul de l'effet des variables

- Nécessite une fonction de réponse.

*Exemple: Factors affecting the encapsulation of thioguanine in dehydration rehydration vesicles liposomes (Casals, Int. J. Pharm, 1996)*

Encapsulation de la thioguanine dans des liposomes contenant différentes quantités de cholestérol, de lipides anionique (-1) ou cationique (+1), sous différentes conditions de pH et de durée de sonication

Exp Name	pH	Cholesterol content	Charge of lipid	Time of Sonication	Encapsulation
N1	4.7	0	-1	30	9.84
N2	7.4	0	-1	30	8.63
N3	4.7	50	-1	30	3.12
N4	7.4	50	-1	30	6.13
N5	4.7	0	1	30	7.03
N6	7.4	0	1	30	6.11
N7	4.7	50	1	30	3.95
N8	7.4	50	1	30	9.86
N9	4.7	0	-1	120	7.25
N10	7.4	0	-1	120	6.35
N11	4.7	50	-1	120	10.88
N12	7.4	50	-1	120	5.74
N13	4.7	0	1	120	12.85
N14	7.4	0	1	120	12.4
N15	4.7	50	1	120	8.1
N16	7.4	50	1	120	14.07



# Calcul des effets principaux

- Effet du paramètre j
- pour n essais
- $y(+)$  réponse quand le paramètre est à l'état (+)
  - $y(-)$ , quand il est à l'état (-)

$$E(j) = \frac{\sum_{i=1}^{i=n/2} y_i(+)-\sum_{i=1}^{i=n/2} y_i(-)}{n/2}$$

$$E(\text{pH}) = \frac{[(8.63 + 6.13 + 6.11 + 9.86 + 6.35 + 5.74 + 12.4 + 14.07) - (9.84 + 3.12 + 7.03 + 3.95 + 7.25 + 10.88 + 12.85 + 8.1)]}{(16/2)}$$

$$= 6.27 / 8$$

$$= 0.78$$

Exp Name	pH	Cholesterol content	Charge of lipid	Time of Sonication	Encapsulation
N1	-1	-1	-1	-1	9.84
N2	1	-1	-1	-1	8.63
N3	-1	1	-1	-1	3.12
N4	1	1	-1	-1	6.13
N5	-1	-1	1	-1	7.03
N6	1	-1	1	-1	6.11
N7	-1	1	1	-1	3.95
N8	1	1	1	-1	9.86
N9	-1	-1	-1	1	7.25
N10	1	-1	-1	1	6.35
N11	-1	1	-1	1	10.88
N12	1	1	-1	1	5.74
N13	-1	-1	1	1	12.85
N14	1	-1	1	1	12.4
N15	-1	1	1	1	8.1
N16	1	1	1	1	14.07

# Calcul des effets principaux

- Effet du paramètre  $j$   
pour  $n$  essais

	pH	Cholesterol content	Charge of lipid	Time of Sonication
Effet	0.78	-1.08	2.05	2.87

- $y(+)$  réponse quand le paramètre est à l'état (+)
- $y(-)$ , quand il est à l'état (-)

$$E(j) = \frac{\sum_{i=1}^{i=n/2} y_i(+)-\sum_{i=1}^{i=n/2} y_i(-)}{n/2}$$

Exp Name	pH	Cholesterol content	Charge of lipid	Time of Sonication	Encapsulation
N1	-1	-1	-1	-1	9.84
N2	1	-1	-1	-1	8.63
N3	-1	1	-1	-1	3.12
N4	1	1	-1	-1	6.13
N5	-1	-1	1	-1	7.03
N6	1	-1	1	-1	6.11
N7	-1	1	1	-1	3.95
N8	1	1	1	-1	9.86
N9	-1	-1	-1	1	7.25
N10	1	-1	-1	1	6.35
N11	-1	1	-1	1	10.88
N12	1	1	-1	1	5.74
N13	-1	-1	1	1	12.85
N14	1	-1	1	1	12.4
N15	-1	1	1	1	8.1
N16	1	1	1	1	14.07

# Calcul des interactions

- Pour compléter le tableau il suffit de calculer le produit des signes affectés aux paramètres

pH A	Cholesterol content B	Charge of lipid C	Time of Sonication D	pH x CHO AB	pH x Charge AC	pH x T sonic AD	CHO x Charge BC	CHO x T sonic BD	Charge x T sonic CD	pH x CHO x Charge ABC	pH x CHO x T sonic ABD	pHx Charge x Tsonic ACD	CHO x Charge x Tsonic BCD	pH x CHO x Charge x T sonic ABCD
-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+
+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-
-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	+	-
+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+
-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	-
+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+
-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	+
+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-
-	-	-	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	-
+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+	+
-	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+
+	+	-	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-
-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+
+	-	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

## Calcul des effets pour les interactions.

- Même formule de calcul que la précédente

$$E(j) = \frac{\sum_{i=1}^{i=n/2} y_i(+)-\sum_{i=1}^{i=n/2} y_i(-)}{n/2}$$

	<b>pH</b>	<b>Cholesterol content</b>	<b>Charge of lipid</b>	<b>Time of Sonication</b>		
	0.78	-1.08	2.05	2.87		
	<b>pH x CHO</b>	<b>pH x Charge</b>	<b>pH x T sonic</b>	<b>CHO x Charge</b>	<b>CHO x T sonic</b>	<b>Charge x T sonic</b>
	1.65	1.84	-0.91	0.47	1.06	2.25
	<b>pH x CHO x Charge</b>	<b>pH x CHO x T sonic</b>	<b>pH x Charge x Tsonic</b>	<b>CHO x Charge x Tsonic</b>		
	1.66	-1.11	1.05	-2.00		
	<b>pH x CHO x Charge x T sonic</b>					
	1.01					

Donc, facile, mais comment savoir lesquelles de ces valeurs sont significatives ?

# Incertitude sur les effets (1).

- Estimation par réplication
  - À partir d'essais dupliqués la variance poolée  $s^2$  est égale à la somme des carrés des différences de réponse /  $2n$
  - La variance des effets est donné par :  
$$s^2_{\text{effets}} = (2 s^2) / n$$

# Incertitude des effets par réplification

						Encapsulation (1)	Encapsulation (2)	d	d <sup>2</sup>
pH	Cholesterol content	Charge of lipid	Time of Sonication			9.84	11.46	1.62	2.6244
0.78	-1.08	2.05	2.87			8.63	9.16	0.53	0.2809
						3.12	3.02	0.1	0.01
						6.13	7.15	1.02	1.0404
						7.03	6.08	0.95	0.9025
pH x CHO	pH x Charge	pH x T sonic	CHO x Charge	CHO x T sonic	Charge x T sonic	6.11	6.82	0.71	0.5041
1.65	1.84	-0.91	0.47	1.06	2.25	3.95	3.58	0.37	0.1369
						9.86	10.57	0.71	0.5041
						7.25	6.9	0.35	0.1225
						6.35	5.56	0.79	0.6241
pH x CHO x Charge	pH x CHO x T sonic	pHx Charge x Tsonic	CHO x Charge x Tsonic			10.88	12.19	1.31	1.7161
1.66	-1.11	1.05	-2.00			5.74	5.98	0.24	0.0576
						12.85	11.65	1.2	1.44
						12.4	13.3	0.9	0.81
						8.1	8.34	0.24	0.0576
						14.07	15.38	1.31	1.7161
pH x CHO x Charge x T sonic									
1.01									
						s <sup>2</sup>	0.39		
						s <sup>2</sup> effets	0.05		
						s effets	0.22		

$$\sigma_T^2 = \frac{\sum_{i=1}^{i=n} d_i^2}{2n}$$

$$\sigma_E = \sqrt{\left(\frac{1}{n} + \frac{1}{n}\right) \sigma_T^2}$$

## Incertitude sur les effets (2).

- Incertitude sur les effets en sacrifiant les interactions d'ordre 3 et plus

<b>pH</b>	<b>Cholesterol content</b>	<b>Charge of lipid</b>	<b>Time of Sonication</b>		
0.78	-1.08	2.05	2.87		
<b>pH x CHO</b>	<b>pH x Charge</b>	<b>pH x T sonic</b>	<b>CHO x Charge</b>	<b>CHO x T sonic</b>	<b>Charge x T sonic</b>
1.65	1.84	-0.91	0.47	1.06	2.25
<b>pH x CHO x Charge</b>	<b>pH x CHO x T sonic</b>	<b>pH x Charge x Tsonic</b>	<b>CHO x Charge x Tsonic</b>		
1.66	-1.11	1.05	-2.00		
<b>pH x CHO x Charge x T sonic</b>					
1.01					

$$\sigma_{effets} = \sqrt{\frac{\sum_{ABC}^{ABCD} E^2}{5}}$$

Ici  $\sigma_{effet} = 1.42$

# Calcul des effets par régression

- Revient à calculer un modèle linéaire avec des termes exprimant les interactions:

$$y = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_{12} x_1 x_2 + e$$

- Les coefficients ( $b$ ) représentent la mesure de l'effet des variables ( $x$ ) et/ou de leurs interactions ( $b_{12}$ )



# Notation matricielle

- Revient à résoudre
- Si le modèle est

$$y = X \cdot b$$

$$y = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_{12} x_1 x_2 + e$$

- Alors  $y$ ,  $X$  et  $b$  sont de la forme

$$y = \begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \\ y_3 \\ \vdots \\ y_n \end{bmatrix} \quad X = \begin{bmatrix} 1 & x_1(1) & x_2(1) & x_1(1)x_2(1) \\ 1 & x_1(2) & x_2(2) & x_1(2)x_2(2) \\ 1 & x_1(3) & x_2(3) & x_1(3)x_2(3) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & x_1(n) & x_2(n) & x_1(n)x_2(n) \end{bmatrix} \quad b = \begin{bmatrix} b_0 \\ b_1 \\ b_2 \\ b_{12} \end{bmatrix}$$

