



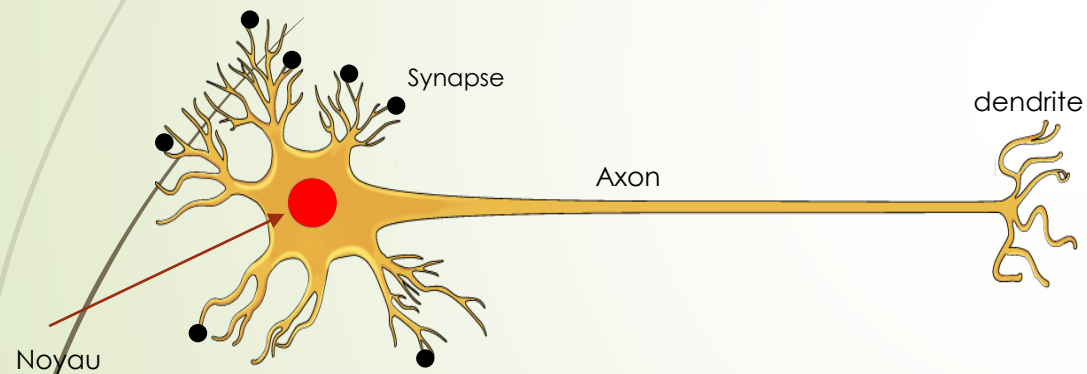
Exploitation de l'intelligence artificielle dans un procédé pharmaceutique

Pr Kamel DAOUD

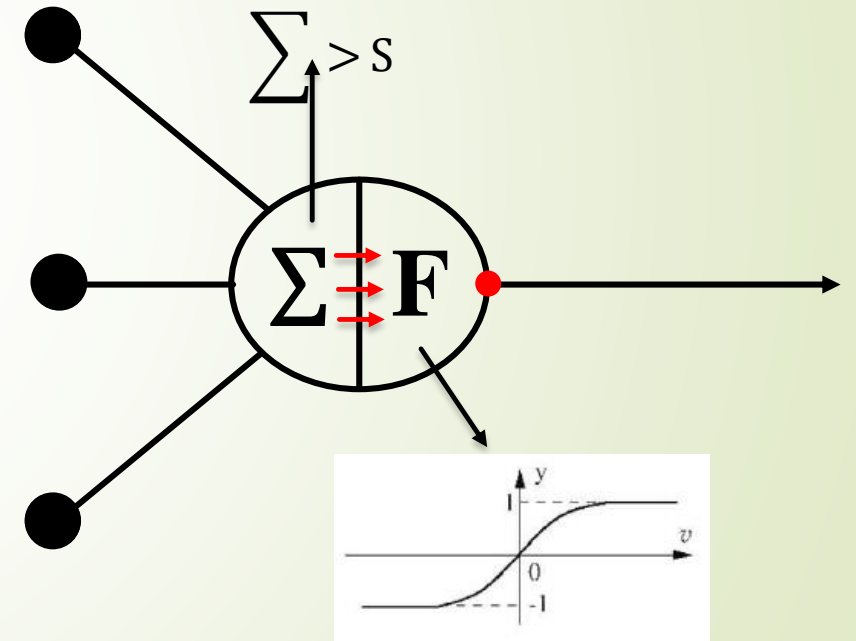
Membre de l'Académie Nationale de Pharmacie

