



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Diseños Óptimos para Discriminación en Modelos Farmacocinéticos

Diogenes de Jesús Ramírez Ramírez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de ciencias, Escuela de Estadística
Medellín, Colombia
2012

Diseños Óptimos para Discriminación en Modelos Farmacocinéticos

Diogenes de Jesús Ramírez Ramírez

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de: Magíster en
Ciencias-Estadística

Director: Víctor Ignacio López Ríos

Ph.D. en Estadística. Cimat, México

Profesor Asociado, Escuela de Estadística

Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín

Línea de Investigación:

Diseño de experimentos

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Escuela de Estadística

Medellín, Colombia

2012

Dedicatoria.

A todos aquellos, quienes en un momento dado preguntaron por los avances de esta tesis.

Agradecimientos

Agradezco enormemente al profesor Víctor Ignacio López por la paciencia que ha tenido en la elaboración de este trabajo, siempre me ha colaborado cuando he necesitado su ayuda.

También a la Facultad de Ciencias, de la Universidad Nacional de Colombia sede Medellín por acogerme como un estudiante en sus aulas.

A Luis Gerónimo por sus explicaciones y colaboración sobre temas de optimización.

A Ángela María por su apoyo incondicional.

Resumen

El desarrollo de nuevos medicamentos está relacionado con la toma de datos de concentración tiempo en individuos aptos para este propósito. Al analizar estos datos se observa que la concentración disminuye rápidamente al principio para luego hacerlo más lentamente. Así, es de interés modelar el mecanismo de eliminación del medicamento y la estimación de parámetros farmacocinéticos en el individuo. En la obtención de información acerca de las concentraciones plasmáticas de un medicamento se debe seleccionar apropiadamente los tiempos de muestreo reduciendo costos innecesarios ya que en farmacocinética dichos tiempos no tienen justificación alguna cuando se realiza la experimentación. Las técnicas de optimización de los tiempos de muestreo hacen uso de una estrategia válida basada en la teoría de los diseños óptimos, que consiste en maximizar un funcional de la matriz de información de Fisher en un diseño experimental. En situaciones prácticas el conocimiento de un modelo que describa los datos de concentración de un fármaco vs. tiempo no es preciso. En lugar de esto se puede confiar en que uno de varios modelos será el adecuado pero no se sabe cuál de ellos lo es. Por lo anterior se necesita construir diseños óptimos que presenten alta potencia para discriminar entre ellos. En este trabajo se construirán y compararán diseños óptimos obtenidos bajo diferentes criterios de optimalidad para realizar discriminación entre dos posibles modelos farmacocinéticos.

Palabras clave: Farmacocinética, modelos compartimentales, diseños óptimos, discriminación entre dos modelos, eficiencia.

Abstract

The development of new medicines is devotedly related to the collecting of data of concentration time in suitable people for this aim. When analyzing these facts, we are able to observe that the concentration diminishes quickly when the dose is administered to later slow down. Thus, it is of interest to adjust the mechanism of drug elimination and the approximation of pharmacokinetics parameters in the person. It must be considered to appropriately select the sample times to reduce unnecessary costs while collecting the information about the plasmatic concentrations of a drug, due to the lack of a recognized methodology to designate those times. The optimization techniques of sample times in optimal designs theory consist of maximizing a functional from Fisher's information matrix associated with the experimental design. It is uncertain in realistic situations the acknowledgement of a model that describes the concentration data of a drug vs. time. As an alternative it can be assured that one of several models is the most suitable but it will be difficult to tell which of them is. In this proposal it is intended to construct and compare optimal designs under different

optimality criteria to be able to discriminate between two possible pharmacokinetic models.

Keywords: Pharmacokinetics, compartmental models, optimal designs, discrimination between models, efficiency.

Contenido

Agradecimientos	vii
Resumen	ix
1. Introducción	2
2. Conceptos de Farmacocinética	4
2.1. Parámetros Farmacocinéticos de interés.	5
2.2. Modelos Farmacocinéticos	6
2.3. Modelos de Compartimientos	7
3. Teoría de Diseños Óptimos.	9
3.1. Introducción	9
3.2. Teoría de Optimalidad.	9
3.3. El Teorema General de Equivalencia.	11
3.4. Eficiencia de un diseño	14
4. Diseños Óptimos para Modelos no Lineales.	16
5. Criterio para Discriminación entre dos Modelos.	19
5.1. Criterio de T-optimalidad.	20
5.2. Diseños D_s -Óptimos.	22
5.3. Diseños DT-óptimos	26
6. Resultados, Análisis y Discusión.	28
6.1. Planteamiento de los modelos.	28
6.2. Diseños D-óptimos.	29
6.2.1. Caracterización del diseño D-óptimo.	32
6.3. Diseños L-óptimos.	32
6.4. Diseños T-óptimos.	36
6.4.1. Caracterización del diseño T-óptimo	38
6.5. Diseños D_s -óptimos.	38
6.5.1. Caracterización del diseño D_s -óptimo.	39
6.5.2. Comparación con el diseño T-óptimo.	41
6.5.3. Diseños T-óptimos, con errores correlacionados.	41

6.6. Diseños promediados por una distribución a priori.	42
6.7. Diseño DT-óptimo compuesto.	44
7. Conclusiones	47
A. Estrategia de solución para el criterio T-optimalidad.	48
B. Rutinas en GAMS	53
C. Rutinas en R	64
D. Obtención de la función de sensibilidad para el criterio D-optimalidad	75
Bibliografía	75

1. Introducción

En farmacocinética la determinación de las concentraciones plasmáticas de un medicamento es una actividad importante en la obtención de parámetros utilizados para probar la bioequivalencia y la biodisponibilidad de dicho medicamento en relación con el valor máximo de la concentración y la velocidad de reacción. El monitoreo de concentraciones plasmáticas de fármacos consta de dos etapas: determinación de las concentraciones plasmáticas e interpretación de las mismas, (Calvo et al., 2006, pag. 637).

La selección apropiada de los tiempos de muestreo es muy importante, ya que tiempos inapropiados no sólo constituyen un inconveniente para el paciente y ocasionan un gasto innecesario, sino que pueden condicionar las pautas de dosificación dando lugar a resultados de tratamiento indeseables, como la ausencia de eficacia o la presencia de toxicidad. El limitado número de muestras que pueden obtenerse en la práctica, supone la necesidad de seleccionar previamente aquellos tiempos de muestreo que permitan obtener la máxima información farmacocinética y clínica, (Calvo et al., 2006, pag. 637) .

En el área de farmacocinética existen diversos medicamentos, para cada uno de los cuales se conoce su modelo compartimental apropiado, ya sea de uno, dos o tres compartimientos. Esta selección en el número de compartimientos es realizada en forma a posteriori, a partir del ajuste del conjunto de puntos de concentración del medicamento en la sangre en un determinado tiempo, debido a que el ajuste del conjunto de puntos dependerá de los tiempos en los cuales se realizó la medición, además de las réplicas, variabilidad de las observaciones tomadas, y del tipo de medicamento que se desea estudiar.

Lo anterior justifica lo importante que es para el farmacólogo tener tiempos de muestreo apropiados que permiten identificar claramente cuál modelo es el que mejor se ajusta a los datos de concentración-tiempo, y así realizar una estimación eficiente de los parámetros farmacocinéticos de interés.

Para propósitos de esta investigación se consideran dos modelos resultado de un análisis monocompartimental y bicompartimental respectivamente, donde se encuentran y analizan los diseños óptimos que permitan discriminar entre estos dos modelos considerando dos posibles escenarios: observaciones independientes-normales y observaciones correlacionadas-normales.

Se encontraron y caracterizaron los diseños D y L-óptimos locales para estimar los parámetros de cada uno de los modelos y la estimación de funciones no lineales como área bajo la curva concentración-tiempo y el tiempo de vida media. También fueron hallados diseños T-óptimos locales y promediados por una distribución a priori para discriminar entre el modelo bicompartimental y el monocompartimental, además, como alternativa a los diseño T-óptimos se construyeron diseños D_s óptimos.

El diseño T-óptimo encontrado presentó tres puntos de soporte, por lo que con este diseño no se pueden estimar los parámetros del modelo bicompartimental con cuatro parámetros. El diseño D_s -óptimo presentó cuatro puntos de soporte, la eficiencia relativa entre estos diseños es de 0.54, lo que representa un mayor esfuerzo experimental con el diseño D_s -óptimo.

Los diseños encontrados, son denominados diseños locales, puesto que dependen del conocimiento de un valor para los parámetros de los modelos, estos pueden ser obtenidos mediante experimentación, es así que los diseños D-óptimo y D_s -óptimo encontrados para el modelo bicompartimental son robustos ante suposiciones erróneas del valor local de hasta un 10 % de su valor nominal, la situación es un poco diferente para el diseño T-óptimo en el cual las eficiencias bajan hasta un valor de 0.83. Los diseños encontrados presentan sus soportes en tiempos no mayores de una hora para los criterios analizados, esto es deseable en estudios farmacocinéticos en donde se experimenta con humanos y animales, minimizando incomodidades relacionadas con la toma de muestras.

En el capítulo 1 se presentan los conceptos básicos de farmacocinética, modelos farmacocinéticos y modelos de compartimientos. En el capítulo 2 se presenta la teoría de diseños óptimos y los criterios de optimalidad. En el capítulo 3 los diseños óptimos para modelos no lineales. En el capítulo 4 se presentan criterios para discriminar entre dos modelos y teoría sobre diseños promediados por una distribución a priori o Bayesianos. En el capítulo 6 se presentan los resultados obtenidos.

2. Conceptos de Farmacocinética

La farmacocinética estudia el curso temporal de las concentraciones y cantidades de los fármacos y de sus metabolitos, en los líquidos biológicos, tejidos y excretas, así como su relación con la respuesta farmacológica, y construye modelos adecuados para interpretar estos datos. La farmacocinética clínica se marca como objetivo alcanzar y mantener la concentración plasmática necesaria para conseguir el efecto terapéutico sin llegar a producir efectos tóxicos. Basándose en ciertos conocimientos puede predecirse el curso temporal de las concentraciones plasmáticas y de los efectos y diseñarse pautas especiales para subgrupos de pacientes, llegando a individualizar el tratamiento en un paciente concreto en función de sus características fisiológicas, enfermedad y tratamiento, (Armijo, 2011).

La farmacocinética comprende los procesos de absorción, distribución, metabolismo o biotransformación y excreción de las drogas, el conocimiento de los factores que alteran dichos procesos es esencial para la adecuada selección del preparado farmacéutico, la vía de administración, la dosis y la pauta de administración más adecuados para conseguir la máxima eficacia con el menor riesgo en un paciente específico.

Las drogas se pueden administrar por vía oral (mucosa oral, mucosa gástrica, mucosa intestinal), vía rectal (mucosa rectal), vía parenteral (vía subcutánea, vía intravenosa, vía intramuscular, vía intradérmica, vía intrarterial), vía respiratoria (mucosa alveolar, mucosa bronquial), vía tópica (mucosa nasal, mucosa conjuntival, mucosa vaginal, mucosa uretral, piel), (Malgor y Valsecia, 2006). Entre los factores fisiopatológicos y clínicos que alteran la farmacocinética están: la edad del individuo, la pediatría, la geriatría, el peso, el embarazo, y algunas insuficiencias como la hepática, la cardíaca y la renal, (Calvo et al., 2006).

En el proceso de absorción se da el paso de la droga a través de membranas biológicas semipermeables para finalmente llegar a la sangre y alcanzar una concentración adecuada en los sitios de acción. El proceso de absorción puede ser modificado por la solubilidad de la droga, la cinética de disolución de la forma farmacéutica del medicamento, la concentración de la droga, la superficie de absorción y la vía de administración. Luego continúa el proceso de transporte y distribución de la droga, ligándose a proteínas o circulando en forma libre, la fracción de moléculas libres es la

que puede pasar a las membranas y llegar a los sitios de acción para biotransformarse y excretarse; por último, los fármacos deben ser eliminados del organismo, ya sea biotransformados o metabolizados mediante enzimas en otros compuestos.

En el proceso de excreción de los fármacos el riñón es el principal órgano excretor, algunos tipos de excreción son la excreción renal, excreción fecal y biliar, (Malgor y Valsecia, 2006).

Los perfiles de concentración en función del tiempo tienen las formas presentadas en la figura 2-1 para los medicamentos suministrados vía oral o intravenosa y para la formación de un metabolito.

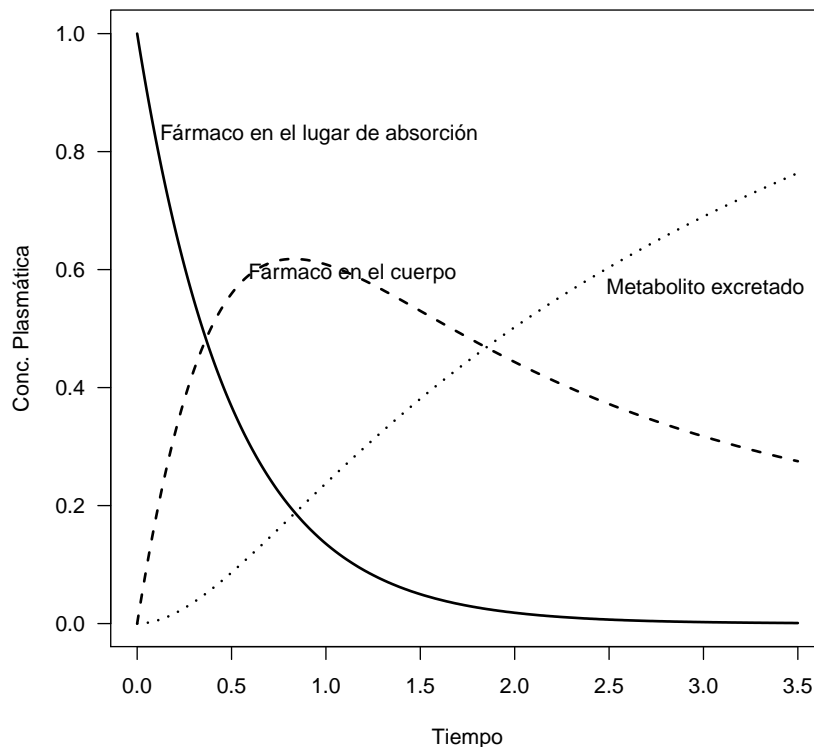


Figura 2-1.: Perfiles de concentración plasmática-tiempo.

2.1. Parámetros Farmacocinéticos de interés.

A continuación se presenta la descripción de algunos parámetros de interés en el área de farmacocinética.

Volumen aparente de distribución (V_d). Es un parámetro farmacocinético que relaciona la dosis administrada con la concentración plasmática resultante. Es un con-

cepto teórico ya que para la determinación del V_d se considera al organismo como un único compartimiento homogéneo en el que se distribuye el fármaco.

$$V_d = \frac{\text{dosis}}{\text{concentración plasmática}}.$$

El conocimiento del V_d es importante para calcular la dosis inicial de carga de una droga determinada y la vida media de eliminación de la misma.

Vida media plasmática (o vida media de eliminación). Es el tiempo necesario para eliminar del organismo el 50% del fármaco administrado. También puede definirse como el tiempo que tarda la concentración plasmática en reducirse a la mitad.

Aclaramiento o depuración (Cl). Es la depuración o eliminación de una droga por unidad de tiempo. Generalmente es constante dentro de las concentraciones terapéuticas.

Los parámetros farmacocinéticos (vida media, V_d , Cl) determinan la frecuencia de la administración de los fármacos y las dosis para alcanzar el estado de concentración estable de una droga.

2.2. Modelos Farmacocinéticos

El proceso de absorción conduce a un comportamiento creciente de la concentración, mientras que los otros procesos la mantiene constante o decreciente. Hay diferentes tipos de modelos farmacocinéticos, en función de la distribución del fármaco en el cuerpo. Se asume que transcurrido un tiempo corto, tras la administración, el fármaco se distribuye con concentración uniforme. Si el fármaco no puede atravesar el endotelio capilar, se distribuye en un único compartimiento, la sangre. Estos casos se simulan mediante los llamados modelos monocompartimentales; si el fármaco puede atravesar el endotelio capilar y pasa al líquido intersticial, entonces el fármaco se distribuye en dos compartimentos, la sangre y el líquido intersticial. Estos casos se simulan mediante los llamados modelos bicompartimentales. Los modelos farmacocinéticos son útiles para predecir concentraciones plasmáticas, estimar la posible acumulación del fármaco o sus metabolitos, correlacionar concentraciones de fármaco con efecto farmacológico o toxicológico, evaluar diferencias en la biodisponibilidad y bioequivalencia de las formulaciones, (Malgor y Valsecia, 2006).

2.3. Modelos de Compartimientos

Un sistema de compartimientos se entiende como aquél que está formado por un número finito de subsistemas macroscópicos, llamados compartimientos, cada uno de los cuales es homogéneo y está bien mezclado, además hay intercambio de materiales entre los compartimientos y el medio. Pueden haber entradas del medio en uno o más compartimientos, también pueden existir salidas de uno o más compartimientos al medio.

En farmacocinética son usados estos modelos para estudiar el intercambio de sustancias, por ejemplo un medicamento, en un sistema biológico dividido en compartimientos. Se asume que las tasas de flujo de las sustancias entre compartimientos siguen una cinética de primer orden, es decir, la tasa de transferencia de un compartimiento receptor es proporcional a la concentración en el compartimiento proveedor, (López Ríos, 2008).

Los compartimientos son descritos por rectángulos y el intercambio de sustancia de un compartimiento a otro por una flecha, como se muestra en la figura 2-2.

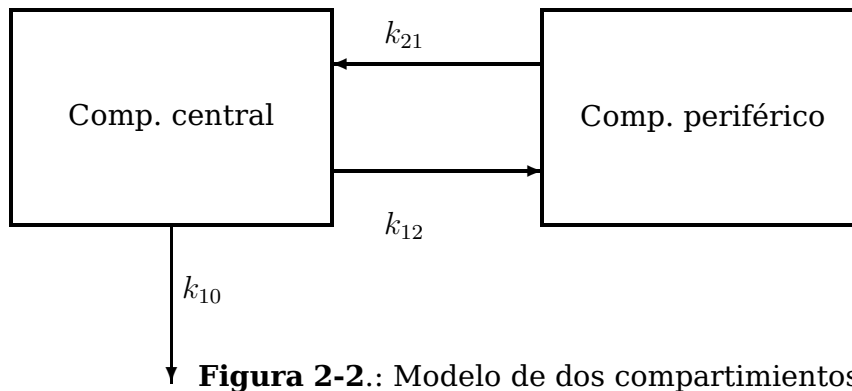


Figura 2-2.: Modelo de dos compartimientos

Este es un sistema de dos compartimientos en el cual hay flujo del compartimiento central al ambiente, e intercambio entre los compartimientos central y periférico.

El modelo de dos compartimientos es adaptable a la mayoría de los fármacos. El compartimiento central, representado por la sangre, el agua extracelular y los tejidos altamente irrigados como el corazón, los pulmones, los riñones, etc.; en este compartimiento, el fármaco se distribuye rápidamente. El segundo compartimiento, conocido como periférico o tisular, contiene los tejidos que se equilibran más lentamente con el fármaco. Este modelo supone una eliminación desde el compartimiento central.

En el modelo de dos compartimientos el fármaco, a consecuencia de una inyección intravenosa rápida, llega al compartimiento central donde se distribuye con rapidez y luego pasa al compartimiento periférico. La velocidad de distribución en este último compartimiento es función de varios factores, tales como la velocidad de circulación sanguínea, el velocidad de irrigación y el coeficiente de reparto del fármaco entre los dos compartimientos. El sistema se dice que es cerrado si no tiene intercambio con el medio, en caso contrario el sistema es abierto. Los compartimientos no necesitan ser físicamente separados.

Los modelos de compartimientos lineales son aquellos donde las tasas de transferencia de sustancias del compartimiento j al compartimiento k son proporcionales a la cantidad de sustancia que está presente en el compartimiento j . Este supuesto es conocido como cinética de primer orden. Estos modelos conducen a sistemas lineales de ecuaciones diferenciales (Seber y Wild, 1989).

De la figura **2-2**, las ecuaciones planteadas para el modelo son las siguientes:

$$\begin{aligned}\frac{d\eta_1(t)}{dt} &= k_{21}\eta_2(t) - k_{12}\eta_1(t) - k_{10}\eta_1(t) \\ \frac{d\eta_2(t)}{dt} &= k_{12}\eta_1(t) - k_{21}\eta_2(t).\end{aligned}$$

Donde $\eta_j(t)$ denota la concentración en el compartimiento j . Luego se resuelve el sistema anterior para hallar la expresión determinística del modelo ya sea del primer o segundo compartimiento.

Otra aplicación de los modelos de compartimientos, se da en cinética química, en donde los compartimientos pueden referirse a cantidades de diferentes sustancias dentro del mismo contenedor, y el intercambio de material a la forma en la cual ciertos componentes reaccionan para formar otros y viceversa, (López Ríos, 2008). En (Ucinski y Bogacka, 2005) se estudia un sistema relacionado con reacciones químicas.

3. Teoría de Diseños Óptimos.

3.1. Introducción

La primera aproximación a los diseños experimentales óptimos fue un artículo escrito por (Kiefer, 1959) leído en la reunión de la Royal Statistical Society organizado por la sección de Investigación. Los orígenes del trabajo matemático de los diseños óptimos se remontan al menos a (Smith, 1918) quien en un notable artículo encontró tales diseños para una serie de modelos polinomiales de un solo factor. Una breve historia del trabajo estadístico sobre diseños experimentales óptimos es dada por (Wynn, 1985) y el tema continúa desarrollándose en forma acelerada.

Los libros más citados son (Fedorov, 1972) y (Silvey, 1980). El libro de (Pukelsheim, 1993) enfatiza más en conexiones con programación convexa, su énfasis en álgebra matricial, enfoque teórico donde justifica la teoría de los diseños óptimos, mientras que (Atkinson y Donev, 1992) enfatizan en aspectos estadísticos. Los diseños experimentales óptimos se introdujeron inicialmente para modelos lineales, en particular para modelos de superficies de respuesta polinomiales sobre regiones regulares. Una fortaleza de los diseños experimentales óptimos es que ellos llevan a algoritmos para la construcción de diseños en situaciones no estándares, (Atkinson, 1996).

3.2. Teoría de Optimalidad.

Para modelos lineales se considera que la relación entre las N observaciones Y_i y $x_i, i = 1, 2, \dots, N$ está dado por

$$Y(x_i) = \theta^T f(x_i) + \epsilon_i, \quad x_i \in \mathbb{R}^k, \theta \in \mathbb{R}^m,$$

donde $f = [f_1, \dots, f_m]$ es un vector de m funciones continuas linealmente independientes definidas en un conjunto compacto \mathcal{X} , conocido como rango de regresión, $\mathcal{X} \subseteq \mathbb{R}^k$, $\theta \in \mathbb{R}^m$ es un vector de m parámetros desconocidos, ϵ es una variable aleatoria con media cero y varianza constante σ^2 y se asume incorrelación en las N observaciones, (López-Ríos y Ramos, 2007).

