



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



PROCESSAMENTO DE IMAGENS PARA QUANTIFICAR A
DESINTEGRAÇÃO DE COMPRIMIDOS POR
BIOSUSCEPTOMETRIA DE CORRENTE ALTERNADA

Paulo Roberto da Fonseca Filho

Dissertação apresentada ao Instituto de
Biociências, Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botu-
catu, para obtenção do título de Mestre em
Biologia Geral e Aplicada

BOTUCATU
Julho de 2009



**PROCESSAMENTO DE IMAGENS PARA QUANTIFICAR A
DESINTEGRAÇÃO DE COMPRIMIDOS POR
BIOSUSCEPTOMETRIA DE CORRENTE ALTERNADA**

Paulo Roberto da Fonseca Filho

Orientador: Prof. Dr. **José Ricardo de Arruda Miranda**

Dissertação apresentada ao Instituto de
Biociências, Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botu-
catu, para obtenção do título de Mestre em
Biologia Geral e Aplicada

BOTUCATU
Julho de 2009

À minha pequenina, Anna Giulia.

Agradecimentos

A Deus.

“Oh! quanto amo a tua lei! é a minha meditação em todo o dia.” (*Salmos, 119:97*)

À **Helenilda M. Costa**, minha mãe, minha vida, meu refúgio.

“O olhar dos olhos de nossa mãe é parte de nossa alma, é o olhar que nos penetra por nossos olhos” (*Alphonse de Lamartine*)

Ao **Paulo R. Fonseca**, meu pai, minha inspiração.

“Do not quench your inspiration and your imagination; do not become the slave of your model.” (*Vincent van Gogh*)

À **Pamela R. Fonseca**, minha irmã.

“Como o caminho terreno está semeado de espinhos, Deus deu ao homem três dons: o sorriso, o sonho e a esperança ” (*Immanuel Kant*)

À minha **família**

“É, em grande parte, no seio das famílias que se prepara o destino das nações” (*Papa Leão XIII*)

Ao Prof. Dr. **José Ricardo A. Miranda**, pelas inúmeras oportunidades e confiança.

“Nada lhe posso dar que já não exista em você mesmo. Não posso abrir-lhe outro mundo de imagens, além daquele que há em sua própria alma. Nada lhe posso dar a não ser a oportunidade, o impulso, a chave. Eu o ajudarei a tornar visível o seu próprio mundo, e isso é tudo” (*Hermann Hesse*)

À **Luciana A. Corá**, por sua paciência e dedicação.

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina”
(*Cora Coralina*)

À **Giovana S. Evangelista**, pela parceria incondicional na coleta, processamento e análise dos dados.

“Cada um de nós é um anjo de uma asa só. Precisamos nos apoiar mutuamente antes que possamos voar” (*Leo Buscaglia*)

A **Camila S. Melo, Paulo R. Correa e Philip Arndt** que, acreditando nesta proposta, tomaram para si partes desse projeto como iniciação científica ou trabalho de conclusão de curso.

A todos os colegas do Laboratório de Biomagnetismo **Alexandre Zandoná, Caio C. Quini, Fabiano C. Paixão, Felipe F. Capeleti, Fernando G. Romeiro, Leandro Bolognesi, Luiz Gustavo R. Souza, Madileine F. Américo, Marcelo R. Agostinho, Marjorie D.V. Ietsugu, Matheus Alvarez, Maria Teresa Oliveira, Murilo Stelzer, Rozemeire G. Marques, Uilian de Andreis** e muitos outros por seu constante apoio e ótimas sugestões durante as pausas para o *cafezinho*.

Aos colegas da Turma I de Física Médica que ainda resistem bravamente em Botucatu **Anderson A. Arima, Eros D. O. Carbi, Letícia D. Vieira** e

Viviam Gomes, aos **colegas de departamento** e aos **colegas de pós-graduação** por sua ajuda, amizade e pelos inesquecíveis momentos que passamos.

Àqueles que juntos fomos organizadores de eventos, avaliadores de trabalhos, representantes discentes, participamos de cursos e congressos os quais não ousou nomear por serem muitos. De tudo, restou nada menos que bons amigos.

“Somos todos viajantes pelas agruras do mundo, e o melhor que podemos achar em nossas viagens é um amigo honesto” (*Robert Louis Stevenson*)

Aos colaboradores externos ao Laboratório de Biomagnetismo **André R. Backes**, **Anna Luiza B. Oliveira**, **Debora R. M. Stenberg**, **Ernesto A. B. F. Lima**, **Evandra M. Raymundo**, **Helenice O. Florentino**, **Luciana T. G. Guimarães**, **Rodrigo S. S. Viana** e vários outros.

“O conhecimento torna a alma jovem e diminui a amargura da velhice. Colhe, pois, a sabedoria. Armazena suavidade para o amanhã ” (*Leonardo da Vinci*)

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo, **FAPESP**, pelo apoio financeiro ao projeto (Processo 07/02313-5).

“Tudo quanto vier à mão para fazer, faze-o conforme as tuas forças, porque na sepultura, para onde tu vais, não há obra, nem indústria, nem ciência, nem sabedoria alguma.” (*Eclesiastes, 9:10*)

Resumo

A administração oral de comprimidos é comum na terapêutica e os métodos de imagem médica são essenciais para avaliar os processos relacionados com a liberação do princípio ativo, principalmente a desintegração. A Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) foi proposta para avaliar a desintegração de comprimidos *in vitro* e no trato gastrointestinal humano, abrindo nova aplicabilidade para técnicas de processamento de imagens como restauração, segmentação e estimativa de movimento. O objetivo deste estudo foi implementar ferramentas de análise para a desintegração de comprimidos obtidos com diferentes desintegrantes e forças de compressão. Os comprimidos de 500 mg de ferrita e 375 mg de excipientes foram obtidos por compressão direta (10 a 50 kN). As curvas de absorção de água, força de desintegração e área magnética foram analisadas por uma distribuição de Weibull modificada que permitia quantificar alguns parâmetros relacionados ao processo de desintegração. A BAC mostrou sensibilidade e resolução temporal para obter as imagens da desintegração dos comprimidos *in vitro*. O filtro de Wiener otimizou as imagens obtidas que, nas análises por fluxo óptico, possibilitaram quantificar a desintegração de comprimidos não só por curvas de expansão de área, como também por informações de velocidade de movimento detectado em seqüências de imagens. Observou-se que as curvas de força de desintegração e área da imagem desenvolvem o mesmo perfil temporal, enquanto que a absorção de água era um processo mais lento em todos os casos. Variações de força de compressão e desintegrantes nos lotes avaliados também foram detectadas, o que contribui para futura aplicação da BAC na avaliação de variáveis de interesse farmacotécnico *in vivo*, nas quais não é possível medir força de desintegração ou absorção de água. **Pavras-chave:** Biosusceptometria AC; Desintegração; Comprimidos; Processamento de imagens

Abstract

The oral administration of tablets is common on therapeutics and medical image methods are essential to evaluate processes related with drug release, mainly the disintegration. AC Biosusceptometry (BAC) was proposed to evaluate tablets disintegration in vitro and in the human gastrointestinal tract, creating a new applicability for image processing techniques such as restoration, segmentation and motion estimation. The aim of this study was to implement analysis tools for tablet disintegration dataset obtained with different desintegrants and compression forces. The tablets of 500mg ferrite and 375mg excipients were obtained by direct compression (10 to 50 kN). Curves of water uptake, disintegration force and magnetic area were analyzed by a modified Weibull distribution to quantify some parameters related to the disintegration process. ACB presented sensibility and temporal resolution to obtain the images of the disintegration of the tablets in vitro. The Wiener filter optimized the images that, in the analyses for optical flow, made possible to quantify the disintegration of tablets through velocity detected in the sequences of images. It was observed that the curves of disintegration force and image area developed the same temporal profile, while the water uptake showed a slower process for all the cases tested. Variations of compression force and desintegrants were also detected. These results contributes to future application of ACB to evaluate variables of pharmaceutical interest in vivo, in which it is not possible to measure disintegration force or water uptake.

Keywords: AC Biosusceptometry; Disintegration; Tablets; Image processing

Lista de Abreviaturas

AC	Corrente alternada
BAC	Biosusceptometria de Corrente alternada
FFS	Forma farmacêutica sólida
FOV	Campo de visão (<i>Field of view</i>)
OF	Fluxo óptico (<i>optical flow</i>)
OTF	Função de transferência óptica (<i>optical transfer function</i>)
PID	Processamento de imagens digitais
TGI	Trato gastrointestinal
ROI	Região de interesse (<i>Region of interest</i>)

Lista de Figuras

3.1	Esquema simplificado de um sistema gradiométrico de BAC	7
3.2	Sistemas de BAC com um (a) e com sete (b) canais. São destacadas nas ilustrações as bobinas excitadoras (1) e as detectoras (2).	9
3.3	Sinal característico da desintegração de um comprimido <i>in vitro</i>	9
3.4	Perfil teórico de sensibilidade da BAC, reproduzido de [COR 2005]	10
3.5	Esquema do processo de formação de imagens por BAC	10
4.1	Esquema de um sistema de formação de imagem digital. Adaptada de [GON 2001]	12
4.2	Modelo do sistema de formação e restauração de imagens.	13
4.3	As três derivadas parciais da iluminação da imagem ao centro do cubo são estimadas pela média das primeiras diferenças nas quatro bordas paralelas do cubo. A coluna índice j corresponde a direção x na imagem, a coluna índice i a direção y; k representa a direção do tempo.	17
5.1	Esquema do arranjo experimental do aparato para medida de força e absorção de água.	20
5.2	Esquema do arranjo experimental para medidas de desintegração com sistema de BAC multi-sensores	21
5.3	Arranjo experimental para medidas da PSF.	24
6.1	Exemplos do perfil da área de um comprimido em desintegração. (a) quantificação por BAC (b) quantificação por vídeo	28
6.2	Imagens originais da desintegração de um comprimido	30