Modélisation par les réseaux de neurones artificiels

Neurone biologique

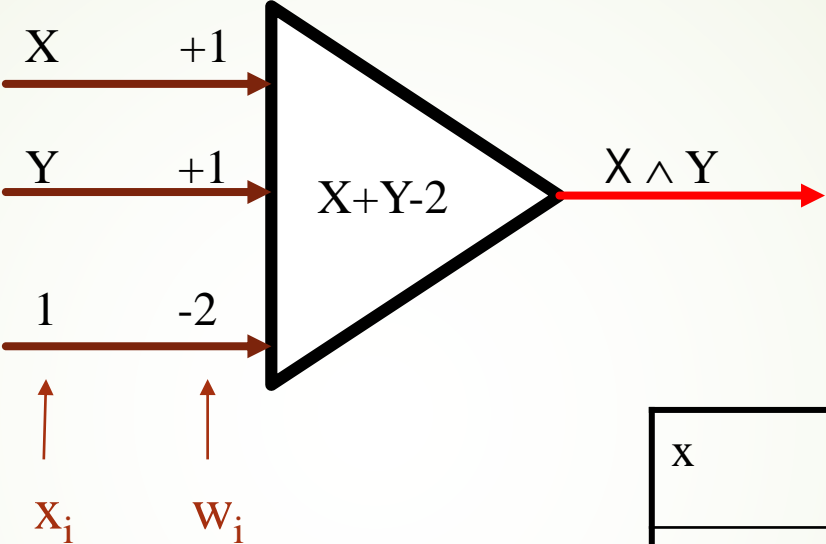


Neurone artificiel



Exemple d'un neurone artificiel

3 facteurs d'entrée avec des poids différents

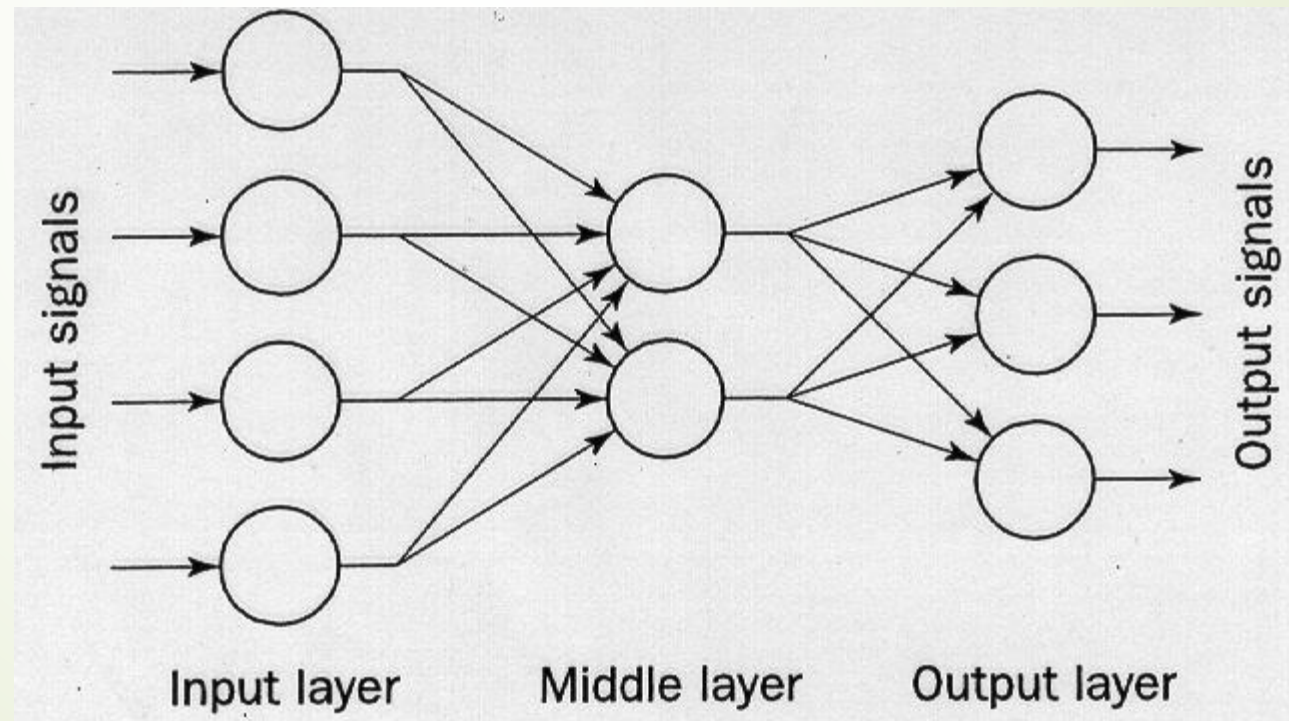


x	y	$x+y-2$
1	1	0
1	0	-1
0	1	-1
0	0	-2

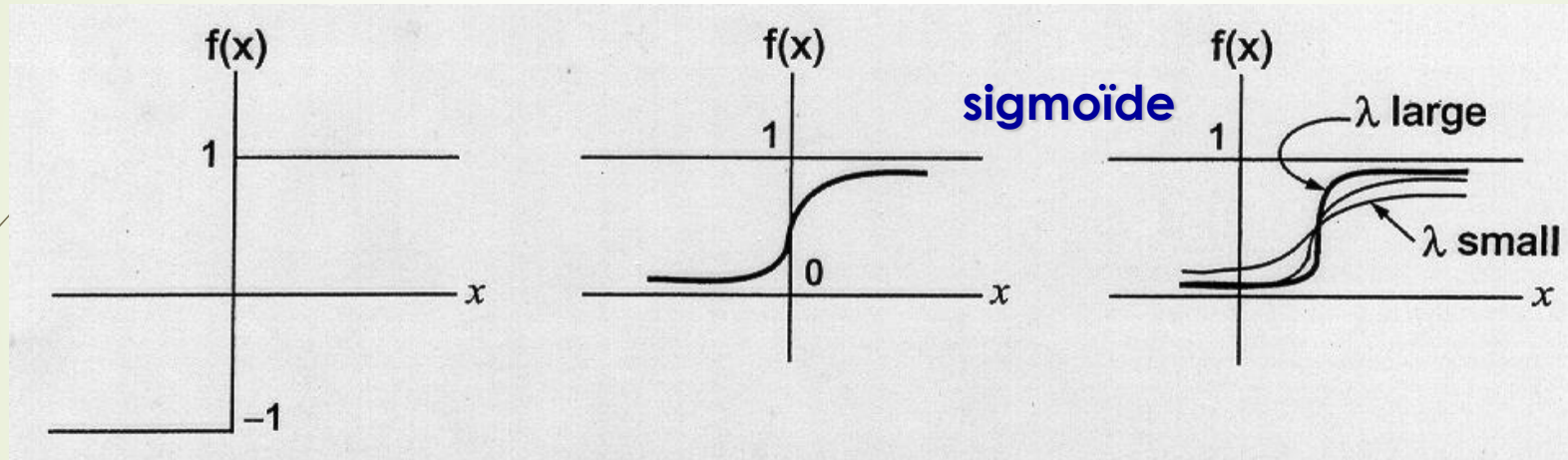
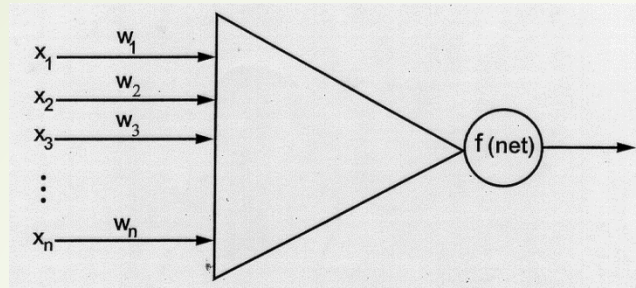
activation

Architecture d'un RN

- Un nombre fini de processeurs élémentaires (neurones).
- Liens pondérés passant un signal d'un neurone vers d'autres.
- Plusieurs signaux d'entrée par neurone
- Un seul signal de sortie



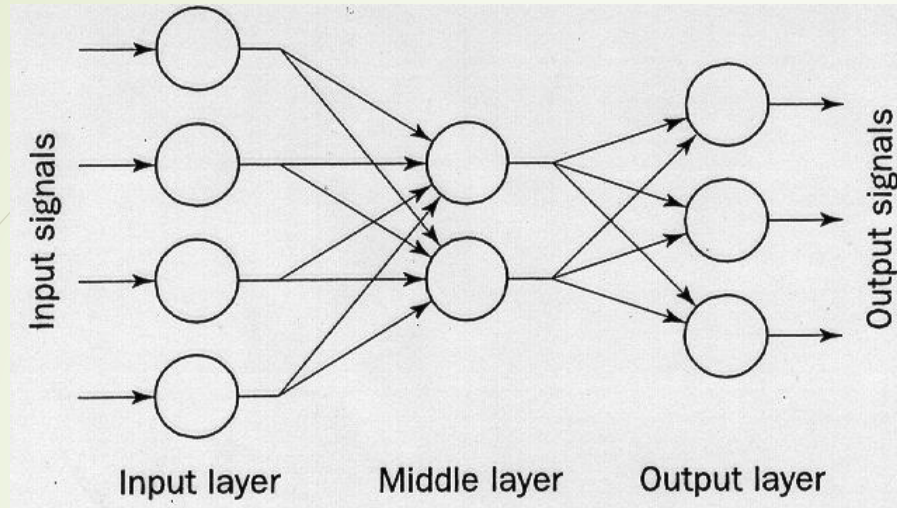
Existe il une seule fonction d'activation?



$$x = \sum_{i=1}^n w_i x_i$$

$$f(x) = \frac{1}{1 + e^{-\lambda x}}$$

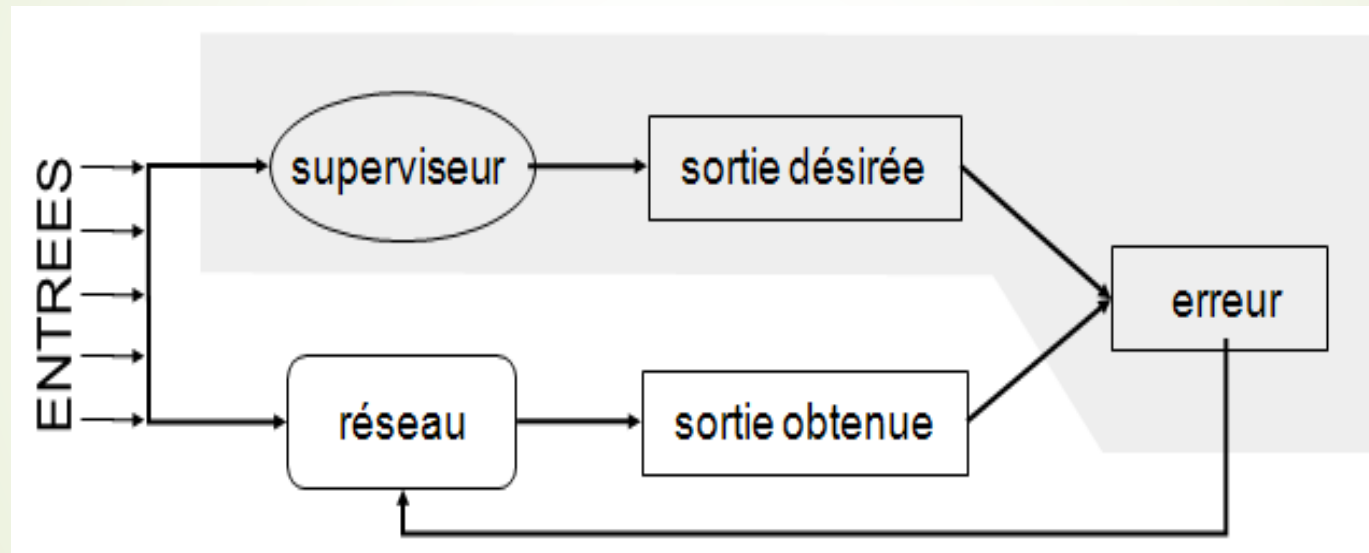
Comment un RN peut il apprendre ?



- Les liens entre les neurones ont des poids numériques.
- Un poids reflète la force, l'importance, de l'entrée correspondante.
- La sortie de chaque neurone est fonction de la somme pondérée de ses entrées.
- Un RN apprend en ajustant ses poids itérativement jusqu'à ce que les sorties soient en accord avec les entrées.

Apprentissage supervisé

Simulation simplifiée de l'expérience de Pavlov



Applications

- Jeux vidéo
- Problèmes de classification :
 - Reconnaissance de visages
 - Reconnaissance vocale
 - Reconnaissance de caractères
- Beaucoup d'autres applications...



En quoi l'intelligence artificielle peut elle être utile dans les procédés pharmaceutiques?