# Estimation des paramètres de régression

- Revient à calculer  $b$  tel que  $y = X.b$
- D'où  $X^T X b = X^T y \Rightarrow b = (X^T X)^{-1} X^T y$
- La variance des coefficients du modèle se trouvent sur la matrice de variance-covariance  $V(b) = \sigma_{pe}^2 (X^T X)^{-1} = (1/N) \sigma_{pe}^2$

```
S2pe =  
290.6044  
>> V=S2pe*inv(X'*X)
```

```
=  
18.1628    0    0    0    0    0    0  
0  18.1628    0    0    0    0    0  
0    0  18.1628    0    0    0    0  
0    0    0  18.1628    0    0    0  
0    0    0    0  18.1628    0    0  
0    0    0    0    0  18.1628    0  
0    0    0    0    0    0  18.1628
```

$X^T X$  est diagonale car les variables ne sont pas corrélées

La significativité des coefficients est proportionnelle à l'erreur expérimentale

# Estimation de la qualité de régression

- Variance totale:
  - $n$  nbre d'observations
- Variance de régression
  - $p$  nbre de coefficients
- Variance résiduelle
  - $n-k$  = nbre de réplifications
  - Erreur d'ajustement
  - Erreur expérimentale

$$\sigma_T^2 = \frac{\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} (y_{i,j} - \bar{y})^2}{n-1} = \frac{y^T y - n\bar{y}^2}{n-1}$$

$$\sigma_R^2 = \frac{\sum_i n_i (\hat{y}_i - \bar{y})^2}{p-1} = \frac{b^T X^T y - n\bar{y}^2}{p-1}$$

$$\sigma_{res}^2 = \frac{\sum_i \sum_j (y_{i,j} - \hat{y}_i)^2}{n-p} = \frac{e^T e}{n-p}$$

$$\sigma_{LOF}^2 = \frac{\sum_i n_i (\bar{y}_i - \hat{y}_i)^2}{k-p} = \frac{y^T y - b^T X^T y - SS_{PE}}{k-p}$$

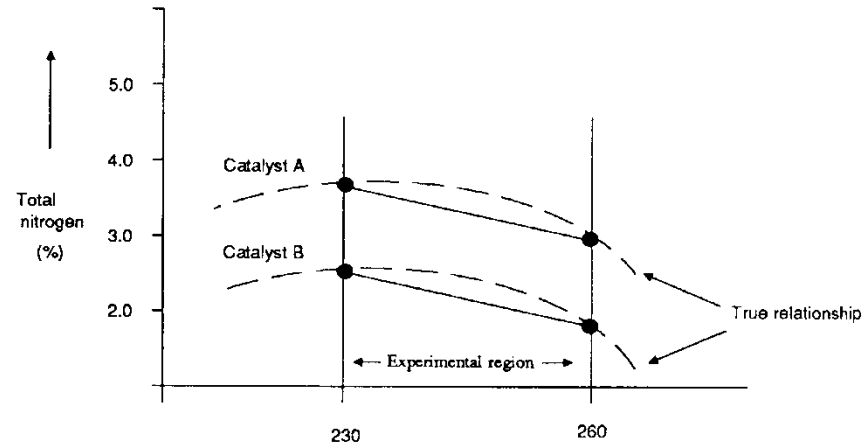
$$SS_{PE} = \sum_i \sum_j (y_{i,j} - \bar{y}_i)^2 \quad \sigma_{PE}^2 = \frac{SS_{PE}}{(n-k)}$$

# Analyse de la validité de la régression

- Si  $\sigma^2_T \approx \sigma^2_R$  alors  $\sigma^2_{res}$  est faible
  - Plus  $F = \sigma^2_R / \sigma^2_{res}$  est grand et plus on peut penser que le modèle décrit correctement les données.
- Si les points sont répliqués, on peut accéder à  $\sigma^2_{pe}$  et calculer  $\sigma^2_{lof}$ 
  - Si  $\sigma^2_{lof} < \sigma^2_{pe}$  l'ajustement est valide.
- Mais, si on utilise que deux niveaux + et -, il n'est pas possible de juger de l'ajustement

# Test de courbure et point au centre.

- L'analyse d'effets suppose que la réponse est linéaire.
  - On peut le tester en ajoutant un point central
  - Ce point peut être répliqué pour estimer l'erreur expérimentale et la significativité des variables.



essai	A	B
1	-1	-1
2	1	-1
3	-1	1
4	1	1
5.1	0	0
5.2	0	0
5.3	0	0
5.4	0	0
5.5	0	0

# Randomisation

- Il est fortement déconseillé de réaliser le plan dans l'ordre des essais
- Randomisation pour éviter qu'un facteur externe ne se superpose à l'effet d'une variable.
- Exemple: tous les P3 (+) le matin et les P3 (-) l'après midi si les essais durent 1/2 h / 1 h.

N°	P1	P2	P3
1	+	+	+
2	-	+	+
3	+	-	+
4	-	-	+
5	+	+	-
6	-	+	-
7	+	-	-
8	-	-	-

# Retour sur Casals 1996

Exp No	Exp Name	Run Order	Incl/Excl	pH	Cholesterol content	Charge of lipid	Time of Sonication	Encapsulation
1	N1	1	Incl	4.7	0	-1	30	9.84
2	N2	10	Incl	7.4	0	-1	30	8.63
3	N3	12	Incl	4.7	50	-1	30	3.12
4	N4	8	Incl	7.4	50	-1	30	6.13
5	N5	9	Incl	4.7	0	1	30	7.03
6	N6	7	Incl	7.4	0	1	30	6.11
7	N7	15	Incl	4.7	50	1	30	3.95
8	N8	13	Incl	7.4	50	1	30	9.86
9	N9	4	Incl	4.7	0	-1	120	7.25
10	N10	19	Incl	7.4	0	-1	120	6.35
11	N11	18	Incl	4.7	50	-1	120	10.88
12	N12	17	Incl	7.4	50	-1	120	5.74
13	N13	6	Incl	4.7	0	1	120	12.85
14	N14	5	Incl	7.4	0	1	120	12.4
15	N15	14	Incl	4.7	50	1	120	8.1
16	N16	3	Incl	7.4	50	1	120	14.07
17	N17	2	Incl	6.1	33	0	60	7.01
18	N18	11	Incl	6.1	33	0	60	7.24
19	N19	16	Incl	6.1	33	0	60	6.92

La matrice d'expérience présentée dans l'article présente une estimation de l'erreur expérimentale au centre en plus d'une **randomisation**.

# Anova Casals 1996

Encapsulation	DF	SS	MS (variance)	F	p	SD
Total	19	1394.3	73.3841			
Constant	1	1239.8	1239.8			
Total Corrected	18	154.502	8.58346			2.92975
Regression	10	113.417	11.3417	2.20842	0.137	3.36774
Residual	8	41.0853	5.13566			2.2662
Lack of Fit (Model Error)	6	41.0308	6.83847	251.107	0.004	2.61505
Pure Error (Replicate Error)	2	0.0544665	0.0272332			0.165025
	N = 19	Q2 =	-1.539	Cond. no. =	1.109	
	DF = 8	R2 =	0.734	Y-miss =	0	
		R2 Adj. =	0.402	RSD =	2.266	

- Le modèle montre une faible différence entre variance de régression et résiduelle associée à un manque d'ajustement.



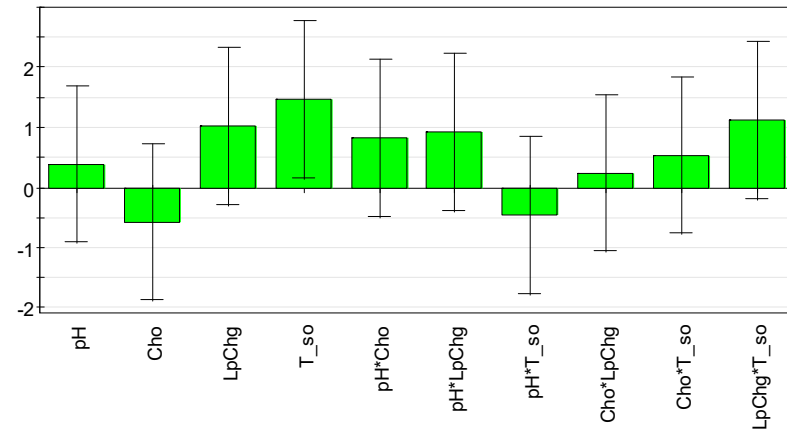
# Coefficient du modèle et effets

Seul le coefficient du temps de sonication est significatif ( $\neq 0$ )

Le résultat est le même pour les effets.

Investigation: Casals 1996 (MLR)

Scaled & Centered Coefficients for Encapsulation



N=19      R2=0.734      R2 Adj.=0.402  
 DF=8      Q2=-1.539      RSD=2.266      Conf. lev.=0.95

Encapsulation	Effect	Conf. int(±)		
T_so	2.93	2.59		
LpChg*T_so	2.25	2.61		
LpChg	2.05	2.61		
pH*LpChg	1.84	2.61		
pH*Cho	1.65	2.61		
Cho	-1.13	2.59		
Cho*T_so	1.08	2.61		
pH*T_so	-0.91	2.61		
pH	0.78	2.61		
Cho*LpChg	0.47	2.61		
N = 19	Q2 =	-1.539	Cond. no. =	1.109
DF = 8	R2 =	0.734	Y-miss =	0
	R2 Adj. =	0.402	RSD =	2.266
			Conf. lev. =	0.95

## Exemple 2

- E. Gonzales-Mira, Colloids & Surfaces B, 2010.