6.3	Imagens da desintegração de um comprimido restauradas pelo filtro de Wiener	31
6.4	Curvas de nível para quatro imagens de BAC (à esquerda) e suas correspondentes restauradas pelo filtro de Wiener (à direita)	31
6.5	Comparação entre o perfil de área das imagens originais e após restauração (Wiener).	32
6.6	Exemplo das imagens utilizadas para calcular o fluxo óptico em três instantes de tempo: início da desintegração (t_1), instantes intermediários (t_2) e final da desintegração (t_3). Nos quadros acima são apresentadas as imagens de BAC, já restauradas pelo filtro de Wiener; nos quadros abaixo são apresentadas imagens de vídeo com a região de interesse selecionada	33
6.7	Mapas de fluxo óptico e sua resultante computados em diferentes instantes durante a desintegração de um comprimido registrada por BAC. Em verde e vermelho são exibidos os contornos das imagens $I(x, y, t)$ e $I(x, y, t + 1)$, respectivamente.	34
6.8	Mapas de fluxo óptico e sua resultante computados em diferentes instantes durante a desintegração de um comprimido registrada por vídeo. Em verde e vermelho são exibidos os contornos das imagens $I(x, y, t)$ e $I(x, y, t + 1)$, respectivamente.	35
6.9	Exemplos da soma vetorial das resultantes de fluxo óptico para comprimidos com compressão de 10 kN (a), 20 kN (b), 30 kN (c), 40 kN (d) e 50 kN (e).	37
6.10	Valores médios das somas vetoriais das resultantes em cada nível de compressão	38
7.1	Perfil obtido durante a desintegração de um comprimido à base de crosprovidona (a) e explosol (b) produzidos em 20 kN nos quais observa-se a variação temporal da área da imagem e força de desintegração desenvolvidas durante a absorção de água	40

7.2	Perfil médio da área da imagem (a), absorção de água (b) e força de desintegração (c) para comprimidos à base de crospovidona	43
7.3	Perfil médio da área da imagem (a), absorção de água (b) e força de desintegração (c) para comprimidos à base de explosol	44
7.4	Dados normalizados de área da imagem e força de desintegração representados em função da absorção de água para comprimido de crospovidona com 20kN de compressão.	45
7.5	Dados normalizados de área da imagem e força de desintegração representados em função da absorção de água para comprimido de explosol com 40kN de compressão.	45
7.6	Relação entre a força de compressão e o parâmetro t_{63} para comprimidos à base de crospovidona (a) e de explosol (b). Na maioria dos casos a o tempo necessário para que a absorção de água atingisse 63% de seu máximo foi maior que a área da imagem e a força de desintegração.	48

Lista de Tabelas

7.1	Valores médios ajustados para comprimidos à base de crospovidona (média±desvio padrão)	46
7.2	Valores médios ajustados para comprimidos à base de explosol (média±desvio padrão)	47

Sumário

I	Introdução e Objetivos	1
1	Introdução	2
2	Objetivos	5
II	Fundamentos Teóricos e Metodologia	6
3	Biosusceptometria de Corrente Alternada	7
4	Processamento de Imagens Digitais	11
4.1	Fundamentos de imagens digitais	11
4.2	Restauração: Filtro de Wiener	14
4.3	Segmentação	15
4.4	Fluxo óptico: Método de Horn & Shunck	16
5	Protocolos experimentais	19
5.1	Preparo das formulações	19
5.2	Testes de desintegração de comprimido	20
5.2.1	Medidas de força desenvolvida e absorção de água	20
5.2.2	Medidas de desintegração por BAC	21
5.2.3	Análise dos dados	22
5.3	Processamento de imagens	23
5.3.1	Restauração por filtro de Wiener	23

	xiv
5.3.2 Segmentação	24
5.3.3 Testes de Fluxo Óptico	25
III Resultados e Discussão	26
6 Processamento de imagens de BAC	27
6.1 Otimização do valor de área detectada por BAC	27
6.2 Restauração de imagens	29
6.3 Aplicação de técnicas de fluxo óptico para quantificar a desintegração de comprimidos	32
6.3.1 Comparação de resultados obtidos por BAC e por Vídeo	32
6.3.2 Efeito da força de compressão avaliado por fluxo óptico	36
7 Análise dos dados obtidos com enfoque farmacotécnico	39
IV Conclusão e Perspectivas futuras	49
8 Conclusão	50
9 Perspectivas futuras	52
V Apêndices e referências bibliográficas	54
A Trabalhos Publicados	63
A.1 Artigo: Influência da força de compressão na desintegração de com- primidos	63
A.2 Publicações em anais de eventos	72
A.2.1 Trabalhos completos	72
A.2.2 Resumos expandidos	73
A.2.3 Resumos	74

B Principais Rotinas Utilizadas

Parte I

Introdução e Objetivos

Capítulo 1

Introdução

“A índole natural da ciência é a longanimidade” (Machado de Assis, em *O alienista*)

A via oral é preferida na administração de fármacos e comprimidos são as formas farmacêuticas sólidas (FFS) mais utilizadas por proporcionarem praticidade, economia, comodidade para estabelecimento de esquemas terapêuticos fáceis de serem cumpridos por pacientes.

No entanto, para que o fármaco seja absorvido é necessário que ocorra a desintegração da FFS, que é caracterizada por uma rápida fragmentação sob a ação de um desintegrante para que as partículas liberadas sejam dissolvidas pelo fluido gastrointestinal e absorvidas pela mucosa gastrointestinal [MEL 89].

Nos últimos anos a investigação do processo de desintegração de comprimidos tornou-se amplamente estudado devido a sua influência direta na biodisponibilidade de fármacos, sendo um fator limitante na dissolução, especialmente aquelas com baixa solubilidade em água ou fluidos biológicos [CAR 88]. Este fenômeno é fortemente dependente de alguns parâmetros como força de compressão aplicada aos comprimidos, bem como o tipo de desintegrante utilizado.

Com o desenvolvimento e o aprimoramento de diversas modalidades de imagens médicas, várias delas foram utilizadas para caracterizar o desempenho de

formas farmacêuticas sólidas (FFS) *in vivo* e têm contribuído significativamente para o desenvolvimento de FFS com maior eficiência terapêutica [WIL 97, SIN 2000].

Nesse sentido, a cintilografia tornou-se a técnica padrão (*gold standard*) para avaliar diferentes formulações e sua aplicação é amplamente difundida, já que dentre suas vantagens estão pouca dose de radiação (quando comparada à radiologia), a possibilidade de quantificação digital combinada a informações funcionais sobre o órgão e as FFS estudadas [SPR 87, WIL 98].

Por outro lado, a ressonância magnética vem se destacando por produzir imagens que associam informações anatômicas de alta qualidade à visualização da FFS, além de sua não-invasividade e isenção de radiação ionizante. Todavia, os fatores complicantes desta metodologia estão na pouca acessibilidade, elevados custos operacionais e limitações de posicionamento, para estudos *in vivo* [CHR 97, KIM 2000, STE 2003, STE 2003a, SOU 2008, ZEI 2009].

Este cenário favorece o desenvolvimento de instrumentações como a Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC), cujas principais características são não-invasividade, isenção de radiação, elevada sensibilidade, versatilidade de posicionamento e baixo custo operacional.

A Biosusceptometria AC com único sensor ou multi-sensores foi utilizada para avaliar a motilidade gastrointestinal para determinar o tempo de trânsito orocecal [BAF 95, OLI 96], esvaziamento gástrico [MIR 92], atividade de contração gástrica e colônica em humanos [MIR 97, ROM 2006, AME 2007, AME 2009] e animais [MOR 2003, AND 2007, AND 2008], por exemplo.

Suas aplicações farmacêuticas incluíram abordagens *in vitro* e *in vivo*, das quais destacam-se aqueles relacionados a trânsito esofageano, esvaziamento gástrico, tempo de trânsito de sistemas multiparticulados, cápsulas e desintegração de comprimidos descritos principalmente nos trabalhos de Bolognesi [BOL 2008], Corá [COR 2003, COR 2005, COR 2005a, COR 2006, COR 2006a, COR 2007, COR 2008, COR 2009], Miranda [MIR 2009] e colaboradores.

Assim sendo, o uso de imagens para avaliar o desempenho de FFS *in*

vitro ou *in vivo* traz consigo a necessidade de se desenvolver alguns recursos para processamento e análise de imagens. Especialmente no caso de BAC, que ainda não possui *software* embarcado, é necessário restaurar as imagens antes de realizar procedimentos de quantificação, os quais podem compreender desde medida de área por segmentação até avaliação por técnicas mais específicas, como o fluxo óptico.

Nesse sentido, nesse trabalho objetivou-se implementar ferramentas de análise para o processo de desintegração de comprimidos magneticamente marcados obtidos com diferentes desintegrantes e forças de compressão.

Capítulo 2

Objetivos

“We make our world significant by the courage of our questions and by the depth of our answers. ”(Carl Sagan)

Objetivos gerais

- Implementar análise de modelagem de dados experimentais para otimizar o emprego da BAC como ferramenta de análise em farmacotécnica através de sinais e imagens;

Objetivos específicos

- Aperfeiçoar a qualidade das imagens de comprimido durante o processo de desintegração empregando filtro de Wiener;
- Aplicar uma análise segundo o modelo de Caramella [CAR 88] e Massimo [MAS 2003] para caracterizar o processo de desintegração de comprimidos magneticamente marcados;
- Relacionar a influência de diferentes desintegrantes e a força de compressão sobre a desintegração de comprimidos;
- Aplicar algoritmos de fluxo óptico como ferramenta auxiliar para analisar a desintegração de comprimidos através de seqüências de imagens.