Permet de :

- **Maitriser un procédé de fabrication en intervenant sur les paramètres clés du process**
- **Eviter les dérives des attributs qualité du produit pharmaceutique**
- **Prédire le comportement du process vis-à-vis du produit à fabriquer**

Application 1: Granulation en lit d'air fluidisé

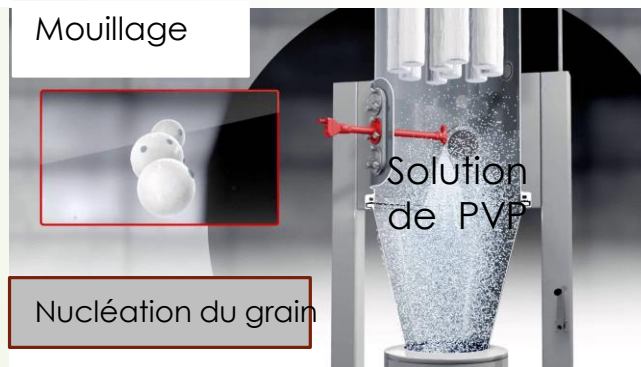
Objectifs de la granulation:

- Améliorer l'écoulement
- Augmenter la densité apparente
- Accroître la cohésion en compression
- Former un mélange homogène de plusieurs matières premières
- Contrôler la dispersion, la solubilisation
- Réduire la friabilité des comprimés
- Réduire l'empoussièrement
- Obtenir des granulés
- Améliorer le remplissage des gélules

GRANULATION EN LAF



Etape 1



Etape 2



Etape 3

Paramètres d'Entrée:

Débit de fluidisation
Débit de pulvérisation
Température de fluidisation



Paramètres de Sortie:

Champs de température
Etat du grain: écoulement
Distribution granulométrique

Paramètres critiques pour les opérations ultérieures:
compression, remplissage, etc...

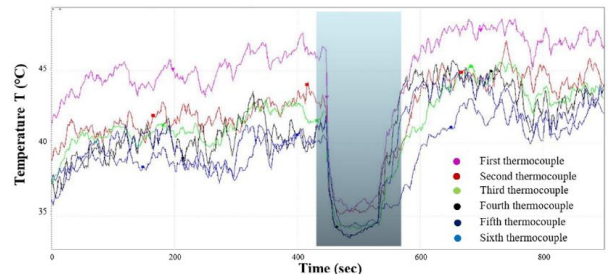
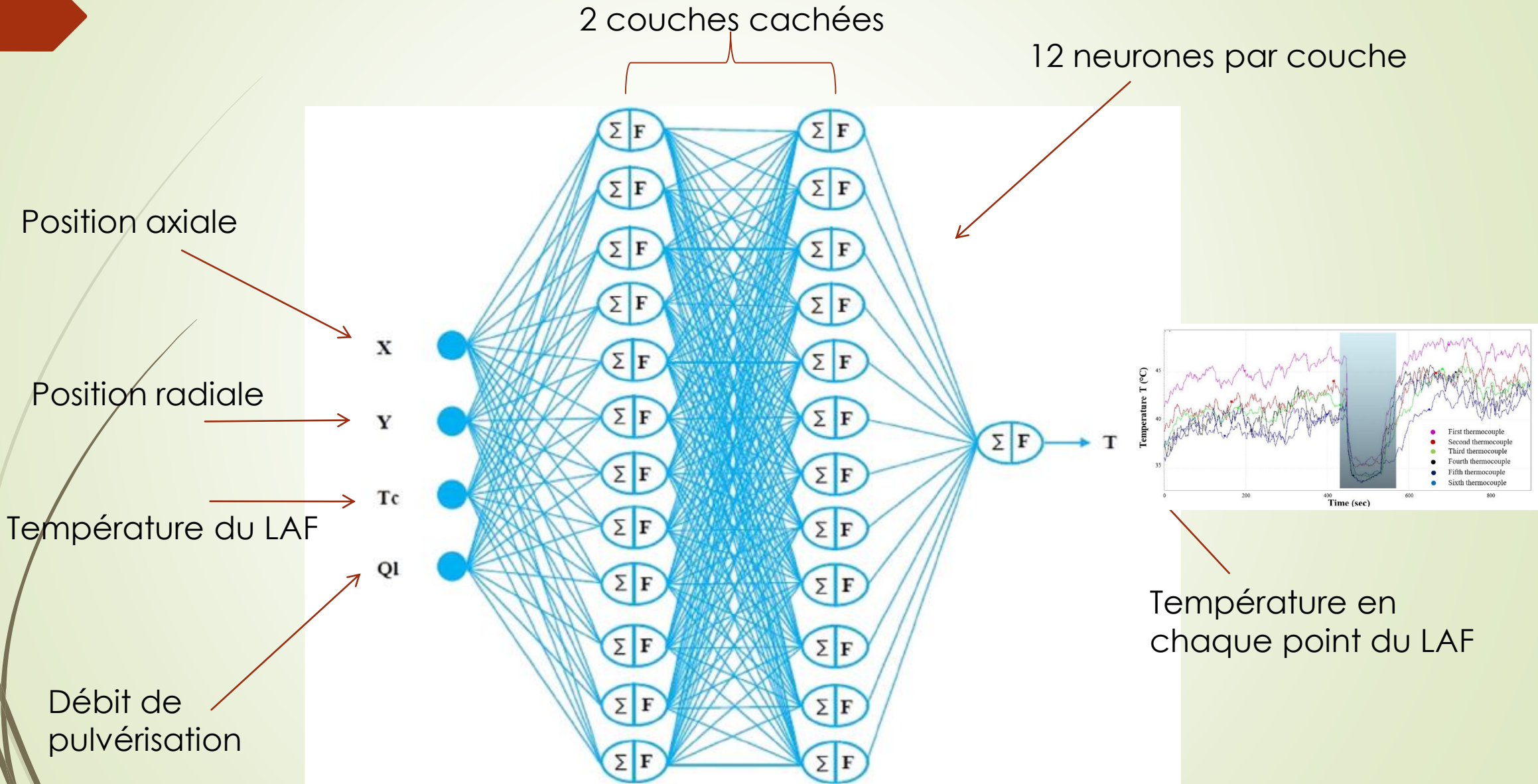
PROCEDURE DE MISE EN PLACE D'UN RN

MATLAB

Faire un choix sur:

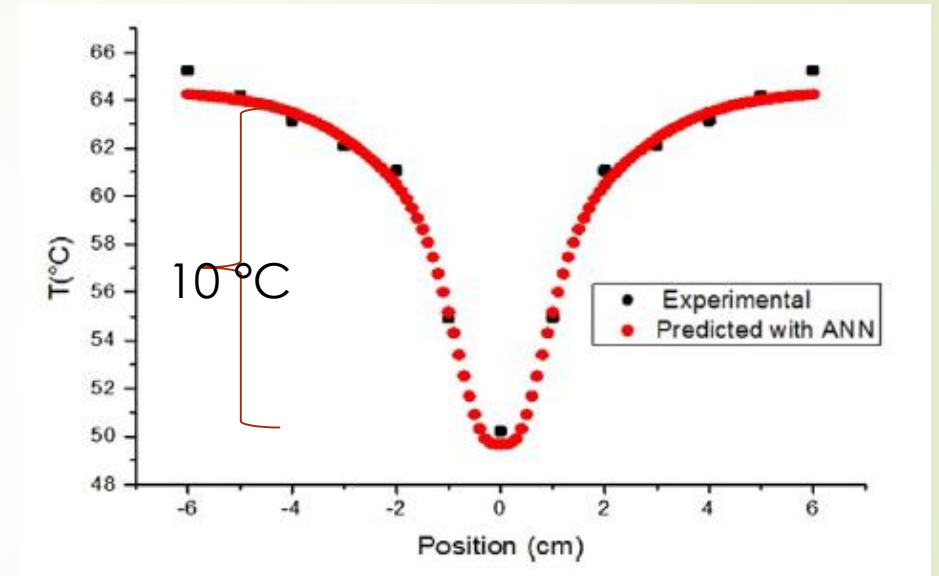
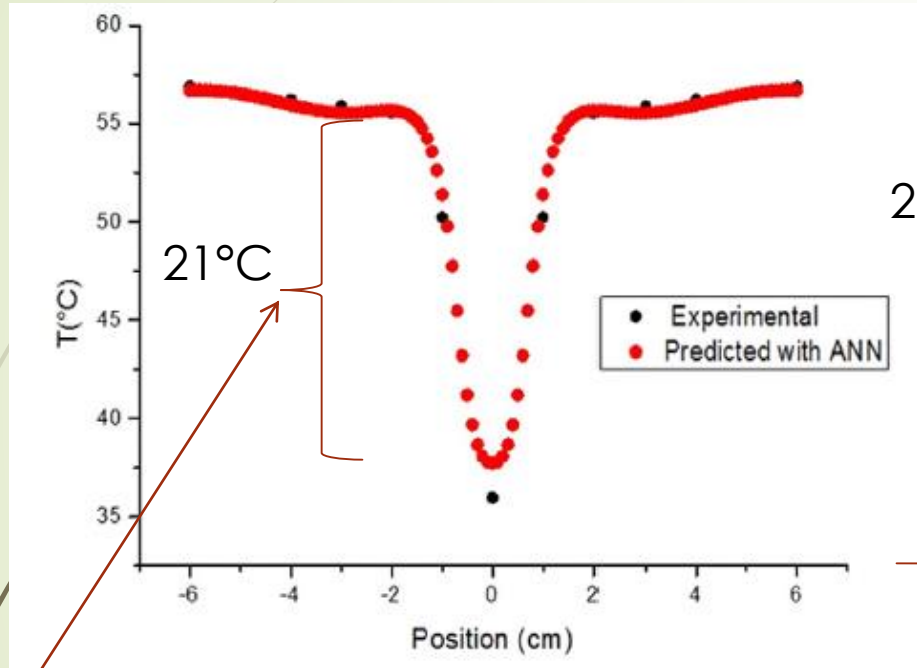
1. Le nombre de couches cachées
2. Nombre de neurones par couche
3. Nombre d'itération durant l'étape d'apprentissage
4. Algorithme d'apprentissage
5. Fonction de transfert