*Design and ocular tolerance of flurbiprofen loaded ultrasound-engineered nanostructured lipid carriers*

*Plan complet à 4 variables pour la fabrication des nanoparticules:*

*Flurbiprofen (FB)*

*Tween 80*

*%SA/L pourcentage d'acide stéarique p/r aux lipides totaux (huile de ricin)*

*Température de stockage des nanoparticules*

<b>FB</b>	FB	wt%	Quantitative	Controlled	0.05 to 0.15
<b>Tween 80</b>	T80	wt%	Quantitative	Controlled	1.6 to 2.6
<b>%SA/L</b>	%SA/L	%	Quantitative	Controlled	50 to 60
<b>storage temp</b>	sto_T	°C	Quantitative	Controlled	4 to 25

## Exemple 2

Plan complet randomisé à 2 niveaux par variable avec 3 mesures de la réponse (taille de nanoparticules) (3x16)

Exp No	Run Order	FB	Tween 80	%SA/L	storage temp	Mean Size
1	43	0.05	1.6	50	4	415.963
17	4	0.05	1.6	50	4	384.553
33	36	0.05	1.6	50	4	400.775
9	1	0.05	1.6	50	25	303.567
25	47	0.05	1.6	50	25	302.408
41	10	0.05	1.6	50	25	272.536
5	23	0.05	1.6	60	4	301.823
21	5	0.05	1.6	60	4	350.921
37	12	0.05	1.6	60	4	296.685
13	33	0.05	1.6	60	25	360.76
29	27	0.05	1.6	60	25	353.937
45	42	0.05	1.6	60	25	335.102
3	16	0.05	2.6	50	4	310.915
19	39	0.05	2.6	50	4	321.491
35	41	0.05	2.6	50	4	308.794
11	35	0.05	2.6	50	25	336.534
27	2	0.05	2.6	50	25	337.851
43	38	0.05	2.6	50	25	344.886
7	44	0.05	2.6	60	4	420.974
23	14	0.05	2.6	60	4	415.504
39	20	0.05	2.6	60	4	424.448
15	13	0.05	2.6	60	25	494.826
31	29	0.05	2.6	60	25	477.684
47	28	0.05	2.6	60	25	442.579
2	17	0.15	1.6	50	4	373.464
18	40	0.15	1.6	50	4	365.823
34	15	0.15	1.6	50	4	371.73
10	24	0.15	1.6	50	25	365.413
26	32	0.15	1.6	50	25	365.873
42	25	0.15	1.6	50	25	368.9
6	22	0.15	1.6	60	4	375.737
22	9	0.15	1.6	60	4	377.198
38	6	0.15	1.6	60	4	378.885
14	8	0.15	1.6	60	25	379.014
30	3	0.15	1.6	60	25	382.419
46	7	0.15	1.6	60	25	382.927
4	21	0.15	2.6	50	4	316.896
20	18	0.15	2.6	50	4	314.563
36	48	0.15	2.6	50	4	318.873
12	26	0.15	2.6	50	25	305.587
28	30	0.15	2.6	50	25	302.347
44	11	0.15	2.6	50	25	305.434
8	46	0.15	2.6	60	4	369.174
24	34	0.15	2.6	60	4	370.72
40	37	0.15	2.6	60	4	371.743
16	45	0.15	2.6	60	25	399.319
32	19	0.15	2.6	60	25	400.424
48	31	0.15	2.6	60	25	391.718

# ANOVA

Mean Size	DF	SS	MS (variance)	F	p	SD
Total	48	6.39E+06	133184			
Constant	1	6.29E+06	6.29E+06			
Total Corrected	47	107283	2283			47.7766
Regression	10	86979	8698	15.8506	<b>0.000</b>	93.2625
Residual	37	20303	549			23.4253
Lack of Fit	5	15335	3067	19.7552	<b>0.000</b>	55.3812
(Model Error)						
Pure Error (Replicate Error)	32	4968	155			12.4601
	N = 48	Q2 =	0.681	Cond. no. =	1	
	DF = 37	R2 =	0.811	Y-miss =	0	
		R2 Adj. =	0.76	RSD =	23.43	

Attention, quand ce test est significatif +++++

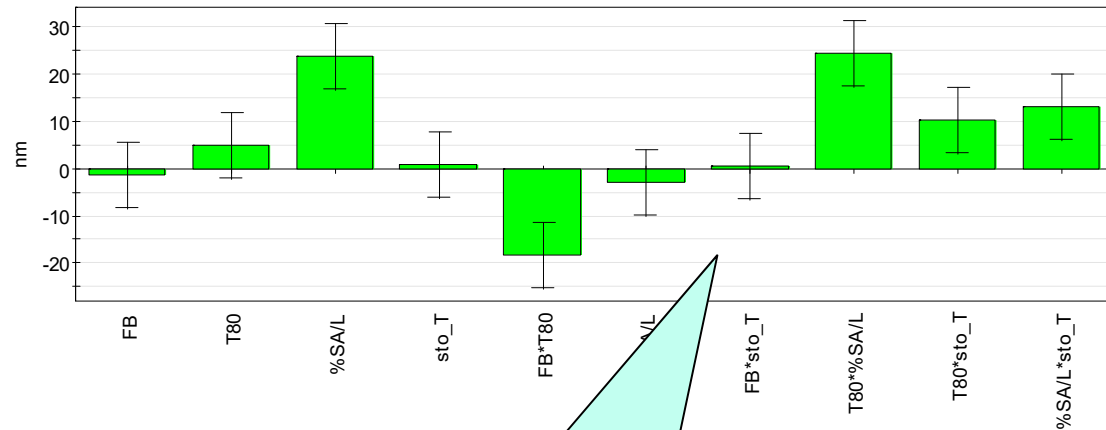
Celui-là n'a pas beaucoup de sens.

# Coefficients et effets

Certaines variables n'ont pas d'effet propre mais sont importantes à travers les interactions.

Investigation: Gonzalez-Mira 2010 (2) (MLR)

Scaled & Centered Coefficients for Mean Size



Mean Size	Effect	Conf. int(±)		
T80*%SAL/L	48.77	13.70		
%SAL/L	47.47	13.70		
FB*T80	-36.59	13.70		
%SAL/L*sto_T				
T	26.64	13.70		
T80*sto_T	20.66	13.70		
T80	9.87	13.70		
FB*%SAL/L	-5.44	13.70		
FB	-2.56	13.70		
sto_T	2.27	13.70		
FB*sto_T	1.45	13.70		
N = 48	Q2 =	0.681	Cond. no. =	1
DF = 37	R2 =	0.811	Y-miss =	0
	R2 Adj. =	0.76	RSD =	23.43
			Conf. lev. =	0.95

N=48  
DF=37

R2=0.811  
Q2=0.681

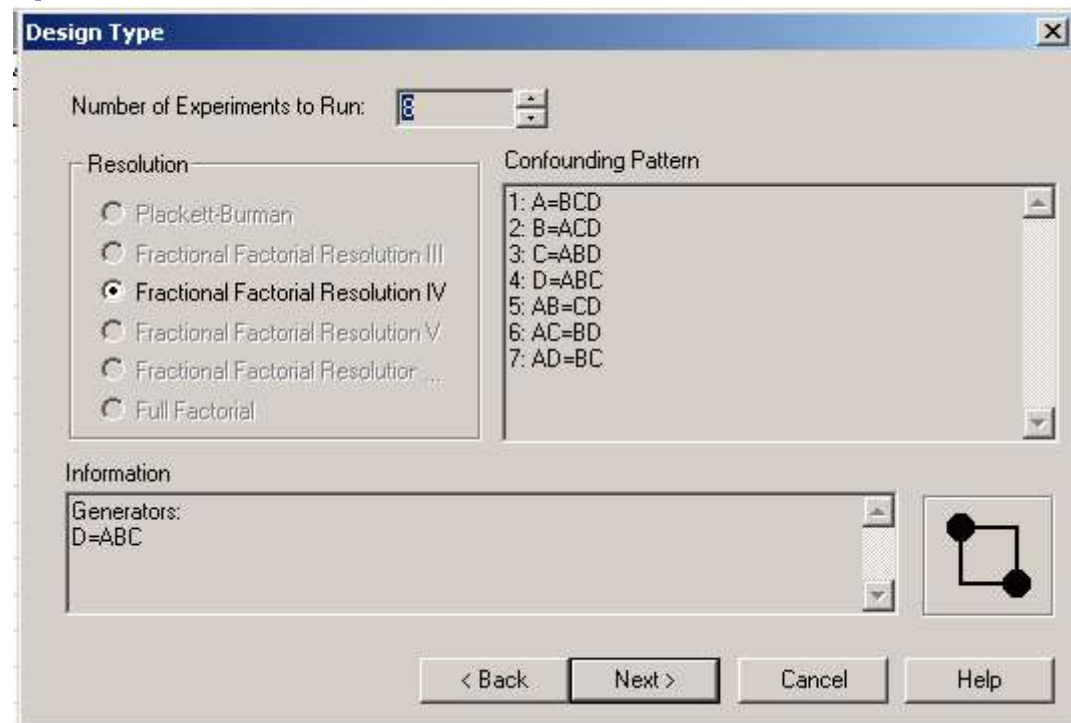
60  
Conf. lev.=0.95

MODDE 8 - 19/11/2010 19:39:52

On peut encore optimiser le modèle en supprimant les termes NS et en cherchant à transformer les Y (réponse) pour les linéariser