Parte II

Fundamentos Teóricos e

Metodologia

Capítulo 3

Biosusceptometria de Corrente Alternada

“Maxwell’s equations have had a greater impact on human history than any ten presidents ”(Carl Sagan)

O sistema de biosusceptometria de corrente alternada (BAC) utiliza um par de bobinas coaxiais arranjadas como um gradiômetro de primeira ordem separadas por uma distância fixa (linha de base), que é posicionado no interior de um par de bobinas de excitação(figura 3.1).

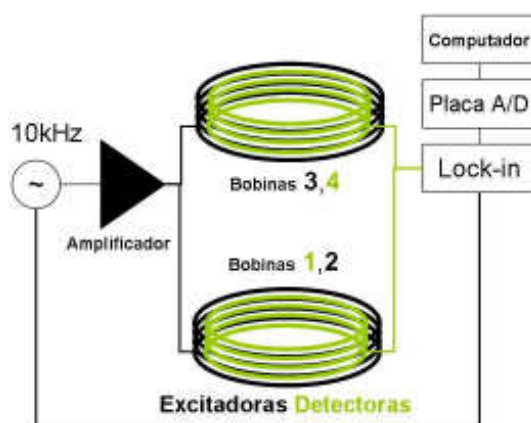


Figura 3.1: Esquema simplificado de um sistema gradiométrico de BAC

Nesse arranjo, uma corrente alternada de $10kHz$ é amplificada e passa pelas bobinas excitadoras, induzindo corrente na bobina detectora (interna), de modo que cada par de bobinas (excitação/detecção) pode ser considerado como um transformador simples de fluxo magnético.

Aproximando-se uma massa magnética em um dos lados do susceptômetro, ocorre desbalanceamento de fluxo magnético do sistema gradiométrico, produzindo uma diferença de potencial que é adquirida continuamente por um amplificador tipo *lock-in* (*Stanford Research Systems*), digitalizada em uma placa de conversão analógico/digital (A/D) de 16 bits (PCI-MIO-16XE-10, *National Instruments Inc.*) e armazenada para análise.

Em termos instrumentais, a BAC inicialmente era composta por apenas um gradiômetro de primeira ordem (figura 3.2.a) que era utilizado para avaliar contração e esvaziamento gástricos [MIR 92, MIR 97]. Moreira [MOR 2000] desenvolveu um novo sistema gradiométrico de primeira ordem acoplado a um sistema de varredura, o que possibilitou a aquisição de imagens a partir de BAC. Já nos trabalhos de Chubaci [CHU 2003], foram desenvolvidos sistemas de BAC multi-sensores com cinco e sete canais (figura 3.2.b), o que possibilitou a coleta de dados simultânea em diferentes pontos espaciais, resultando em uma instrumentação capaz de produzir imagens sem a necessidade de varreduras. Neste trabalho utilizou-se o sistema de BAC multi-sensores com sete canais, cujas bobinas excitadoras possuem diâmetro de $11,0cm$ e as detectoras diâmetro de $3,0cm$.

Moreira e Chubaci [MOR 2000, CHU 2003] também implementaram diversas técnicas de processamento de imagens digitais, com destaque para filtros restauradores do tipo Wiener, resultando em imagens de melhor qualidade. Fonseca e colaboradores também utilizaram-se desses recursos para desenvolver algoritmos de realce, restauração, análise de complexidade e fluxo óptico para a avaliação da desintegração de comprimidos através de BAC [FON 2007, FON 2007a, BAC 2008, COR 2009a].

Os sinais *in vitro* registrados por BAC possuem um perfil bastante próximo

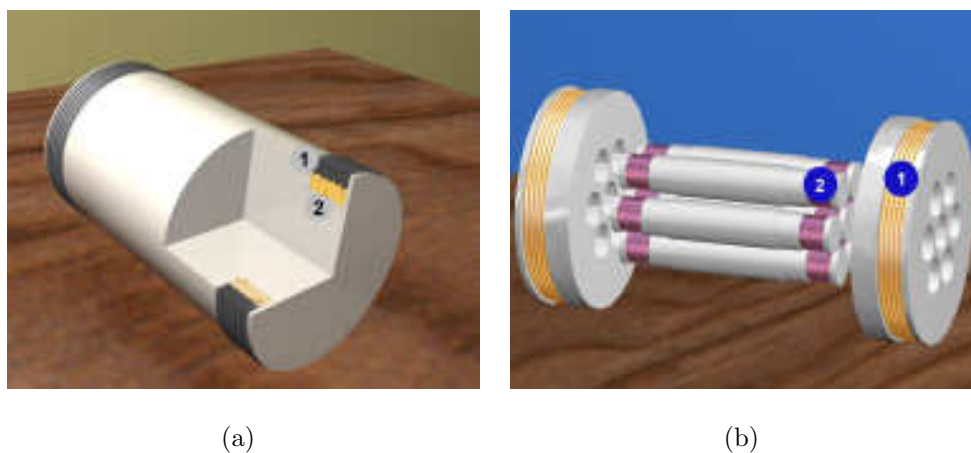


Figura 3.2: Sistemas de BAC com um (a) e com sete (b) canais. São destacadas nas ilustrações as bobinas excitadoras (1) e as detectoras (2).

ao apresentado na figura 3.3, onde as setas indicam o início e o final do processo de desintegração do comprimido; a cor representa a disposição espacial de cada canal.

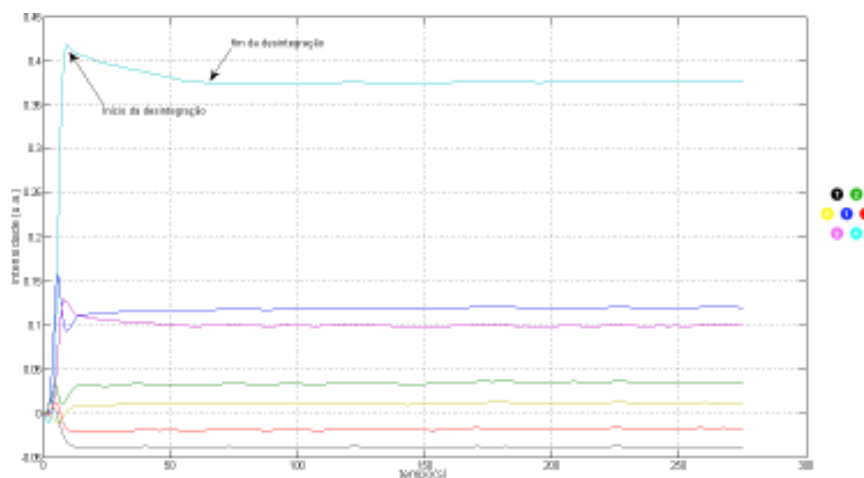


Figura 3.3: Sinal característico da desintegração de um comprimido *in vitro*

Conhecendo a disposição espacial de cada canal, pode-se produzir uma matriz 7×7 para representá-los. A partir destes sete pontos, os demais foram computados por média entre vizinhos e, considerando o fato de que o sistema de BAC multi-sensores de sete canais possui sensibilidade para detectar objetos até 3cm la-

terais de suas bobinas detectoras [COR 2005] (figura 3.4), pontos externos a essa matriz foram considerados nulos. Para aumentar a resolução espacial da imagem, esta matriz foi interpolada pelo método *spline* iterado três vezes. Todo o processo é sintetizado na figura 3.5.

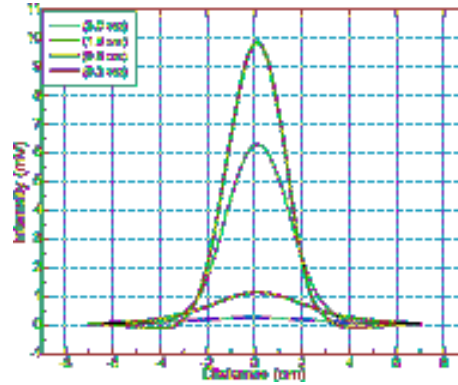


Figura 3.4: Perfil teórico de sensibilidade da BAC, reproduzido de [COR 2005]

Para armazenamento das seqüências imagens fez-se opção por gravá-las como matrizes $3D$ com variáveis de ponto flutuante de 32 *bits*, utilizando um conjunto de ferramentas previamente desenvolvidas no Grupo de Pesquisa, para evitar erros de truncamento e arredondamento de dados.

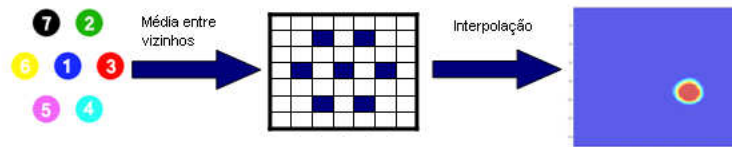


Figura 3.5: Esquema do processo de formação de imagens por BAC

Capítulo 4

Processamento de Imagens Digitais

“Uma imagem vale mais que mil palavras ”(dito popular)

4.1 Fundamentos de imagens digitais

Uma imagem consiste na projeção de uma cena em um plano, normalmente representada como uma matriz de valores de brilho. Sua aquisição é realizada a partir de um sensor, que consiste em um dispositivo que recebe um sinal ou estímulo (energia) e responde, geralmente, com um sinal elétrico. [LIM 90, GON 2001, RUS 2002].