Se denota por:

$$\xi_N = \begin{bmatrix} x_1 & x_2 & \cdots & x_n \\ w_1 & w_2 & \cdots & w_n \end{bmatrix} \quad (3-1)$$

el diseño exacto normalizado de N observaciones. Donde los x_i son los puntos de soporte del diseño y los w_i son los pesos que indican la proporción de réplicas del punto x_i , es decir, $w_i = r_i/N$, con r_i representando el número de réplicas del punto de diseño x_i , $\sum w_i = 1$.

El diseño (3-1) define una distribución de probabilidad discreta en sus puntos de soporte. La naturaleza discreta de los diseños exactos de N observaciones causa serias dificultades, como son problemas de análisis numérico en técnicas de optimización estándares, particularmente cuando N es grande. Un mecanismo comúnmente usado para este problema es extender la definición del diseño. Cuando N es grande, los w_i pueden ser considerados como números reales en el intervalo $[0, 1]$, no necesariamente múltiplos enteros de $1/N$. Un paso más allá para ampliar la clase de diseños admisibles es considerar todas las medidas de probabilidad ξ sobre \mathcal{X} las cuales son absolutamente continuas con respecto a la medida de Lebesgue y satisface, por definición, la condición $\int_{\mathcal{X}} \xi(dx) = 1$. El conjunto de todas las medidas se denota por $\Xi(\mathcal{X})$. Esta extensión hace la búsqueda de diseños óptimos más tratable, los diseños así definidos se llaman continuos.

Para cada diseño ξ se define la matriz de momentos de la siguiente forma:

$$M(\xi) = \int_{\mathcal{X}} f(x)f(x)^T \xi(dx) = \sum_{i=1}^n f(x_i)f(x_i)^T w_i.$$

La forma de cuantificar la información suministrada por la matriz de momentos depende de los criterios de optimalidad, definidos como aquellos que maximizan algún funcional real $\Phi\{\cdot\}$ de la matriz de momentos.

En trabajos aplicados un criterio de diseño usado frecuentemente es el de D-optimalidad donde $\Phi\{M(\xi)\} = -\log |M(\xi)|$, otro criterio es el de c-optimalidad donde $\Phi\{M(\xi)\} = c^T M^{-1}(\xi)c$.

Algunos Criterios de Optimalidad.

- D-optimalidad. Este es el criterio de optimalidad más importante usado en aplicaciones, en el cual la varianza generalizada de los parámetros estimados o su logaritmo $-\log |M(\xi)|$ es minimizado.
- G-optimalidad. Está relacionado con la varianza de la respuesta predicha. Si se define $\bar{d}(\xi) = \max_{x \in \mathcal{X}} d(x, \xi)$, donde

$$d(x, \xi) = f^T(x)M^{-1}(\xi)f(x)$$

un diseño G-óptimo es uno en el cual se minimiza $\bar{d}(\xi)$.

- c-optimalidad. Aquí el interés está en la estimación de combinaciones lineales de la forma $c^T \beta$ de los parámetros, con mínima varianza, donde c es un vector conocido de constantes. El criterio de diseño a ser minimizado es

$$\text{var}(c^T \hat{\beta}) \propto c^T M^{-1}(\xi) c,$$

donde c es un vector $m \times 1$. El teorema de equivalencia establece que, para el diseño óptimo x^* , se debe cumplir que para todo $x \in \mathcal{X}$

$$\{f^T(x) M^{-1}(\xi^*) c\}^2 \leq c^T M^{-1}(\xi^*) c,$$

además en los puntos de soporte del diseño óptimo se debe cumplir la igualdad.

- D_A -optimalidad. Algunas veces el interés no está en todos los m parámetros del modelo, sino en s combinaciones lineales de β , los cuales son los elementos de $A^T \beta$, donde A es $m \times s$ con rango $s < m$. En este criterio $\log |A^T M^{-1}(\xi) A|$ es minimizado.
- A-optimalidad. En este criterio la traza de $M^{-1}(\xi)$ es minimizada.
- L-optimalidad. Si el interés está en hallar un diseño que sirva para estimar en forma conjunta r -funciones lineales o no lineales de los parámetros, entonces se busca el diseño que minimice la suma de las varianzas asociadas a las estimaciones de las r funciones. En este criterio $\text{Tr}(A^T M^{-1}(\xi) A)$ es minimizado. Las columnas de la matriz A contiene los coeficientes asociados a la respectiva linealización de las r funciones de interés.

3.3. El Teorema General de Equivalencia.

Antes de enunciar el teorema general de equivalencia se introducirá el concepto de derivada direccional, definida como:

$$\phi(x, \xi) = \lim_{\alpha \rightarrow 0^+} \frac{1}{\alpha} [\Phi\{(1 - \alpha)M(\xi) + \alpha M(\bar{\xi})\} - \Phi\{M(\xi)\}],$$

la medida $\bar{\xi}$ pone masa unitaria en el punto x .

Esta derivada mide la tasa de cambio de $\Phi\{M(\xi)\}$ cuando el diseño es perturbado por la adición de un peso de diseño infinitesimal ponderado en x . Para el diseño óptimo ξ^* , $\phi(x, \xi^*)$ es cero en los puntos de diseño y positivo en otra parte.

Teorema. Sea $\Phi(\cdot)$ un criterio de optimalidad convexo. Entonces ξ^* minimiza $\Phi(M(\xi))$ si y solo si ξ^* minimiza el máximo sobre \mathcal{X} de $\phi(x, \xi)$ si y solo si el:

$$\max_{x \in \mathcal{X}} \phi(x, \xi^*) = 0$$

y el máximo se debe dar en los puntos de soporte del diseño ξ^* .

Este teorema provee métodos para la construcción y chequeo de diseños. Sin embargo, no dice nada acerca de n , el número de puntos de soporte del diseño. Una cota superior para este número puede ser obtenida de la naturaleza de $M(\xi)$, la cual es una matriz simétrica.

Los teoremas de equivalencia son relevantes en el área de los diseños óptimos, se utilizan para encontrar dichos diseños mediante algoritmos aplicados en la derivada direccional $\phi(x, \xi)$, conocida con el nombre de función de sensibilidad además sirven para verificar que un diseño obtenido mediante un algoritmo de optimización es el óptimo.

La función de sensibilidad $\phi(x, \xi)$ juega un papel importante en teoría de diseños convexos al determinar completamente la localización de los puntos de soporte del diseño óptimo ξ^* (Fedorov y Hackl, 1997, pag. 33), cuando alguna medida pequeña del conjunto de soporte de ξ se desplaza hacia algún punto x la función $\phi(x, \xi)$ decrece en una pequeña cantidad, debido a esto a $\phi(x, \xi)$ se le conoce como la función de sensibilidad.

Ejemplo 1. Considere el modelo donde $\eta(x, \theta) = \theta_1 + \theta_2 x$, $x \in [-1, 1]$, con $N=3$ pruebas. A continuación se construirá las funciones de sensibilidad, que corresponden a la función de varianza de la respuesta predicha en el caso del criterio D-optimalidad, para los siguientes dos diseños:

$$\xi_1 = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 1 \\ 1/3 & 1/3 & 1/3 \end{bmatrix} \quad \text{y} \quad \xi_2 = \begin{bmatrix} -1 & 1 \\ 1/3 & 2/3 \end{bmatrix}.$$

La figura 3-1 de la página 13 muestra la función de varianza estandarizada de los dos diseños, esta es la función de sensibilidad para el criterio de D-optimalidad. Los diseños son muy similares, la medición en $x = 0$ se ha movido al extremo derecho del intervalo para el diseño ξ_2 . En la figura se aprecia el resultado de este movimiento, cómo la varianza estandarizada ha disminuido en la parte derecha de dicho intervalo.

En el apéndice D se presenta una forma de obtener la función de sensibilidad para el criterio D-optimalidad a partir de la definición de la derivada direccional.

A continuación se expone un ejemplo con el fin de ilustrar algunos conceptos en el modelo lineal.

Ejemplo 2. Se considera el modelo polinomial de grado dos en el intervalo $[-1, 1]$

$$Y(x) = \theta_0 + \theta_1 x + \theta_2 x^2 + \epsilon$$

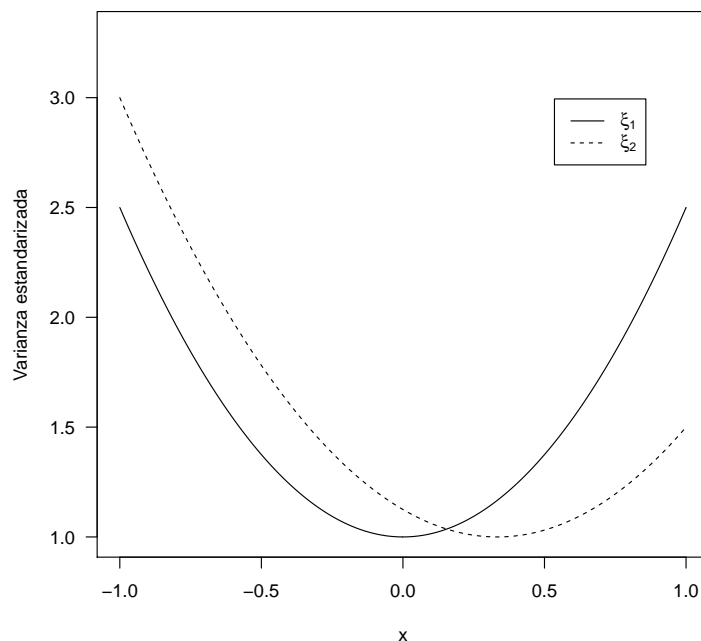


Figura 3-1.: Sensibilidades para los diseños ξ_1 y ξ_2 .

el cual puede escribirse como

$$Y(x) = f^T(x)\theta + \epsilon$$

donde $f^T(x) = [1 \ x \ x^2]$ y $\theta^T = [\theta_0 \ \theta_1 \ \theta_2]$, $x \in [-1, 1]$, y el siguiente diseño

$$\xi = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 1 \\ 1/3 & 1/3 & 1/3 \end{bmatrix}$$

La matriz de momentos para el anterior diseño viene dada por:

$$\begin{aligned} M(\xi) &= \int_{x \in [-1,1]} f(x)f(x)^T \xi(dx) \\ &= 1/3 \sum_{x \in \{-1,0,1\}} [1 \ x \ x^2]^T [1 \ x \ x^2] \\ &= 1/3 \begin{bmatrix} 3 & 0 & 2 \\ 0 & 2 & 0 \\ 2 & 0 & 2 \end{bmatrix}. \end{aligned}$$

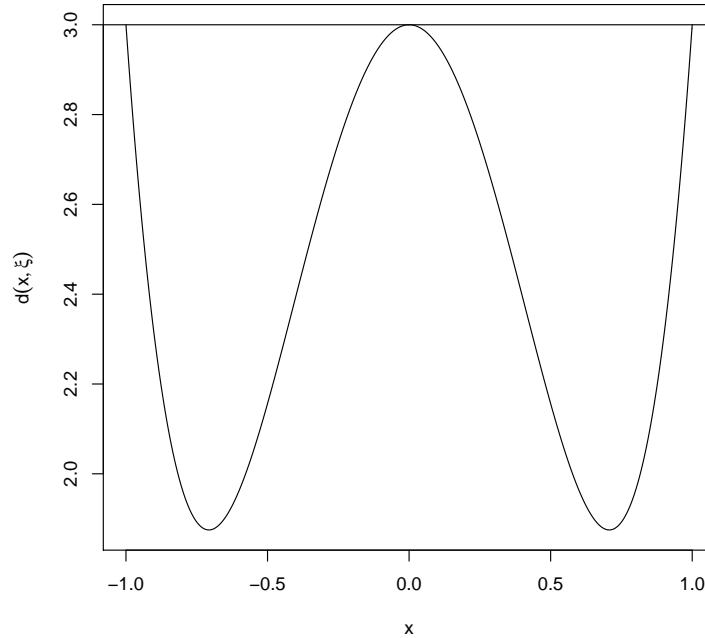


Figura 3-2.: Función de sensibilidad para el diseño ξ .

La función de sensibilidad en el intervalo $x \in [-1, 1]$ está dada por:

$$\begin{aligned}
 d(x, \xi) &= f(x)^T M^{-1}(\xi) f(x) \\
 &= [1 \quad x \quad x^2] \left(\frac{1}{3} \begin{bmatrix} 3 & 0 & 2 \\ 0 & 2 & 0 \\ 2 & 0 & 2 \end{bmatrix} \right)^{-1} \begin{bmatrix} 1 \\ x \\ x^2 \end{bmatrix} \\
 &= \frac{9}{2}x^4 - \frac{9}{2}x^2 + 3
 \end{aligned}$$

la función $d(x, \xi)$ se presenta en la figura **3-2**, se puede observar que dicha función alcanza su máximo en los puntos $x = -1$, $x = 0$ y $x = 1$, así, el diseño ξ es el diseño D-óptimo y se puede utilizar para estimar los parámetros θ_0 , θ_1 y θ_2 con mínima varianza.

3.4. Eficiencia de un diseño

Una forma de medir la eficiencia de un diseño, ξ , con respecto al óptimo ξ^* es a partir del cociente del criterio de optimalidad usado, evaluado en cada uno de los diseños

(Atkinson et al., 2007), es decir,

$$\Phi_{eff\xi^*}(\xi) = \frac{\Phi(\xi)}{\Phi(\xi^*)}$$

En el caso de la D-eficiencia, ésta se calcula como:

$$D_{eff\xi^*}(\xi) = \left\{ \frac{|M(\xi)|}{|M(\xi^*)|} \right\}^{1/p}$$

Donde p es el número de parámetros del modelo.

Al tomar la p -ésima raíz de la razón de los determinantes resulta en una medida de eficiencia la cual tiene las dimensiones de una varianza, sin tener en cuenta la dimensión del modelo. Así, dos réplicas de un diseño para el cual $D_{eff} = 0.5$ sería tan eficiente como una réplica del diseño óptimo (Atkinson et al., 2007).

En el caso del criterio L-optimalidad, la eficiencia del diseño es equivalente a la razón de las respectivas varianzas estimadas de los diseños, está dada por:

$$L_{eff\xi^*}(\xi) = \frac{Var_{\xi^*}(K^T \hat{\theta})}{Var_{\xi}(K^T \hat{\theta})} = \frac{Tr(K^T M^{-1}(\xi^*)K)}{Tr(K^T M^{-1}(\xi)K)},$$

donde ξ^* minimiza la varianza de las combinaciones lineales a estimar.

4. Diseños Óptimos para Modelos no Lineales.

En este capítulo se considera el caso donde la relación entre la variable respuesta y las variables regresoras se modela a partir de un modelo no lineal en los parámetros. Los modelos no lineales con errores aditivos se representan por:

$$Y(x) = \eta(x, \theta) + \epsilon,$$

donde las variables explicativas $x^T = [x_1, x_2, \dots, x_k]$ varían en un espacio de diseño compacto $\mathcal{X} \subseteq \mathbb{R}^k$, dotado de una sigma-álgebra \mathfrak{B} , $\theta \in \Theta \subseteq \mathbb{R}^p$, los errores ϵ con media cero y varianza constante, y $\eta(x, \theta)$ es una función no lineal en θ .

En el modelo anterior, dado un diseño ξ definido en \mathfrak{B} se sabe que el estimador de mínimos cuadrados para θ , bajo ciertas condiciones de regularidad, es asintóticamente insesgado cuya matriz de varianzas asintótica es la inversa de la matriz

$$M(\xi, \theta) = E_{\xi}[g(x, \theta)g^T(x, \theta)] = \int_{\mathcal{X}} g(x, \theta)g^T(x, \theta)\xi(dx),$$

donde $g(x, \theta) = \frac{\partial \eta(x, \theta)}{\partial \theta}$.

Lo anterior motiva el análisis de $M(\xi, \theta)$ denominada matriz de información.

En forma análoga al caso lineal, se cuantifica la magnitud de la información suministrada por $M(\xi, \theta)$ a partir de funcionales de ésta, y consecuentemente, la maximización de alguna función de información Φ , de valor real, (López-Ríos y Ramos, 2007).

A continuación se enuncian algunos supuestos y propiedades asociados a la matriz información (Jenrich, 1969):

- (a) La función $\eta(x, \theta)$ debe ser continua en $\mathcal{X} \times \Theta$.
- (b) La serie de diseños $\{\xi_N\}$ converge débilmente al diseño ξ , esto es, la siguiente relación es válida para cualquier función continua $h(x)$ en \mathcal{X} :

$$\int_{\mathcal{X}} h(x)\xi_N(dx) \rightarrow \int_{\mathcal{X}} h(x)\xi(dx)$$

cuando $N \rightarrow \infty$.

(c) Para $\theta, \bar{\theta} \in \Theta$,

$$\int_{\mathcal{X}} [\eta(x, \theta) - \eta(x, \bar{\theta})]^2 \xi(dx) = 0 \text{ si y solo sí } \theta = \bar{\theta}.$$

(d) Las derivadas

$$\partial\eta/\partial\theta_i, \quad \partial^2\eta/\partial\theta_i\partial\theta_j, \quad i, j = 1, \dots, m,$$

existen y son continuas en $\mathcal{X} \times \Theta$.

(e) Sea θ_t el verdadero vector de parámetros, un punto interior de Θ donde la matriz

$$M(\xi, \theta) = E_{\xi}[g(x, \theta)g^T(x, \theta)] = \int_{\mathcal{X}} g(x, \theta)g^T(x, \theta)d\xi(x),$$

con

$$g^T(x, \theta) = (\partial\eta/\partial\theta_1, \dots, \partial\eta/\partial\theta_m)$$

no es singular en $\theta = \theta_t$.

Para el siguiente teorema, considere un diseño ξ_N de la forma

$$\xi_N = \begin{bmatrix} x_1 & x_2 & \cdots & x_N \\ 1/N & 1/N & \cdots & 1/N \end{bmatrix},$$

y se denota por:

$$\hat{\theta}_N = \arg \min_{\theta \in \Theta} \sum_{i=1}^N (\eta(x_i, \theta) - y_i)^2. \quad (4-1)$$

Teorema. Si los errores son variables aleatorias independientes con media cero y varianza constante y además se cumplen los supuestos (a) y (c), entonces:

(a)

$$\hat{\theta}_N \rightarrow \theta_t$$

con probabilidad 1 cuando $N \rightarrow \infty$. Donde $\hat{\theta}_N$ es definido por (4-1).

(b) Si además las suposiciones (d) y (e) se satisfacen, entonces cuando $N \rightarrow \infty$, la distribución del vector aleatorio $\sqrt{N}(\hat{\theta}_N - \theta_t)$ converge a la distribución normal con vector de medias $\mathbf{0}$ y matriz de varianzas $\sigma^2 M^{-1}(\xi, \theta_t)$.

Una prueba de este teorema se encuentra en Jenrich (1969).

Cuando el modelo $\eta(x, \theta)$ es no lineal, la matriz de información

$$M(\xi, \theta) = \left[\sum_{s=1}^n \frac{\partial\eta(x_s, \theta)}{\partial\theta_i} \frac{\partial\eta(x_s, \theta)}{\partial\theta_j} \xi(x_s) \right]_{i,j=1}^m$$

dependerá de al menos uno de los parámetros.

Para sobrellevar esta dificultad, se pueden utilizar metodologías estándares como diseños localmente óptimos, secuenciales, minimax, bayesianos, entre otros (Melas, 2006).

Un ejemplo de matriz de información se obtiene al considerar el siguiente modelo no lineal

$$\eta(t, \theta) = \theta_3(e^{-\theta_1 t} - e^{-\theta_2 t}) + \epsilon$$

las siguientes derivadas se usan para construir la matriz de información.

$$\frac{\partial \eta(t, \theta)}{\partial \theta_1} = \theta_3 e^{-\theta_1 t} (-t)$$

$$\frac{\partial \eta(t, \theta)}{\partial \theta_2} = \theta_3 e^{-\theta_2 t} (t)$$

$$\frac{\partial \eta(t, \theta)}{\partial \theta_3} = e^{-\theta_1 t} - e^{-\theta_2 t}$$

$$\begin{bmatrix} \theta_3 e^{-\theta_1 t} (-t) \\ \theta_3 e^{-\theta_2 t} (t) \\ e^{-\theta_1 t} - e^{-\theta_2 t} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \theta_3 e^{-\theta_1 t} (-t) & \theta_3 e^{-\theta_2 t} (t) & e^{-\theta_1 t} - e^{-\theta_2 t} \end{bmatrix}$$

La matriz de información viene dada por

$$M(\xi) = \begin{bmatrix} \theta_3^2 t^2 e^{-2\theta_1 t} & -\theta_3^2 t^2 e^{-(\theta_1 + \theta_2)t} & -\theta_3 e^{-\theta_1 t} t (e^{-\theta_1 t} - e^{-\theta_2 t}) \\ -\theta_3^2 t^2 e^{-(\theta_1 + \theta_2)t} & \theta_3^2 t^2 e^{-2\theta_2 t} & \theta_3 e^{-\theta_2 t} t (e^{-\theta_1 t} - e^{-\theta_2 t}) \\ -\theta_3 e^{-\theta_1 t} t (e^{-\theta_1 t} - e^{-\theta_2 t}) & \theta_3 e^{-\theta_2 t} t (e^{-\theta_1 t} - e^{-\theta_2 t}) & (e^{-\theta_1 t} - e^{-\theta_2 t})^2 \end{bmatrix},$$

esta matriz se evalúa en cada uno de los puntos de soporte del diseño y se realiza la suma respectiva.

5. Criterio para Discriminación entre dos Modelos.

El problema de discriminación de modelos ocurre cuando dos modelos rivales han sido propuestos para describir un fenómeno y no se sabe cual de los dos modelos es el que mejor ajusta los datos.

Los modelos tienen la forma

$$y_i = \eta_i(X, \theta_i) + \epsilon_i \quad i = 1, 2,$$

donde y_i es la variable medida, X es el vector de condiciones experimentales, θ_i el vector de parámetros del i -ésimo modelo, y ϵ_i el error experimental. El modelo η_i , $i = 1, 2$ generalmente es no lineal en los parámetros y la distribución de los errores ϵ_i puede ser desconocida.

Inicialmente se obtiene el vector de parámetros estimados $\hat{\theta}_i$ para cada modelo, dicha estimación puede ser obtenida de la literatura o de trabajos de investigación anteriores. Una vez, los parámetros han sido estimados, los valores predichos del modelo, \hat{y}_i , pueden ser calculados y utilizados en el diseño de experimentos para realizar la discriminación entre los dos modelos de interés. Las varianzas de predicciones individuales, $var(\hat{y}_i)$, también pueden ser calculadas usando la distribución asumida de los errores, (Burke et al., 1994)

Como un ejemplo tomado de Atkinson et al. (2007) se tienen dos modelos para decaimiento:

$$\eta_1(x, \theta_1) = e^{-\theta_1 x}, \quad (x, \theta_1 \geq 0),$$

comparado con

$$\eta_2(x, \theta_2) = \frac{1}{1 + \theta_2 x}, \quad (x, \theta_2 \geq 0).$$

El interrogante es, ¿En cuáles valores de x deben realizarse las mediciones con el fin de determinar cuáles de estos dos modelos explican mejor los datos?

5.1. Criterio de T-optimalidad.

En situaciones prácticas el conocimiento del funcional de $\eta(x, \theta)$ a menudo no es preciso. En lugar de esto se cree que uno de varios modelos será el adecuado pero no se sabe cuál de ellos es; se necesita entonces construir diseños óptimos con alta potencia para discriminar entre ellos, es decir, decidir cual de los modelos en cuestión es el modelo más adecuado.