# Plans fractionnaires.

- Permettent de réduire le nombre d'essais
  - Mais les effets principaux sont confondus avec les interactions.
  - Il faut refaire un plan sur les variables significatives



# Exemple de travail, process de sphéronisation

	A	B	C	D	AB	AC	AD	BC	BD	CD	ABC	ABD	ACD	BCD	ABCD	y
	1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	1	1	1	1	1	1	-1	-1	4.2
	1	-1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	-1	1	1	4.8
	-1	-1	-1	-1	1	1	1	1	1	1	-1	-1	-1	-1	1	6.1
	1	-1	1	1	-1	1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	-1	-1	3.7
	-1	1	-1	-1	-1	1	1	-1	-1	1	1	1	-1	1	-1	6.4
	-1	-1	-1	1	1	1	-1	1	-1	-1	-1	1	1	1	-1	4.7
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3.7
	1	1	-1	-1	1	-1	-1	-1	-1	1	-1	-1	1	1	1	4.4
	-1	-1	1	-1	1	-1	1	-1	1	-1	1	-1	1	1	-1	6.5
	-1	1	1	1	-1	-1	-1	1	1	1	-1	-1	-1	1	-1	6.6
	1	1	-1	1	1	-1	1	-1	1	-1	-1	1	-1	-1	-1	3.4
	1	-1	-1	1	-1	-1	1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	1	3.9
	-1	-1	1	1	1	-1	-1	-1	-1	1	1	1	-1	-1	1	6.7
	1	1	1	-1	1	1	-1	1	-1	-1	1	-1	-1	-1	-1	5.4
	-1	1	1	-1	-1	-1	1	1	-1	-1	-1	1	1	-1	1	8.3
	-1	1	-1	1	-1	1	-1	-1	1	-1	1	-1	1	-1	1	6.3
Effets (E)	-2.26	0.49	0.79	-0.89	-0.41	-0.36	-0.14	0.09	-0.24	-0.19	0.14	-0.09	-0.19	-0.39	0.41	
	$\sigma_{effets} = \sqrt{\frac{\sum_{ABC}^{ABCD} E^2}{5}}$															
	0.28															

- Process: sphéronisation A= quantité d'eau (250 325 ml), B = extrusion (39-59 rpm), C=tamis (0,8-1,5 mm), D = sphéroniseur (700-1010 rpm)
- Réponse (y) dureté des comprimés.

# Relation plan fractionnaire / plan complet

Essai	A	B	C	D	AB	AC	AD	BC	BD	CD	ABC	ABD	ACD	BCD	ABCD	y
2	1	-1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	-1	1	1	4.8
3	-1	-1	-1	-1	1	1	1	1	1	1	-1	-1	-1	-1	1	6.1
7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3.7
8	1	1	-1	-1	1	-1	-1	-1	-1	1	-1	-1	1	1	1	4.4
12	1	-1	-1	1	-1	-1	1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	1	3.9
13	-1	-1	1	1	1	-1	-1	-1	-1	1	1	1	-1	-1	1	6.7
15	-1	1	1	-1	-1	-1	1	1	-1	-1	-1	1	1	-1	1	8.3
16	-1	1	-1	1	-1	1	-1	-1	1	-1	1	-1	1	-1	1	6.3
1	1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	1	1	1	1	1	1	-1	-1	4.2
4	1	-1	1	1	-1	1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	-1	-1	3.7
5	-1	1	-1	-1	-1	1	1	-1	-1	1	1	1	-1	1	-1	6.4
6	-1	-1	-1	1	1	1	-1	1	-1	-1	-1	1	1	1	-1	4.7
9	-1	-1	1	-1	1	-1	1	-1	1	-1	1	-1	1	1	-1	6.5
10	-1	1	1	1	-1	-1	-1	1	1	1	-1	-1	-1	1	-1	6.6
11	1	1	-1	1	1	-1	1	-1	1	-1	-1	1	-1	-1	-1	3.4
14	1	1	1	-1	1	1	-1	1	-1	-1	1	-1	-1	-1	-1	5.4

- Exemple « sphéronisation »
- Plan trié en fonction de la colonne ABCD
- Si on ne garde que la partie supérieure telle que  $ABCD=1$  on crée un plan demi - factoriel



# Fusion effets principaux et interactions.

	A	B	C	D	AB	AC	AD	BC	BD	CD	ABC	ABD	ACD	BCD	ABCD	y
2	1	-1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	-1	1	1	4.8
3	-1	-1	-1	-1	1	1	1	1	1	1	-1	-1	-1	-1	1	6.1
7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3.7
8	1	1	-1	-1	1	-1	-1	-1	-1	1	-1	-1	1	1	1	4.4
12	1	-1	-1	1	-1	-1	1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	1	3.9
13	-1	-1	1	1	1	-1	-1	-1	-1	1	1	1	-1	-1	1	6.7
15	-1	1	1	-1	-1	-1	1	1	-1	-1	-1	1	1	-1	1	8.3
16	-1	1	-1	1	-1	1	-1	-1	1	-1	1	-1	1	-1	1	6.3

- En fait  $A^2=B^2=C^2=D^2=ABCD=1$

- $A=BCD, B=ACD, C=ABD, D=ABC$
- $AB=CD, AC=BD, AD=BC$

$$E(j) = \frac{\sum_{i=1}^{i=n/2} y_i(+)-\sum_{i=1}^{i=n/2} y_i(-)}{n/2} \text{ avec } n=8$$

	A+ BCD	B+ ACD	C+ ABD	D+ ABC	AB+ CD	AC+ BD	AD+ BC	y
2	1	-1	1	-1	-1	1	-1	4.8
3	-1	-1	-1	-1	1	1	1	6.1
7	1	1	1	1	1	1	1	3.7
8	1	1	-1	-1	1	-1	-1	4.4
12	1	-1	-1	1	-1	-1	1	3.9
13	-1	-1	1	1	1	-1	-1	6.7
15	-1	1	1	-1	-1	-1	1	8.3
16	-1	1	-1	1	-1	1	-1	6.3
Effets (E)	-2.65	0.30	0.70	-0.75	-0.60	-0.60	-0.05	

## Comparaison $2^n$ et $2^{(n-1)}$

	A	B	C	D	AB	AC	AD	BC	BD	CD	ABC	ABD	ACD	BCD	ABCD
Effets (E)	-2.26	0.49	0.79	-0.89	-0.41	-0.36	-0.14	0.09	-0.24	-0.19	0.14	-0.09	-0.19	-0.39	0.41
	A+	B+	C+	D+	AB+	AC+	AD+								
	BCD	ACD	ABD	ABC	CD	BD	BC								
Effets (E)	-2.65	0.30	0.70	-0.75	-0.60	-0.60	-0.05								

- On perd nécessairement de l'information

# Création à partir du plan n-1

- Choisir le générateur et étendre le plan
- Ex  $D=ABC$  donc  $D^2=ABCD=1$ ...calculer les effets confondus (alias).

A	B	C	AB	AC	BC	ABC
-1	-1	-1	1	1	1	-1
-1	-1	1	1	-1	-1	1
-1	1	-1	-1	1	-1	1
-1	1	1	-1	-1	1	-1
1	-1	-1	-1	-1	1	1
1	-1	1	-1	1	-1	-1
1	1	-1	1	-1	-1	-1
1	1	1	1	1	1	1

A	B	C	D
-1	-1	-1	-1
-1	-1	1	1
-1	1	-1	1
-1	1	1	-1
1	-1	-1	1
1	-1	1	-1
1	1	-1	-1
1	1	1	1

# Création d'un plan quart –factoriel ( $2^{n-2}$ )

- Partir du plan complet n-2
  - Choisir un premier générateur  $D=ABC$ 
    - $A=BCD, B=ACD, C=ABD, D=ABC$
    - $AB=CD, BD=AC$
  - Choisir un second générateur  $E=BC$ 
    - $A=BCD=ED=ABCE$
    - $B=ACD=CE=ABDE$
    - $C=ABD=BE=ACDE$
    - $D=ABC=BCDE=AE$
    - $E=ABCDE=BC=AD$
    - ...