Architecture du réseau de neurones



Fonction d'activation sigmoïde non linéaire

Exemple de profils de température enregistrés



Puits correspondant à une chute de température

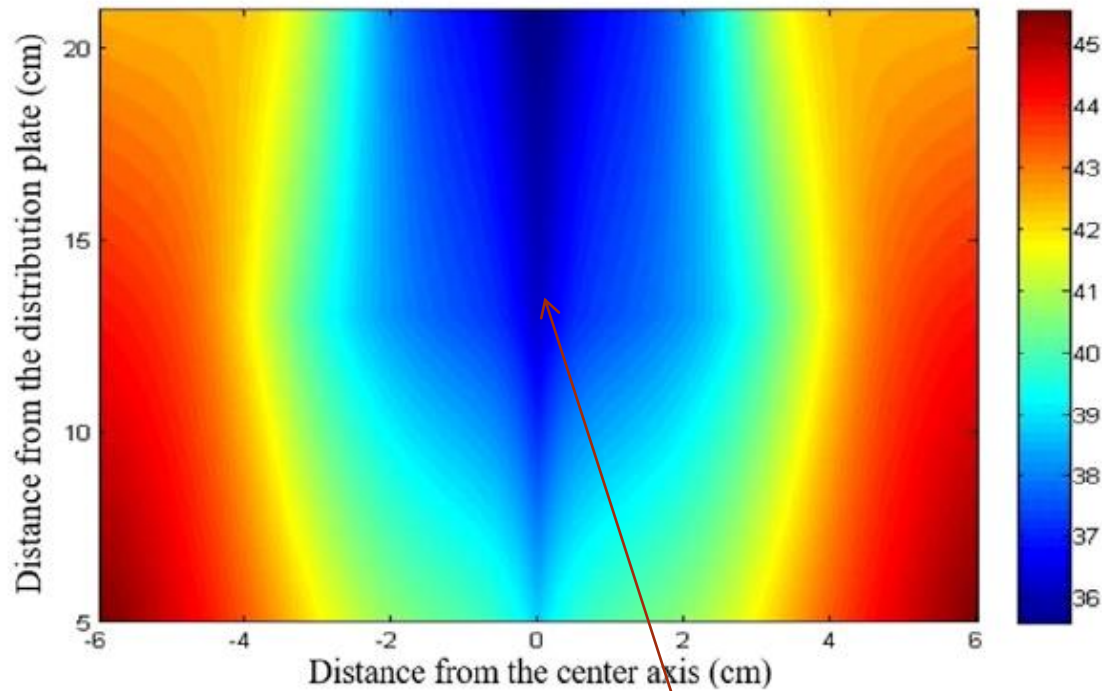
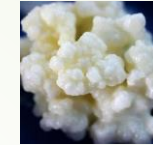
Validation du RN

Prédiction du RN de la cartographie de Température du LAF: 45 °C

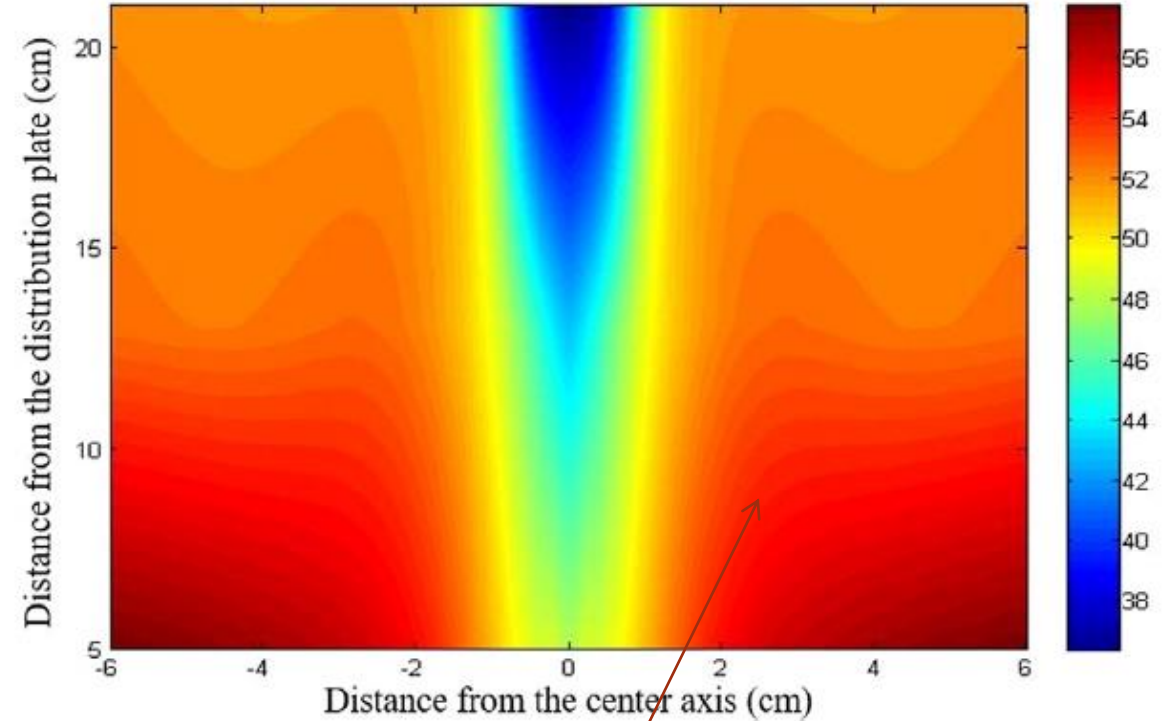
Pulvérisation 5 ml/mn

Pulvérisation: 20 ml/mn

Granulométrie



Zone de mouillage



Zone de séchage

QbD: Quality by Design

ICH Q8 (2003), assurer la qualité du produit fini implique un procédé ajustable.