El diseño óptimo para discriminar entre dos modelos dependerá de cual modelo es verdadero, y usualmente, de los valores de los parámetros del verdadero modelo. Sin pérdida de generalidad se puede suponer que el primer modelo es el correcto:

$$\eta_t(x) = \eta_1(x, \theta_1),$$

un buen diseño para discriminar entre los modelos proveerá una gran suma de cuadrados de falta de ajuste para el segundo modelo. Cuando el segundo modelo es ajustado a los datos, los parámetros ajustados de mínimos cuadrados dependerán del diseño experimental, también como del valor de θ_1 y de los errores. En ausencia de error los parámetros estimados son:

$$\hat{\theta}_2(\xi) = \underset{\theta_2}{\operatorname{argmin}} \int_{\mathcal{X}} \{\eta_t(x) - \eta_2(x, \theta_2)\}^2 \xi(dx), \quad (5-1)$$

produciendo una suma de cuadrados residual:

$$\Delta_2(\xi) = \int_{\mathcal{X}} \{\eta_t(x) - \eta_2(x, \hat{\theta}_2)\}^2 \xi(dx).$$

Para modelos lineales $\Delta_2(\xi)$ es proporcional al parámetro de no centralidad de la distribución χ^2 de la suma de cuadrados de falta de ajuste para el segundo modelo y el diseño ξ . Los diseños que maximizan $\Delta_2(\xi)$ son llamados T-óptimos.

A continuación se mostrará, para el caso de dos modelos lineales, que en efecto el parámetro de no centralidad de la distribución de la suma de cuadrados de falta de ajuste es proporcional a $\Delta_2(\xi)$.

Considere los siguientes dos modelos lineales:

$$Y = F_1\theta_1 + \epsilon \text{ y } Y = F_2\theta_2 + \epsilon,$$

donde el primer modelo se considera como el modelo verdadero.

Se puede mostrar que el estimador de mínimos cuadrados $\hat{\theta}_2$ que minimiza la ecuación 5-1, equivalente a minimizar:

$$(F_1\theta_1 - F_2\theta_2)^T (F_1\theta_1 - F_2\theta_2),$$

está dada por:

$$\hat{\theta}_2 = (F_2^T F_2)^{-1} F_2^T F_1 \theta_1.$$

Además la suma de cuadrados de falta de ajuste (SCFA) del modelo 2 cuando el modelo 1 es cierto se puede escribir de la siguiente manera:

$$SCFA = \sum_{i=1}^N (Y_i - \hat{Y}_i)^2$$

donde \hat{Y}_i es el valor predicho de la i -ésima observación usando el modelo 2.

La expresión anterior se puede reescribir en forma matricial de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} SCFA &= [Y - F_2 \hat{\theta}_2]^T [Y - F_2 \hat{\theta}_2] \\ &= [Y - F_2 (F_2^T F_2)^{-1} F_2^T Y]^T [Y - F_2 (F_2^T F_2)^{-1} F_2^T Y] \\ &= Y^T [I - P]^T [I - P] Y \\ &= Y^T [I - P] Y. \end{aligned}$$

Se puede mostrar que SCFA tiene distribución χ^2 con parámetro de no centralidad $\lambda = E^T [Y] [I - P] E [Y]$ y $P = F_2 (F_2^T F_2)^{-1} F_2^T$.

De donde, al reemplazar se obtiene que:

$$\lambda = \theta_1^T [F_1^T F_1 - F_1^T F_2 (F_2^T F_2)^{-1} F_2^T F_1] \theta_1.$$

Note que, para este caso:

$$\Delta_2(\xi) \propto (F_1 \theta_1 - F_2 \hat{\theta}_2)^T (F_1 \theta_1 - F_2 \hat{\theta}_2),$$

y luego de realizar los reemplazos y simplificar se muestra que:

$$\Delta_2(\xi) \propto \lambda.$$

A continuación se dan algunas observaciones respecto a los diseños T-óptimos (Atkinson et al., 2007):

- Para los modelos lineales, los diseños T-óptimos proveen las pruebas F más potentes para la falta de ajuste del segundo modelo cuando el primero es considerado como verdadero.
- Si los modelos son no lineales en los parámetros, la prueba exacta F es reemplazada a partir del uso de resultados asintóticos, y en este caso igualmente se opta por diseños que maximicen $\Delta_2(\xi)$.
- La función $\Delta_2(\xi)$ es una función convexa, y por tanto es aplicable el teorema de equivalencia.

Teorema de Equivalencia.

Suponga que el diseño T-óptimo produce el estimado $\theta_2^* = \hat{\theta}_2(\xi^*)$. Considere las siguientes funciones:

$$\Delta_2(\xi^*) = \int_{\mathcal{X}} \{\eta_t(x) - \eta_2(x, \theta_2^*)\}^2 \xi(dx)$$

y

$$\psi_2(x, \xi^*) = \{\eta_t(x) - \eta_2(x, \theta_2^*)\}^2,$$

siendo $\psi_2(x, \xi)$ la diferencia al cuadrado de cualquier otro diseño. Entonces las siguientes condiciones son equivalentes:

- El diseño T-óptimo ξ^* maximiza $\Delta_2(\xi)$,
- $\psi_2(x, \xi^*) \leq \Delta_2(\xi^*)$ para todo x en \mathcal{X} ,
- En los puntos de soporte del diseño óptimo $\psi_2(x, \xi^*) = \Delta_2(\xi^*)$.

Estos resultados son similares en estructura a los presentados para el criterio de D-optimalidad y llevan a métodos similares en la construcción de diseños y su verificación Atkinson et al. (2007).

Para el ejemplo presentado al inicio de este capítulo, supoga que el modelo 1 es el verdadero con $\theta_1 = 1$

$$\eta_1(x) = e^{-x}, \quad (x, \theta_1 \geq 0).$$

A partir de rutinas realizadas en el programa estadístico R, ver anexo C se obtiene el siguiente diseño T-óptimo:

$$\xi = \begin{bmatrix} 0.327 & 3.34 \\ 0.334 & 0.666 \end{bmatrix}.$$

En la figura 5-1 se presenta la función de sensibilidad para este diseño, $\Delta_2(\xi^*) = 0.01038$. a partir de la figura 5-1 se verifica que en efecto el diseño obtenido es T-óptimo.

Los diseños T-óptimos se han usado ampliamente en trabajos no sólo para discriminación de modelos de regresión, se han utilizado además en cinética de reacciones químicas y bioquímicas, (Schwaab et al., 2006; Ucinski y Bogacka, 2005).

En la próxima sección se dedicará a exponer otro criterio de optimalidad, útil para discriminar cuando se tienen dos modelos anidados.

5.2. Diseños D_s -Óptimos.

Los diseños D_s -óptimos son apropiados cuando el interés está en estimar un subconjunto s de los parámetros tan precisamente como sea posible.

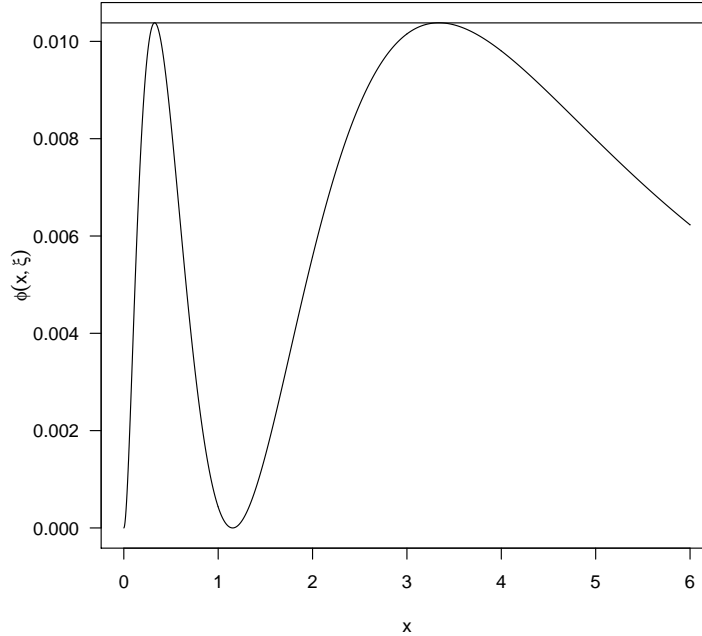


Figura 5-1.: Función de sensibilidad $\psi_2(x, \xi)$.

El modelo puede ser representado por:

$$E[y] = F^T(x)\beta = f_1^T(x)\beta_1 + f_2^T(x)\beta_2,$$

donde β_1 son los parámetros de interés.

Este criterio se puede utilizar para probar la bondad de ajuste de un modelo en el cual el modelo alternativo cuya media está dada por: $f_2^T(x)\beta_2$ se encuentra anidado en uno más general al considerar la adición de términos $f_1^T(x)\beta_1$. Para lograr lo anterior se requiere estimar β_1 con mínima varianza. A continuación se expone la construcción del criterio para estimar en forma óptima β_1 .

Considere la matriz de información particionada de la siguiente forma:

$$M(\xi) = \begin{bmatrix} M_{11} & M_{12} \\ M_{12}^T & M_{22} \end{bmatrix}.$$

Es posible mostrar, usando operaciones de matrices, que la matriz de covarianzas del estimador de mínimos cuadrados de β_1 es $M^{11}(\xi)$, la submatriz superior izquierda de $M^{-1}(\xi)$ y usando la inversa de una matriz particionada se puede verificar que

$$M^{11}(\xi) = [M_{11}(\xi) - M_{12}(\xi)M_{22}^{-1}(\xi)M_{12}^T(\xi)]^{-1}.$$

El diseño D_s -óptimo para β_1 será aquel que maximiza el determinante

$$|M_{11}(\xi) - M_{12}(\xi)M_{22}^{-1}(\xi)M_{12}^T(\xi)| = \frac{|M(\xi)|}{|M_{22}(\xi)|}$$

esta expresión lleva a la función de varianza

$$d_s(x, \xi) = f^T(x)M^{-1}(\xi)f(x) - f_2^T(x)M_{22}^{-1}(\xi)f_2(x)$$

y el respectivo teorema de equivalencia conlleva a que el diseño ξ^* es D_s -óptimo si y sólo sí:

Para el diseño D_s -óptimo $\xi_{D_s}^*$

$$d_s(x, \xi^*) \leq s,$$

con la igualdad en los puntos de soporte del diseño (Atkinson et al., 2007).

Como se desea encontrar diseños óptimos que permitan discriminar entre dos modelos que están anidados, difiriendo en dos constantes, las dos funciones que se desean considerar, y que serán analizadas con más detenimiento en el siguiente capítulo son: $\eta_1(t, \theta_1)$ que resulta como solución de un modelo bicompartimental, cuya expresión está dada por:

$$\eta_1(t, \theta_1) = A * \exp^{-\alpha * t} + B * \exp^{-\beta * t}$$

donde $A = \frac{Q(\alpha - k_{21})}{V_c(\alpha - \beta)}$ y $B = \frac{Q(k_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)}$.

Las constantes cinéticas provienen de la solución del sistema:

$$\alpha + \beta = k_{21} + k_{12} + k_{10}, \quad \alpha\beta = k_{21} * k_{10},$$

dando

$$\alpha = \frac{1}{2}[k_{10} + k_{12} + k_{21} + \sqrt{(k_{10} + k_{12} + k_{21})^2 - 4 * k_{21}k_{10}}]$$

$$\beta = \frac{1}{2}[k_{10} + k_{12} + k_{21} - \sqrt{(k_{10} + k_{12} + k_{21})^2 - 4 * k_{21}k_{10}}]$$

La otra función a considerar resulta como solución del modelo monocompartmental, dada por:

$$\eta_2(t, \theta_2) = \frac{Q}{V_d} \exp^{-k_e * t}$$

Cuando se tiene más de un posible valor para los parámetros de los modelos a discriminar, se puede hacer uso de los diseños experimentales óptimos promediados por una distribución a priori. Estos diseños hacen uso del conocimiento que se tiene acerca de θ usando una distribución a priori π , resultando en un criterio denominado bayesiano. El beneficio que surge de esta metodología es que los diseños no dependen de los valores de los parámetros del verdadero modelo, sólo de su distribución a priori.

Una vez se toman esperanzas sobre esta distribución a priori, técnicas de optimización estándares pueden ser usadas para determinar el diseño óptimo.

La teoría para modelos no lineales donde $\eta(x, \theta) = f(x, \theta)$ y la distribución a priori de θ , $\pi(\theta)$, es más compleja y se requiere el uso de aproximaciones de la distribución del estimador $\tilde{\theta}$ que se obtiene al usar la distribución posterior. En cambio si se utiliza el estimador de mínimos cuadrados $\hat{\theta}$, éste tendrá distribución asintótica normal con matriz de varianzas y covarianzas el inverso de la matriz de información asociada al experimento. Entonces, aproximadamente, el diseño que maximiza la información esperada de Shanon maximizará el criterio D-optimalidad bayesiano

$$\Phi(\xi) = E_{\theta} \log |M(\xi, \theta)| = \int_{\theta} \log |M(\xi, \theta)| \pi(\theta) d\theta. \quad (5-2)$$

Este criterio para el modelo no lineal depende de la distribución a priori de θ , además de la matriz de información.

Existen varias versiones del criterio D-optimalidad cuando se tiene una distribución apriori para θ . Una versión es la siguiente

$$\Phi_I(M(\xi)) = -E_{\theta} \log |M(\xi, \theta)| = E_{\theta} \log |M^{-1}(\xi, \theta)|, \quad (5-3)$$

otra posibilidad es

$$\Phi_{II}(M(\xi)) = \log E_{\theta} |M^{-1}(\xi, \theta)|,$$

lo cual, cuando $p = 1$, se reduce a minimizar la varianza esperada del parámetro estimado.

(Firth y Hinde, 1997) muestran que para $p > 1$ este criterio puede no ser cóncavo para distribuciones a priori dispersas, llevando a máximos locales en la función criterio, (Atkinson et al., 2007).

A continuación se presentará un ejemplo tomado de (Ponce de Leon y Atkinson, 1991).

Ejemplo: Se desea obtener un diseño experimental en el intervalo $[-1, 1]$ para discriminar entre los siguientes dos modelos, representados por:

$$\eta_1(x, \theta_1) = \theta_{10} + \theta_{11}e^x + \theta_{12}e^{-x}, \quad \eta_2(x, \theta_2) = \theta_{20} + \theta_{21}x + \theta_{22}x^2.$$

Considerando el modelo $\eta_1(x, \theta_1)$ como verdadero con distribución apriori asociada a los parámetros dada en la tabla **5-1**. Usando la respectiva rutina creada en R para encontrar el diseño T -óptimo correspondiente a la distribución apriori π , se obtiene un diseño ξ^* con cinco puntos de soporte y con valor del criterio dado por 0.00084.

$$\xi^* = \begin{bmatrix} -1.0 & -0.6634 & 0.1624 & 0.8466 & 1.0 \\ 0.2438 & 0.4265 & 0.2535 & 0.0206 & 0.0556 \end{bmatrix}.$$

El diseño anterior sugiere que aproximadamente el 24 % de experimentación se debe hacer en el extremo izquierdo del intervalo en -1 , el 43 % en el punto -0.66 , el 25 % en 0.16 , mientras el 2 % y 5.5 % en los puntos 0.85 y 1 , respectivamente.

θ_{10}	θ_{11}	θ_{12}	$\pi(\theta_{10}, \theta_{11}, \theta_{12})$
4.50	-1.50	-2.00	0.25
4.00	-1.00	-2.00	0.14
4.50	-2.00	-1.50	0.11
5.00	-1.50	-1.50	0.06
4.00	-2.00	-1.00	0.05
4.50	-1.50	-1.50	0.08
4.00	-1.50	-2.00	0.05
4.00	-2.00	-2.00	0.12
4.50	-2.00	-2.00	0.07
5.00	-1.50	-2.00	0.07

Tabla 5-1.: Distribución a priori para $\theta_1^T = (\theta_{10}, \theta_{11}, \theta_{12})$.

5.3. Diseños DT-óptimos

En ocasiones el diseño T-óptimo puede tener un número de puntos de soporte menor que el número de parámetros de uno de los modelos a discriminar, lo cual no hace posible la realización de la prueba de falta de ajuste, así, es necesario explorar los diseños óptimos compuestos descritos a continuación.

Los criterios para discriminar entre dos modelos y para la estimación de los parámetros son muy diferentes en su estructura y definición. El primero de ellos utiliza directamente la funciones η_1 y η_2 , mientras el segundo utiliza el gradiente de la función η . En el criterio T-óptimo $\Delta(\xi)$ tiene las dimensiones de la suma de cuadrados de las observaciones, mientras que el criterio D-óptimo $|M(\xi)|$ es función de las variables regresoras. Reescalar los y_i causa un cambio en las magnitudes relativas de $\Delta_1(\xi)$ y $|M_1(\xi)|$. Para combinar los dos criterios se requiere una escala común de comparación para el cual se usan las eficiencias.

La T-eficiencia de cualquier diseño ξ relativo al diseño T-óptimo ξ_T^* es

$$T_{eff_{\xi_T^*}}(\xi) = \frac{\Delta_1(\xi)}{\Delta_1(\xi_T^*)} \quad (5-4)$$

mientras que la D-eficiencia está dada por

$$D_{eff_{\xi_D^*}}(\xi) = \left[\frac{|M_1(\xi)|}{|M_1(\xi_D^*)|} \right]^{1/p_1}.$$

La eficiencia de (5-4) no depende de escalamientos de y . Con el fin de obtener diseños para discriminar y estimar parámetros se maximiza un producto ponderado de productos de las eficiencias

$$[T_{eff_{\xi_T^*}}(\xi)]^\kappa [D_{eff_{\xi_D^*}}(\xi)]^{1-\kappa} = \left[\frac{\Delta_1(\xi)}{\Delta_1(\xi_T^*)} \right]^\kappa \left[\frac{|M_1(\xi)|}{|M_1(\xi_D^*)|} \right]^{(1-\kappa)/p_1}, \quad 0 \leq \kappa \leq 1. \quad (5-5)$$

Cuando $\kappa = 0$ se obtiene D-optimalidad, cuando $\kappa = 1$ se obtiene T-optimalidad. Tomando logaritmos en el lado derecho de (5-5) da

$$(\kappa) \log(\Delta_1(\xi)) + \frac{1 - \kappa}{p_1} \log(|M_1(\xi)|) - (\kappa) \log(\Delta_1(\xi_T^*)) - \frac{(1 - \kappa)}{p_1} \log(|M_1(\xi_D^*)|).$$

Los términos que involucran ξ_T^* y ξ_D^* son constantes cuando un máximo es encontrado sobre ξ , así el criterio a ser maximizado es

$$\Psi^{DT}(\xi) = (\kappa) \log(\Delta_1(\xi)) + \frac{(1 - \kappa)}{p_1} \log(|M_1(\xi)|). \quad (5-6)$$

Los diseños que maximizan (5-6) son llamados DT-óptimos, (Atkinson, 2008). Se observa que el criterio depende del valor de la constante de ponderación, k . El valor de $k = 0.5$ asigna la misma ponderación a ambos criterios.

6. Resultados, Análisis y Discusión.

6.1. Planteamiento de los modelos.

Los modelos analizados en este trabajo presentan la siguiente estructura:

$$Y = \eta_i(t, \theta_i) + \epsilon, \quad i = 1, 2,$$

donde las funciones η_i , fueron obtenidas de la modelación de la concentración del propofol administrado a potrillos de 15 días de nacidos al usar dos posibles modelos, ya sea de un compartimiento- monocompartimental, o de dos compartimientos (Baroni et al., 2000).

A los potrillos se les tomaron muestras de sangre hasta 6 horas después de que el medicamento fue administrado por vía intravenosa. A continuación se muestran las expresiones para las funciones η_1 y η_2 .

Modelo bicompartimental:

$$\eta_1(t, \theta_2) = A * e^{-\alpha * t} + B * e^{-\beta * t} \quad (6-1)$$

con $\theta_2^T = (k_{10}, k_{12}, k_{21}, V_c)$, y A y B son funciones no lineales del vector θ_2 dadas en la sección 5.2 del capítulo 5.

Modelo monocompartimental:

$$\eta_2(t, \theta_1) = \frac{Q}{V_c} * e^{-k_e * t}, \quad (6-2)$$

donde Q es la dosis inicial en mg/ml/kg, V_c es el volumen de distribución.

Como se observó en las secciones anteriores los criterios de optimalidad expuestos, para el caso de modelos no lineales, dependen del vector de parámetros. Estos valores son determinados a partir de los resultados y ajustes reportados en el trabajo de Baroni et al. (2000), dados a continuación:

$$k_{10} = 8.428 \quad 1/h$$

$$k_{21} = 6.46 \quad 1/h$$

$$k_{12} = 18.008 \quad 1/h$$

$$V_c = 0.689 \quad l/kg$$

$$Q = 2.4 \quad mg/kg$$

	1	2		1	2	3	4
t_i	0.000	0.084	t_i	0.0000	0.0300	0.1421	0.7273
w_i	0.500	0.500	w_i	0.2500	0.2500	0.2500	0.2500

(a) Monocompartimental

(b) Bicompartimental

Tabla 6-1.: Diseños D-óptimos.

En las secciones siguientes se hallarán los diseños D-óptimos locales para ambos modelos, diseños L-óptimos. También se construirán diseños óptimos para la discriminación entre ambos modelos, bajo el supuesto de que el modelo bicompartimental es el modelo correcto.

6.2. Diseños D-óptimos.

Antes de encontrar un diseño D-óptimo para el modelo monocompartimental, se va a determinar el valor local del vector θ_2 de tal forma que los dos modelos sean comparables. Para ello se halla el valor del vector $\theta_2^T = (k_e, V_c)$ que resuelva el siguiente problema de optimización:

$$\min_{(k_e, V_c)} \int_0^2 (\eta_1(t, \theta_1) - \eta_2(t, \theta_2))^2 dt.$$

Los procesos de optimización se programaron en el software R (R Development Core Team, 2011), ver anexo C.

El problema de optimización fue considerado entre $t = 0$ horas y $t = 2$ horas ya que la curva del modelo bicompartimental cayó rápidamente a cero en $t > 1$ horas.

Los parámetros obtenidos para el modelo monocompartimental con este proceso fueron $k_e = 11.869$ y $V_c = 0.927$, los cuales se utilizaron como parámetros locales para encontrar el diseño D-óptimo.

Los diseños D-óptimos encontrados para dichos modelos se presentan en la tabla **6-1**. Se observa que los rangos del soporte son muy diferentes, para el modelo bicompartimental el punto de diseño más grande alcanzó un valor de 0.72 horas y para el modelo monocompartimental dicho valor fue 0.08, la diferencia radica en que el modelo monocompartimental cae mucho más rápido a cero cuando el tiempo aumenta. Además los pesos son equitativos, una característica que poseen los diseños D-óptimos.