A	B	C	D	E
-1	-1	-1	-1	1
-1	-1	1	1	-1
-1	1	-1	1	-1
-1	1	1	-1	1
1	-1	-1	1	1
1	-1	1	-1	-1
1	1	-1	-1	-1
1	1	1	1	1

---

## Plackett-Burman

- Plans de screening basés sur les matrices d'Hadamard (matrice carrée dont les coefficients sont tous 1 ou -1 et dont les lignes sont toutes orthogonales entre elles).
- Permettent d'évaluer les effets principaux de  $N$  variables en  $N+1$  essais.
- Mêmes modalités de calcul que les plans précédents

# Établissement d'un plan de P. B.

- N=8      + + + - + - -
  - N=12     + + - + + + - - - + -
  - N=16     + + + + - + - + + - - + - - -
  - N=20     + + - - + + + + - + - + - - - - + + -
  - N=24     + + + + + - + - + + - - + + - - + - + -
- La première ligne est décalée pour former les lignes suivantes
  - La dernière ligne ne contient que des –
  - Calcul des interactions signe inversé.
  - On peut laisser des variables « vides » pour apprécier la significativité des effets

# Exemple Plackett-Burman

*Fabrication of starch-based microparticles by an emulsification-crosslinking method Bing-Zheng Li, Journal of Food Engineering, 2009*

Experimental field definition for the Plackett-Burman design

Symbol code	Factors	Experimental values	
		Low level (-1)	High level (+1)
X <sub>1</sub>	OSA starch concentration (g/g)	0.22	0.25
X <sub>2</sub>	TSTP concentration (g/g)	0.015	0.020
X <sub>3</sub>	PEG molecular weight (g/mol)	10,000	20,000
X <sub>4</sub>	PEG concentrations (g/g)	0.25	0.30
X <sub>5</sub>	Volume ratio of w <sub>1</sub> /w <sub>2</sub> (mL/mL)	10:100	15:95
X <sub>6</sub>	Agitation rate (rpm)	250	400
X <sub>7</sub>	Crosslinking time (h)	8	12
X <sub>8</sub> , X <sub>9</sub> , X <sub>10</sub> , X <sub>11</sub>	Dummy factors	-	-

**Table 2**  
Plackett-Burman design matrix with response value

Run	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	X <sub>8</sub>	X <sub>9</sub>	X <sub>10</sub>	X <sub>11</sub>	Y(D[4.3] <sup>a</sup> ) (μm)
1	1	1	1	-1	-1	-1	1	-1	1	1	-1	39.1
2	-1	-1	1	-1	1	1	-1	1	1	1	-1	39.7
3	1	1	-1	-1	-1	1	-1	1	1	-1	1	51.3
4	1	1	-1	1	1	1	-1	-1	-1	1	-1	49.1
5	1	-1	1	1	-1	1	1	1	-1	-1	-1	19.7
6	1	-1	1	1	1	-1	-1	-1	1	-1	1	55.8
7	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	48.8
8	-1	1	1	-1	1	1	1	-1	-1	-1	1	31.8
9	-1	1	1	1	-1	-1	-1	1	-1	1	1	19.7
10	1	-1	-1	-1	1	-1	1	1	-1	1	1	66.8
11	-1	1	-1	1	1	-1	1	1	1	-1	-1	35.6
12	-1	-1	-1	1	-1	1	1	-1	1	1	1	30.9

<sup>a</sup> D[4.3], the volume weighted mean diameter of OSA-MPs.

# Exemple Plackett-Burman (2)

**Table 3**

Analysis of variance for Plackett-Burman factorial model

Source	Sum of squares	Degrees of freedom	Mean square	F-value	p-value Prof > F
Model	2129.29	7	304.18	10.55	0.0190
X <sub>1</sub>	472.51	1	472.51	16.40	0.0155
X <sub>2</sub>	102.67	1	102.67	3.56	0.1321
X <sub>3</sub>	490.24	1	490.24	17.01	0.0146
X <sub>4</sub>	370.74	1	370.74	12.86	0.0230
X <sub>5</sub>	400.21	1	400.21	13.89	0.0204
X <sub>6</sub>	156.24	1	156.24	5.42	0.0804
X <sub>7</sub>	136.69	1	136.69	4.74	0.0950
Residual	115.28	4	28.82		
Corrected total	2244.57	11			



# Plans pour l'optimisation

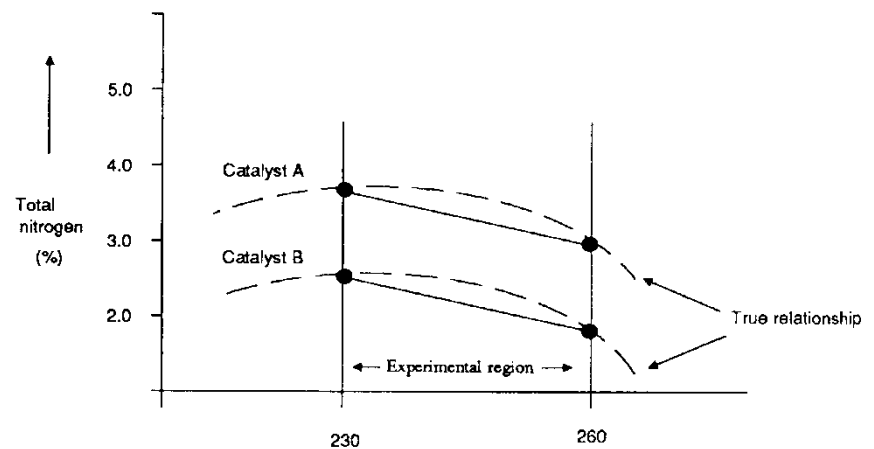
Surfaces de réponse.

# Plans d'expériences pour l'optimisation.

- Modèle mathématique capable de décrire un optimum
  - Modèle de degré 2 avec interactions

$$y = a_0 + a_{11} x_1^2 + a_1 x_1 + a_{22} x_2^2 + a_2 x_2 + a_{12} x_1 x_2 + e$$

<b>variables</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>...</b>	<b>8</b>
<b>Coefficients</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>21</b>	<b>...</b>	<b>45</b>



# Calcul par régression

$$y = X \cdot b$$

$$b = (X^T X)^{-1} X^T y$$

$$V(b) = \sigma_{pe}^2 (X^T X)^{-1}$$

- Ne pas oublier que le plan suivi ( $X$ ) influence l'incertitude sur les coefficients du modèle  $V(b)$ .

---

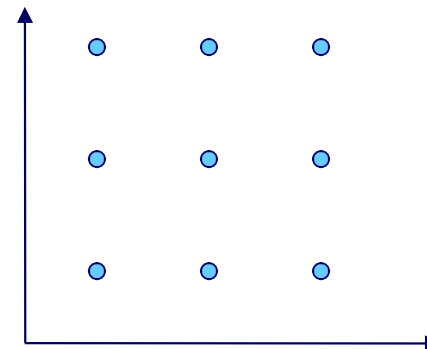
## Plans classiques

- Plan factoriel à trois niveaux
- Plan central composite
- Plan de Box-Behnken
- Plan de Doehlert

## Plan factoriel à 3 niveaux.

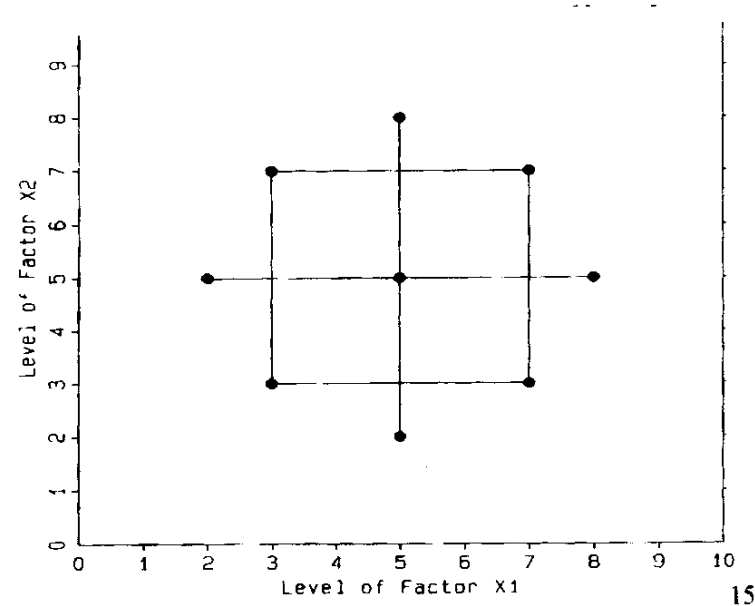
- Plan en  $3^k$
- Progression rapide du nombre d'essais en fonction du nombre de variables
- Couverture assez médiocre de l'espace paramétrique

	A	B
1	-1	-1
2	-1	0
3	-1	1
4	0	-1
5	0	0
6	0	1
7	1	-1
8	1	0
9	1	1



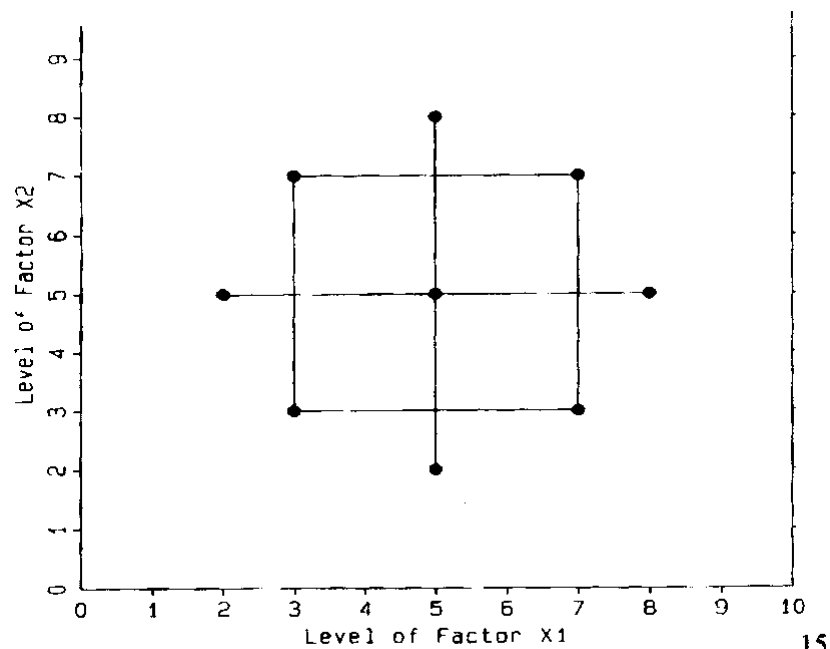
# Central composite

- Permet de couvrir l'espace paramétrique avec 5 niveaux pour chaque paramètre.