Em linhas gerais, o problema pode ser proposto do seguinte modo: dado um sistema T , determinar sua função de transferência h , tal que a saída resultante y , proveniente de uma entrada arbitrária x , possa ser prevista de um único modo. Assim, em um sistema ideal, a informação relativa a uma fonte pontual no plano objeto deveria ser representada por um único ponto no plano *imagem*. No entanto, sistemas reais apresentam resposta não pontual a esse *estímulo*, resultando numa degradação da imagem registrada, a qual necessita de processamento para análise e interpretação [GON 2001].

O processo de formação de imagens esquematizado na figura 4.1 apresenta uma fonte de energia que excita o objeto do qual se pretende obter uma imagem. O sinal gerado que é gravado no plano da imagem e, processado, é apresentado na forma de uma imagem digital. Esta imagem pode apresentar ruído, deformações, artefatos, borrões, que são característicos de cada sistema.

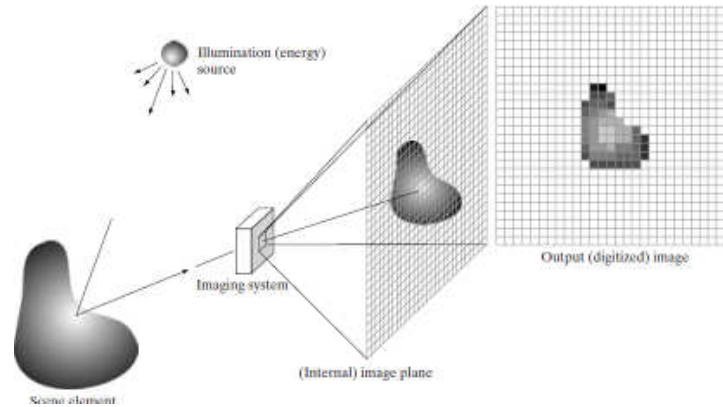


Figura 4.1: Esquema de um sistema de formação de imagem digital. Adaptada de [GON 2001]

Deste modo, após o registro de uma imagem digital é necessário processá-la a fim de melhorar sua qualidade ou facilitar análise e interpretação. Este tratamento requer técnicas de processamento de imagens digitais (PID) como deconvolução, regularização [SEK 99] e filtros como Wiener [BAN 97, PRA 72], e Kalman [BIE 83] que possibilitem a solução de problemas clássicos do processamento de imagens como realce, restauração, remoção de ruídos e isolamento de regiões de interesse [ANG 2006].

Outra maneira de se representar o processo de formação de imagens é apresentado na figura 4.2, onde se considera que a função de degradação $h(n, m)$ e o ruído aditivo $\eta(n, m)$ atuam na imagem de entrada $f(n, m)$ (resultado da digitalização de $f(x, y)$) para produzir a imagem degradada $g(x, y)$.

Esta relação pode ser escrita como:

$$g(n, m) = h(n, m) * f(n, m) + \eta(n, m) \quad (4.1)$$

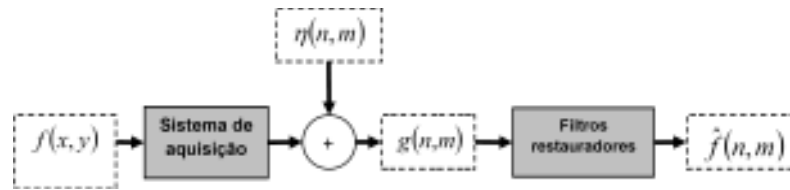


Figura 4.2: Modelo do sistema de formação e restauração de imagens.

em que (n, m) são as coordenadas do pixel, g é a imagem final, f a imagem real ou imagem de entrada, h é a PSF (*point-spread function*) do sistema, η é o ruído aditivo do sistema e \otimes operador de convolução bidimensional.

A restauração é um processo que tenta reconstruir ou recuperar uma imagem que foi degradada, empregando-se algum conhecimento *a priori* do fenômeno de degradação. Assim, técnicas de restauração são orientadas para a modelagem de degradação e aplicação do processo inverso no sentido de recuperar a imagem original, ou seja, obter uma estimativa de $f(n, m)$ através de $g(n, m)$.

Para garantir que o valor médio da imagem degradada seja mantido após a deconvolução, PSF é normalizada de modo que o somatório dos valores de cada pixel seja igual a um, ou seja:

$$\sum_{n=1}^N \sum_{m=1}^M h(n, m) = 1 \quad (4.2)$$

em que (n, m) são as coordenadas espaciais de uma imagem com $N \times M$ pixels [CHA 91].

4.2 Restauração: Filtro de Wiener

Para restaurar as imagens de BAC foi adotado o filtro de Wiener Paramétrico Generalizado [MOR 2000] que possui a vantagem de suavizar o ruído aditivo e inverter o processo de borramento simultaneamente [WAN 99, GON 2003]. O filtro de Wiener procura uma estimativa $F(\hat{u}, v)$ que minimize a função estatística erro. A solução para o domínio da frequência é dada pela equação 4.3:

$$\hat{F}(u, v) = H_{inv}(u, v) \left(\frac{|H(u, v)|^2}{|H(u, v)|^2 + \alpha K} \right)^\beta G(u, v) \quad (4.3)$$

em que $\hat{F}(u, v)$, $H(u, v)$ e $G(u, v)$ são a transformada de Fourier da imagem restaurada, da função de espalhamento pontual do sistema, e da imagem degradada, respectivamente; K é a razão sinal-ruído. α e β são números inteiros e $H_{inv}(u, v)$ é o filtro pseudo-inverso da equação 4.4. O termo α permite controlar o grau de atenuação do ruído da imagem (a redução de ruído cresce conforme α aumenta) e o parâmetro β permite selecionar o decaimento da banda de transição do filtro: conforme β aumenta, a banda de transição torna-se mais abrupta.

$$H_{inv} = \begin{cases} \frac{1}{H(u, v)} & \text{se } |H(u, v)| > \gamma \\ \frac{1}{\gamma} \frac{|H(u, v)|}{H(u, v)} & \text{se } |H(u, v)| \leq \gamma \end{cases} \quad (4.4)$$

em que a resposta do filtro inverso resultante é limitada sempre que resultar em valores menores que um limiar γ utilizado para garantir a estabilidade do filtro.

4.3 Segmentação

O uso de imagens com propósitos farmacêuticos requer um processo de quantificação que reúna informações sobre área/volume da forma farmacêutica e seu perfil de hidratação para que seu desempenho possa ser avaliado.

A segmentação consiste em subdividir uma imagem em suas partes constituintes e extrair aquelas de interesse. Uma grande variedade de algoritmos foi desenvolvida com este propósito [PAL 93, ZHA 97], mas em geral são baseados em duas características das imagens: descontinuidades e similaridade. A primeira é baseada em alterações “bruscas” nos tons de cinza de pixels próximos, possibilitando a detecção de pontos isolados e bordas na imagem. Já segmentação baseada em similaridade está mais relacionada à limiarização, crescimento, divisão e fusão de regiões [GON 2003].

Para detecção de descontinuidades podem ser empregados operadores (máscaras) que aproximam derivadas de primeira e segunda ordem. Alguns exemplos mais comuns são os métodos de Sobel, Roberts, Laplaciano de uma Gaussiana (LoG), Prewitt e Canny, sendo estes últimos os mais comuns [PRE 70, CAN 86].

O operador Canny, comumente adotado para a segmentação das imagens de BAC, encontra as bordas buscando o valor máximo do gradiente da imagem. O gradiente é calculado usando a derivada de um filtro Gaussiano. O método usa dois limiares para detectar bordas fortes e fracas, retornando as bordas fracas na imagem resultante somente se estas estiverem conectadas com as bordas fortes [LIM 90, PRA 2001, GON 2003].

4.4 Fluxo óptico: Método de Horn & Shunck

É sabido que a maior parte da variação na intensidade entre duas imagens do mesmo objeto é devida principalmente a movimentos que, neste trabalho, serão considerados apenas como translações das partículas ferromagnéticas constituintes do fantoma (ou da FFS). Isso implica num clássico problema em processamento de seqüências de imagens: estimativa de fluxo óptico (ou velocidade) da imagem, com o qual objetiva-se calcular uma aproximação do campo de movimento (*motion field*) bidimensional, que nada mais é do que uma projeção da velocidade de cada ponto observado sobre a superfície da imagem através de padrões espaciais e temporais de intensidade das imagens. Uma vez computadas, as medidas de velocidade da imagem podem ser usadas em uma variedade de tarefas, desde recuperação de movimento tridimensional (3D) até dedução de estruturas e segmentação de objetos[RIT 2004].

Os métodos para a computação do fluxo óptico podem ser classificados em três grupos principais: técnicas diferenciais, técnicas de correlação e técnicas baseadas em frequência (energia) [BEA 95]. Nas técnicas diferenciais, a hipótese inicial para a computação do fluxo óptico é a de que a intensidade entre quadros diferentes em uma seqüência de imagens é aproximadamente constante em um intervalo de tempo pequeno, ou seja, em um pequeno intervalo de tempo o deslocamento será mínimo. A velocidade da imagem é computada a partir das derivadas espaço-temporal da intensidade na imagem.