Application 2: Mélange des poudres pharmaceutiques

Rôles d'un mélangeur

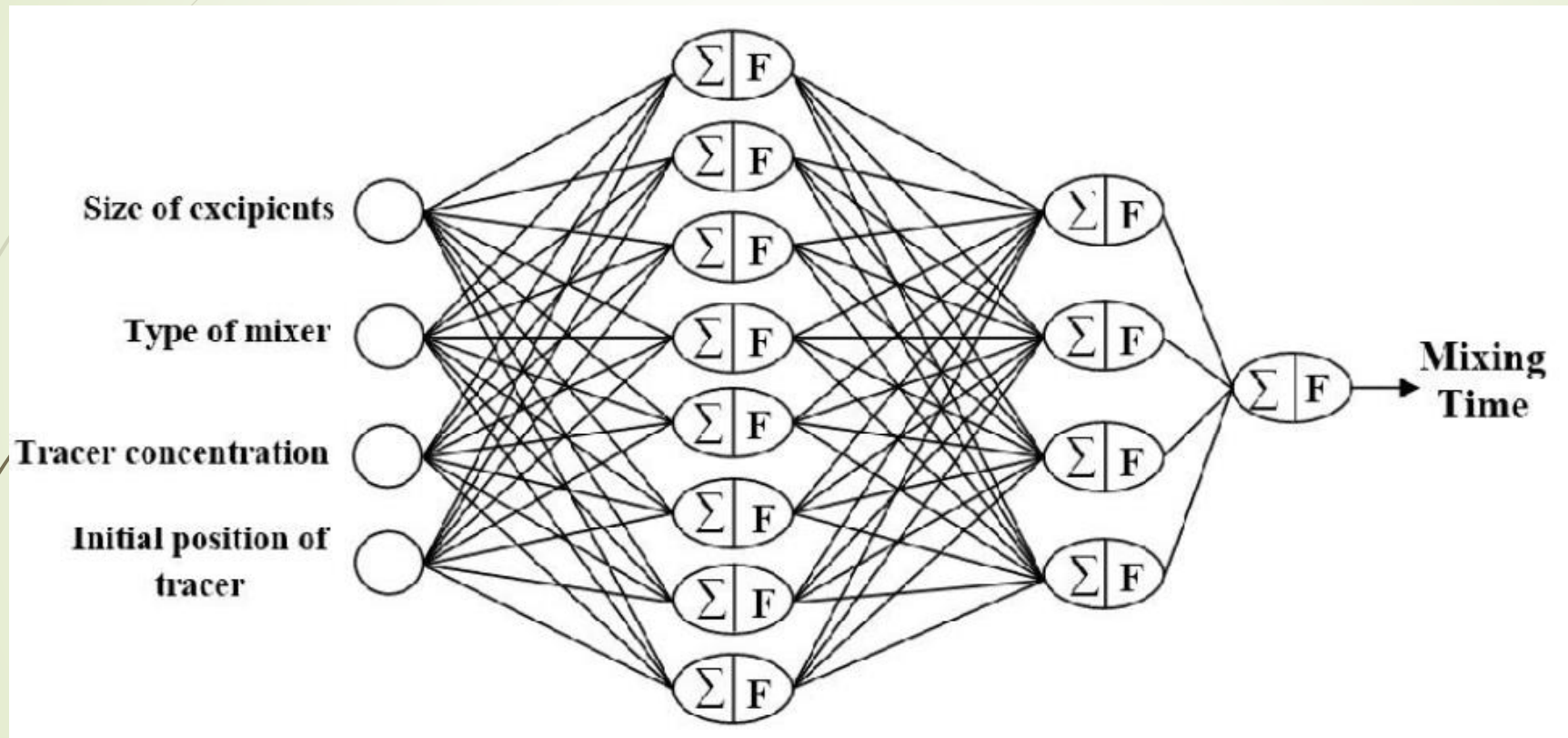
Objectif technologique:

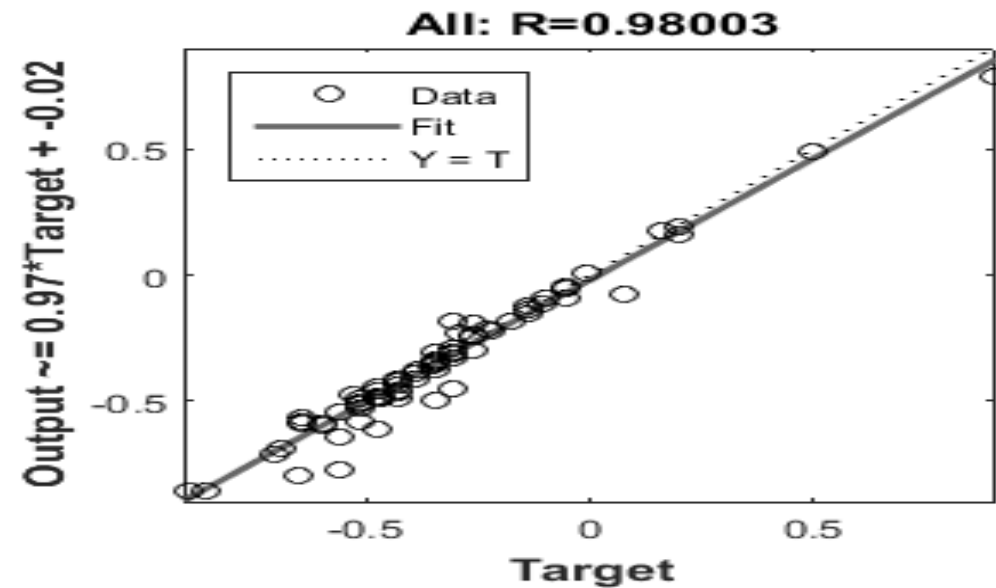
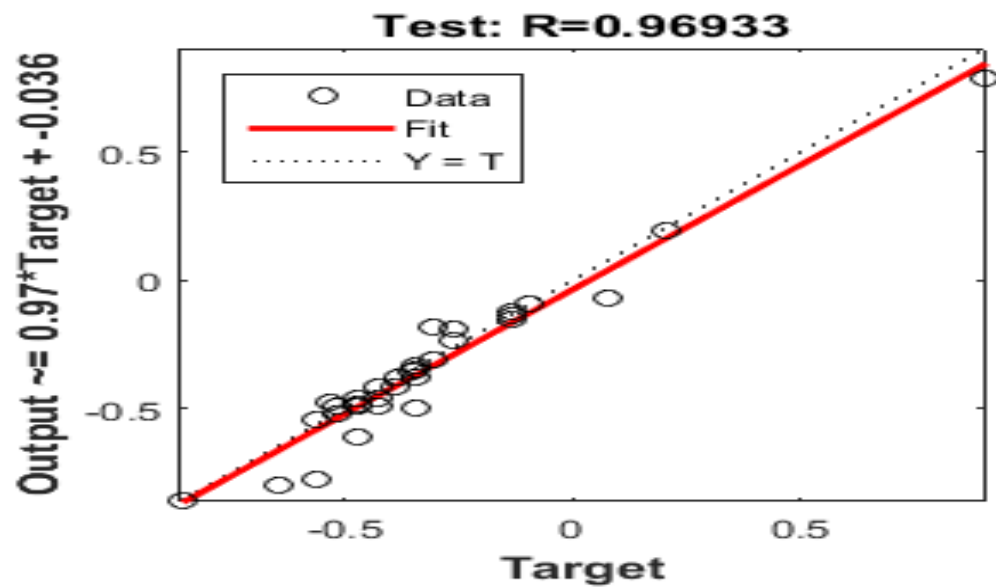
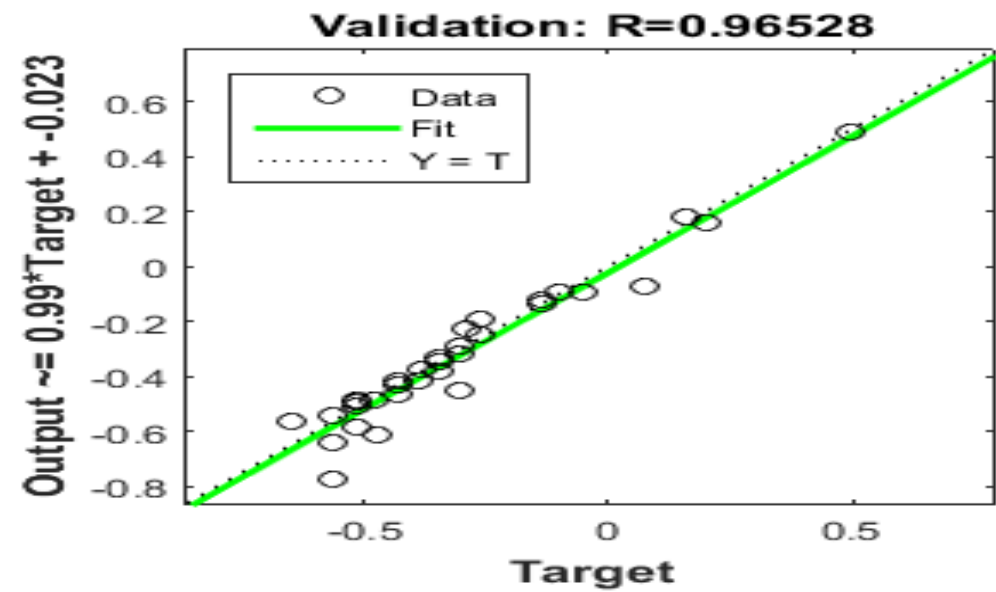
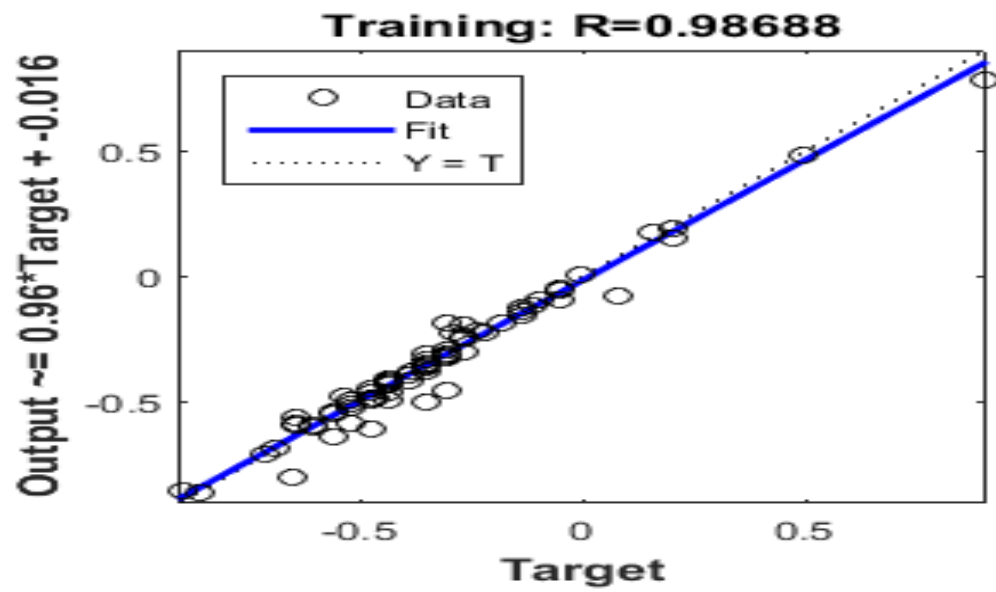
- Aboutir à un mélange homogène quelles que soient la nature et les caractéristiques des constituants du mélange