- Composé d'un plan factoriel à 2 niveaux (+1 et -1)
- auquel on ajoute
  - Un point central (répliqué) au niveau 0
  - Une « étoile » à  $+\alpha$  et  $-\alpha$

# Plan central composite

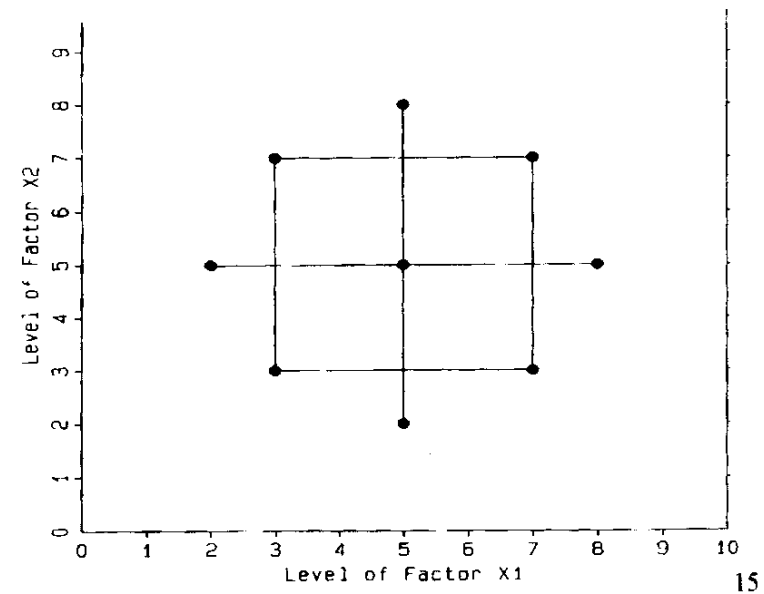


	A	B
1	-1	-1
2	1	-1
3	-1	1
4	1	1
5	-1.4	0
6	1.4	0
7	0	-1.4
8	0	1.4
9	0	0

variables	$\alpha$
2	1.40
3	1.68
4	2.00
5	2.38
6	2.83

# Central composite

- Son efficacité est bonne jusqu'à 4 variables.

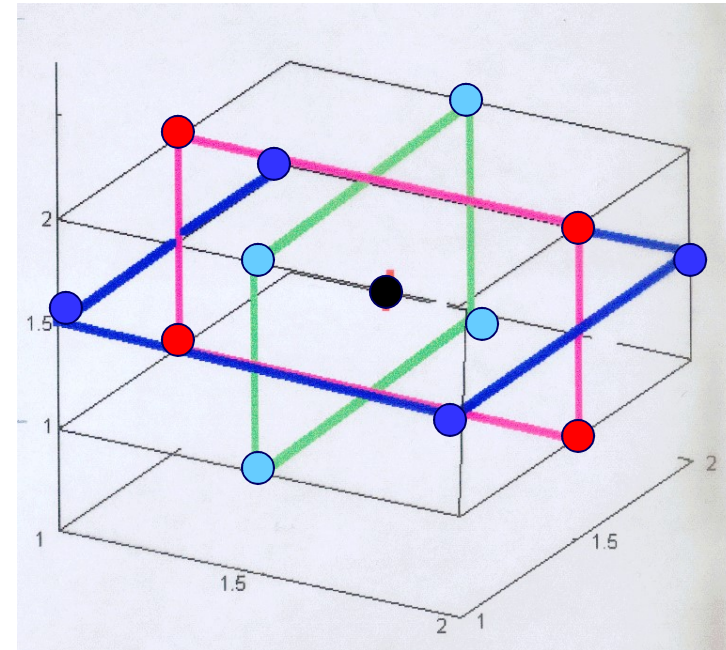


Facteurs	Paramètres	Essais	Efficacité p/e
1	3	5	0.60
2	6	9	0.67
3	10	15	0.67
4	15	25	0.60
5	21	43	0.49
6	28	77	0.36
7	36	143	0.25
8	45	273	0.16
9	55	531	0.10
10	66	1045	0.06



# Box Behnken

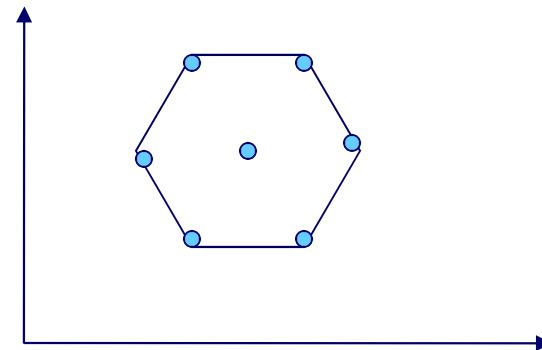
- Moins bonne couverture de l'espace paramétrique que le plan central composite.
- Intéressant pour 5 ou 6 variables.



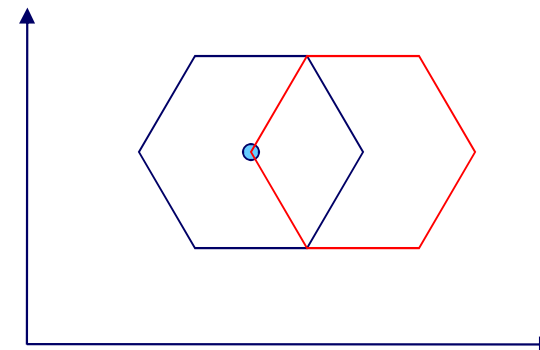
Facteurs	Paramètres	Essais	
		Central Composite	Box-Behnken
1	3	5	
2	6	9	
3	10	15	13
4	15	25	25
5	21	43	41
6	28	77	49
7	36	143	
8	45	273	
9	55	531	
10	66	1045	

# Plans de Doehlert

variables	coefficients	central composite		Doehlert	
		exp	efficacité	exp	efficacité
2	6	9	0.67	7	0.86
3	10	15	0.67	13	0.77
4	15	25	0.6	21	0.71
5	21	43	0.49	31	0.68
8	45	273	0.16	73	0.62



Possède une meilleure efficacité que le central composite.  
Permet de déplacer le plan quand les bornes apparaissent mal choisies



# Exemple optimisation

«Reversible protein precipitation to ensure stability during encapsulation within PLGA microspheres » de A. Giteau et al. parue dans European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics (2008).

- L'objectif: trouver les conditions de précipitation de protéines pour assurer leur stabilité et permettre leur encapsulation dans des microsphères de PLGA (poly(D,L-lactide-co-glycolide)).
- Des particules de protéines sont formées par addition de chlorure de sodium et d'un solvant miscible à l'eau (glycofurol ou Tetrahydrofurfuryl-polyéthylenglycol) à des solutions de protéines.
- La stabilité des protéines ainsi précipitées est vérifiée par mesure de leur activité enzymatique ceci après réhydratation des particules de protéines précédemment formées.
-

# Exemple optimisation

- Trois facteurs influençant la précipitation des protéines sont évalués :
  - – La force ionique exprimée par la concentration en chlorure de sodium (en mole/l)
  - – Le rapport entre le volume de phase aqueuse et le glycofurol exprimé en volume de phase aqueuse (en  $\mu\text{l}$ )
  - – La quantité de protéines en mg

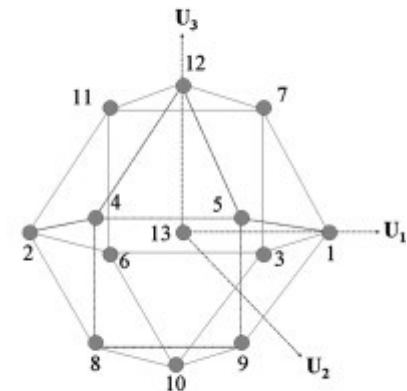
Plan à 5 niveaux pour le premier facteur, 7 pour le second et 3 pour le troisième.

Le plan comprend 13 essais dont le N° 13, situé au centre du plan est répété 3 fois.

**a**

N°Exp	Ionic strength $U_1$ (M)	Aqueous phase volume $U_2$ ( $\mu\text{l}$ )	Protein quantity $U_3$ (mg)
1	0.59	90.0	0.50
2	0.01	90.0	0.50
3	0.44	155.0	0.50
4	0.16	25.0	0.50
5	0.44	25.0	0.50
6	0.16	155.0	0.50
7	0.44	111.7	0.90
8	0.16	68.3	0.10
9	0.44	68.3	0.10
10	0.30	133.4	0.10
11	0.16	111.7	0.90
12	0.30	46.6	0.90
13	0.30	90.0	0.50
14	0.30	90.0	0.50
15	0.30	90.0	0.50