En la figura **6-1** se presentan las funciones de sensibilidad respectivas. La función de sensibilidad del modelo monocompartimental alcanzó su máximo en dos el cual es el número de parámetros de dicho modelo, k_e y V_c , este máximo se dió en los puntos de soporte del diseño; la función correspondiente al modelo bicompartimental alcanzó su máximo en cuatro, ya que fueron cuatro parámetros los que se debían estimar en

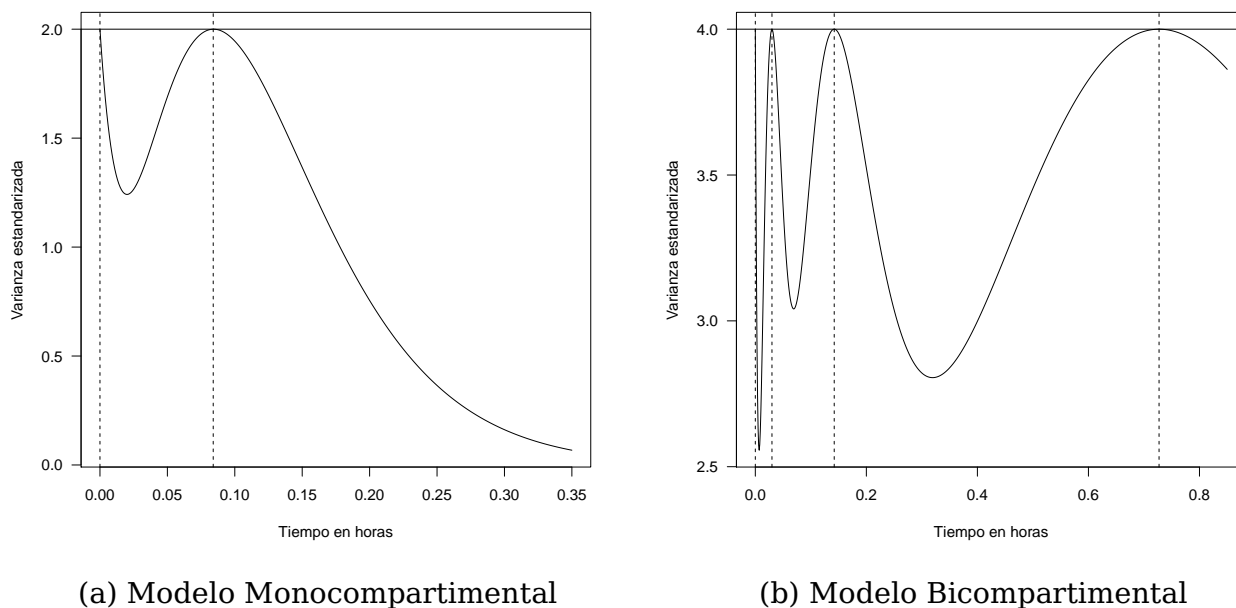


Figura 6-1.: Funciones de sensibilidad de los diseños D-óptimos.

dicho modelo, k_{10} , k_{12} , k_{21} y V_c , después decaen hacia cero. Esta es una manera de verificar que los diseños obtenidos son los D-óptimos correspondientes.

Como el modelo bicompartimental es conocido, se hizo un análisis de simulación basado en el diseño encontrado para dicho modelo, y se observó el comportamiento de error relativo de los parámetros estimados, esto es, de k_{10} , k_{12} , k_{21} y V_c .

En Baroni et al. (2000) se reportan los datos de concentración contra tiempo presentados en la tabla 6-2. Se realizó el ajuste de los datos de la concentración media contra tiempo, de lo que se obtuvo un error estándar de 0.03, con este valor se procedió a realizar la generación de los datos a partir del modelo bicompartimental.

Para ello se trabajó con el error estándar multiplicado por un factor de $k = 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5$ y 3 . Se realizaron 1000 simulaciones con la rutina en R dada en el apéndice C, para cada parámetro se calculó el error relativo dado por:

$$\text{error relativo}(\hat{\theta}_i) = \frac{|\hat{\theta}_i - \theta_i|}{\theta_i}$$

donde $\hat{\theta}_i$ es el valor estimado y θ_i es el valor del parámetro obtenido del artículo.

En la figura 6-2 se puede observar que para cada uno de los tamaños de muestra considerados, al alejarse el factor k de la unidad, esto es, valores de 1.5, 2, 2.5 y 3 los errores relativos aumentan debido al uso de datos cada vez más dispersos, con

tiempo (min)	Conc. plasm. ($\mu\text{g}/\text{ml}$) Media \pm sd
2	1.87 \pm 0.43
4	1.09 \pm 0.25
6	0.83 \pm 0.14
10	0.54 \pm 0.11
15	0.38 \pm 0.11
30	0.25 \pm 0.06
45	0.16 \pm 0.09
60	0.12 \pm 0.08

Tabla 6-2.: Concentración-tiempo, fuente Baroni et al. (2000).

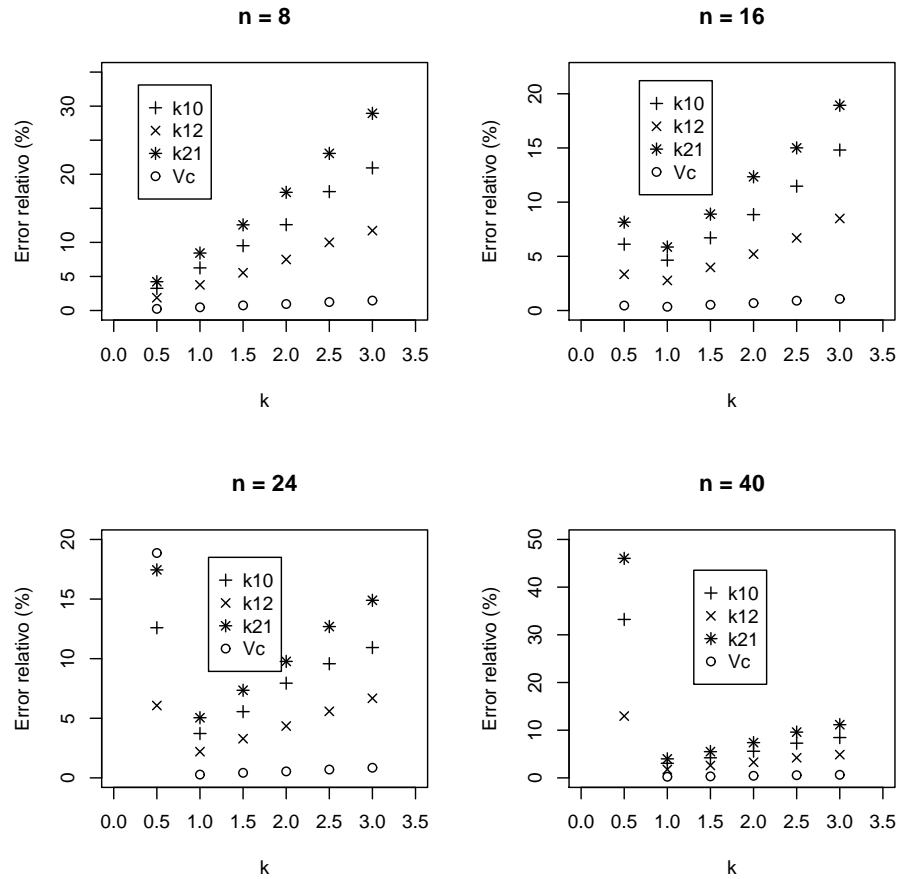


Figura 6-2.: Errores relativos parámetros modelo bicompartimental.

el valor de $k = 0.5$ se presentan errores relativos grandes. En general, a medida que aumenta el tamaño de muestra n los errores relativos de los parámetros disminuyen.

6.2.1. Caracterización del diseño D-óptimo.

Un análisis posterior al diseño D-óptimo para el modelo bicompartimental se hizo a través de un diseño factorial en los valores locales de los parámetros, lo cual generó una malla alrededor de ellos con el fin de estudiar la robustez del diseño encontrado frente a una posible asignación errónea de los valores locales y de esta forma caracterizar los diseños D-óptimos obtenidos para los dos modelos bajo estudio.

Los factores usados fueron incrementos y disminuciones de $\pm 2\%$, $\pm 5\%$ y $\pm 10\%$ de sus valores locales.

Esta malla se puede considerar como un diseño factorial 2^k en los valores de los parámetros obtenidos al multiplicar, por ejemplo, por 1.05 y 0.95 el valor local (aumentarlo y disminuirlo un 5%, respectivamente). Para este caso se tienen 4 parámetros, así $2^4 = 16$ combinaciones de los parámetros perturbados un 5%.

En la tabla **6-3** se muestra la distribución de parámetros modificados $\pm 5\%$ de su valor nominal. La fila 1 indica que todos los parámetros fueron disminuidos un 5% de su valor. En la fila 17 están los parámetros sin modificar. En la tabla **6-4** de la página 34 se presentan los diseños D-óptimos correspondientes a los valores de los parámetros dados en la tabla **6-3**. Para cada uno de estos diseños se calculó la D-eficiencia dada por

$$D_{eff_{\xi^*}}(\xi) = \left\{ \frac{|M(\xi)|}{|M(\xi_D^*)|} \right\}^{1/p}$$

Donde p es el número de parámetros, en el numerador se evaluó el respectivo diseño de la tabla, y en el denominador se evaluó el diseño D-óptimo, cabe anotar que en ambos términos se utilizó el valor local de los parámetros, esto es, los obtenidos en Baroni et al. (2000).

Las eficiencias presentadas en la tabla **6-5** de la página 35 son muy cercanas a uno cuando los parámetros son perturbados por un factor de $\pm 2\%$ del valor local, dichas eficiencias alcanzaron un valor de al menos 0.94 cuando se utilizó un factor de $\pm 10\%$, esto muestra la robustez del diseño D-óptimo encontrado ante una elección equivocada por no más de $\pm 10\%$ del valor local.

6.3. Diseños L-óptimos.

Para la obtención del diseño L-óptimo se tuvieron en cuenta las funciones no lineales de los parámetros: área bajo la curva y $t_{1/2}$, el tiempo de concentración media. Estas

	k_{10}	k_{12}	k_{21}	V_c	k_{10}	k_{12}	k_{21}	V_c
1	-	-	-	-	8.0066	17.1076	6.137	0.65455
2	-	-	-	+	8.0066	17.1076	6.137	0.72345
3	-	-	+	-	8.0066	17.1076	6.783	0.65455
4	-	-	+	+	8.0066	17.1076	6.783	0.72345
5	-	+	-	-	8.0066	18.9084	6.137	0.65455
6	-	+	-	+	8.0066	18.9084	6.137	0.72345
7	-	+	+	-	8.0066	18.9084	6.783	0.65455
8	-	+	+	+	8.0066	18.9084	6.783	0.72345
9	+	-	-	-	8.8494	17.1076	6.137	0.65455
10	+	-	-	+	8.8494	17.1076	6.137	0.72345
11	+	-	+	-	8.8494	17.1076	6.783	0.65455
12	+	-	+	+	8.8494	17.1076	6.783	0.72345
13	+	+	-	-	8.8494	18.9084	6.137	0.65455
14	+	+	-	+	8.8494	18.9084	6.137	0.72345
15	+	+	+	-	8.8494	18.9084	6.783	0.65455
16	+	+	+	+	8.8494	18.9084	6.783	0.72345
17					8.428	18.008	6.460	0.689

Tabla 6-3.: Estructura del diseño factorial sobre los valores locales, modificados $\pm 5\%$.

Los signos + y - de la izquierda indica que el respectivo parámetro fue aumentado o disminuido respectivamente.

soporte	t_1	t_2	t_3	t_4
1	0.0000	0.0316	0.1496	0.7656
2	0.0000	0.0316	0.1496	0.7656
3	0.0000	0.0309	0.1448	0.7131
4	0.0000	0.0309	0.1448	0.7131
5	0.0000	0.0299	0.1448	0.7975
6	0.0000	0.0299	0.1448	0.7975
7	0.0000	0.0293	0.1402	0.7416
8	0.0000	0.0293	0.1402	0.7416
9	0.0000	0.0307	0.1442	0.7162
10	0.0000	0.0307	0.1442	0.7162
11	0.0000	0.0301	0.1396	0.6670
12	0.0000	0.0301	0.1396	0.6670
13	0.0000	0.0291	0.1397	0.7448
14	0.0000	0.0291	0.1397	0.7448
15	0.0000	0.0286	0.1353	0.6926
16	0.0000	0.0286	0.1353	0.6926
17	0.0000	0.0300	0.1421	0.7273

Tabla 6-4.: Diseños D-óptimos obtenidos con valores locales modificados $\pm 5\%$.

vienen dadas por:

$$AUC = \int_0^{\infty} Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} dt$$

y $t_{1/2}$ es el valor de t , tal que

$$Ae^{-\alpha t_{1/2}} + Be^{-\beta t_{1/2}} = \frac{1}{2}C_0, \quad (6-3)$$

donde C_0 es la concentración inicial del fármaco. El área bajo la curva tiene una interpretación clave en las estimaciones de biodisponibilidad, la cantidad de medicamento presente en el flujo plasmático, ya que dada la relación entre la intensidad y la duración de la respuesta biológica con el área bajo la curva, la estimación de ésta permitiría conocer la biodisponibilidad del medicamento y una forma para calcular el aclaramiento, dado que esta última es una aproximación (García-Cruz, 2010).

También el conocimiento de la vida media de un fármaco permite predecir la duración del período necesario para su eliminación del organismo. Asimismo, la vida media afecta a la finalización de los efectos del fármaco. Los medicamentos con vidas medias más cortas poseen un mayor riesgo e intensidad de efectos de abstinencia del medicamento, mientras que fármacos con vidas medias grandes presentan un proceso de disminución progresiva y cuando se suspende su administración se eliminan lentamente del organismo, por lo que la aparición de los efectos de abstinencia, si se

Diseño	efic. 2 %	efic. 5 %	efic. 10 %
1	0.9986	0.9910	0.9623
2	0.9986	0.9910	0.9623
3	0.9997	0.9979	0.9918
4	0.9997	0.9979	0.9918
5	0.9979	0.9863	0.9418
6	0.9979	0.9863	0.9418
7	0.9998	0.9985	0.9936
8	0.9998	0.9985	0.9936
9	0.9998	0.9987	0.9949
10	0.9998	0.9987	0.9949
11	0.9980	0.9883	0.9574
12	0.9980	0.9883	0.9574
13	0.9997	0.9977	0.9905
14	0.9997	0.9977	0.9905
15	0.9987	0.9920	0.9701
16	0.9987	0.9920	0.9701
17	1.0000	1.0000	1.0000

Tabla 6-5.: Eficiencia de Diseños D-óptimos con valores locales perturbados $\pm 2\%$, $\pm 5\%$ y $\pm 10\%$.

produce, es lenta. Este parámetro determina además la frecuencia de administración del medicamento, en cuanto menor sea la vida media, con más frecuencia se deberá administrar el medicamento para conseguir un efecto clínico constante (Kallen, 2008). El diseño que permite simultáneamente la estimación óptima del área bajo la curva y la vida media del fármaco fue el siguiente:

$$\xi = \begin{bmatrix} 0.0314 & 0.6580 \\ 0.0562 & 0.9438 \end{bmatrix}.$$

En el diseño hallado se deben realizar alrededor del 6 % de las corridas experimentales en $t = 0.0314$ horas y el 94 % en $t = 0.358$ horas. La solución de la ecuación 6-3 produce un $t_{1/2} = 0.0283$ horas, el diseño plantea realizar parte de la experimentación en un tiempo muy cercano a éste.

6.4. Diseños T-óptimos.

Como no se cuenta con un teorema sobre el número de puntos de soporte del diseño T-óptimo, las rutinas en GAMS (General Algebraic Modeling System) y R se ejecutaron controlando el número de puntos de soporte. Las rutinas se presentan en el apéndice (B) y (C), en el apéndice (A) se presenta un algoritmo para encontrar diseños T-óptimos.

El diseño T-óptimo correspondiente para discriminar entre los modelos planteados fue el siguiente:

$$\xi = \begin{bmatrix} 0.0000 & 0.0407 & 0.2741 \\ 0.0565 & 0.1285 & 0.8145 \end{bmatrix}.$$

Este diseño presenta tres puntos de soporte, concentrando el esfuerzo experimental en el punto de diseño más grande. Cabe anotar que el rango de este diseño es de casi un tercio del rango del diseño D-óptimo y del D_s -óptimo.

En la figura 6-3 se presenta la función de sensibilidad para este diseño, comprobándose que en efecto el diseño encontrado es T-óptimo. Además se puede observar que la función de sensibilidad Δ se maximiza en los puntos de soporte 0.0000, 0.0407, 0.2741, con un valor de $\Delta = 0.0946$.

De una manera más específica se pueden presentar en el gráfico de concentración contra tiempo, figura 6-4 de la página 37, los puntos de soporte en los cuales se debería realizar la experimentación para discriminar entre estos dos modelos.

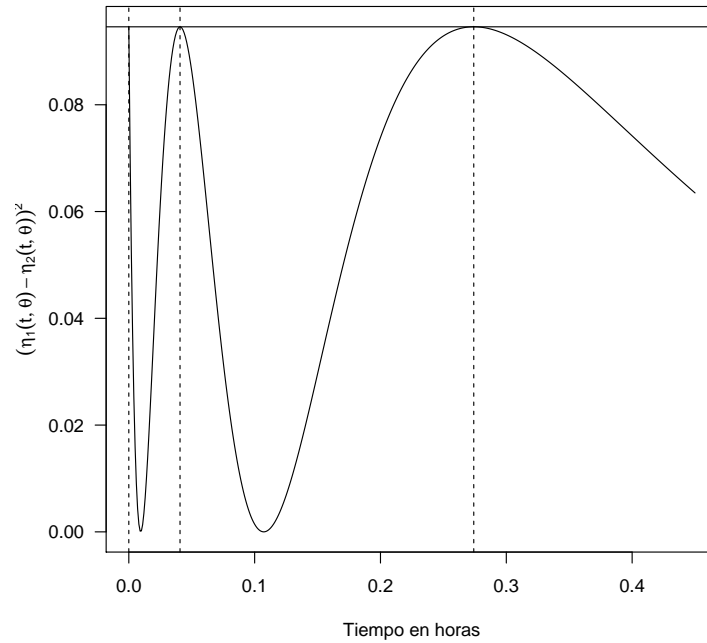


Figura 6-3.: Función de sensibilidad, diseño T-óptimo.

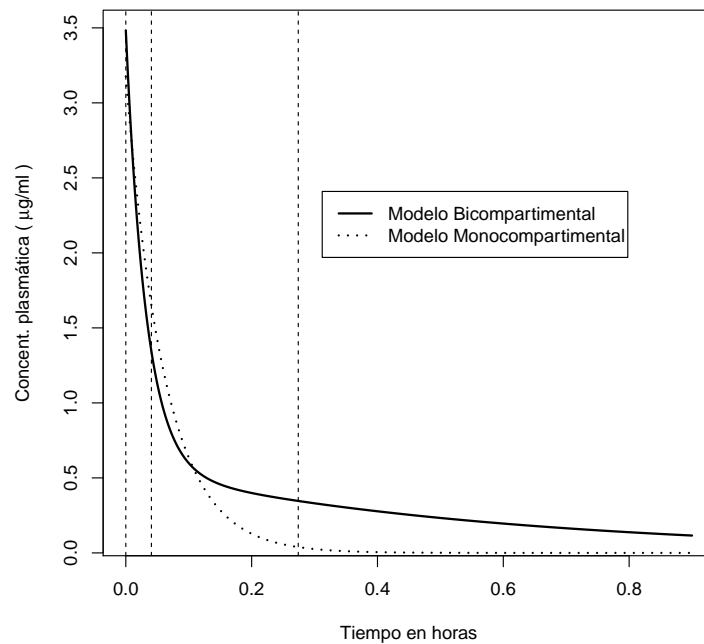


Figura 6-4.: Concentración-Tiempo, diseño T-óptimo. Puntos de soporte.

Diseño	efic. 2 %	efic. 5 %	efic. 10 %
1	0.9933	0.9574	0.8368
2	0.9976	0.9859	0.9515
3	0.9899	0.9336	0.7439
4	0.9957	0.9731	0.8969
5	0.9968	0.9803	0.9246
6	0.9955	0.9751	0.9215
7	0.9960	0.9733	0.8868
8	0.9958	0.9752	0.9042
9	0.9957	0.9726	0.8935
10	0.9964	0.9800	0.9341
11	0.9948	0.9651	0.8535
12	0.9969	0.9811	0.9302
13	0.9958	0.9750	0.9101
14	0.9913	0.9532	0.8594
15	0.9973	0.9822	0.9235
16	0.9937	0.9637	0.8778
17	1.0000	1.0000	1.0000

Tabla 6-6.: Eficiencias de diseños T-óptimos con valores locales perturbados $\pm 2\%$, $\pm 5\%$ y $\pm 10\%$

6.4.1. Caracterización del diseño T-óptimo

Utilizando un procedimiento similar al de los diseños D-óptimos se obtuvieron las siguientes eficiencias para los parámetros con factores de perturbación $\pm 2\%$, $\pm 5\%$ y $\pm 10\%$. Las eficiencias obtenidas en la tabla 6-6 de la página 38 de los diseños encontrados cuando se perturban los parámetros locales $\pm 2\%$ están alrededor de 0.99, a medida que dicho factor de perturbación aumenta a $\pm 5\%$ y $\pm 10\%$ las eficiencias decrecen hasta valores de 0.83, así, el diseño T-óptimo es más sensible a una elección equivocada en los parámetros locales.

6.5. Diseños D_s -óptimos.

Como se desea encontrar diseños óptimos que permitan discriminar entre los dos modelos considerados, se observa que ambos modelos están anidados difiriendo en las constantes cinéticas k_{12} y k_{21} . Otra alternativa para encontrar un diseño que cumpla con este propósito es usando el criterio D_s -optimalidad, donde se busca el diseño que estime en forma óptima estos dos parámetros.

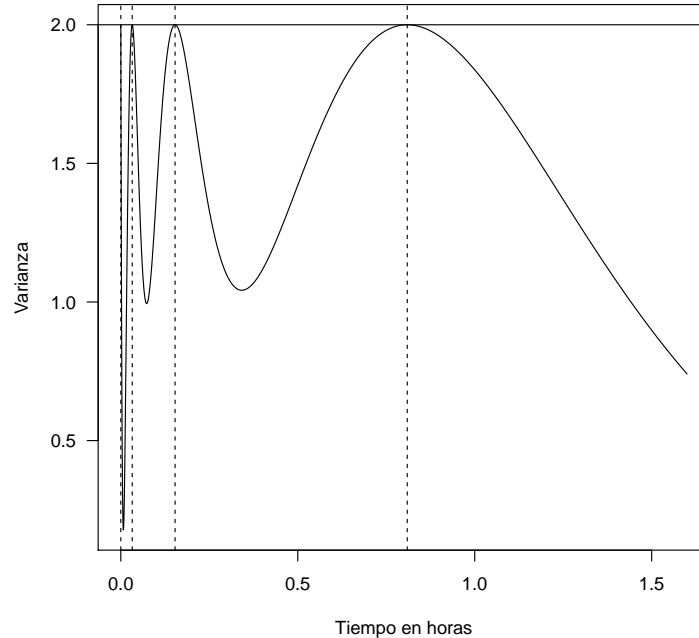


Figura 6-5.: Función de Sensibilidad del diseño D_s -óptimo.