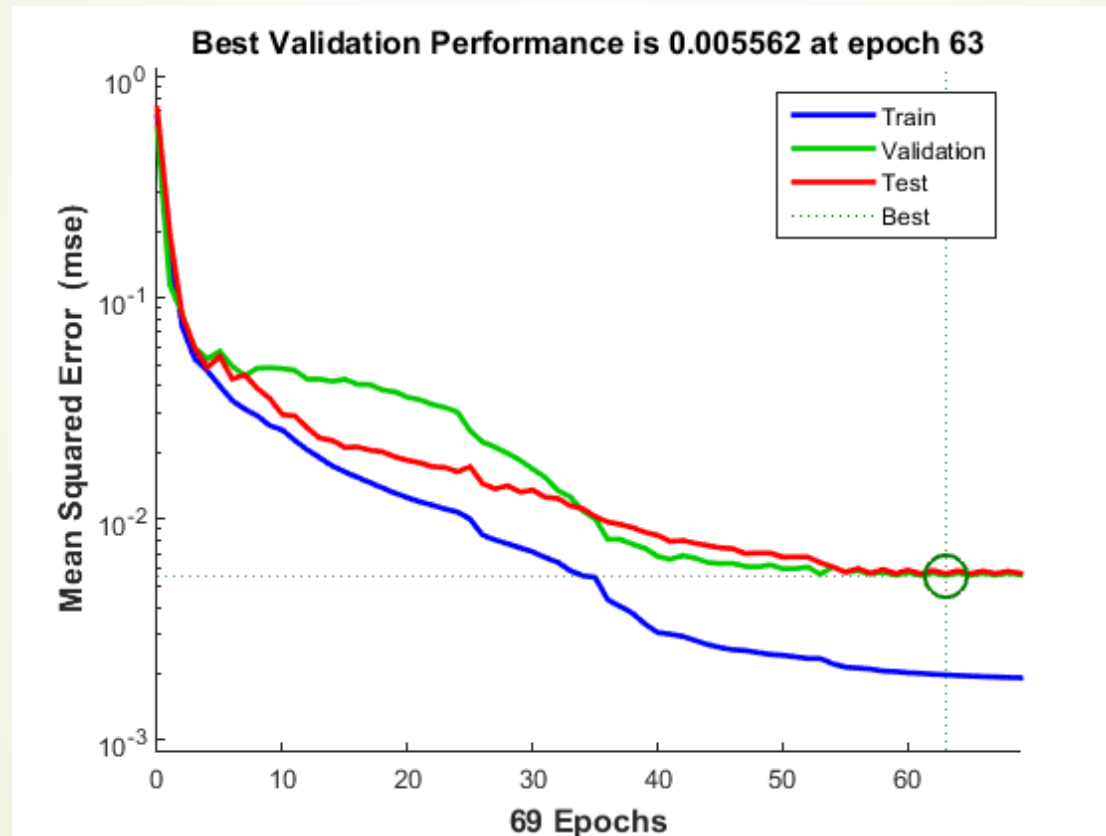
Objectif thérapeutique:

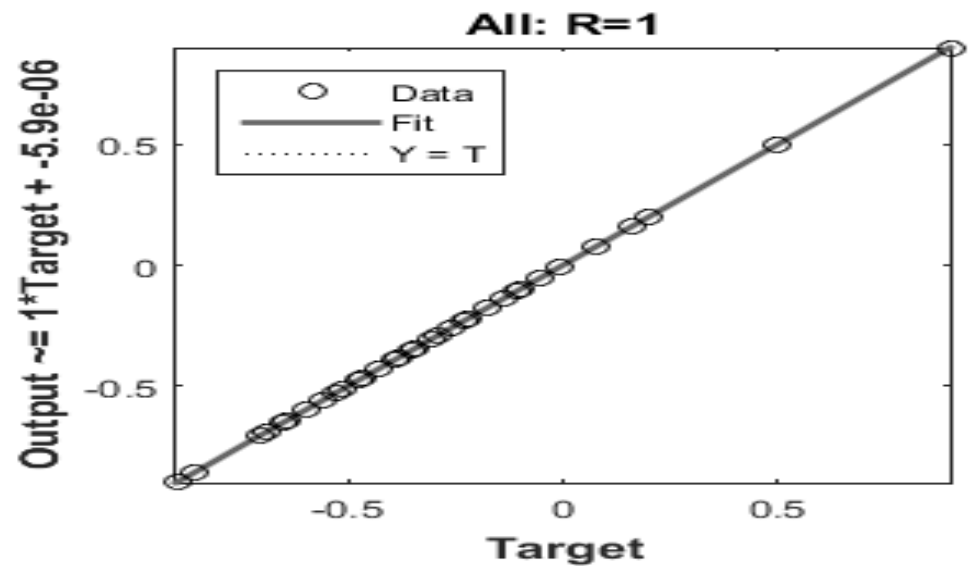
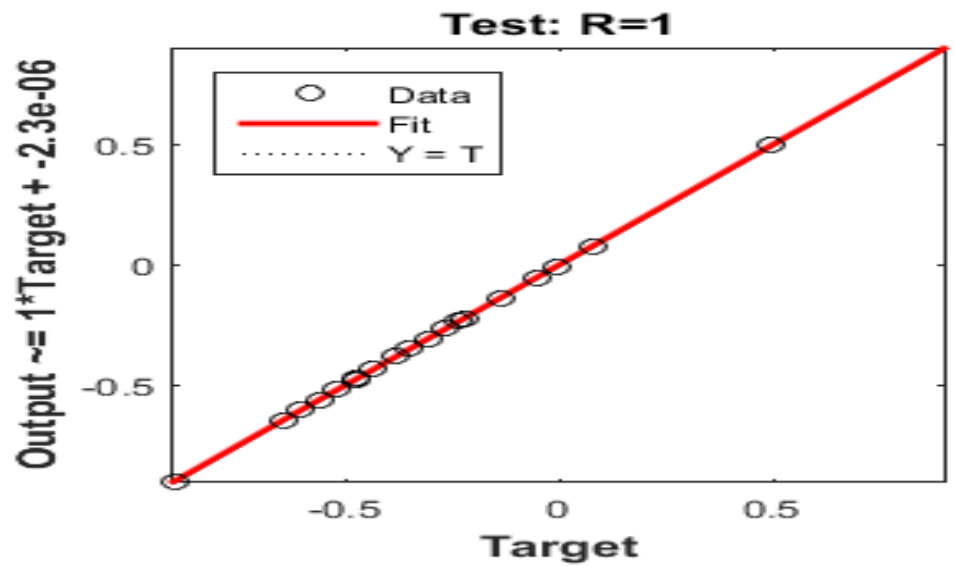
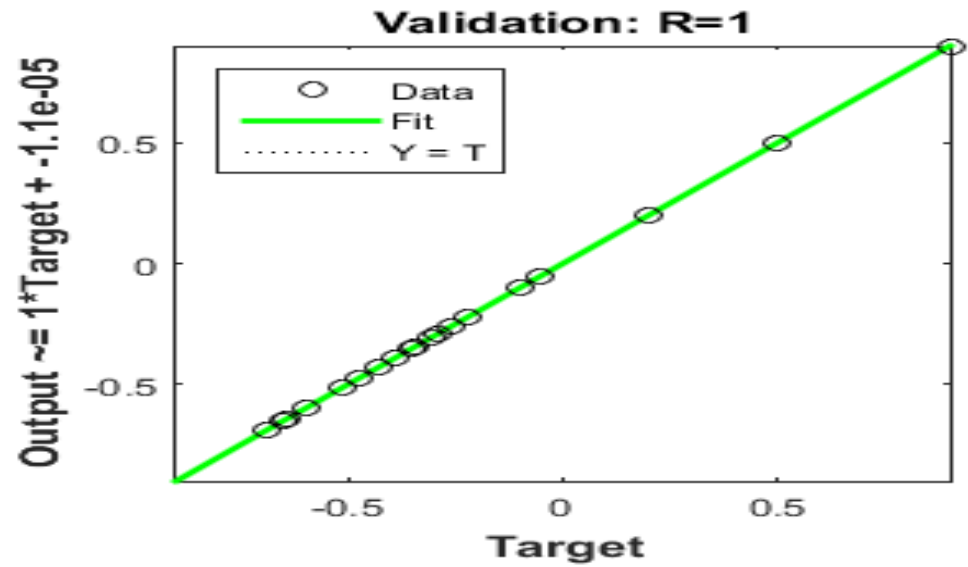
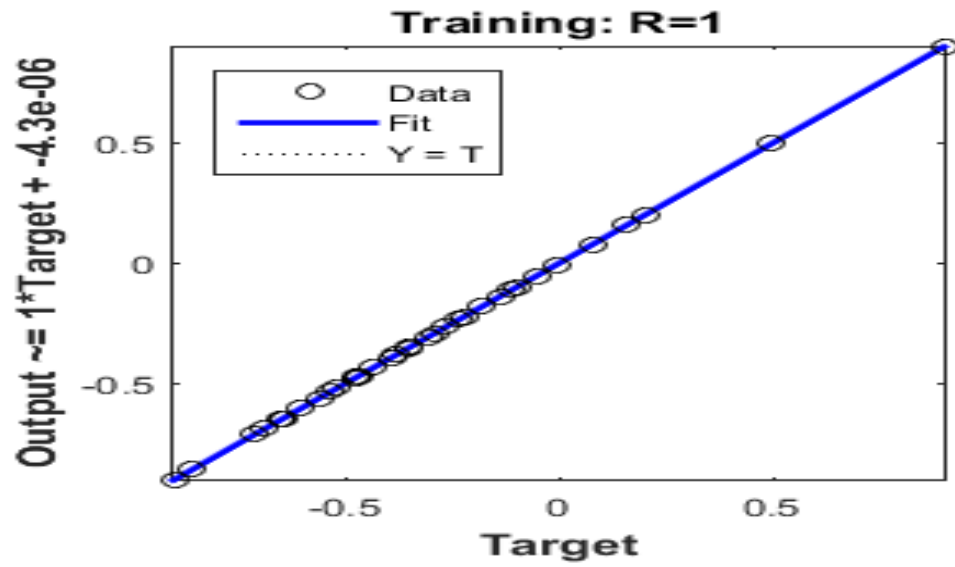
- * Chaque unité de prise doit contenir effectivement la quantité de substances actives requises

Architecture du réseau

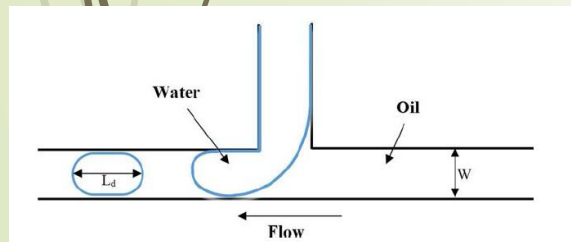
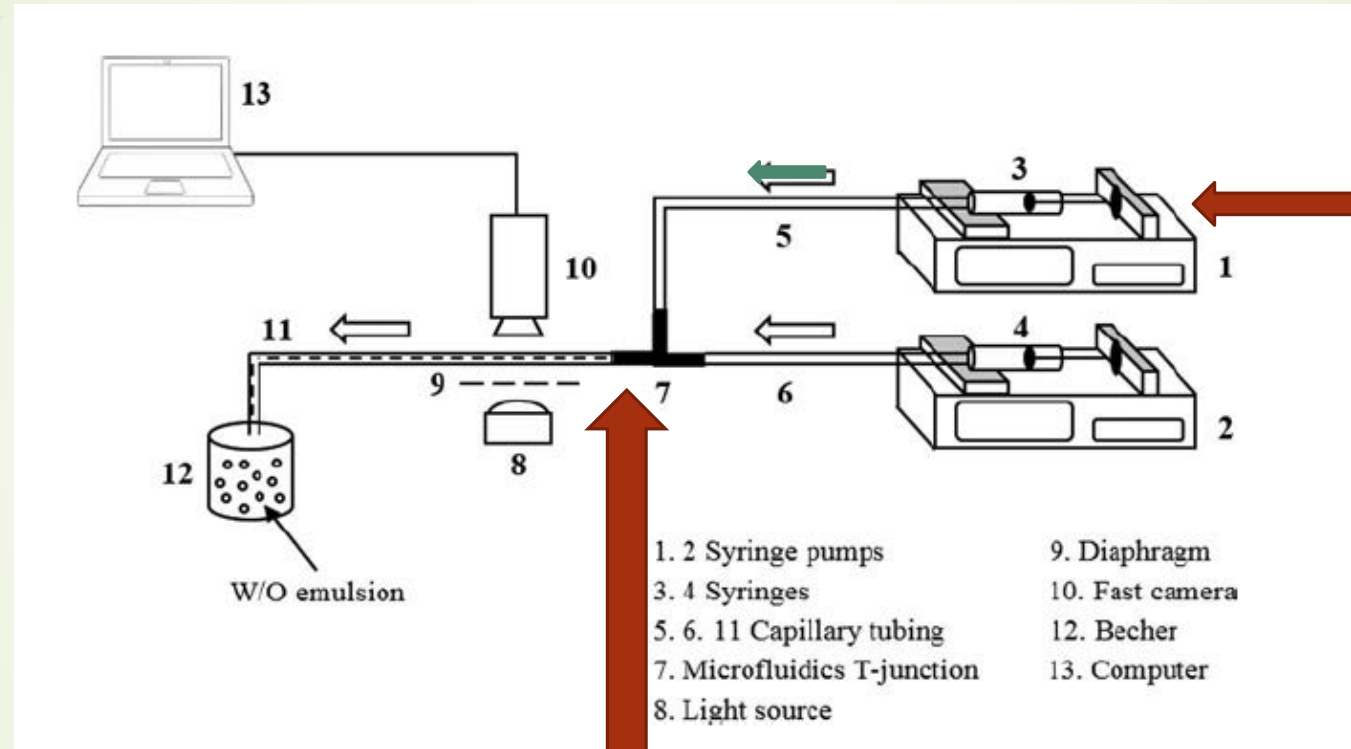