**b**

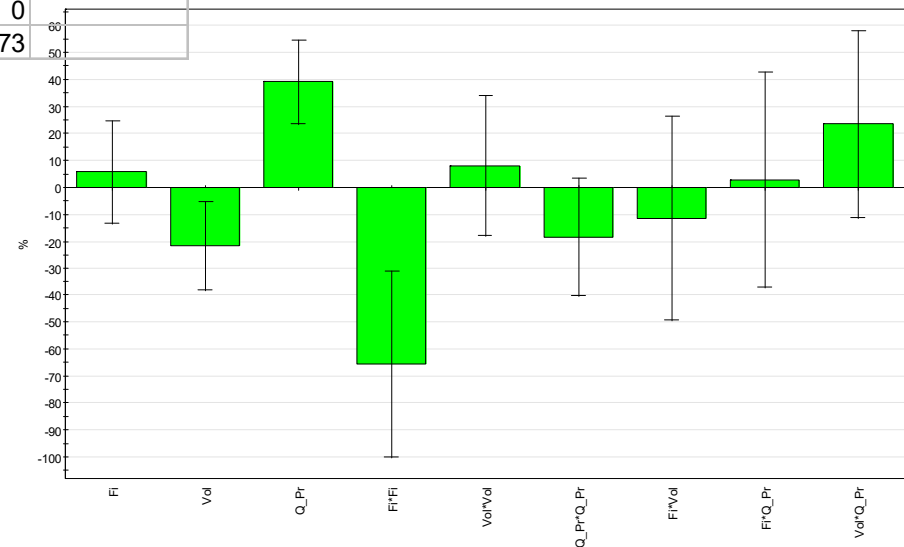


# Exemple optimisation: lysozyme

Lysozyme	DF	SS	MS (variance)	F	p	SD
Total	15	78930	5262			
Constant	1	59661.1	59661.1			
Total Corrected	14	19268.9	1376.35			37.0992
Regression	9	18184.4	2020.49	9.31471	<b>0.012</b>	44.9498
Residual	5	1084.57	216.913			14.728
Lack of Fit (Model Error)	3	1046.57	348.856	18.3608	<b>0.052</b>	18.6777
Pure Error (Replicate Error)	2	38	19			4.3589
N = 15		Q2 =	0.127	Cond. no. =	5.39	
DF = 5		R2 =	0.944	Y-miss =	0	
		R2 Adj. =	0.842	RSD =	14.73	

Investigation: Exemple Geteau JPB 2008 (MLR)

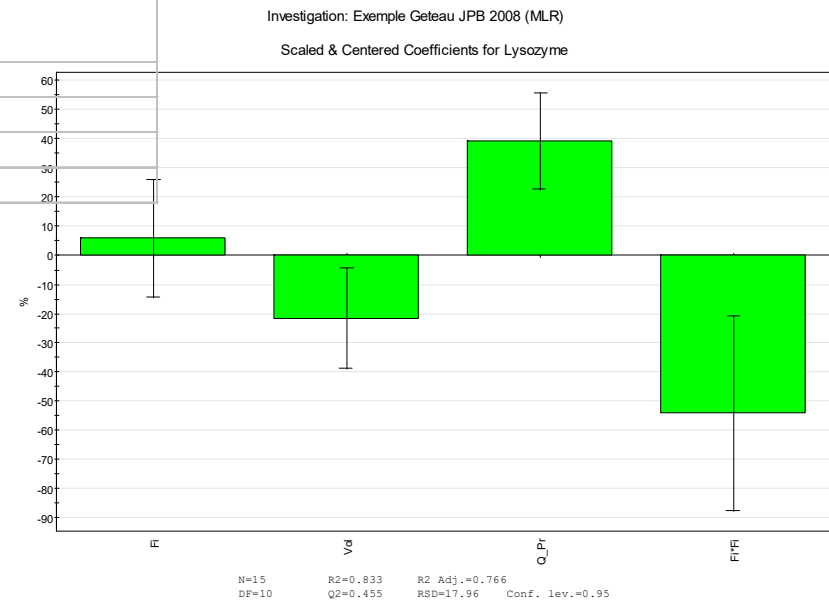
Scaled & Centered Coefficients for Lysozyme



N=15 R2=0.944 R2 Adj.=0.842  
DF=5 Q2=0.127 RSD=14.73 Conf. lev.=0.95

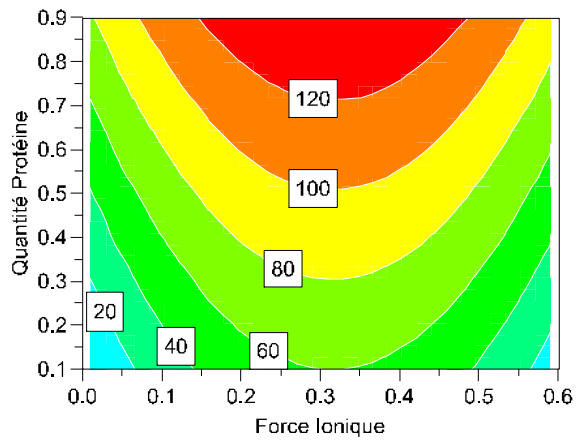
# Amélioration de l'ANOVA par élimination des termes ns du modèle

Lysozyme	DF	SS	MS (variance)	F	p	SD															
Total	15	78930	5262																		
Constant	1	59661.1	59661.1																		
Total Corrected	14	19268.9	1376.35			37.0992															
Regression	4	16042.1	4010.54	12.4289	<b>0.001</b>	63.3288															
Residual	10	3226.79	322.679			17.9633															
Lack of Fit (Model Error)	8	3188.79	398.599	20.9789	<b>0.046</b>	19.9649															
Pure Error (Replicate Error)	2	38	19			4.3589															
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td>N = 15</td> <td>Q2 =</td> <td>0.455</td> <td>Cond. no. =</td> <td>3.487</td> </tr> <tr> <td>DF = 10</td> <td>R2 =</td> <td>0.833</td> <td>Y-miss =</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>R2 Adj. =</td> <td>0.766</td> <td>RSD =</td> <td>17.96</td> </tr> </table>							N = 15	Q2 =	0.455	Cond. no. =	3.487	DF = 10	R2 =	0.833	Y-miss =	0		R2 Adj. =	0.766	RSD =	17.96
N = 15	Q2 =	0.455	Cond. no. =	3.487																	
DF = 10	R2 =	0.833	Y-miss =	0																	
	R2 Adj. =	0.766	RSD =	17.96																	

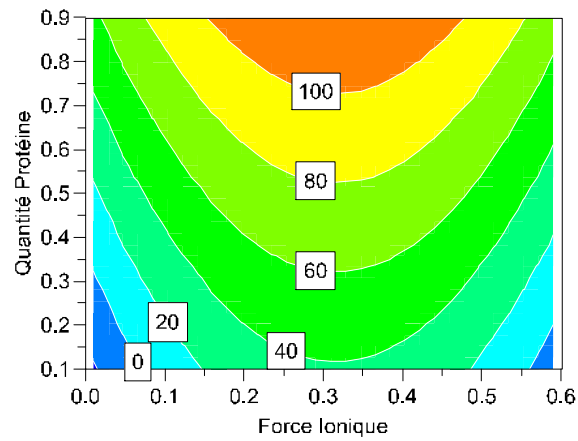


# Surface de réponse

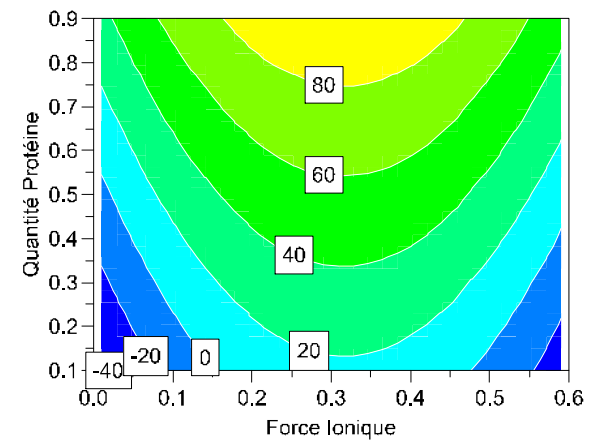
Investigation: Exemple Geteau JPB 2008 (MLR)  
4D Contour of Lysozyme