El diseño que se encontró usando el programa estadístico R, fue el siguiente:

$$\xi = \begin{bmatrix} 0.00000 & 0.03229 & 0.15332 & 0.80946 \\ 0.07546 & 0.23169 & 0.31233 & 0.38052 \end{bmatrix}.$$

Los puntos de soporte son similares a los del diseño D-óptimo, con el rango ligeramente más amplio, los pesos presentan una estructura creciente, 7% de las tomas de muestras se harían en el tiempo 0, 23% en el tiempo 0.032 horas, 31% en 0.153 horas y el 38% restante en 0.809 horas. Es importante resaltar que cerca del 70% del esfuerzo experimental se debe realizar en los dos puntos de soporte más grandes.

A continuación se presenta la función de sensibilidad para tal diseño. En la figura 6-5 de la página 39 se puede observar cómo la función de sensibilidad se maximiza en los puntos de soporte alcanzando el valor de 2, el cual es el número de parámetros a estimar con alta precisión, k_{12} y k_{21} .

6.5.1. Caracterización del diseño D_s -óptimo.

Como los diseños D_s -óptimos obtenidos dependen del valor de los parámetros escogidos, se hace necesario caracterizarlos para determinar qué tanto dependen de la escogencia de estos valores. Para ello se usaron factores de perturbación de $\pm 2\%$, $\pm 5\%$ y $\pm 10\%$.

Diseño	efic. 2 %	efic. 5 %	efic. 10 %
1	0.99923	0.99498	0.97883
2	0.99923	0.99498	0.97883
3	0.99972	0.99824	0.99309
4	0.99972	0.99824	0.99309
5	0.99886	0.99257	0.96775
6	0.99886	0.99257	0.96775
7	0.99970	0.99813	0.99224
8	0.99970	0.99813	0.99224
9	0.99973	0.99830	0.99337
10	0.99973	0.99830	0.99337
11	0.99896	0.99380	0.97726
12	0.99896	0.99380	0.97726
13	0.99970	0.99811	0.99222
14	0.99970	0.99811	0.99222
15	0.99925	0.99550	0.98309
16	0.99925	0.99550	0.98309
17	1.00000	1.00000	1.00000

Tabla 6-7.: Eficiencia de Diseños D_s -óptimos con valores locales perturbados $\pm 2\%$, $\pm 5\%$ y $\pm 10\%$

En la tabla **6-7** se presentan las eficiencias para todos los diseños D_s -óptimos encontrados, esta eficiencia se halló con la siguiente expresión

$$D_{seff_{\xi^*}}(\xi) = \frac{\frac{|M(\xi)|}{|M_{22}(\xi)|}}{\frac{|M(\xi_{D_s}^*)|}{|M_{22}(\xi_{D_s}^*)|}}$$

donde $M(\xi)$ se particiona de la siguiente manera

$$M(\xi) = \begin{bmatrix} M_{11} & M_{12} \\ M_{21} & M_{22} \end{bmatrix}.$$

En la mayoría de los casos las eficiencias fueron muy cercanas a uno cuando los parámetros fueron perturbados por un factor de $\pm 2\%$ del valor local, dichas eficiencias alcanzaron un valor de hasta 0.97 cuando se utilizó un factor de $\pm 10\%$, esto muestra que el diseño D_s -óptimo encontrado es muy robusto ante una elección equivocada del valor local que no se aleje en $\pm 10\%$ de dicho valor.

6.5.2. Comparación con el diseño T-óptimo.

Utilizando el concepto de eficiencia relativa, se compara el diseño D_s -óptimo con el diseño T-óptimo.

$$eff_T^{D_s}(\xi) = \frac{\Phi(\xi_{D_s})}{\Phi(\xi_T^*)}$$

donde Φ es

$$\Delta_2(\xi) = \int_{\mathcal{X}} \{\eta_1(t, \theta_1) - \eta_2(t, \hat{\theta}_2)\}^2 \xi(dt).$$

para un diseño con soporte finito

$$\Delta_2(\xi) = \sum_{t \in \mathcal{X}} \{\eta_1(t, \theta_1) - \eta_2(t, \hat{\theta}_2)\}^2 * w_t.$$

Realizando los cálculos respectivos, se llega a:

$$eff_T^{D_s}(\xi) = \frac{0.0510}{0.0946} = 0.5392$$

El Diseño D_s -óptimo con respecto al diseño T-óptimo, tiene una eficiencia del 54 %, al usar el diseño D_s -óptimo como el diseño que cumple con el criterio T-optimalidad, éste presenta una reducción en la eficiencia del orden del 46 % aproximadamente, cabe anotar que el diseño D_s -óptimo permite estimar los parámetros del modelo bicompartimental mientras que con el diseño T-óptimo no es posible estimarlos.

6.5.3. Diseños T-óptimos, con errores correlacionados.

En la mayoría de los casos no es posible tener en los modelos errores incorrelacionados, para ello es necesario considerar la estructura de correlación en el término de error. En la literatura se ha propuesto un criterio que involucra dicha estructura, ver Amo-Salas et al. (2012).

Los autores proponen la siguiente función:

$$\min_{\theta_2} [\eta_1(t, \theta_1) - \eta_2(t, \theta_2)]^T \Sigma^{-1} [\eta_1(t, \theta_1) - \eta_2(t, \theta_2)] \quad (6-4)$$

La expresión anterior es una generalización de la función del criterio de T-optimalidad para el caso con errores correlacionados.

Como la parte determinística asociada al modelo mono o bicompartimental está conformada por funciones exponenciales, surge de manera natural proponer como una posible estructura de covarianza para los errores:

$$\sigma(t, t') = e^{-\tau|t-t'|},$$

donde t y t' son dos tiempos diferentes.

Así, las covarianzas tienden a uno cuando $|t - t'| \rightarrow 0$. Dos observaciones en el mismo

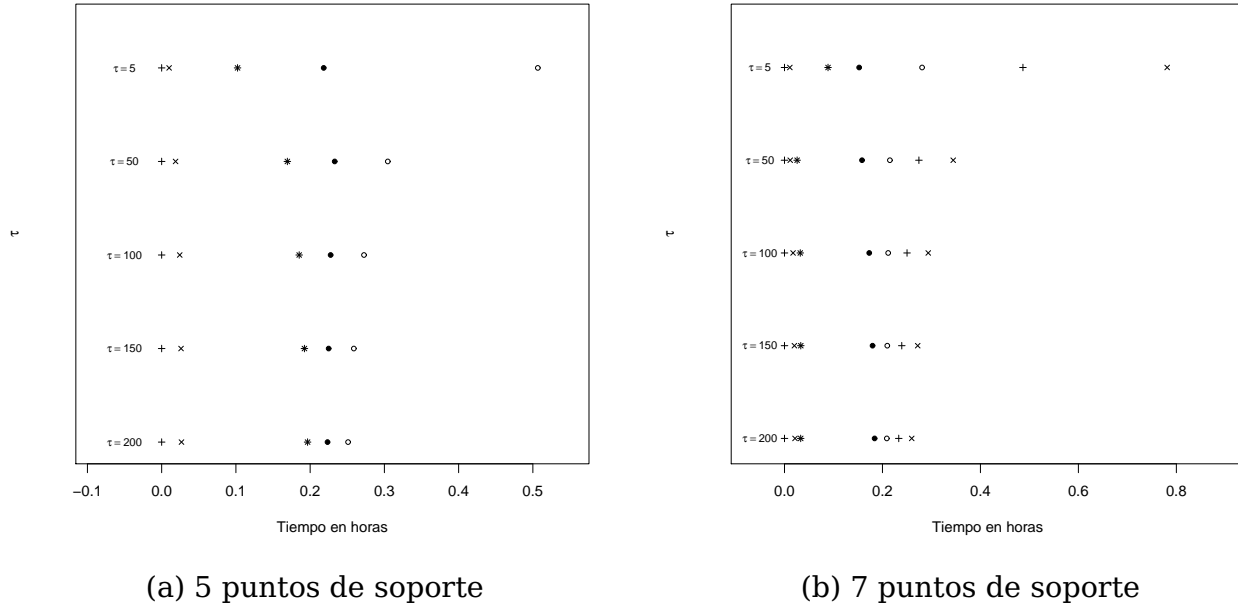


Figura 6-6.: Diseños T-óptimos con errores correlacionados.

instante del tiempo no proveen más información que una sola observación. En este trabajo se utilizó $\tau = 5, 50, 100, 150, 200$, debido a que existen puntos de soporte que se encuentran demasiado cerca. Los diseños se hallan con 5 y 7 puntos de soporte. Dichos diseños se muestran en la figura 6-6. En la figura 6-6 se observa que a medida que aumenta el valor de τ (baja correlación) los puntos de soporte se agrupan formando tres clusters, tendiendo hacia la misma estructura del diseño T-óptimo local, el cual posee tres puntos de soporte. También es de observar que a mayor estructura de correlación en los errores (τ pequeños) el diseño T-óptimo tiene más de tres puntos de soporte.

6.6. Diseños promediados por una distribución a priori.

Para el diseño T-óptimo promediado por una distribución a priori, se tiene:

$$\Phi(\xi) = E_{\theta_1}[\min_{\theta_2}(\eta_1(t, \theta_1) - \eta_2(t, \theta_2))^2] \quad (6-5)$$

Para ilustrar el uso de este criterio, en este trabajo, se utilizó una distribución a priori discreta, con los valores de los parámetros obtenidos en Baroni et al. (2000), aumentados y disminuidos un 5 % del valor nominal, con lo que se obtuvo el siguiente diseño:

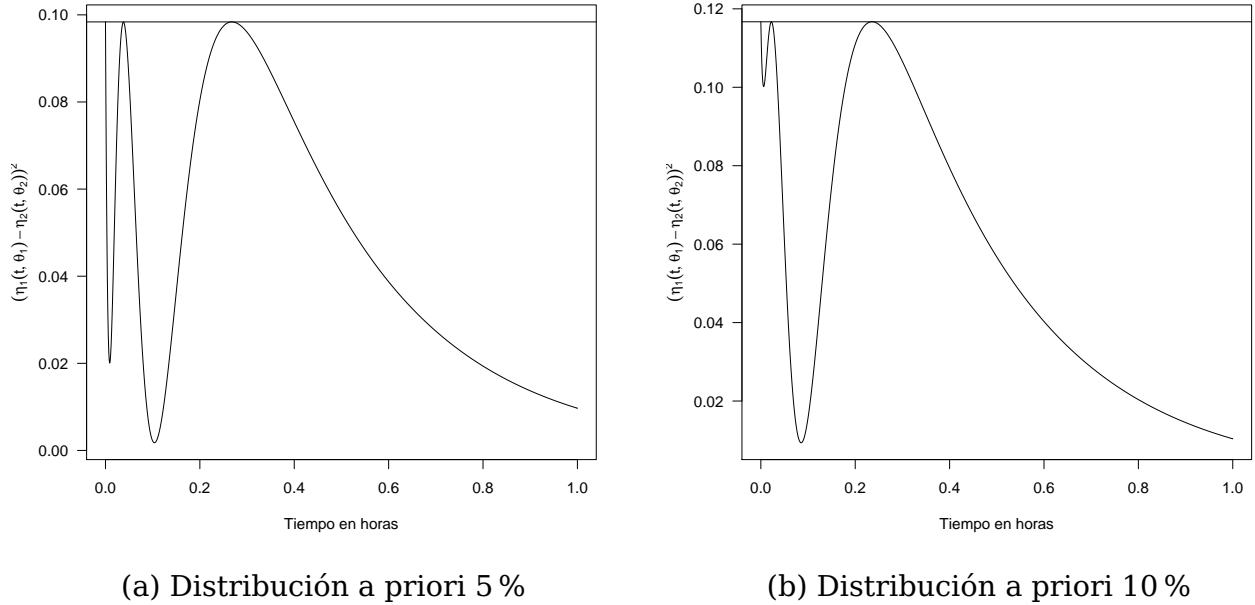


Figura 6-7.: Diseños T-óptimos promediados por una distribución a priori discreta.

$$\xi = \begin{bmatrix} 0.0000 & 0.0382 & 0.2681 \\ 0.0683 & 0.1305 & 0.8010 \end{bmatrix}.$$

Con un valor de la función objetivo de $\Delta = 0.0983$, ligeramente superior al obtenido con el T-óptimo local.

Utilizando una distribución a priori más dispersa, esto es, con los parámetros locales aumentados y disminuidos un 10 % del valor nominal, se obtuvo el siguiente diseño:

$$\xi = \begin{bmatrix} 0.0000 & 0.0224 & 0.2356 \\ 0.7212 & 0.0506 & 0.2280 \end{bmatrix}.$$

Con un valor de la función objetivo de $\Delta = 0.1167$, ligeramente superior al obtenido anteriormente, la distribución de los pesos es muy diferente a la obtenida con los diseños anteriores.

Las funciones de sensibilidad para los dos diseños anteriores se presentan en la figura 6-7. Los comportamientos de estos diseños son similares en el número de puntos de soporte a los obtenidos con el T-óptimo local.

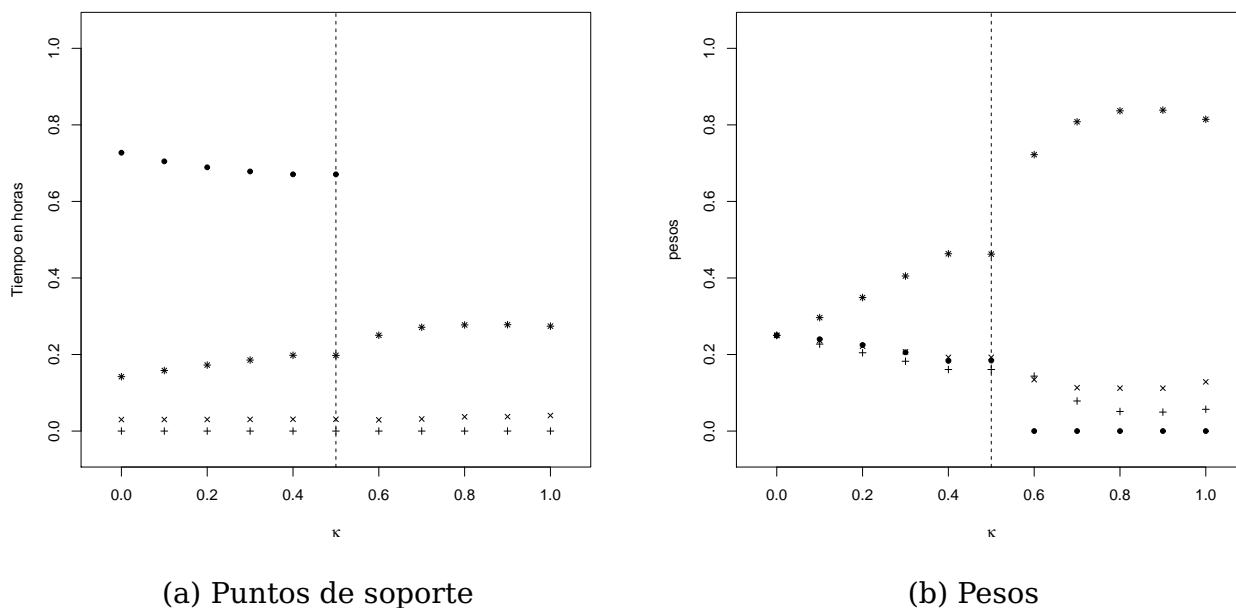


Figura 6-8.: Diseños DT-óptimos.

6.7. Diseño DT-óptimo compuesto.

El diseño encontrado con el criterio T-óptimo para discriminar entre los dos modelos farmacocinéticos presentó tres puntos de soporte, debido a esto no se puede realizar la prueba de falta de ajuste del modelo $\eta_2(t, \theta_2)$, por lo que se hizo uso del criterio compuesto DT optimalidad, el cual sirve tanto para discriminar entre ambos modelos como para estimar los parámetros.

Se seleccionó un valor de la constante de ponderación $\kappa = 0.5$, en donde se da igual importancia a la discriminación entre los dos modelos bajo estudio y a la estimación de los parámetros.

El diseño obtenido fue el siguiente:

$$\xi = \begin{bmatrix} 0 & 0.0308 & 0.1977 & 0.6707 \\ 0.1607 & 0.1926 & 0.4622 & 0.1842 \end{bmatrix}.$$

A continuación se presenta los puntos de soporte y los pesos obtenidos en la búsqueda de dichos diseños compuestos, para diferentes valores de κ , donde se observa a medida que κ se acerca a cero, los puntos de diseño se parecen a los puntos obtenidos con el diseño D-óptimo. Dependiendo del valor de κ seleccionado se pueden obtener los respectivos diseños compuestos que permitan estimar y al mismo tiempo discriminar entre los modelos monocompartimental y bicompartimental.

En la figura 6-8 cuando $\kappa = 0$ se tiene el diseño D-óptimo, es de observar que los

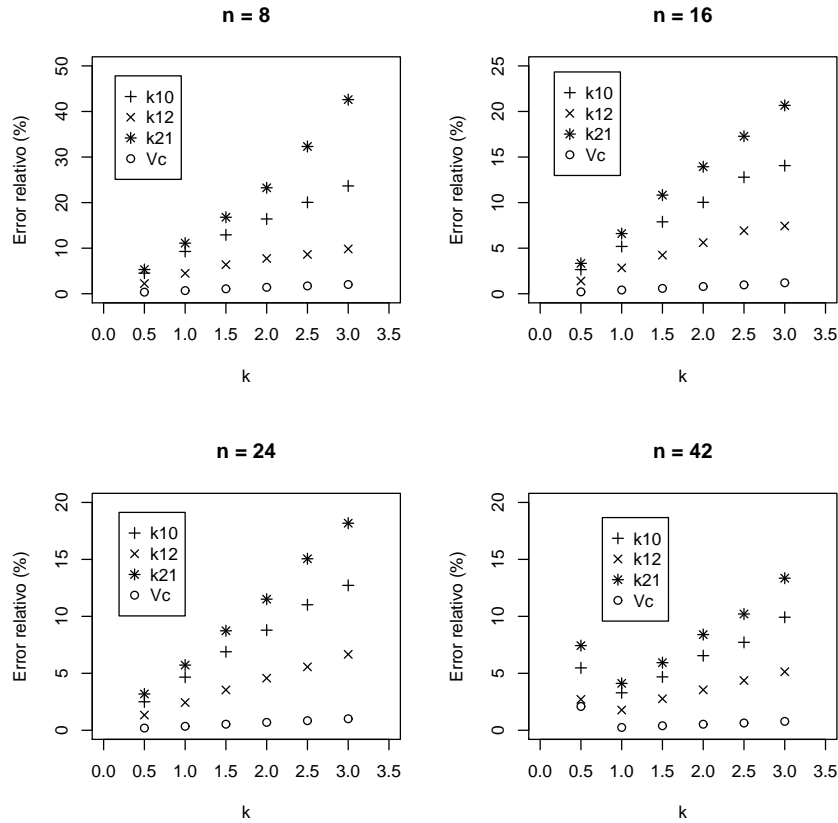


Figura 6-9.: Errores relativos, modelo bicompartimental.

pesos parten del mismo punto (0.25), cuando $\kappa = 1$ se tiene el diseño T-óptimo.

Utilizando una metodología similar a la del diseño D-óptimo, se observó bajo simulación el comportamiento de los parámetros estimados, se generaron datos a partir del modelo bicompartimental con un error estándar de 0.03, dicho error se multiplicó por una constante $k = 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5$ y 3.0 , se realizaron 1000 simulaciones con la rutina en R dada en el apéndice C. En la figura 6-9 se presentan los errores relativos para los parámetros del modelo bicompartimental, para diferentes valores de k y diferentes tamaños de muestra.

En cada simulación se calculó la razón de verosimilitudes para probar las siguientes hipótesis

$$H_0 : \eta_1(t, \theta) = \frac{Q}{V_c} \exp^{-k\epsilon l * t}.$$

$$H_1 : \eta_2(t, \theta) = A * \exp^{-\alpha * t} + B * \exp^{-\beta * t}.$$

La razón de verosimilitudes se compara con el valor del cuantil 0.95 de la distribución chi-cuadrado con dos grados de libertad. En todos los valores de $n = 8, 16, 24, 42$

y todos los valores de $k = 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5$ y 3.0 se rechazó la hipótesis nula, es así, que con este diseño se puede discriminar con alta potencia entre los dos modelos considerados.

7. Conclusiones

- Los diseños D-óptimos locales encontrados para el modelo bicompartimental considerado presentan buena robustez ante una elección equivocada de los valores de los parámetros locales, como se observó en las eficiencias calculadas.
- El diseño T-óptimo encontrado para discriminar entre los modelos farmacocinéticos bicompartimental y monocompartimental presentó tres puntos de soporte, lo cual no permitió calcular la suma de cuadrados de la falta de ajuste, debido a esto se le realizó una caracterización similar al diseño D-óptimo, la cual dio como resultado una robustez menor, en una elección equivocada del valor local, comparada con la arrojada por el diseño D-óptimo.
- Se encontró un diseño compuesto DT-óptimo con $\kappa = 0.5$ (se da igual importancia tanto para discriminar entre los modelos como para estimar los parámetros) el cual presenta cuatro puntos de soporte, con este diseño se puede estimar los cuatro parámetros del modelo bicompartimental, dicho diseño tiene el soporte casi de la misma amplitud que el diseño D-óptimo pero con pesos distribuidos no uniformemente, asignando un peso de casi el 50 % en el tercer punto de diseño.
- Los diseños T-óptimos con errores correlacionados presentan un comportamiento acorde con la teoría, a medida que disminuye la correlación los puntos de soporte van formando clusters, dichos clusters tienden a los puntos de diseño encontrados en el diseño T-óptimo local.
- En los diseños T-óptimos promediados por una distribución a priori discreta (diseño factorial en los parámetros) los valores de la función de objetivo Δ y los puntos de soporte son muy similares a los obtenidos con el diseño T-óptimo local, sin embargo, la distribución de los pesos cambia drásticamente al pasar de un factor de perturbación en los parámetros del $\pm 5\%$ al $\pm 10\%$.
- El problema tratado en el desarrollo de esta tesis queda bien caracterizado con todos los diseños encontrados, es de observar que para los datos de (Baroni et al., 2000), los puntos soporte de dichos diseños no sobrepasan de $t = 0.81$ horas, para la realización de los experimentos y cumplir con los objetivos de alguno de los criterios analizados, lo anterior es importante en farmacocinética ya que ahorra tiempo y evita incomodidades en los sujetos de experimentación.

A. Estrategia de solución para el criterio T-optimalidad.

En primer lugar se definirán algunos conceptos necesarios para la formulación del problema de optimización para encontrar diseños T-óptimos. Específicamente se expondrá la formulación de un problema de optimización en dos niveles, puesto que el problema de optimización resultante para determinar diseños óptimos puede ser formulado como tal. Además se plantea una estrategia de solución para este tipo de problema.

Optimización en Dos Niveles.

La formulación general de un problema de optimización en dos niveles es como sigue:

$$\begin{aligned} & \min_{x \in X, y \in Y} F(X, Y) && \text{(A-1)} \\ \text{s.a. } & H(X, Y) = 0 \\ & G(X, Y) \leq 0 \\ & \min_{y \in Y} f(X, Y) \\ \text{s.a. } & h(X, Y) \leq 0 \\ & g(X, Y) \leq 0 \end{aligned}$$

Este problema constituye, en definitiva, un problema de optimización en un nivel exterior, restringido por otro problema de optimización en un nivel interior.