O método baseado em gradiente proposto por Fennema e Thompson [FEN 79] e desenvolvido por Horn e Schunck [HOR 81] assume que a intensidade E de uma imagem é conservada ao longo do tempo, isto é:

$$\frac{dE}{dt} = 0 \quad (4.5)$$

usando a regra da cadeia,

$$\frac{\partial E}{\partial x} \frac{dx}{dt} + \frac{\partial E}{\partial y} \frac{dy}{dt} + \frac{\partial E}{\partial t} = 0 \quad (4.6)$$

fazendo $u = \frac{dx}{dt}$ e $v = \frac{dy}{dt}$

$$E_x u + E_y v + E_t = 0 \quad (4.7)$$

em que E_x , E_y e E_t são as derivadas parciais em relação às coordenadas espaciais (x e y) e ao tempo; u e v são as componentes espaciais do vetor de velocidades. Esta equação é chamada de equação de restrição do fluxo óptico e define uma restrição local única sobre o movimento na imagem [HOR 81, BAR 94]. Como essa restrição não é suficiente para se determinar as componentes de \vec{v} , uma vez que a equação anterior admite infinitas soluções (problema da abertura), lança-se mão de um tipo de regularização aplicada à equação 4.7, chamada de restrição de suavização, significando que o fluxo de vetores varia de uma imagem para outra de forma suave. Matematicamente, a restrição de suavização é dada pela minimização do quadrado da magnitude do gradiente dos vetores do fluxo óptico.

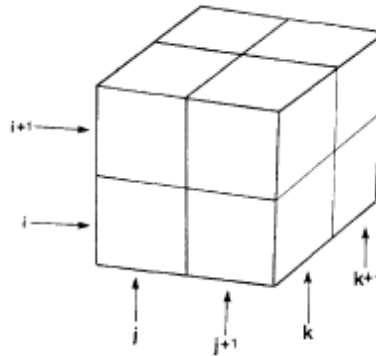


Figura 4.3: As três derivadas parciais da iluminação da imagem ao centro do cubo são estimadas pela média das primeiras diferenças nas quatro bordas paralelas do cubo. A coluna índice j corresponde a direção x na imagem, a coluna índice i a direção y ; k representa a direção do tempo.

Para estimar as derivadas parciais Horn & Schunck utilizaram um ponto no centro do cubo formado por oito medições cuja relação no espaço e tempo entre estas medições é apresentada na figura 4.3. A estimativa é calculada pela média das

quatro primeiras diferenças em duas regiões adjacentes da imagem:

$$E_x \approx \frac{1}{4}[E_{(i,j+1,k)} - E_{(i,j,k)} + E_{(i+1,j+1,k)} - E_{(i+1,j,k)} \\ + E_{(i,j+1,k+1)} - E_{(i,j,k+1)} + E_{(i+1,j+1,k+1)} - E_{(i+1,j,k+1)}], \quad (4.8)$$

$$E_y \approx \frac{1}{4}[E_{(i,j+1,k)} - E_{(i,j,k)} + E_{(i+1,j+1,k)} - E_{(i+1,j,k)} \\ + E_{(i,j+1,k+1)} - E_{(i,j,k+1)} + E_{(i+1,j+1,k+1)} - E_{(i+1,j,k+1)}], \quad (4.9)$$

$$E_t \approx \frac{1}{4}[E_{(i,j+1,k)} - E_{(i,j,k)} + E_{(i+1,j+1,k)} - E_{(i+1,j,k)} \\ + E_{(i,j+1,k+1)} - E_{(i,j,k+1)} + E_{(i+1,j+1,k+1)} - E_{(i+1,j,k+1)}], \quad (4.10)$$

Como uma solução direta para a minimização é computacionalmente cara, portanto uma solução iterativa pode ser aplicada calculando um novo conjunto de velocidades estimadas $u^{(n+1)}, v^{(n+1)}$, baseada nas derivadas estimadas e a média da velocidade também estimada anteriormente. A solução iterativa pode ser expressa pela equação abaixo.

$$u^{(n+1)} = u^{-n} - E_x \left(\frac{E_x u^{-n} + E_y v^{-n} + E_t}{\alpha^2 + E_x^2 + E_y^2} \right) \\ v^{(n+1)} = v^{-n} - E_y \left(\frac{E_x u^{-n} + E_y v^{-n} + E_t}{\alpha^2 + E_x^2 + E_y^2} \right) \quad (4.11)$$

Capítulo 5

Protocolos experimentais

“Porque não há raciocínio nem documento que nos explique melhor a intenção de um ato do que o próprio autor do ato ”(Machado de Assis em *O Parasita Azul*)

5.1 Preparo das formulações

Para o desenvolvimento desse trabalho foram produzidos comprimidos não-revestidos ($\phi = 11mm$) por compressão direta numa prensa de punção única (Marconi, MA – 098/1CPE, Brasil) de 500mg ferrita e 375mg excipientes. Dentre os excipientes utilizados há 17mg de desintegrante, que neste trabalho foram crospovidona (Polyplasdone XL, *ISP Technologies*, Brasil) e explosol (Glicolato de Amido Sódico, *Blanver*, Brasil).

A ferrita ($MnFe_2O_3$) é um material inerte e teve sua caracterização química foi apresentada em [COR 2006]. Este material foi processado em um moinho o Almofariz (MA 890, Marconi, Brasil) e peneirado (Solotest, Brasil), de modo a garantir que fossem utilizadas partículas com diâmetro entre 75 e 90 μm .

Combinando variações de cinco níveis de compressão (10, 20, 30, 40 e 50 kN) e dois desintegrantes, foram obtidos os lotes de comprimidos utilizados neste trabalho. Todos os lotes foram devidamente armazenados (*emblistados* - Master 15 duplo - 0010 triplo, TEPRON, Brasil) para reduzir a influência de fatores ambientais,

principalmente humidade.

5.2 Testes de desintegração de comprimido

5.2.1 Medidas de força desenvolvida e absorção de água

As medidas de força e absorção de água foram realizadas empregando-se um aparato modificado de Catellani [CAT 89]. Um recipiente de vidro contendo 80 ml de água destilada recoberto por um papel filtro foi posicionado em uma balança eletrônica de precisão (FA2104N, Marconi, Brasil). Um transdutor de força (CI-6746, *PASCO Scientific*, EUA) foi conectado na porção superior de um êmbolo, este posicionado no interior de um guia cilíndrico o qual permaneceu preso por uma alavanca, a fim de garantir seu posicionamento sempre no mesmo nível. Os comprimidos foram colocados na parte inferior desse êmbolo conforme a figura 5.1 e, para garantir o contato entre todos os componentes do sistema, uma força de 0,1 kN era aplicada sobre a FFS.

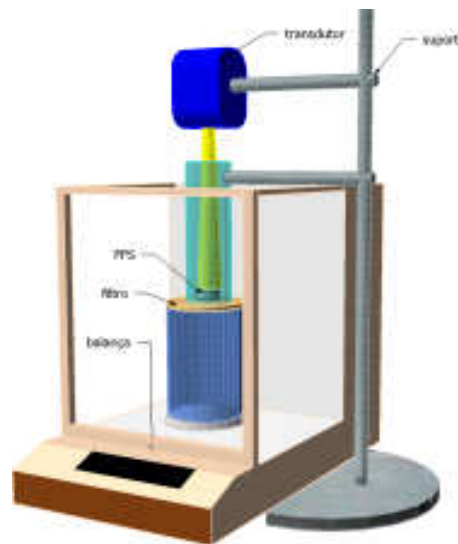


Figura 5.1: Esquema do arranjo experimental do aparato para medida de força e absorção de água.

Após devidamente zerados todos os sensores, a guia contendo o compri-

mido era baixada até que entrasse em contato com a água e ao absorver o líquido, a expansão da forma farmacêutica contra o êmbolo desenvolvia a força registrada pelo transdutor; a quantidade de água absorvida pela formulação correspondia à perda de massa registrada na balança. Estes dados foram digitalizados a 10 e 3 Hz, respectivamente, e armazenados para a análise.

5.2.2 Medidas de desintegração por BAC

Nas medidas de desintegração de desintegração por BAC foi utilizado o sistema de BAC multi-sensores de sete canais apresentado anteriormente (figura 3.2). Nesse caso um arranjo semelhante àquele para as medidas de força de desintegração era montado em frente ao sistema, em que a carga transdutor de força era substituído por uma guia amagnética de mesma massa posicionada sobre o comprimido (figura 5.2). Os sinais foram digitalizados (10Hz) e também armazenados para processamento e análise.

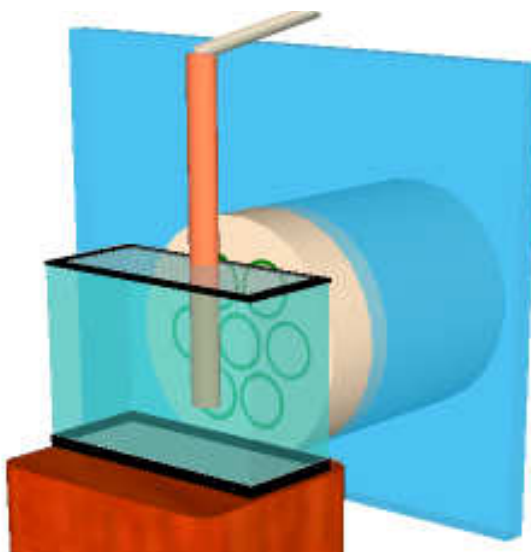


Figura 5.2: Esquema do arranjo experimental para medidas de desintegração com sistema de BAC multi-sensores

5.2.3 Análise dos dados

A fim de determinar os principais mecanismos envolvidos na desintegração de um comprimido, Caramella e colaboradores desenvolveram um modelo físico do processo de de desintegração de comprimidos [CAR 88] baseado numa série de estudos experimentais que utilizavam informações de força de desintegração, isso é, a força desenvolvida por uma forma farmacêutica durante o processo de desintegração, e a quantidade de água (ou outro líquido presente no meio) que esta forma farmacêutica absorvia no mesmo intervalo de tempo (*water uptake*) [CAR 84, CAR 86, COL 80, COL 84]. Este modelo emprega uma distribuição de Weibull [LAN 72] que, modificada por Pena Romero *et al* [ROM 91], pode ser expressa como:

$$\frac{F}{F_{\text{inf}}} = 1 - e^{\left(\frac{-0,63212}{t_{63}} t^{\beta}\right)} \quad (5.1)$$

em que F é a força desenvolvida no tempo t e F_{inf} é a força máxima de desintegração; t_{63} é o intervalo de tempo necessário para alcançar 63,2% da máxima força desenvolvida e β é o parâmetro relacionado com a forma da curva. Por convenção, Q e A foram utilizados para calcular a quantidade de água absorvida e a área da imagem, respectivamente.