Vol. Phase Aqueuse = 25



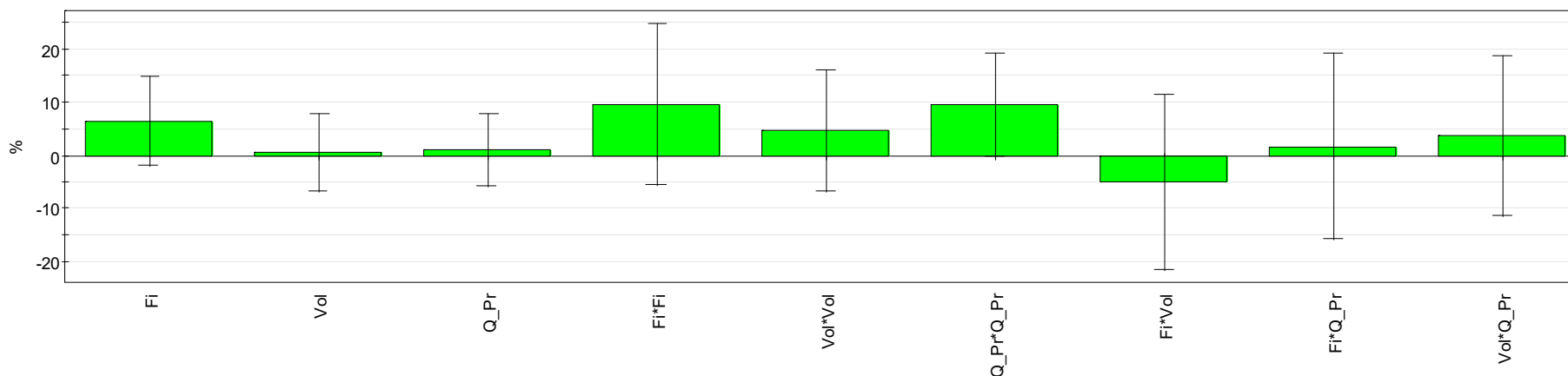
Vol. Phase Aqueuse = 90



Vol. Phase Aqueuse = 155

# Exemple optimisation: $\beta$ galactosidase

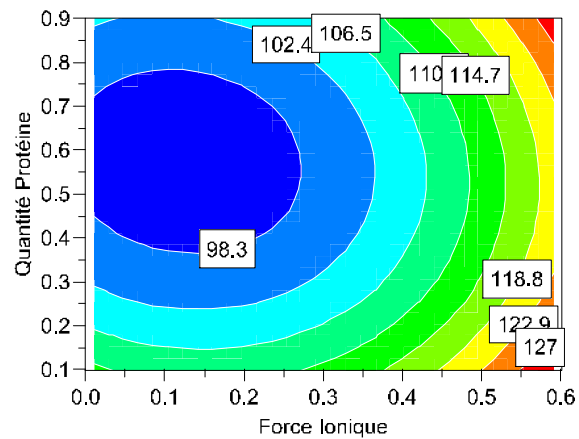
B-Galactosidase	DF	SS	MS (variance)	F	p	SD
Total	15	161117	10741.1			
Constant	1	160373	160373			
Total Corrected	14	743.594	53.1138			7.28792
Regression	4	222.775	55.6937	1.06935	<b>0.421</b>	7.46282
Residual	10	520.819	52.0819			7.21678
Lack of Fit (Model Error)	8	480.152	60.019	2.95176	<b>0.278</b>	7.7472
Pure Error (Replicate Error)	2	40.6667	20.3333			4.50925
	N = 15	Q2 =	-0.501	Cond. no. =	3.487	
	DF = 10	R2 =	0.3	Y-miss =	0	
		R2 Adj. =	0.019	RSD =	7.217	



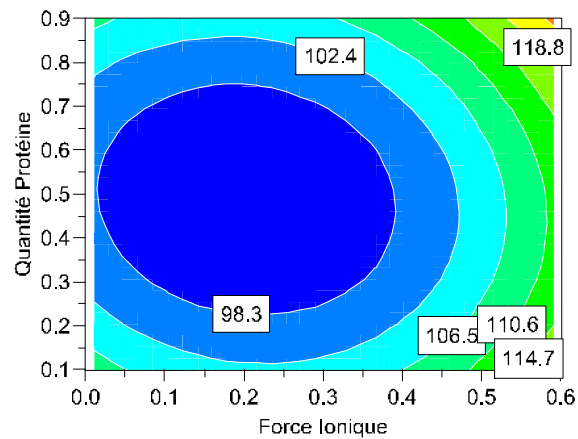


# Exemple optimisation: $\beta$ galactosidase

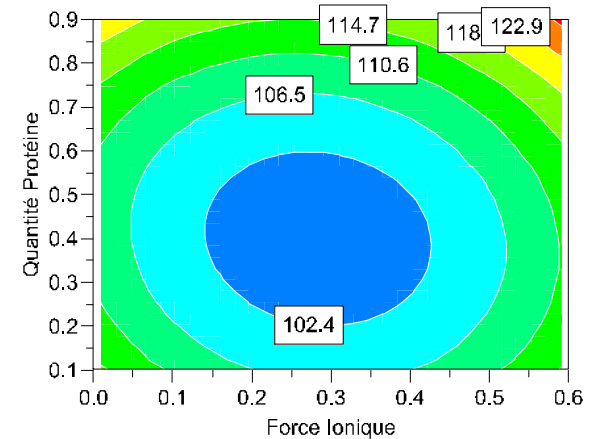
Investigation: Exemple Geteau JPB 2008 (MLR)  
4D Contour of B-Galactosidase



Vol. Phase Aqueuse = 25



Vol. Phase Aqueuse = 90



Vol. Phase Aqueuse = 155

# Plans de mélanges

Plans de mélanges.

$$\sum_{i=1}^n \% x_i = \% x_1 + \% x_2 + \dots + \% x_n = 100$$

$$\sum_{i=1}^3 \% x_i = \% x_1 + \% x_2 + \% x_3 = 100 \Rightarrow \% x_3 = 1 - (\% x_1 + \% x_2)$$

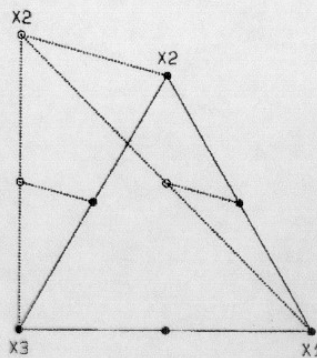
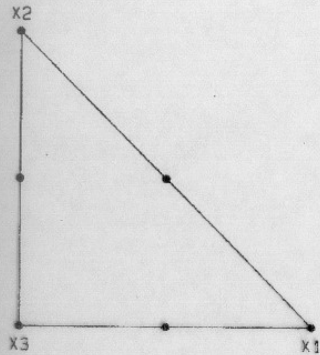
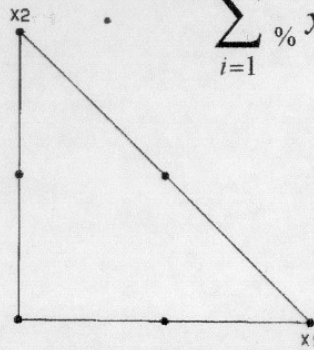
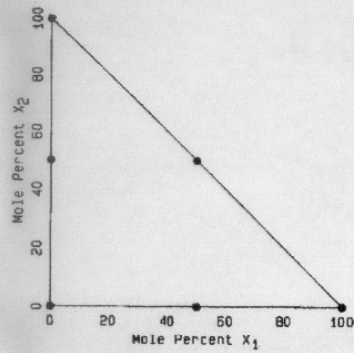


Figure 12.29 Conversion of an orthogonal mixture space to an equilateral triangular mixture space. See text for details.

# Plan de mélange

- Limonene encapsulation in freeze-drying of gum Arabic–sucrose–gelatin systems Vikas Kaushika and Yrjö H. Roos , Food Science and Technology, 2006

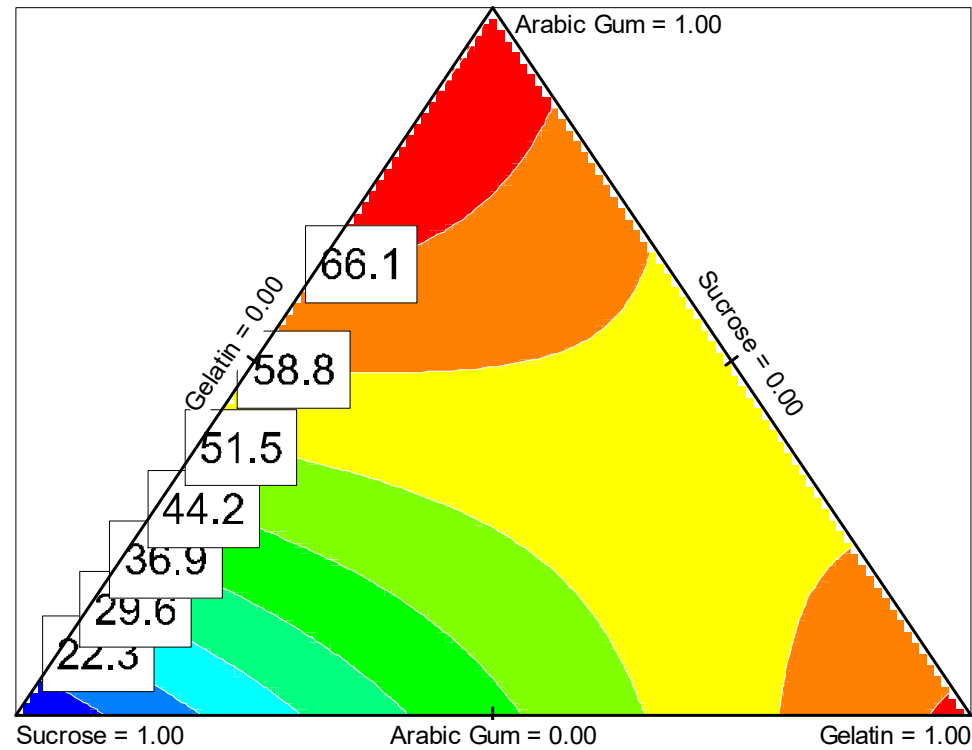
Exp No	Arabic Gum	Sucrose	Gelatin	ENCAPS
1	1	0	0	75
2	0	1	0	4.2
3	0	0	1	66
4	0.5	0.5	0	57
5	0.5	0	0.5	54
6	0	0.5	0.5	36
7	0.666667	0.166667	0.166667	64.2
8	0.166667	0.666667	0.166667	47.4
9	0.166667	0.166667	0.666667	67.7
10	0.333333	0.333333	0.333333	50.9
11	0.333333	0.333333	0.333333	51.3
12	0.333333	0.333333	0.333333	49.8

ENCAPS	DF	SS	MS (variance)	F	p	SD
Total	12	36113.9	3009.49			
Constant	1	32396	32396			
Total						
Corrected	11	3717.85	337.986			18.3844
Regression	5	3399.31	679.862	12.806	<b>0.004</b>	26.0742
Residual	6	318.536	53.0893			7.28624
Lack of Fit (Model Error)	4	317.329	79.3322	131.489	<b>0.008</b>	8.90686
Pure Error (Replicate Error)	2	1.20667	0.603335			0.776747
N = 12	Q2 =	0.268	Cond. no. =	14.54		
DF = 6	R2 =	0.914	Y-miss =	0		
	R2 Adj. =	0.843	RSD =	7.286		

# Plan de mélange

Investigation: Untitled (MLR)  
Mixture Contour Plot

ENCAPS



MODDE 8 - 22/11/2010 20:11:02