La optimización en dos niveles es una disciplina muy desafiante y se han propuesto diversos enfoques para abordar su resolución (Domínguez y Pistikopoulos, 2009). Una metodología clásica consiste en formular las condiciones de optimalidad de Karush - Kuhn - Tucker (KKT) del problema interior y adicionarlas como un conjunto de restricciones algebraicas no lineales al modelo del problema externo. Sin embargo, las condiciones de KKT se verifican en todos los puntos estacionarios del problema de optimización interior, es decir, en todos sus mínimos y máximos locales y puntos de ensilladura (Reklaitis et al., 1983). Por lo tanto, no es directo identificar la solución global entre todas las posibles soluciones del sistema de KKT del problema interior.

Para ilustrar estos conceptos se considera el siguiente problema sencillo de optimización en dos niveles:

$$\begin{aligned}
 & \min_{x,y} Z && \text{(A-2)} \\
 \text{s.a. } & Z = f(x) = x^4 - 16x^3 + 83.75^2 - 162.5x + 93.75 \\
 & x \leq x^* \\
 & x^* = \min_y x \\
 \text{s.a. } & x = f(y) = 0.5y^4 - 12y^3 + 101.875^2 - 356.25y + 441.875
 \end{aligned}$$

Se requiere que la solución del problema interior cumpla con condiciones de optimalidad global.

El problema interior posee dos soluciones figura **A-1(a)**: $(y_1^* = 3.438, x_1^* = 3.449)$ y $(y_2^* = 8.377, x_2^* = 14.578)$. Si se planteara el problema A-2 adicionando las condiciones de KKT del problema interior, la solución a este problema correspondería al punto $z_2^* = -33.102$ con un valor de $x = 6.562$ que es el mínimo global de la función $z = f(x)$ figura **A-1(b)**. Sin embargo, esta solución no corresponde al óptimo global del problema interior figura **A-1(a)**.

La solución deseada del problema A-2 corresponde al punto $z_2^* = -10.844$ con un valor de $x = 1.623$ que es el óptimo global del problema interior figura **A-1(b)**.

El ejemplo anterior demuestra que la inclusión de las condiciones de KKT del problema interior al modelo del problema exterior, no asegura la optimalidad global de este último aunque se resuelva a optimalidad global.

Alternativamente, si el problema interior es lo suficientemente simple, un enfoque intuitivo para resolver el problema en dos niveles es obtener expresiones analíticas de sus soluciones parametrizadas en las variables de diseño e incluirla como restricciones en el problema exterior. Sin embargo, puede suceder que la solución global del problema interno no resulte diferenciable en los parámetros de diseño. Para ilustrar esto, considérese el siguiente problema de optimización de nivel interior, A-3:

$$\begin{aligned}
 & \max_{d,x} x^2 && \text{(A-3)} \\
 \text{s.a. } & x^2 - dx = 0
 \end{aligned}$$

donde d es la variable de diseño del problema exterior y x la variable de optimización del problema interior. La solución global parametrizada de este problema es

$$\max \left\{ \left(\frac{d + \sqrt{d^2 + 4}}{2} \right)^2, \left(\frac{d - \sqrt{d^2 + 4}}{2} \right)^2 \right\}$$

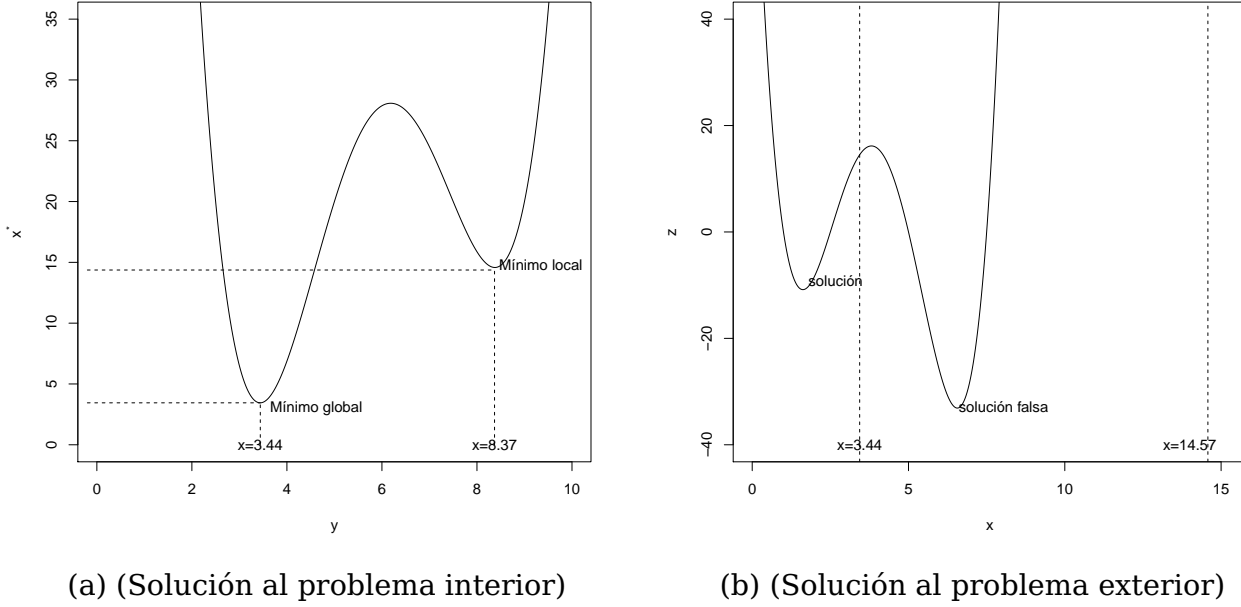


Figura A-1.: Solución al problema A-2.

Ambas ramas de la solución se grafican en la figura **A-2**. La solución del problema A-3 son las partes superiores de cada rama. Es claro que la solución es no diferenciable en $d = 0$.

Formulación del problema para diseños T-óptimos.

Basado en las consideraciones anteriores, se propone una formulación para plantear el problema de determinar diseños T-óptimos. El problema puede ser planteado como sigue:

$$\max_{\xi} \Delta_2(\xi) = \operatorname{argmin}_{\theta_2} \int_{\mathcal{X}} \{\eta_1(t, \theta_1) - \eta_2(t, \theta_2)\}^2 \xi(dt). \quad (\text{A-4})$$

Esta formulación matemática es un problema de optimización no lineal en dos niveles, como los discutidos anteriormente.

Para superar los inconvenientes que contiene determinar la solución de un problema de optimización en dos niveles, se propone el empleo de una estrategia de optimización estocástica sobre la base de la programación evolutiva, para explorar el espacio de las variables de diseño en el nivel exterior, se emplearon paquetes de R tales como DEoptim, rgenoud, BB, ALABAMA. Este tipo de métodos se basa en la evolución de una población de soluciones de acuerdo a un conjunto de reglas.

El siguiente pseudo-código resume el procedimiento:

- Paso 1: Generar una población inicial para las variables de diseño t_i y w_i , correspondiente a un diseño inicial.

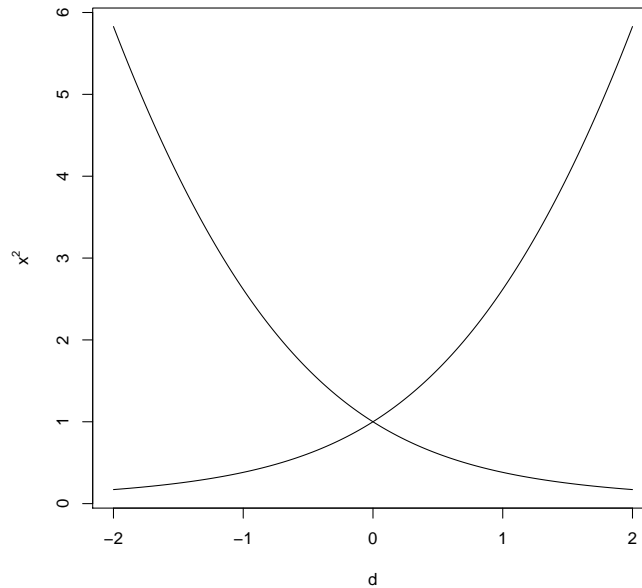


Figura A-2.: Ramas de solución del problema A-3.

- Paso 2: Evaluar el programa interno utilizando un algoritmo con condiciones de optimalidad global.
- Paso 3: Revisar el criterio de terminación.
 - Si el criterio de terminación no se verifica entonces generar una nueva población basada en el valor de la función objetivo de los individuos y retornar al paso 2.
 - Si el criterio de terminación se verifica, entonces terminar.

Existen varias técnicas de programación evolutiva muy bien desarrolladas para optimización no lineal y no lineal mezcla entera tales como los algoritmos genéticos (Michalewics, 1996), evolución diferencial (Storn y Price, 1997). En general, con un ajuste apropiado de los parámetros, dichos algoritmos se comportan adecuadamente en la exploración de espacios no restringidos complejos, los cuales pueden ser multimodales y discontinuos. Para la formulación propuesta se adoptó una implementación estándar de algoritmos genéticos.

Una vez que se genera la población de individuos en el espacio de variables de diseño, se procede a solucionar el problema interno para cada miembro de la población.

La implementación se realizó haciendo uso de los programas GAMS (General Algebraic Modeling System) y (R Development Core Team, 2011) empleando diferentes rutinas, las cuales proporcionan la población inicial de variables t_i, w_i . Seguidamente,

se resuelve el problema de optimización interior haciendo uso de alguna rutina para minimización, por ejemplo con `nlinb` en R. El valor de la solución para cada individuo t_i, w_i se retorna a la función exterior para generar una nueva población, hasta cumplir los criterios de terminación.

B. Rutinas en GAMS

Rutina B.1: Diseño T-óptimo.

```
$ontext
Esta rutina resuelve un modelo farmacocinetico utilizando una estrategia de
optimizacion en un nivel para el problema max-min. La estrategia consiste en
reformular el problema interno de minimizacion con las condiciones de primer
orden de KKT.
$offtext
Set
i/1*3/;
alias (i,j);
Variables
x, w, A, ke, obj, fun1, fun2, ff, obj1;
Equations
e1, e2, e3, e4, e5, e6
, e7
*, e8
, e9
;
* funciones que describen los modelos
*****
e1(i).. fun1(i)=e=2.925027*exp(-31.14806*x(i))+0.5582823*exp(-1.747938*x(i));
e2(i).. fun2(i)=e=A*exp(-ke*x(i));
*****
* Reformulacion del problema interno de minimizacion con las condiciones de KKT
* Gradiente de la funcion objetivo igualado a cero (dos parametros)
*****
e3.. sum(i,-2*(2.925027*exp(-31.14806*x(i))+0.5582823*exp(-1.747938*x(i))
-1*A*exp(-1*ke*x(i)))*w(i,i)*exp(-1*ke*x(i)))=e=0;
e4.. sum(i,2*(2.925027*exp(-31.14806*x(i))+0.5582823*exp(-1.747938*x(i))
-1*A*exp(-1*ke*x(i)))*w(i,i)*A*x(i)*exp(-1*ke*x(i)))=e=0;
*****
* Funcion objetivo a ser maximizada
*****
e5.. obj1=e=sum(i,sqr(fun1(i)-fun2(i))*w(i,i));
*****
* Sumatoria de los pesos iguales a la unidad
*****
e6.. sum(i,w(i,i))=e=1;
*****
```



```

* Condicion 3 del teorema (pag. 350 del libro OPTIMUN EXPERIMENTAL DESIGNS
* WITH SAS), donde se igualan las Ecs. (20.23) y (20.24)
e7(i).. sqr(fun1(i)-fun2(i))=e=ff(i);
*e8(i).. ff(i)-obj1=e=0;
*****
e9.. exp(obj)=e=(obj1);
* Cotas sobre las variables de optimizacion
*****
obj1.Lo=0;
*obj.Up=3;
x.Lo(i)=0;
x.Up(i)=2;
w.Lo(i,j)=0;
w.Up(i,j)=0;
w.Lo(i,i)=0;
w.Up(i,i)=1;
*$ontext
A.Lo=0;
A.Up=10;
ke.Lo=0;
ke.Up=30;
*$offtext
options iterlim=200000;
options reslim=6200;
options decimals=8;
options nlp=conopt2;
model minparmod/all/;
*options savepoint=1;
execute_loadpoint 'minparmod_p.gdx';
solve minparmod using nlp maximazing obj;
display A.l, ke.l, x.l, w.l, obj.l, ff.l, fun1.l, fun2.l, obj1.l;

```

Rutina B.2: Diseño T-óptimo promediado por una apriori.

```

$ontext
Esta rutina resuelve un modelo farmacocinético utilizando una estrategia de
optimizacion en un nivel para el problema max-min. La estrategia consiste en
reformular el problema interno de minimizacion con las condiciones de primer
orden de KKT.
$offtext
Set
i/1*5/;
alias(i,j,k);
Variables
x, w(i,j), A, ke, obj, fun1, fun2, funn, funn2;
Sets
h1/1*16/
h2/1*4/;
Parameters

```

```

k10n, k12n, k21n, Vcn, Q, Amo, Bmo, alfa, betas,
k10me, k12me, k21me, Vcme,
k10M, k12M, k21M, VcM,
tol,
para;
k10n=8.428;
k12n=18.008;
k21n=6.46;
Vcn=0.689;
* Tolerancia para el bayesiano, por ejemplo 0.1 es 10% por encima y por debajo
tol=0.1;
k10me=k10n*(1-tol);
k12me=k12n*(1-tol);
k21me=k21n*(1-tol);
Vcme=Vcn*(1-tol);
k10M=k10n*(1+tol);
k12M=k12n*(1+tol);
k21M=k21n*(1+tol);
VcM=Vcn*(1+tol);
para("1","1")=k10me;para("1","2")=k12me;para("1","3")=k21me;para("1","4")=Vcme;
para("2","1")=k10me;para("2","2")=k12me;para("2","3")=k21me;para("2","4")=VcM;
para("3","1")=k10me;para("3","2")=k12me;para("3","3")=k21M;para("3","4")=Vcme;
para("4","1")=k10me;para("4","2")=k12me;para("4","3")=k21M;para("4","4")=VcM;
para("5","1")=k10me;para("5","2")=k12M;para("5","3")=k21me;para("5","4")=Vcme;
para("6","1")=k10me;para("6","2")=k12M;para("6","3")=k21me;para("6","4")=VcM;
para("7","1")=k10me;para("7","2")=k12M;para("7","3")=k21M;para("7","4")=Vcme;
para("8","1")=k10me;para("8","2")=k12M;para("8","3")=k21M;para("8","4")=VcM;
para("9","1")=k10M;para("9","2")=k12me;para("9","3")=k21me;para("9","4")=Vcme;
para("10","1")=k10M;para("10","2")=k12me;para("10","3")=k21me;para("10","4")=VcM;
para("11","1")=k10M;para("11","2")=k12me;para("11","3")=k21M;para("11","4")=Vcme;
para("12","1")=k10M;para("12","2")=k12me;para("12","3")=k21M;para("12","4")=VcM;
para("13","1")=k10M;para("13","2")=k12M;para("13","3")=k21me;para("13","4")=Vcme;
para("14","1")=k10M;para("14","2")=k12M;para("14","3")=k21me;para("14","4")=VcM;
para("15","1")=k10M;para("15","2")=k12M;para("15","3")=k21M;para("15","4")=Vcme;
para("16","1")=k10M;para("16","2")=k12M;para("16","3")=k21M;para("16","4")=VcM;
Q=2.4;
Amo(h1)=0*((0.5*(para(h1,"2")+para(h1,"3")+para(h1,"1")+sqrt(sqr(para(h1,"1")
+para(h1,"2")+para(h1,"3"))-4*para(h1,"3")*para(h1,"1")))-para(h1,"3"))/
(para(h1,"4")*(sqrt(sqr(para(h1,"1")+para(h1,"2")+ para(h1,"3"))-4*
para(h1,"3")*para(h1,"1"))));
Bmo(h1)=0*((para(h1,"3")-0.5*(para(h1,"2")+para(h1,"3")+para(h1,"1")-
sqrt(sqr(para(h1,"1")+para(h1,"2")+ para(h1,"3"))-4*para(h1,"3")
*para(h1,"1")))/(para(h1,"4")*(sqrt(sqr(para(h1,"1")+para(h1,"2")
+ para(h1,"3"))-4*para(h1,"3")*para(h1,"1"))));
alfa(h1)=0.5*(para(h1,"2")+para(h1,"3")+para(h1,"1")+sqrt(sqr(para(h1,"1")
+para(h1,"2")+para(h1,"3"))-4*para(h1,"3")*para(h1,"1")));
betas(h1)=0.5*(para(h1,"2")+para(h1,"3")+para(h1,"1")-sqrt(sqr(para(h1,"1")
+para(h1,"2")+para(h1,"3"))-4*para(h1,"3")*para(h1,"1")));

```

```

Equations
e1, e2, e3, e4, e5, e6
, e7
,e8
, e9, e10;
* funciones que describen los modelos
*****
e1(i,h1).. fun1(i,h1)=e=Amo(h1)*exp(-alfa(h1)*x(i))+Bmo(h1)*exp(-betas(h1)*x(i));
e2(i).. fun2(i)=e=A*exp(-ke*x(i));
*****
* Reformulacion del problema interno de minimizacion con las condiciones de KKT
* Gradiente de la funcion objetivo igualado a cero (dos parametros)
*****
e3.. sum(i,sum(h1,-2*(Amo(h1)*exp(-alfa(h1)*x(i))+Bmo(h1)*exp(-betas(h1)*x(i))
-1*A*exp(-1*ke*x(i)))* w(i,i)*exp(-1*ke*x(i))))=e=0;
e4.. sum(i,sum(h1,2*(Amo(h1)*exp(-alfa(h1)*x(i))+Bmo(h1)*exp(-betas(h1)*x(i))
-1*A*exp(-1*ke*x(i)))* w(i,i)*A*x(i)*exp(-1*ke*x(i))))=e=0;
*****
* Funcion objetivo a ser maximizada
e5(i).. funn(i)=e=sum(h1,sqr(fun1(i,h1)-fun2(i)))/16;
*e5(i).. funn(i)=e=sum(h1,sqr(fun1(i,h1)-fun2(i)));
e6.. obj=e=sum(i,funn(i)*w(i,i));
e7(i,j$(ord(i)>ord(j)).. w(i,j)=e=0;
e8(i,j$(ord(j)>ord(i)).. w(i,j)=e=0;
*****
* Sumatoria de los pesos iguales a la unidad
e9.. sum(i,w(i,i))=e=1;
*****
* Condicion 3 del teorema (pag. 350 del libro OPTIMUN EXPERIMENTAL DESIGNS
* WITH SAS), donde se igualan las Ecs. (20.23) y (20.24)
e10(i).. funn(i)=e=obj;
*****
* Cotas sobre las variables de optimizacion
obj.Lo=0;
*obj.Up=3;
x.Lo(i)=0;
x.Up(i)=2;
w.Lo(i,i)=0;
w.Up(i,i)=1;
*$ontext
A.Lo=1;
A.Up=10;
ke.Lo=10;
ke.Up=25;
*$offtext
* Estos valores corresponden a el analisis para el bayesiano
*A.Lo=3.17572311;
*A.Up=3.17572311;

```

```

*ke.Lo=16.07495069;
*ke.Up=16.07495069;
options iterlim=200000;
options reslim=6200;
options decimals=8;
options nlp=baron;
model minpar/all/;
solve minpar using nlp maximizing obj;
display A.l, ke.l, x.l, w.l, obj.l, funn.l;

```

Rutina B.3: Diseño T-óptimo, errores correlacionados.

```

$ontext
Esta rutina resuelve un modelo farmacocinetico utilizando una estrategia de
optimizacion en un nivel para el problema max-min. La estrategia consiste en
reformular el problema interno de minimizacion con las condiciones de primer
orden de KKT.
$offtext
Set
i/1*5/;
alias(i,j,k);
Parameter
tao, iden;
tao=10;
iden(i,i)=1;
Variables
x, w(i,j), A, ke, obj, fun1, fun2, ff, F, DD1, winv, dfun2A, dfun2ke;
Equations
e1, e2, ee1, ee2
, e3, e4
, e5, e6
*, e6ad
, e7
,e8
, e9
*, e10
*, e11
*,ead1, ead2
;
* funciones que describen los modelos
*****
e1(i).. fun1(i)=e=2.925026847*exp(-31.14806204*x(i))+0.5582822965
          *exp(-1.747937960*x(i));
e2(i).. fun2(i)=e=A*exp(-ke*x(i));
ee1(i).. dfun2A(i)=e=exp(-ke*x(i));
ee2(i).. dfun2ke(i)=e=-A*x(i)*exp(-ke*x(i));
*****
* Reformulacion del problema interno de minimizacion con las condiciones de KKT
* Gradiente de la funcion objetivo igualado a cero (dos parametros)

```

```

*****
e3.. sum(i,sum(j,winv(i,j)*((-dfun2A(i))*(fun1(j)-fun2(j))+(fun1(i)-fun2(i))
      *(-dfun2A(j))))=e=0;
e4.. sum(i,sum(j,winv(i,j)*((-dfun2ke(i))*(fun1(j)-fun2(j))+(fun1(i)-fun2(i))
      *(-dfun2ke(j))))=e=0;
*****
* Funcion objetivo a ser maximizada
*****
e5(i).. F(i)=e=(fun1(i)-fun2(i));
*e6(i,j).. w(i,j)=e=exp(-tao*abs(x(i)-x(j)));
e6(i,j).. w(i,j)=e=exp(-tao*sqrt(sqr(x(i)-x(j))));
*e6ad(i,j).. h(i,j)=e=sqrt(sqr(x(i)-x(j)));
e7(i,j).. sum(k,winv(i,k)*w(k,j))=e=iden(i,j);
*****
e8(i).. DD1(i)=e=sum(k,F(k)*winv(k,i));
e9.. obj=e=sum(k,DD1(k)*F(k));
*e10(i).. sqr(fun1(i)-fun2(i))=e=ff(i);
*e11(i).. ff(i)-obj=e=0;
*****
* Cotas sobre las variables de optimizacion
*****
obj.Lo=0;
*obj.Up=3;
$ontext
x.Lo("1")=0;
x.Up("1")=0;
x.Lo("2")=0.04074327;
x.Up("2")=0.04074327;
x.Lo("3")=0.27418206;
x.Up("3")=0.27418206;
$offtext
w.Lo(i,j)=0;
*w.Up(i,j)=1;
x.Lo(i)=0;
x.Up(i)=2;
*$ontext
A.Lo=0;
A.Up=10;
ke.Lo=0;
ke.Up=30;
*$offtext
*$ontext
x.L("1")=0;
x.L("2")=0.04074327;
x.L("3")=0.27418206;
*x.L("4")=0.3;
*$offtext
w.L(i,j)=0.5;

```

```

*$offtext
*****
options iterlim=200000;
options reslim=6200;
options decimals=8;
options nlp=baron;
model minpar/all/;
solve minpar using nlp maximizing obj;
display A.l, ke.l, x.l, w.l, obj.l;