Para eliminar ruídos dos sinais adquiridos em todas os parâmetros (absorção de água, força de desintegração e área da imagem em função do tempo) os mesmos foram submetidos a um filtro de média móvel e então interpolados para 30 pontos. Em seguida, foram encontrados os pontos de saturação da curva (valor de máximo) e, a partir deste ponto, os demais receberam o valor de máximo. As curvas normalizadas foram ajustados para a equação 5.1 usando o método de mínimos quadrados não-linear iterado até 10000 vezes em ambiente *Matlab*[®] utilizando o *curve fitting toolbox*.

5.3 Processamento de imagens

5.3.1 Restauração por filtro de Wiener

Para a restauração de todas as imagens deste trabalho foi implementado o filtro de Wiener paramétrico generalizado descrito por Moreira [MOR 2000], que havia sido utilizado em trabalhos anteriores [FON 2007]. Esta implementação permite maior controle das características do filtro produzindo, portanto, resultados mais interessantes. O algoritmo implementado para a restauração das imagens envolvia as seguintes etapas:

- Dada a PSF, calcular a função de transferência óptica (OTF - *optical transfer function*);
- estimar ruído;
- calcular as transformadas de Fourier da imagem e do ruído;
- calcular o filtro de Wiener considerando os parâmetros de entrada α , β e γ ;
- executar a deconvolução no domínio de Fourier;
- exibir as imagens;

A fim de buscar melhores resultados para as imagens filtro de Wiener, adotou-se também um ajuste de brilho e contraste (realce) logo após a restauração das imagens. Esse procedimento é resultado de análises visuais (subjetivas) de imagens de diferentes fantasmas, tomando-se o cuidado para não prejudicar, isto é, cometer erros sobre quantificação real das dimensões do objeto avaliado, nem levar ao surgimento de artefatos.

Para as medidas de PSF (*point-spread function*) do sistema, utilizou-se o arranjo experimental da figura 5.3 em que uma placa de vidro comum com espessura de, aproximadamente, $3mm$ sustentava uma malha de rastreamento com pontos igualmente espaçados a cada $1cm$. Sua posição era fixada de modo a garantir que o

ponto central da grade correspondesse ao centro do sistema. Uma fonte pontual com $0,46g$ de ferrita era então deslocada em x e y para a coleta de dados em cada um dos pontos da grade. Feito o rastreamento, a matriz de pontos era submetida aos mesmos procedimentos de formação da imagem da BAC e normalização, conforme a equação 4.2.

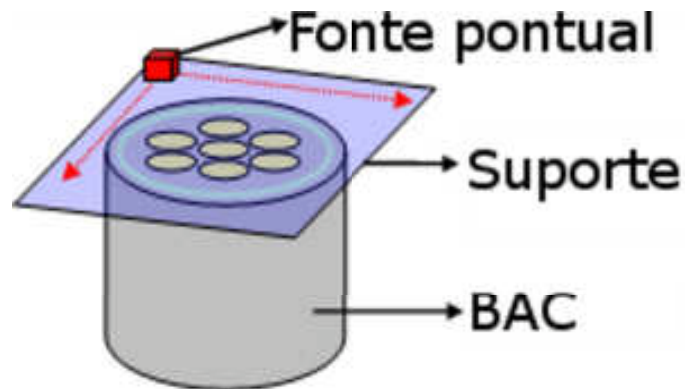


Figura 5.3: Arranjo experimental para medidas da PSF.

5.3.2 Segmentação

Com a imagem restaurada em mãos, era necessário calcular a área da imagem, tarefa para a qual foi implementado um algoritmo que envolvia as seguintes etapas:

- detectar as bordas da imagem utilizando o detector de bordas Canny [CAN 86]
- dilatar as bordas e preencher a área contida no interior das bordas;
- calcular a área (número de pixels correspondentes à região segmentada multiplicado pela área unitária do pixel);
- registrar o valor da área e exibir a imagem segmentada;

Finalizada a segmentação de toda a seqüência de imagens, os valores individuais de área armazenados anteriormente eram representados graficamente em função do tempo.

5.3.3 Testes de Fluxo Óptico

Inicialmente, desejava-se comparar o fluxo óptico detectado numa seqüência de imagens de BAC àquele detectado em vídeo. Foram geradas seqüências de imagens de BAC e vídeo com intervalo de cinco segundos entre cada quadro (*frame*). As imagens de BAC foram restauradas por Wiener e passaram por ajustes de brilho/contraste; já as imagens de vídeo foram convertidas para tons de cinza e nelas foi selecionada uma região de interesse (*ROI*). A partir de então estas imagens passaram por binarização e foram submetidas aos algoritmos de fluxo óptico.

Em uma primeira etapa, foram realizadas comparações entre os resultados obtidos para BAC e vídeo, a fim de verificar se o mesmo comportamento era registrado nas duas seqüências de imagens. Em seguida foi calculado o fluxo óptico para seqüências de diferentes lotes e analisado a partir dos vetores resultantes de cada mapa de fluxo, de modo similar a um vetocardiograma.

Parte III

Resultados e Discussão

Capítulo 6

Processamento de imagens de BAC

“Criatividade é inventar, experimentar, crescer, correr riscos, quebrar regras, cometer erros, e se divertir ”(Mary Lou Cook)

6.1 Otimização do valor de área detectada por BAC

A quantificação de todos os processos de interesse farmacotécnico através de imagens de BAC é realizada principalmente através da distribuição espacial de determinado marcador magnético, isso é, segmentar a imagem e computar sua área. Para tanto é necessário conhecer as dimensões de cada pixel.

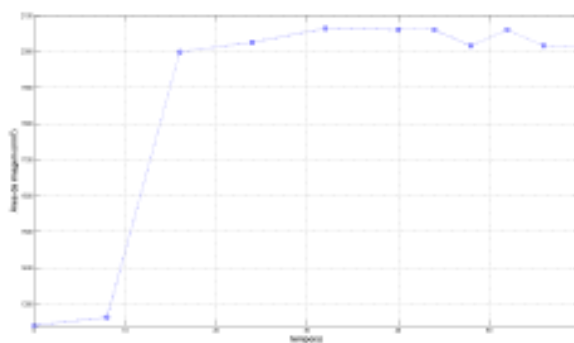
Considerando a distribuição espacial das bobinas detectoras e seu perfil de sensibilidade, sabe-se que o sistema de BAC utilizado possui um campo de visão (FOV - *field of view*) de $120 \times 120 \text{mm}^2$, que é representado por uma matriz de 9×9 pontos com espaçamento de 15mm entre si. Esta matriz passa por um processo de interpolação iterativo (método *spline* iterado 3 vezes), quando sua dimensão passa a ser de 65×65 pixels.

Assim sendo, a área do pixel é determinada pela razão:

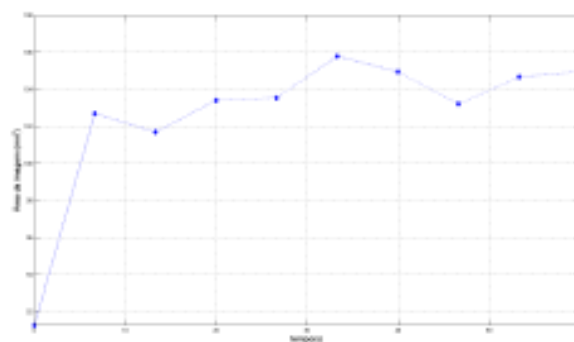
$$A_{pixel} = \frac{FOV}{n^{\circ}pixels} \quad (6.1)$$

$$\Rightarrow A_{pixel} = \frac{120^2}{65^2} = 3,4083mm^2 \quad (6.2)$$

Dessa maneira, o perfil da área de um comprimido em desintegração é apresentado na figura 6.1.a, já com os valores expressos em mm^2 . O mesmo experimento foi registrado em vídeo e também passou por quantificação de área. O resultado desta quantificação é apresentado na figura 6.1.b.



(a)



(b)

Figura 6.1: Exemplos do perfil da área de um comprimido em desintegração. (a) quantificação por BAC (b) quantificação por vídeo

Nota-se que em ambos os casos foi registrado o mesmo comportamento de expansão do comprimido. A curva correspondente aos dados coletados a partir do vídeo mostra um comportamento mais suave, dada a maior resolução espacial da câmera.

6.2 Restauração de imagens

Nos testes de restauração de imagens foram utilizadas as imagens de um comprimido de crosprovidona prensado em 10 kN. De toda a série de imagens foram escolhidas seis imagens que representassem a desintegração da FFS (figura 6.2). A estas imagens foi aplicado o filtro de Wiener paramétrico generalizado com os seguintes parâmetros $\alpha = 10^7$, $\beta = 1$ e $\gamma = 10^{-5}$, resultando nas imagens da figura 6.3, nas quais os maiores efeitos do filtro foram o realce de pixels de baixa intensidade (aumentando a área “quente” da imagem) e pequenas alterações na forma da imagem restaurada, tornando-a mais circular. Tais alterações podem ser melhor observadas nas curvas de nível da figura 6.4, que apresenta as curvas de nível para quatro imagens sem processamento (à esquerda) e para suas correspondentes após restauração. A imagem correspondente ao início da desintegração (na base da figura) apresenta grande concentração de material ferromagnético no centro da imagem (curvas em vermelho). Conforme ocorre a desintegração o material magnético é distribuído, fazendo com que haja perda de intensidade nessa região e aumento do número de pixels com intensidades intermediárias (entre laranja e verde claro). O filtro de Wiener não foi eficiente para remover informações de fundo da imagem (curvas em azul escuro), o que comprometeu o desenvolvimento de algoritmos automáticos para processamento das imagens.