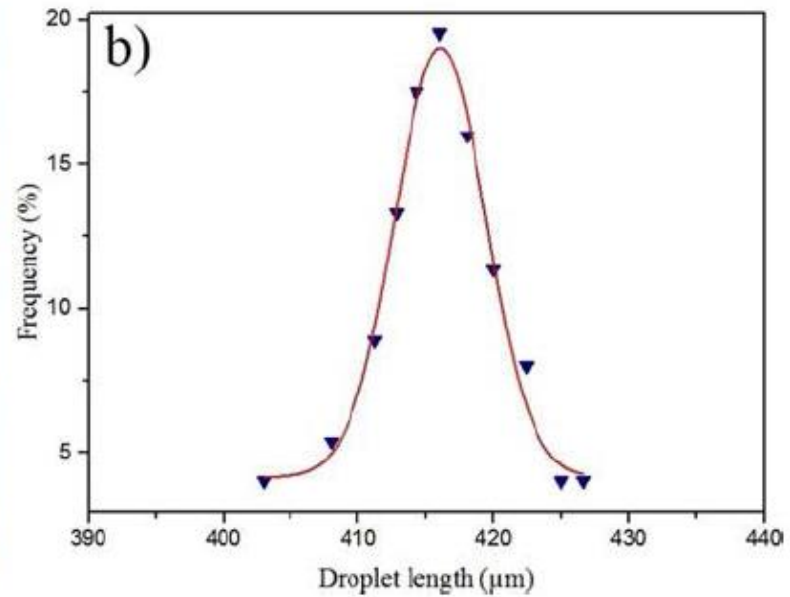
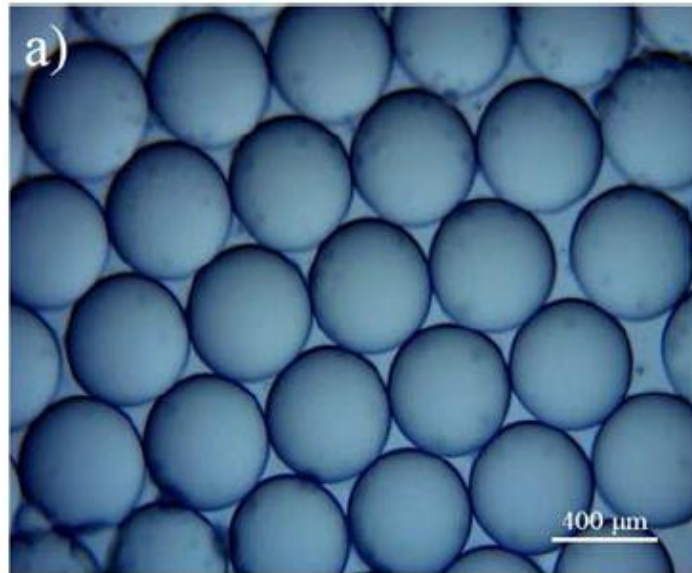




Application 3: Encapsulation d'une eau thermale dans un système microfluidique



Objectifs atteints...



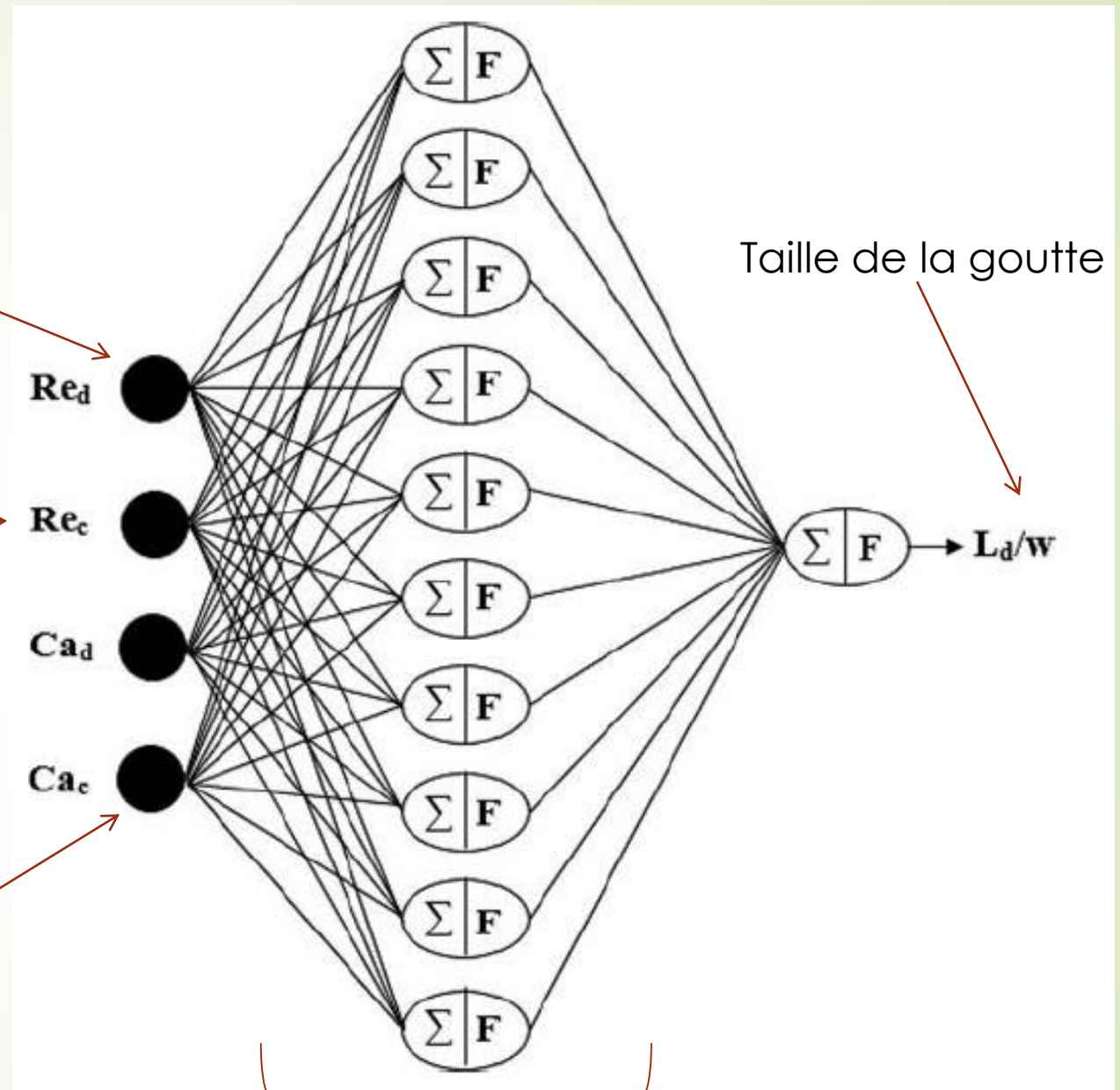
Architecture du RN

Nombre de Reynolds de la phase dispersée

Nombre de Reynolds est le rapport des forces d'inertie sur les forces visqueuses

Nombre de Capillarité est le rapport des forces visqueuses sur les forces inter faciales

Nombre de capillarité de la phase continue



1 couche cachée avec 10 neurones

CONCLUSION

Les réseaux de neurones sont donc avantageux, par rapport aux approximateurs conventionnels, lorsque l'on cherche à résoudre un problème d'optimisation d'un procédé pharmaceutique à plusieurs variables.

L'avantage pratique des réseaux de neurones par rapport aux techniques classiques de modélisation non linéaire réside dans leur capacité à réaliser des modèles de précision permettant de lier les attributs qualité d'un produit pharmaceutique aux paramètres du procédé.



Publications

1-Mahdi Yassine, **Kamel Daoud**

“Microdroplet Size Prediction in Microfluidic Systems via Artificial Neural Network Modelling for Water-In-oil Emulsion Formulation”, Journal of Dispersion Science and Technology, doi 10.1080/01932691.2016.1257391

2-Mahdi Yassine, Mouhi Lilia, Guemras Nadjat, **Kamel Daoud**

“Coupling image analysis and the artificial neural networks to predict a mixing time of a pharmaceutical powder”.Journal of Fundamental and Applied Sciences Vol. 8, N°3, pp: 655-670. 2016, doi: 10.4314/jfas.v8i3.1.

3-Korteby Yasmine, Mahdi Yassine, Azizou Amel, **Daoud Kamel** , Geza Regdon Jr

“Implementation of an artificial neural network as a PAT tool for the prediction of temperature distribution within a pharmaceutical fluidized bed granulator ”.European Journal of Pharmaceutical Sciences , Volume 88, Pages : 219-232. doi :10.1016/j.ejps.2016.03.010.



Merci pour votre attention