```

Rutina B.4: Diseño DT-óptimo compuesto.

```

$ontext
Con esta rutina se obtienen los diseños compuestos DT-óptimos
$ontext
Sets
i/1*4/;
alias (i,j,k);
set
fii/1*11/;

* El conjunto lt es un conjunto dinámico que es necesario para establecer el
* determinante como función Objetivo para el D-óptimo
set lt(i,j);
lt(i,j)$(ord(i)>=ord(j))=yes;
Parameters
k10, k12, k21, Q, Vc, iden;
k10=8.428;
k12=18.008;
k21=6.46;
Q=2.4;
Vc=0.689;
iden(i,i)=1;
Parameter
ga;
*ga=1;

Variables
x, w, A, ke, obj, fun1, fun2, ff, deri1, deri2, objT,
F, DD1, DD2, DD, det1, L, det,
objle;

Equations
e1, e2, e3, e4, e3ad, e4ad, e5, e6,
e7, e9, e10, e11, e12, e13, e14,
e15, e16, e17, e18, e19, e20;

* funciones que describen los modelos
*****

```

```

e1(i).. fun1(i)=e=2.925026847*exp(-31.14806204*x(i))+
          0.5582822965*exp(-1.747937960*x(i));
e2(i).. fun2(i)=e=A*exp(-ke*x(i));
*****

* Reformulacion del problema interno de minimizacion con las condiciones de KKT
* Gradiente de la funcion objetivo igualado a cero (dos parametros)
*****
e3.. sum(i,-2*(2.925026847*exp(-31.14806204*x(i))+
          .5582822965*exp(-1.747937960*x(i))-1*A*exp(-1*ke*x(i)))*
          w(i,i)*exp(-1*ke*x(i)))=e=deri1;

e4.. sum(i,2*(2.925026847*exp(-31.14806204*x(i))+
          .5582822965*exp(-1.747937960*x(i))-1*A*exp(-1*ke*x(i)))*
          w(i,i)*A*x(i)*exp(-1*ke*x(i)))=e=deri2;

e3ad.. deri1=e=0;

e4ad.. deri2=e=0;
*****
* Funcion objetivo a ser maximizada
*****
e5.. obj=e=sum(i,sqr(fun1(i)-fun2(i))*w(i,i));
*****
* Sumatoria de los pesos iguales a la unidad
*****
e6.. sum(i,w(i,i))=e=1;
*****
* Condicion 3 del teorema (pag. 350 del libro OPTIMUN EXPERIMENTAL DESIGNS
* WITH SAS), donde se igualan las Ecs. (20.23) y (20.24)
e7(i).. sqr(fun1(i)-fun2(i))=e=ff(i);
*e8(i).. ff(i)-obj=e=0;
*****
e9.. exp(objT)=e=(obj);
* Fin de las ecuaciones t-óptimo

e10(i).. F("1",i)=e=0*((0.5+(0.25*(2*k10+2*k12-2*k21))/sqrt(sqr(k10)+2*k10*k12
-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21+sqr(k21))))*
exp(-(0.5*(k12+k21+k10+sqrt(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21
+sqr(k21))))*x(i))-(0.5*(0.5*k12-0.5*k21+0.5*k10+0.5*sqrt(sqr(k10)
+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21+sqr(k21))))*
(1+(1/2)*(2*k10+2*k12-2*k21)/sqrt(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)
+2*k12*k21+sqr(k21))))*x(i)*
exp(-(0.5*(k12+k21+k10+sqrt(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21
+sqr(k21))))*x(i))+
(-0.5+(0.25*(2*k10+2*k12-2*k21))/sqrt(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)
+2*k12*k21+sqr(k21))))*
exp(-(0.5*(k12+k21+k10-sqrt(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21

```

```

+sqrt(k21))) * x(i)) -
(0.5*(0.5*k21-0.5*k12-0.5*k10+0.5*sqrt(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)
+2*k12*k21+sqr(k21)))) *
(1-(1/2)*(2*k10+2*k12-2*k21)/sqrt(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)
+2*k12*k21+sqr(k21)))) * x(i) *
exp(-(0.5*(k12+k21+k10-sqrt(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21
+sqr(k21)))) * x(i)) /
(Vc*sqrt(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21+sqr(k21))) - (1/2)*Q*
((0.5*k12-0.5*k21+0.5*k10+0.5*sqrt(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)
+2*k12*k21+sqr(k21)))) *
exp(-(0.5*(k12+k21+k10+sqrt(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21
+sqr(k21)))) * x(i)) + (0.5*k21-0.5*k12-0.5*k10+0.5*sqrt(sqr(k10)+2*k10*
k12
-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21+sqr(k21)))) *
exp(-(0.5*(k12+k21+k10-sqrt(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21
+sqr(k21)))) * x(i)) *
(2*k10+2*k12-2*k21)/(Vc*(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21
+sqr(k21)))**1.5);

e11(i) .. F("2", i) = e=Q*((0.5+0.25*(2*k10+2*k12+2*k21)/sqrt(sqr(k10)+2*k10*k12
-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21+sqr(k21)))) *
exp(-0.5*(k12+k21+k10+sqrt(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21
+sqr(k21)))) * x(i)) - 0.5*
(0.5*k12-0.5*k21+0.5*k10+0.5*sqrt(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)
+2*k12*k21+sqr(k21)))) *
(1+1/2*(2*k10+2*k12+2*k21)/sqrt(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)
+2*k12*k21+sqr(k21)))) * x(i) *
exp(-0.5*(k12+k21+k10+sqrt(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21
+sqr(k21)))) * x(i)) + (-0.5+0.25*(2*k10+2*k12+2*k21)/sqrt(sqr(k10)+2*k10*
k12
-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21+sqr(k21)))) *
exp(-0.5*(k12+k21+k10-sqrt(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21
+sqr(k21)))) * x(i)) - 0.5*(0.5*k21-0.5*k12-0.5*k10+0.5*sqrt(sqr(k10)+2*k10*
*k12
-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21+sqr(k21)))) *
(1-1/2*(2*k10+2*k12+2*k21)/sqrt(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)
+2*k12*k21+sqr(k21)))) * x(i) * exp(-0.5*(k12+k21+k10-sqrt(sqr(k10)+2*k10*
k12
-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21+sqr(k21)))) * x(i)) /
(Vc*sqrt(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21+sqr(k21))) - 1/2*Q*
((0.5*k12-0.5*k21+0.5*k10+0.5*sqrt(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)
+2*k12*k21+sqr(k21)))) * exp(-0.5*(k12+k21+k10+sqrt(sqr(k10)+2*k10*k12-2*
k21*k10
+sqr(k12)+2*k12*k21+
sqr(k21)))) * x(i)) + (0.5*k21-0.5*k12-0.5*k10+0.5*sqrt(sqr(k10)+2*k10*k12
-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21+sqr(k21)))) * exp(-0.5*(k12+k21+k10-sqrt(
sqr(k10)
+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)+

```



```
2*k12*k21+sqr(k21)))*x(i)))*(2*k10+2*k12+2*k21)/(Vc*(sqr(k10)+2*k10*k12
-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21+sqr(k21))**1.5);
```

```
e12(i).. F("3",i)=e=0*((-0.5+(0.25*(-2*k10+2*k12+2*k21))/sqr(sqr(k10)+2*k10*k12
-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21+sqr(k21)))*
exp(-(0.5*(k12+k21+k10+sqr(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21
+sqr(k21)))))*x(i))-
(0.5*(0.5*k12-0.5*k21+0.5*k10+0.5*sqr(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)
+2*k12*k21+sqr(k21)))))*
(1+(1/2)*(-2*k10+2*k12+2*k21)/sqr(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)
+2*k12*k21+sqr(k21))))*
x(i)*exp(-(0.5*(k12+k21+k10+sqr(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)
+2*k12*k21+sqr(k21)))))*x(i))+
(0.5+(0.25*(-2*k10+2*k12+2*k21))/sqr(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)
+2*k12*k21+sqr(k21)))*exp(-(0.5*(k12+k21+k10-sqr(sqr(k10)+2*k10*k12
-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21+sqr(k21)))))*x(i))-
(0.5*(0.5*k21-0.5*k12-0.5*k10+0.5*sqr(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)
+2*k12*k21+sqr(k21)))))*
(1-(1/2)*(-2*k10+2*k12+2*k21)/sqr(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)
+2*k12*k21+sqr(k21))))*
x(i)*exp(-(0.5*(k12+k21+k10-sqr(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)
+2*k12*k21+sqr(k21)))))*x(i))/
(Vc*sqr(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21+sqr(k21)))-(1/2)*Q*
((0.5*k12-0.5*k21+0.5*k10+0.5*sqr(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)
+2*k12*k21+sqr(k21)))*exp(-(0.5*(k12+k21+k10+sqr(sqr(k10)+2*k10*k12
-2*k21*k10
+sqr(k12)+2*k12*k21+sqr(k21)))))*x(i))+
(0.5*k21-0.5*k12-0.5*k10+0.5*sqr(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)
+2*k12*k21+sqr(k21))))*
exp(-(0.5*(k12+k21+k10-sqr(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21
+sqr(k21)))))*x(i)))*(-2*k10+2*k12+2*k21)/(Vc*(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21
*k10
+sqr(k12)+2*k12*k21+sqr(k21))**1.5);
```

```
e13(i).. F("4",i)=e=-Q*((0.5*k12-0.5*k21+0.5*k10+0.5*sqr(sqr(k10)+2*k10*k12
-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21+sqr(k21)))*
exp(-(0.5*(k12+k21+k10+sqr(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21
+sqr(k21)))))*x(i)))+(0.5*k21-0.5*k12-0.5*k10+0.5*sqr(sqr(k10)+2*k10*
k12
-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21+sqr(k21)))*
exp(-(0.5*(k12+k21+k10-sqr(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)+2*k12*k21
+sqr(k21)))))*x(i)))/(sqr(Vc)*sqr(sqr(k10)+2*k10*k12-2*k21*k10+sqr(k12)
+2*k12*k21+sqr(k21))));
```

```
e14(i,j).. DD1(i,j)=e=sum(k,F(i,k)*w(k,j));
```

```
e15(i,j).. DD2(i,j)=e=F(j,i);
```

```
e16(i,j).. DD(i,j)=e=sum(k,DD1(i,k)*DD2(k,j));
```

```
e17(i,j)$lt(i,j).. sum(lt(j,k),L(i,k)*L(j,k))=e=DD(i,j);
```

```
e18.. det1=e=(sqr(prod(i,(L(i,i)))));
e19.. exp(det)=e=det1;
e20.. objle=e=ga*det/4+(1-ga)*objT;
* Cotas sobre las variables de optimizacion
*****
obj.Lo=0;
*obj.Up=3;
x.Lo(i)=0;
x.Up(i)=2;
w.Lo(i,j)=0;
w.Up(i,j)=0;
w.Lo(i,i)=0;
w.Up(i,i)=1;
*$ontext
A.Lo=0;
A.Up=10;
ke.Lo=0;
ke.Up=30;
det1.Lo=0;
*$offtext
*A.L=3.42806783;
*ke.L=21.26582858;
options iterlim=200000;
options reslim=6200;
options decimals=8;
options nlp=conopt;
model minpar/all/;
*$if exist matdata.gms $include matdata.gms
loop(fii,ga=1.1-ord(fii)*0.1;
execute_loadpoint 'minpar_p.gdx';
options savepoint=1;
*execute_loadpoint 'dopt_1_p.gdx';
solve minpar using nlp maximazing objle;
display A.l, ke.l, x.l, w.l, ff.l, fun1.l, fun2.l, objle.l, deri1.l,
deri2.l, ga);
```

C. Rutinas en R

Rutina C.1: Diseño D-óptimo, modelo bicompartimental.

```
## Diseño D optimo para un modelo bicompartimental
# El modelo es Cp=A*exp(-alfa*t)+B*exp(-beta*t)
#donde Q es la dosis inicial, conocida
# Vc es el volumen de distribución
# k10,k12,k21 son microconstantes
# 1. Definir los gradientes de la función
k5<- k10+k12+k21
k6<- 1/4*(k5^2-4*k21*k10)^(-1/2)
alfa<- 1/2*(k12+k21+k10+sqrt(k5^2-4*k21*k10))
betas<- 1/2*(k12+k21+k10-sqrt(k5^2-4*k21*k10))
fx <- function(tt){
beta<-betas
t<-tt
derik12<- (Q/Vc)*(((alfa-beta)*((alfa-k21)*exp(-alfa*t)*(-t)*(1/2+k6*2*k5)+
exp(-alfa*t)*(1/2+k6*2*k5)+
(k21-beta)*exp(-beta*t)*(-t)*(1/2-k6*2*k5)+
exp(-beta*t)*(-(1/2-k6*2*k5))))-
((alfa-k21)*exp(-alfa*t)+(k21-beta)*exp(-beta*t))*
(1/2+k6*2*k5-(1/2-k6*2*k5)))/(alfa-beta)^2
derik21<- (Q/Vc)*((alfa-beta)*((alfa-k21)*exp(-alfa*t)*(-t)*(1/2+k6*(2*k5-4*k10))+
exp(-alfa*t)*(1/2+k6*(2*k5-4*k10))-1)+
(k21-beta)*exp(-beta*t)*(-t)*(1/2-k6*(2*k5-4*k10))+exp(-beta*t)*
(1-(1/2-k6*(2*k5-4*k10))))-((alfa-k21)*exp(-alfa*t)+
(k21-beta)*exp(-beta*t))*(1/2+k6*(2*k5-4*k10)-
(1/2-k6*(2*k5-4*k10))))/(alfa-beta)^2
derik10<- (Q/Vc)*((alfa-beta)*((alfa-k21)*exp(-alfa*t)*(-t)*(1/2+k6*(2*k5-4*k21))+
exp(-alfa*t)*(1/2+k6*(2*k5-4*k21))+
(k21-beta)*exp(-beta*t)*(-t)*(1/2-k6*(2*k5-4*k21))+exp(-beta*t)*
(-(1/2-k6*(2*k5-4*k21))))-
((alfa-k21)*exp(-alfa*t)+(k21-beta)*exp(-beta*t))*
(1/2+k6*(2*k5-4*k21)-(1/2-k6*(2*k5-4*k21))))/(alfa-beta)^2
deriVc<- -Q*((alfa-k21)*exp(-alfa*t)+(k21-beta)*exp(-beta*t))/(Vc^2*(alfa-beta))
return(as.matrix(c(derik10,deriVc,derik12,derik21),ncol=1))
}
# 2. Definir la forma de hallar la matriz de información
Mom <-function(xi){
x <- as.matrix(xi[1,])
w <- xi[2,]
```

```

X <- t(apply(x,1,fx))
W <- diag(w)
Mom <- t(X) %*% W %*% X
return(Mom)
}
# 3. Definir la función phi de la matriz de información
phi<-function(xi){
M<- Mom(xi)
ff<- -log(det(M))
if (is.nan(ff)) ff=9999999 # (un valor por defecto que no dañe el proceso)
return(ff)
}
# 5. Definir la función a minimizar
# que tiene como argumento un vector de dimensión 2s
# las primeras componentes son los puntos de soporte y las últimas los pesos
G<-function(dis){
ss<-length(dis)
m<-ss/2
xi<-matrix(c(dis[1:m],dis[(m+1):ss]/sum(dis[(m+1):ss])),ncol=m,byrow=T)
fun<-phi(xi)
return (fun)
}
# 6. Se realiza la minimización de G, para ello se dan los valores iniciales del
diseño
xi0=matrix(c(.1,.15,.25,.82,0.125,0.2,0.55,0.65),ncol=8)
# se dan los valores locales de los parámetros, en este caso:
k10<-8.428;k12<-18.008;k21<-6.46;Q<-2.4;Vc<-0.689
# Se realiza el proceso de minimización, utilizando un optimizador
res=nlminb(xi0,G,lower=rep(0,8),upper=c(1.6,1.6,1.6,1.6,1,1,1,1))
res
# convergencia del proceso
soporte<-res$par[1:4]
soporte
pesos<-res$par[5:8]/sum(res$par[5:8])
pesos
# diseño óptimo
xioptimo<-matrix(c(soporte,pesos),ncol=4,byrow=T)
# Definir la función de sensibilidad
sensib<-function(t,xi){
d<-vector()
for(i in 1:length(t))
d[i]<-t(fx(t[i])) %*% solve(Mom(xi)) %*% fx(t[i])
return(d)
}
#realizar la gráfica de la función de sensibilidad
tiempo<-seq(0,.85,.001)
y<-sensib(tiempo,xioptimo)
plot(tiempo,y,type="l", ylab="Varianza estandarizada",xlab="Tiempo en horas",las=1)

```

```

abline(v=0,lty=2)
abline(v=0.03,lty=2)
abline(v=0.1421,lty=2)
abline(v=.7272,lty=2)
abline(h=4)

```

Rutina C.2: Diseño D-óptimo, modelo monocompartimental.

```

# Diseño D optimo para un modelo monocompartimental
# El modelo es  $CP=(Q/Vc)*exp(-kel*t)$ 
# donde Q es la dosis inicial, conocida, Vc es el volumen de distribución
# kel es la constante de eliminación
# 1. Definir los gradientes de la función
fx <- function(tt){
  der1<- -Q*tt*exp(-kel*tt)/Vc
  der2<- -Q*exp(-kel*tt)/(Vc)^2
  return(as.matrix(c(der1,der2),ncol=1))
}
# 2. Definir la forma de hallar la matriz de información
Mom <-function(xi){
  x <- as.matrix(xi[1,])
  w <- xi[2,]
  X <- t(apply(x,1,fx))
  W <- diag(w)
  Mom <- t(X) %*% W %*% X
  return(Mom)
}
# 3. Definir la función de la matriz de información
phi<-function(xi){
  M<-Mom(xi)
  ff<- -log(det(M))
  if (is.nan(ff)) ff=9999999 #un valor por defecto que no dañe el proceso
  return(ff)
}
# 5. Definir la función a minimizar
# que tiene como argumento una vector de dimensión 2s
# las primeras componentes son los puntos de soporte y las últimas los pesos
#####
G<-function(dise){
  ss<-length(dise)
  m<-ss/2
  xi<-matrix(c(dise[1:m],dise[(m+1):ss]/sum(dise[(m+1):ss])),ncol=m,byrow=T)
  au<-phi(xi)
  return (au)
}
# 6. Se realiza la minimización de G, para ello
# 6.1 se dan los valores iniciales del diseño
xi0=c(.08,.1,0.2,0.7)
# 6.2 se dan los valores locales de los parámetros, en este caso:

```

```

kel<-11.869532 #1/h
Vc<-0.927571 #l/kg
Q<-2.4 #mg/kg
# Se realiza la minimización
resul_mono=nlminb(xi0,G,lower=c(0,0,0,0),upper=c(2,2,1,1))
resul_mono
# convergencia del proceso
### obtener el diseño
soporte<-resul_mono$par[1:2]
soporte
pesos<-resul_mono$par[3:4]/sum(resul_mono$par[3:4])
pesos
# diseño
xioptimo<-matrix(c(soporte,pesos),ncol=2,byrow=T)
xioptimo
# Definir la función de sensibilidad
sensib<-function(t,xi){
d<-vector()
for(i in 1:length(t))
d[i]<-t(fx(t[i]))%*%solve(Mom(xi))%*%fx(t[i])
return(d)
}
#realizar la gráfica de la función de sensibilidad
tiempo<-seq(0,.35,.001)
y<-sensib(tiempo,xioptimo)
plot(tiempo,y,type="l",ylab="Varianza estandarizada",xlab="Tiempo en horas",las=1)
abline(v=0.084,lty=2)
abline(v=0,lty=2)
abline(h=2)

```

Rutina C.3: Diseño Ds-óptimo.

```

# 1. Definir los gradientes de la función
k5<- k10+k12+k21;k6<- 1/4*(k5^2-4*k21*k10)^(-1/2)
alfa<- 1/2*(k12+k21+k10+sqrt(k5^2-4*k21*k10))
betas<- 1/2*(k12+k21+k10-sqrt(k5^2-4*k21*k10))
fx <- function(tt){
beta<-betas;t<-tt
derik12<- (Q/Vc)*(((alfa-beta)*((alfa-k21)*exp(-alfa*t)*(-t)*(1/2+k6*2*k5)+
exp(-alfa*t)*(1/2+k6*2*k5)+(k21-beta)*exp(-beta*t)*(-t)*(1/2-k6*2*k5)+
exp(-beta*t)*(-(1/2-k6*2*k5))))-
((alfa-k21)*exp(-alfa*t)+(k21-beta)*exp(-beta*t))*
(1/2+k6*2*k5-(1/2-k6*2*k5))/(alfa-beta)^2
derik21<- (Q/Vc)*((alfa-beta)*((alfa-k21)*exp(-alfa*t)*(-t)*(1/2+k6*(2*k5-4*k10))+
exp(-alfa*t)*(1/2+k6*(2*k5-4*k10))-1)+
(k21-beta)*exp(-beta*t)*(-t)*(1/2-k6*(2*k5-4*k10))+
exp(-beta*t)*(1-(1/2-k6*(2*k5-4*k10))))-
((alfa-k21)*exp(-alfa*t)+(k21-beta)*exp(-beta*t))*(1/2+k6*(2*k5-4*k10)-
(1/2-k6*(2*k5-4*k10)))/(alfa-beta)^2

```

```

derik10<- (Q/Vc)*((alfa-beta)*((alfa-k21)*exp(-alfa*t)*(-t)*(1/2+k6*(2*k5-4*k21))+
  exp(-alfa*t)*(1/2+k6*(2*k5-4*k21))+
  (k21-beta)*exp(-beta*t)*(-t)*(1/2-k6*(2*k5-4*k21))+
  exp(-beta*t)*(-(1/2-k6*(2*k5-4*k21))))-
  ((alfa-k21)*exp(-alfa*t)+(k21-beta)*exp(-beta*t))*
  (1/2+k6*(2*k5-4*k21)-(1/2-k6*(2*k5-4*k21)))/(alfa-beta)^2
deriVc<- -Q*((alfa-k21)*exp(-alfa*t)+(k21-beta)*exp(-beta*t))/(Vc^2*(alfa-beta))
return(as.matrix(c(derik12,derik21,derik10,deriVc),ncol=1))
}
# 2. Definir la forma de hallar la matriz de información
Mom <-function(xi){
x <- as.matrix(xi[1,]);w <- xi[2,]
X <- t(apply(x,1,fx));W <- diag(w)
Mom <- t(X) %*% W %*% X
return(Mom)
}
# 3. Definir la función phi de la matriz de información
phi<-function(xi){
A<-rbind(diag(2),matrix(0,ncol=2,nrow=2))
ff<-try(log(det(t(A) %*% solve(Mom(xi)) %*% A)))
if(class(ff)=="try-error") ff=9999999 #valor por defecto para
#que el proceso no se detenga

return(ff)
}
# función a minimizar
G<-function(dis){
ss<-length(dis);m<-ss/2
xi<-matrix(c(dis[1:m],dis[(m+1):ss]/sum(dis[(m+1):ss])),ncol=m,byrow=T)
fun<-phi(xi)
return (fun)
}
#6.Se realiza la minimización de G,
#para ello se dan los valores iniciales del diseño
xi0=matrix(c(.1,.15,.25,.82,0.125,0.2,0.55,0.65),ncol=8)
# se dan los valores locales de los parámetros, en este caso:
k10<-8.428;k12<-18.008;k21<-6.46;Q<-2.4;Vc<-0.689
# Se utiliza un optimizador
res=nlminb(xi0,G,lower=rep(0,8),upper=c(1.6,1.6,1.6,1.6,1,1,1,1),
  control = list(rel.tol=1e-10))
res
# convergencia del proceso
# diseño Ds_óptimo
diseno_Ds<-matrix(c(res$par[c(1,2,3,4)],res$par[c(5,6,7,8)]/
  (sum(res$par[c(5,6,7,8)]))),ncol=4,byrow=T)
A<-rbind(diag(2),matrix(0,ncol=2,nrow=2)) # Definir la matriz A
# Definir la función de sensibilidad
sensib<-function(t,xi){
d<-vector()