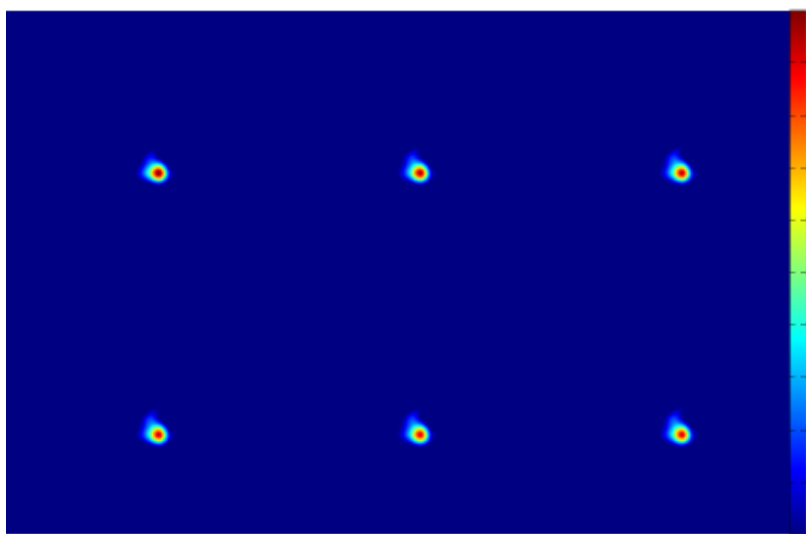


Figura 6.2: Imagens originais da desintegração de um comprimido

Quando a área da imagem foi calculada por segmentação (utilizando o detector de bordas diferencial descrito por Canny [CAN 86]) para as seqüências original e restaurada foram obtidos os perfis de área apresentados na figura 6.5 na qual ambas possuem o mesmo comportamento de expansão do comprimido, embora a curva de área correspondente às imagens restauradas tenha seu início em um valor de área superior ao valor de saturação da curva da imagem original. Melhores resultados podem ser obtidos pela otimização dos parâmetros do filtro.

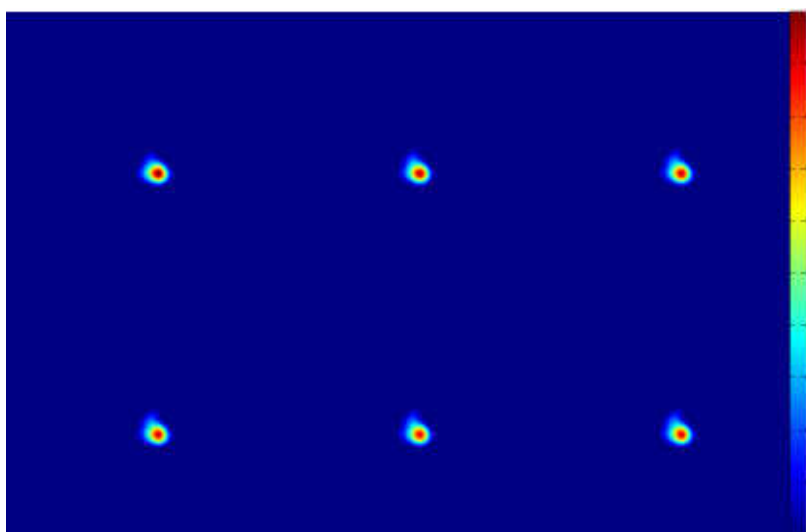


Figura 6.3: Imagens da desintegração de um comprimido restauradas pelo filtro de Wiener

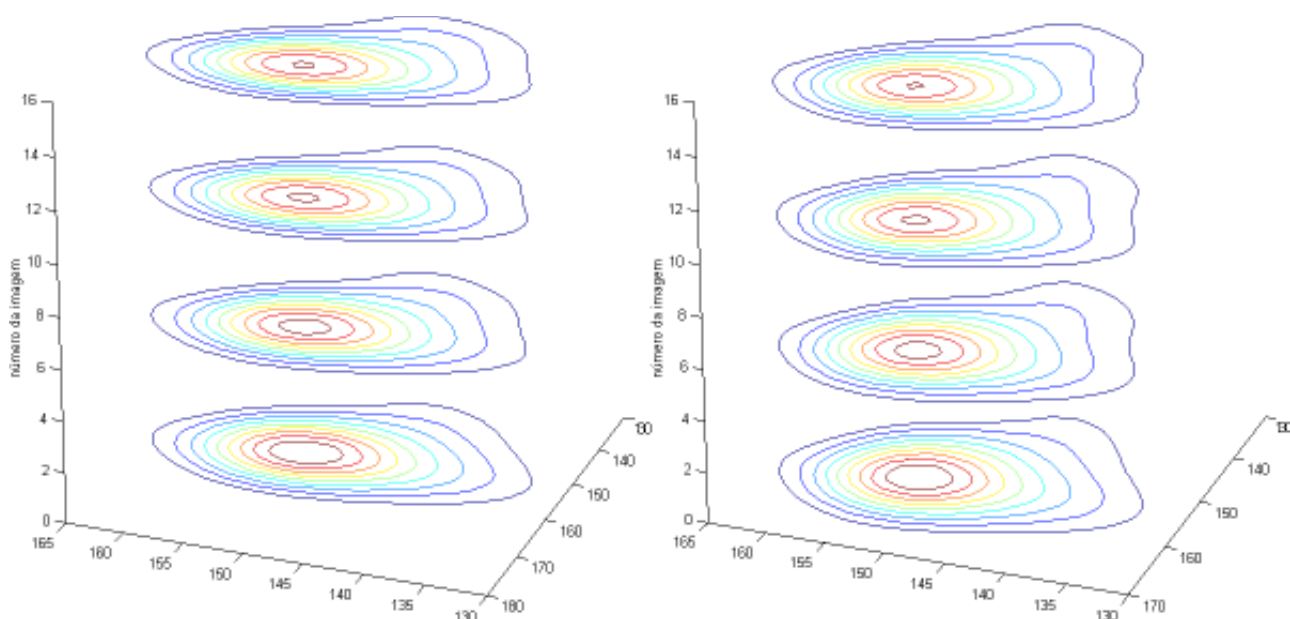


Figura 6.4: Curvas de nível para quatro imagens de BAC (à esquerda) e suas correspondentes restauradas pelo filtro de Wiener (à direita)

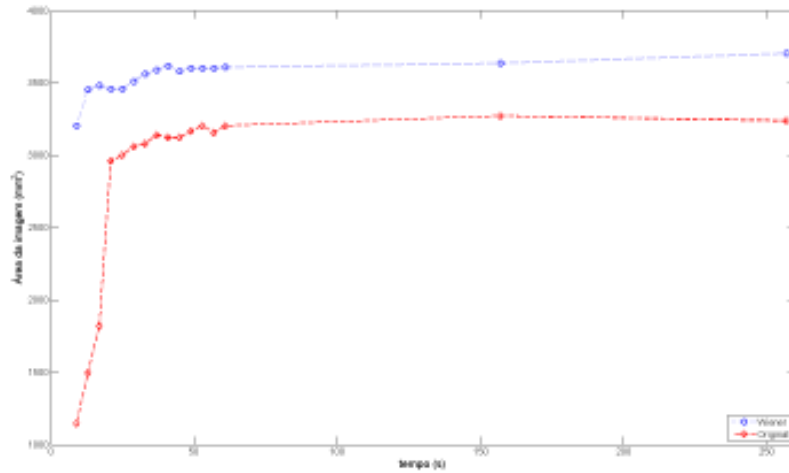


Figura 6.5: Comparação entre o perfil de área das imagens originais e após restauração (Wiener).

6.3 Aplicação de técnicas de fluxo óptico para quantificar a desintegração de comprimidos

6.3.1 Comparação de resultados obtidos por BAC e por Vídeo

Dada uma seqüência temporal de imagens $I(x, y, t)$ igualmente espaçadas no tempo, para cada par de imagens $I(x, y, t)$ e $I(x, y, t + 1)$ eram computados os mapas de fluxo óptico, sendo que para as imagens de vídeo eram selecionadas regiões de interesse (ROIs), dado o grande número de pixels presentes na imagem.

Para estas comparações, fez-se opção por apresentar os resultados em três instantes do processo de desintegração, ilustrados na figura 6.6. No início da desintegração (quadros à esquerda) a FFS tem forma bem definida e apenas uma pequena parte dela está hidratada; em instantes intermediários (quadros ao centro) todo o comprimido está hidratado e expandindo-se, enquanto que em instantes finais do processo (quadros à direita) a FFS já atingiu seu volume máximo e o mantém indefinidamente.