```

```

for(i in 1:length(t))
d[i]<-t(fx(t[i]))%*%solve(Mom(xi))%*%A%*%solve((t(A)%*%solve(Mom(xi))%*%A))%*%
      t(A)%*%solve(Mom(xi))%*%fx(t[i])
return(d)
}
#graficar la función de sensibilidad
tiempo<-seq(0,1.6,.001)
y<-sensib(tiempo,diseño_Ds)
plot(tiempo,y,type="l", xlab="Tiempo en horas",ylab="Varianza",las=1)
abline(h=2)
abline(v=0,lty=2)
abline(v=0.03229,lty=2)
abline(v=0.15332,lty=2)
abline(v=.8094,lty=2)

```

Rutina C.4: Parámetros locales diseño D-óptimo modelo monocompartmental.

```

#Estas son las constantes para el modelo bicompartmental
k10<-8.428 #1/h;k12<-18.008#1/h;k21<-6.46#1/h;Q<-M0<-2.4#mg/kg;Vc<-0.689 #l/kg
k3<-k12+k21+k10;k4<-4*k21*k10
alfa<- .5*(k3+sqrt(k3^2-k4));betas<- .5*(k3-sqrt(k3^2-k4))
A<-M0*(alfa-k21)/(Vc*(alfa-betas))
B<-M0*(k21-betas)/(Vc*(alfa-betas))
#esta función establece la diferencia entre las funciones al cuadrado
delta1<-function(tt,param){
V<-param[1];ke<-param[2]
Cp<-A*exp(-alfa*tt)+B*exp(-betas*tt)#esta es la función del modelo bicompartmental
Cp1=(Q/V)*exp(-ke*tt)#esta es la función del modelo monopartmental
deltt<-(Cp-Cp1)^2
return(deltt)
}
integral_opt<-function(parame){
int<-integrate(delta1,lower=0,upper=Inf,param=parame)
return(int$value)
}
# Se utiliza un optimizador para encontrar los parámetros del modelo
# monocompartmental
resultado<-optim(par=c(2,13),fn=integral_opt,
                 method = c("L-BFGS-B"),lower=c(0,0),upper=c(30,30))
resultado

```

Rutina C.5: Diseño T-óptimo ejemplo 20.4 de Atkinson 2007.

```

delta<-function(teta,tiempos,pesos){
pesos1<-pesos/sum(pesos)
tt<-tiempos;Cp<- exp(-tt);Cp1<- 1/(1+teta*tt)
delt<-(Cp-Cp1)^2%*%pesos1
return(delt)
}

```



```

result<-nlminb(c(2),delta11,lower =0, upper = 30,tiempos=ti,pesos=pes)
optpesos<-function(dise){
lon<-length(dise);l<-length(dise)/2
ti<-c(dise[1:l]);pes<-c(dise[(l+1):lon])
result<-nlminb(c(1.66),delta,lower =0, upper = 50,tiempos=ti,pesos=pes)
resultado<- -result$objective
return(resultado)
}
# proceso de minimización
require(DEoptim)
infe<-c(0,0,0,0)
supe<-c(10,10,1,1)
RESULTADO<-DEoptim(optpesos,infe,supe,DEoptim.control(NP=200,itermax=400,
reltol=0.000001,checkWinner=T,trace=TRUE))
summary(RESULTADO)
#Función de sensibilidad
tt<-seq(0,6,.001)
sensibil<-function(tiempos){
teta<-1.880777;tt<-tiempos
Cp<- exp(-tt);Cp1<- 1/(1+teta*tt)
delt<-(Cp-Cp1)^2
return(delt)
}
dd<-sensibil(tt)
plot(tt,dd,type="l",xlab="x",ylab=expression(phi(x,xi)),las=1)
abline(h=0.01038)

```

Rutina C.6: Cacula la vida media, modelo bicompartimental.

```

#este es el modelo bicompartimental.
#se plantea una función en términos de la variable en la cual
# se desea obtener las raíces.
vidamed<-function(ti){
k10<-8.428;k12<-18.008;k21<-6.46;Vc<-0.689;Q<-2.4
k3<- k12+k21+k10;k4<- 4*k21*k10
alfa<- .5*(k3+sqrt(k3^2-k4));betas<- .5*(k3-sqrt(k3^2-k4))
A<-Q*(alfa-k21)/(Vc*(alfa-betas));B<-Q*(k21-betas)/(Vc*(alfa-betas))
tt<-ti
re<-A*exp(-alfa*tt)+B*exp(-betas*tt)-3.4833/2
return(re)
}
#se utiliza la función uniroot() de R.
# el límite superior de se varia de 2 horas hasta 1000 horas (t infinito)
uniroot(vidamed, c(0, 1000), tol = 0.0001)

```

Rutina C.7: Diseño del ejemplo de Ponce de Leon y Atkinson (1991).

```

modell<-function(x,theta){
fx<-matrix(c(1,exp(x),exp(-x)))

```

```

        t(theta)%*%x}
model2<-function(x,theta){
    fx<-matrix(c(1,x,x^{2}))
    t(theta)%*%fx}
model21<-function(x) matrix(c(x,x^2),ncol=2)
T2estimad<-function(theta1,xi){
    t<-matrix(xi[1,]);
    y<-matrix(apply(t,1,model1,theta=theta1))
    x<-t(apply(t,1,model21))
    res<-lsfit(x,y,wt=xi[2,])
    p<-matrix(res$coefficients,ncol=1)
    sse<-sum(xi[2,]*res$residuals^{2})
    return(rbind(p,sse))}
FunObj<-function(x,xi,Omega1){
    Omega1<-Omega1[,1:3]; pitheta<-Omega1[,4]
    a<-matrix(0,ncol=nrow(Omega1))
    res1<-apply(Omega1,1,T2estimad,xi=xi)
    theta2Est_t1<-res1[-4,]
    sse<-res1[4,]
    {for(i in 1:nrow(Omega1)){
        theta1<-matrix(Omega1[i,])
        t2Est<-theta2Est_t1[i]
        a[i]<-sse[i]-(model1(x,theta1)-model2(x,t2Est))^{2}}
    return(sum(a*pitheta))}
Omega1<-matrix(c(
    4.5,-1.5,-2.0,0.25,4.5,-1.0,-2.0,0.14,4.5,-2.0,-1.5,0.11,5.0,-1.5,-1.5,
0.06,4.0,-2.0,-1.0,0.05,4.5,-1.5,-1.5,0.08,4.0,-1.5,-2.0,0.05,4,-2,-2,0.12,4.5,-2.0,-2.0,
0.07,5,-1.5,-2.0,0.07),ncol=4,byrow=T)
Toptimal<-function(dis,Omega1){
    dd<-length(dis)/2; ss<-dis[(dd+1):(2*dd)]
    xi0<-matrix(c(dis[1:dd],ss/sum(ss)),ncol=dd,byrow=T)
    Omega1<-Omega1[,1:3]
    pitheta<-Omega1[,4]
    res1<-apply(Omega1,1,T2estimad,xi=xi0)
    sse<- -log(sum(res1[4,]*pitheta))
    return(sse)}
Omega1<-Omega1
dis<-c(-0.9,-0.5,0,0.5,0.9,0.2,0.3,0.4,0.02,0.02)
#dis<-c(-0.9,-0.5,0,0.5,0.9,0.2,0.2,0.2,0.2,0.2)
res1<-nlminb(dis, Toptimal, lower=c(rep(-1,5),rep(0,5)),upper=c(rep(1,5),rep(0.5,5)),
    Omega1=Omega1 )
xi0pt<-matrix(c(res1$par[1:5],res1$par[6:10]/sum(res1$par[6:10])),ncol=5,byrow=T)
#Grafico de la función de sensibilidad
xx<-matrix(seq(-1,1,0.01))
yy<-apply(xx,1,FunObj,xi0pt,Omega1)
plot(xx,yy,type='l',las=1)
abline(v=xi0pt[1,],lty=2)

```

```
abline(h=0)
```

Rutina C.8: Calcula errores relativos parámetros diseño D-óptimos.

```
require(DEoptim)
simul_bi<-function(n,sigma){
#estos son los parámetros del modelo bicompartimental. Con este modelo se generan
#los datos.
k10<-8.428;k12<-18.008;k21<-6.46;Vc<-0.689;Q<-2.4
k3 <- k12+k21+k10;k4 <- 4*k21*k10
alfa <- .5*(k3+sqrt(k3^2-k4));betas <- .5*(k3-sqrt(k3^2-k4))
A <- Q*(alfa-k21)/(Vc*(alfa-betas))
B <- Q*(k21-betas)/(Vc*(alfa-betas))
#puntos de soporte D-óptimo
tt<-c(0.00000000, 0.02999791, 0.14211191, 0.72728161)
#pesos de los puntos de soporte
pesos<-rep(0.25,4)
a<-rnorm(n,sd=sigma)
#redondear las replications
replicas<-round(pesos*n)
#construir el vector de tiempos
tt<-rep(tt,replicas)
#calcular las concentraciones (variable Y o Cp Concentr. plasm.)
y<- A*exp(-alfa*tt)+B*exp(-betas*tt)+a
#esta es la función para la verosimilitud del bicompartimental
verosimilbi<-function(para,y,tt){
k10<-para[1];k12<-para[2];k21<-para[3];Vc<-para[4]
ti<-tt
k3 <- k12+k21+k10;k4 <- 4*k21*k10
alfa <- .5*(k3+sqrt(k3^2-k4));betas <- .5*(k3-sqrt(k3^2-k4))
A <- Q*(alfa-k21)/(Vc*(alfa-betas));B <- Q*(k21-betas)/(Vc*(alfa-betas))
#calcular las concentraciones nuevamente (variable Y)
res<- -prod(dnorm(y,A*exp(-alfa*tt)+B*exp(-betas*tt),sd=sigma))
return(res)
}
#esta es el proceso de optimización
sol1<-DEoptim(verosimilbi, lower=c(0,0,0,0), upper=rep(30,4),
DEoptim.control(NP=120,itermax=300,trace=F),y=y,tt=tt)
er_rela_bi<-abs(sol1$optim$bestmem-c(8.428,18.008,6.46,0.689))/c
(8.428,18.008,6.46,0.689)
return(er_rela_bi)
}

tamaño_muestra40<-function(k){
resultados<-replicate(1000,simul_bi(40,0.03*k))
return(apply(resultados,1,sum)/1000)}
resultado40<- sapply(c(0.5,1,1.5,2,2.5,3), tamaño_muestra40)
t(as.matrix(resultado40))
```

Rutina C.9: Calcula simulaciones diseño DT-óptimo.

```

require(DEoptim)
prueba<-function(n,sigma){
#este es el modelo bicompartimental.
  k10<-8.428;k12<-18.008;k21<-6.46;Vc<-0.689;Q<-2.4
  k3 <- k12+k21+k10;k4 <- 4*k21*k10
  alfa <- .5*(k3+sqrt(k3^2-k4));betas <- .5*(k3-sqrt(k3^2-k4))
  A <- Q*(alfa-k21)/(Vc*(alfa-betas));B <- Q*(k21-betas)/(Vc*(alfa-betas))
#soporte DT-óptimo
  tt<-c(0,      0.03081057,      0.19777810,      0.67074638)
#pesos de los puntos de soporte
  pesos<-c(0.16079075,      0.19261629,      0.46229574,      0.18429722)
  a<-rnorm(n,sd=sigma)
#redondear las replicaciones
  replicas<-round(pesos*n)
#construir el vector de tiempos
  tt<-rep(tt,replicas)
#calcular las concentraciones (variable Y)
  y<- A*exp(-alfa*tt)+B*exp(-betas*tt)+a
#esta es la función para la verosimilitud del bicompartimental
  verosimilbi<-function(para,y,tt){
  k10<-para[1];k12<-para[2];k21<-para[3];Vc<-para[4]
  ti<-tt
  k3 <- k12+k21+k10;k4 <- 4*k21*k10
  alfa <- .5*(k3+sqrt(k3^2-k4));betas <- .5*(k3-sqrt(k3^2-k4))
  A <- Q*(alfa-k21)/(Vc*(alfa-betas));B <- Q*(k21-betas)/(Vc*(alfa-betas))
  #calcular las concentraciones (variable Y)
  res<- -prod(dnorm(y,A*exp(-alfa*tt)+B*exp(-betas*tt),sd=sigma))
  return(res)}
#esta es el proceso de optimización
  sol1<-DEoptim(verosimilbi, lower=c(0,0,0,0), upper=rep(20,4),
    DEoptim.control(trace=F),y=y,tt=tt)
#esta es la función para la verosimilitud del monocompartmental
  verosimilmo<-function(para,y,tt){
  kel<-para[1];Vc<-para[2]
  res<- -prod(dnorm(y,(Q/Vc)*exp(-kel*tt),sd=sigma))
  return(res)}
#esta es el proceso de optimización
  sol2<-DEoptim(verosimilmo, lower=c(0,0), upper=rep(30,2),
    DEoptim.control(trace=F),y=y,tt=tt)
#cálculos para la razón de verosimilitudes
#modelo bicompartimental
  k10<-sol1$optim$bestmem[1];k12<-sol1$optim$bestmem[2]
  k21<-sol1$optim$bestmem[3];Vc<-sol1$optim$bestmem[4]
  k3 <- k12+k21+k10;k4 <- 4*k21*k10
  alfa <- .5*(k3+sqrt(k3^2-k4));betas <- .5*(k3-sqrt(k3^2-k4))
  A <- Q*(alfa-k21)/(Vc*(alfa-betas));B <- Q*(k21-betas)/(Vc*(alfa-betas))
#modelo monocompartmental

```

```
kel<-sol2$optim$bestmem[1]; Vcm<-sol2$optim$bestmem[2]
#razón de verosimilitudes
lamda<- -2*log(1/(prod(dnorm(y,A*exp(-alfa*tt)+B*exp(-betas*tt),sd=sigma))/
  prod(dnorm(y,Q/Vcm*exp(-kel*tt),sd=sigma))))
#error1<-(sol1$optim$bestmem-c(8.428,18.008,6.46,0.689))^2/sol1$optim$bestmem
er_rela_bi<-abs(sol1$optim$bestmem-c(8.428,18.008,6.46,0.689))/c
  (8.428,18.008,6.46,0.689)
para_mo<-sol2$optim$bestmem
return(c(lamda,er_rela_bi,para_mo))}
result<-replicate(1000,prueba(8,0.03*0.5))
apply(result,1,sum)/1000
#potencia de la prueba
sum(result[1,]>qchisq(.95,2))/length(result[1,])
```

D. Obtención de la función de sensibilidad para el criterio D-optimalidad

La siguiente demostración se encuentra en Buyske y Trout (2008).
Se parte del siguiente modelo

$$Y = X\beta$$

Para un diseño exacto la matriz de momentos se escribe

$$M(\xi) = \frac{1}{n}X^T X.$$

Considerando el criterio de D-optimalidad, el objetivo es maximizar el determinante de $M(\xi)$, lo que es equivalente a maximizar el $\log |M(\xi)|$. Haciendo uso de la derivada de Frechet en la dirección de una matriz de la forma $x^T x$, para un diseño dado con matriz de momentos M y un criterio de optimalidad ϕ , se tiene

$$\begin{aligned} F_\phi(M, x^T x) &= \lim_{\epsilon \rightarrow 0^+} \frac{1}{\epsilon} [\phi((1 - \epsilon)M + \epsilon x^T x) - \phi(M)] \\ &= \lim_{\epsilon \rightarrow 0^+} \frac{1}{\epsilon} [\log \det((1 - \epsilon)M + \epsilon x^T x) - \log \det(M)] \\ &= \lim_{\epsilon \rightarrow 0^+} \frac{1}{\epsilon} \left[\log \frac{\det((1 - \epsilon)M + \epsilon x^T x)}{\det(M)} \right] \\ &= \lim_{\epsilon \rightarrow 0^+} \frac{1}{\epsilon} [\log \det((1 - \epsilon)I + \epsilon x^T x M^{-1})] \\ &= \lim_{\epsilon \rightarrow 0^+} \frac{1}{\epsilon} \left[\log(1 - \epsilon)^p \det \left(I + \frac{\epsilon}{(1 - \epsilon)} x^T x M^{-1} \right) \right] \\ &= \lim_{\epsilon \rightarrow 0^+} \frac{1}{\epsilon} \left[\log(1 - \epsilon)^p \left(I + \frac{\epsilon}{(1 - \epsilon)} \text{tr}(x^T x M^{-1}) + \mathcal{O}(\epsilon^2) \right) \right] \\ &= \lim_{\epsilon \rightarrow 0^+} \frac{1}{\epsilon} \left[\log(1 - \epsilon)^p + \log \left(1 + \frac{\epsilon}{(1 - \epsilon)} \text{tr}(x^T x M^{-1}) + \mathcal{O}(\epsilon^2) \right) \right] \\ &= \lim_{\epsilon \rightarrow 0^+} \frac{1}{\epsilon} \left[p \log(1 - \epsilon) + I + \frac{\epsilon}{(1 - \epsilon)} \text{tr}(x^T x M^{-1}) + \mathcal{O}(\epsilon^2) \right] \\ &= x^T M x - p. \end{aligned}$$

Nota. $\log(1 + t) = t + \mathcal{O}(t^2)$.

Bibliografía

- Amo-Salas, M., López-Fidalgo, J., y López-Ríos, V. I. (2012). Optimal designs for two nested pharmacokinetic models with correlated observations. *Communications in Statistics - Simulation and Computations*, 41(7):944–963.
- Armijo, J. A. (2011). Absorción, distribución y eliminación de los fármacos. [http://dspace.universia.net/bitstream/2024/480/3/CAP+4+\(47-72\).PDF](http://dspace.universia.net/bitstream/2024/480/3/CAP+4+(47-72).PDF).
- Atkinson, A. C. (1996). The Usefulness of Optimum Experimental Designs. *Journal of the Royal Statistical Society, Ser. B*, 58(1):59–76.
- Atkinson, A. C. (2008). DT-optimum designs for model discrimination and parameter estimation. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 138:56–64.
- Atkinson, A. C. y Donev, A. N. (1992). *Optimum Experimental Designs*. Oxford: University Press, New York.
- Atkinson, A. C., Donev, A. N., y Tobias, R. D. (2007). *Optimum Experimental Design, with SAS*. Oxford: University Press, New York.
- Baroni, E., Ahumada, F., et al. (2000). Pharmacokinetics of propofol in 10 to 15 days old foals. *Archivos de medicina veterinaria*, 32(2).
- Burke, A. L., Duever, T. A., y Penlidis, A. (1994). Model Discrimination via Designed Experiments: Discriminating between the terminal and penultimate models on the basis of composition data. *Macromolecules*, 27:386–399.
- Buyske, S. y Trout, R. (2008). Optimal design. lecture 11. <http://www.stat.rutgers.edu/home/buyske/591/lect11.pdf>.
- Calvo, M. V., García, M. J., Martínez, J., y Fernández, M. M. (2006). Farmacocinética clínica. <http://sefh.interguias.com/libros/tomo1/Tomo1,Cap2-12.pdf>.
- Domínguez, L. F. y Pistikopoulos, E. N. (2009). Global optimization of integer and mixed-integer bi-level programming problems via multi-parametric programming. *Computer Aided Chemical Engineering*, 27:177–182.
- Fedorov, V. V. (1972). *Theory of Optimal Experiments*. Academic Press, New York.

- Fedorov, V. V. y Hackl, P. (1997). *Model-Oriented Design of Experiments*. Springer-Verlag, New York.
- Firth, D. y Hinde, J. P. (1997). On Bayesian D-optimum design criteria and the equivalence theorem in non-linear models. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, 59:793–797.
- GAMS (2008). *A Users' Guide. General Algebraic Modeling System*. GAMS Development Corporation, 1217 Potomac Street, NW. Washington, DC 20007, USA.
- García-Cruz, E. K. (2010). Diseños óptimos para modelos no lineales, linealizables. Master's thesis, Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín, Colombia.
- Jenrich, R. I. (1969). Asymptotic properties of non-linear least squares estimators. *Annals of Mathematical statistics*, 40:633–643.
- Kallen, A. (2008). *Computational Pharmacokinetics*. Chapman & Hall.
- Kiefer, J. (1959). Optimum experimental designs (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society, Ser. B*, 21:272–319.
- López-Ríos, V. y Ramos, R. (2007). Una introducción a los diseños óptimos. *Revista Colombiana de Estadística*, 30(1):37–51.
- López Ríos, V. I. (2008). *Diseños para discriminación y estimación en modelos no lineales, Ph. D. Thesis*. PhD thesis, Centro de investigación en Matemáticas, México.
- Malgor, L. A. y Valsecia, M. E. (2006). Farmacología General : Farmacocinética. <http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temasfarma/volumen1/cap2-farmacocinet.pdf>.
- Melas, V. B. (2006). *Functional Approach to Optimal Experimental Design*. Springer.
- Michalewics, Z. (1996). Heuristics methods for evolutionary computation techniques. *Journal of Heuristics*, 1(2):177–206.
- Ponce de Leon, A. M. y Atkinson, A. C. (1991). Optimum experimental design for discriminating between two rival models in the presence of prior information. *Biometrika*, 78(3):601–608.
- Pukelsheim, F. (1993). *Optimal Design of Experiments*. Wiley, New York.
- R Development Core Team (2011). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0.

- Reklaitis, G. V., Ravindran, A., y Ragsdell, K. M. (1983). *Engineering Optimization: Methods and Applications*. John Wiley and sons.
- Schwaab, M., Silva, F. M., Queipo, C. A., Barreto Jr., A. G., Nele, M., y Pinto, J. C. (2006). A new approach for sequential experimental design for model discrimination. *Chemical Engineering Science*, 61:5791–5806.
- Seber, G. A. F. y Wild, C. J. (1989). *Nonlinear Regression*. John Wiley and Sons.
- Silvey, S. D. (1980). *Optimum Design*. Chapman and Hall, London.
- Smith, K. (1918). On the standard deviations of adjusted and interpolated values of an observed polynomial function and its constants and the guidance they give towards a proper choice of the distribution of observations. *Biometrika*, 12:1–85.
- Storn, R. y Price, K. (1997). Differential evolution, a simple and efficient heuristic for global optimization and applications. *Journal of Global optimizations*, 11:341–359.
- Ucinski, D. y Bogacka, B. (2005). T-optimum designs for discrimination between two multiresponse dynamic models. *Journal of the Royal Statistical Society, Ser. B*, 67:3–18.
- Wynn, H. P. (1985). Jack Kiefer's contributions to experimental design. *Jack Carl Kiefer: Collected Papers*, 3:17–24.