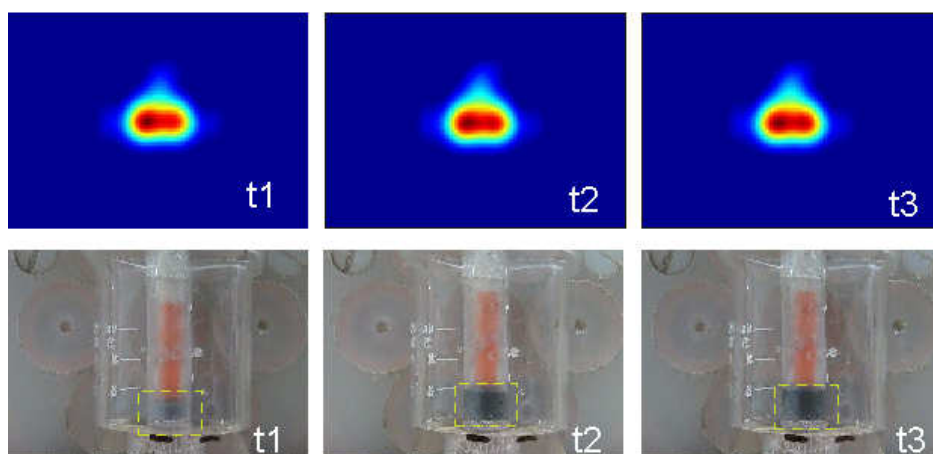


Figura 6.6: Exemplo das imagens utilizadas para calcular o fluxo óptico em três instantes de tempo: início da desintegração (t_1), instantes intermediários (t_2) e final da desintegração (t_3). Nos quadros acima são apresentadas as imagens de BAC, já restauradas pelo filtro de Wiener; nos quadros abaixo são apresentadas imagens de vídeo com a região de interesse selecionada

A título de exemplo, a figura 6.7 apresenta os resultados de fluxo óptico obtidos para um comprimido prensado em 10kN em instantes iniciais (10 e 28s), intermediários (52 e 57s) e finais (61 e 66s) da desintegração. Os mapas de fluxo óptico apresentam comportamento de expansão do comprimido, sendo que processos mais intensos ocorrem nos instantes iniciais, conforme observa-se na intensidade dos vetores resultantes desses mapas de fluxo. Nos instantes de tempo superiores a 52s ainda foram registrados movimentos nas imagens, mas com baixa intensidade e, nos instantes finais, desordenados. A inexistência de uma direção preferencial para o movimento indica que o desintegrante teve sua capacidade de fragmentação do comprimido esgotada e os movimentos detectados podem ser fruto de acomodações ou expansão volumétrica do comprimido apenas por absorção de água.

O processo também foi repetido para imagens de vídeo correspondentes aos mesmos intervalos de tempo da figura 6.7, e os resultados são exibidos na figura 6.8. Nesses casos fez-se opção por realçar somente a porção hidratada do comprimido o que, em instantes iniciais, pode parecer deformar a imagem. Há ainda de se con-

siderar que mesmo havendo selecionado apenas uma região de interesse, o número de pixels avaliado foi muito superior ao número de pixels avaliado nas imagens de BAC, o que produziu mapas de fluxo mais densos (com mais vetores). Dessa maneira, a intensidade do vetor resultante de fluxo óptico para cada par de imagens é muito maior que aquele calculado anteriormente. Ainda assim, o mesmo comportamento expansivo no início da desintegração, com perda de intensidade nos instantes intermediários e aleatoriedade de movimento nos instantes finais foi observado, convalidando os resultados obtidos para a BAC.

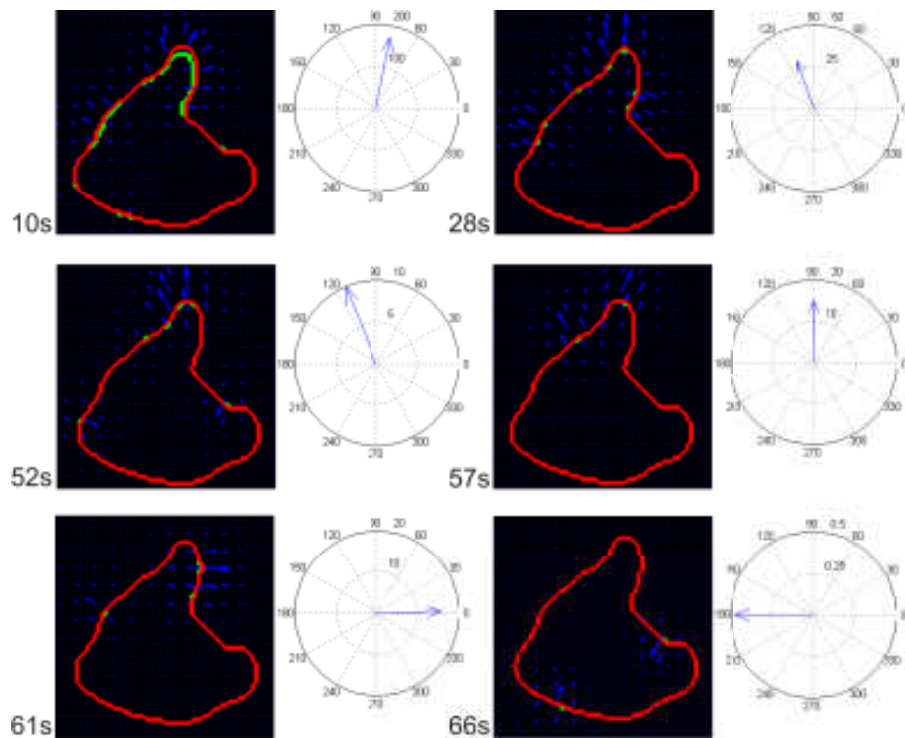


Figura 6.7: Mapas de fluxo óptico e sua resultante computados em diferentes instantes durante a desintegração de um comprimido registrada por BAC. Em verde e vermelho são exibidos os contornos das imagens $I(x, y, t)$ e $I(x, y, t + 1)$, respectivamente.

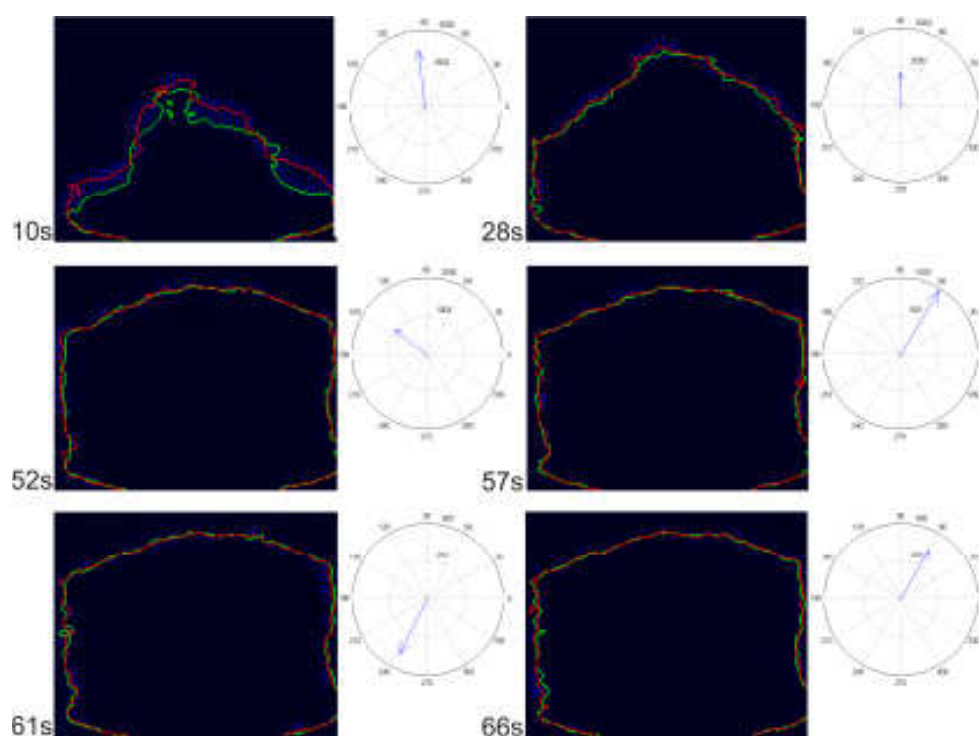


Figura 6.8: Mapas de fluxo óptico e sua resultante computados em diferentes instantes durante a desintegração de um comprimido registrada por vídeo. Em verde e vermelho são exibidos os contornos das imagens $I(x, y, t)$ e $I(x, y, t + 1)$, respectivamente.

6.3.2 Efeito da força de compressão avaliado por fluxo óptico

Tendo avaliado com sucesso a desintegração de um comprimido cujo nível de compressão era de 10 kN, foram calculados os mapas de fluxo óptico para todos os cinco níveis de compressão. Para avaliar o efeito da força de compressão sobre o comportamento de comprimidos a partir de estimativas de fluxo óptico fez-se uso de uma representação similar àquela utilizada em exames de vetocardiograma, ou seja, as resultantes de cada mapa de fluxo óptico foram somadas vetorialmente para calcular as resultantes da desintegração de cada comprimido como um todo. A figura 6.9 apresenta exemplos de um caso de comprimido de crosprovidona em cada nível de compressão, nos quais foi possível detectar com sucesso a desintegração dos comprimidos. Para os casos com baixa compressão (10, 20 e 30 kN) percebe-se que o início do processo tem velocidades maiores que imprime uma “direção preferencial” ao processo de desintegração. No decorrer do tempo a magnitude destes vetores diminuía e no final do processo as resultantes apresentavam-se mais “randomizadas”, o que indica o consumo de toda a energia que o desintegrante dispunha para fragmentar o comprimido. Nas prensagens mais elevadas (40 e 50 kN) os vetores resultantes de cada mapa de fluxo, utilizados para compor a resultante final do processo, além de apresentarem menor intensidade não eram orientados a uma direção específica, o que fica mais evidente no caso do comprimido produzido em 50 kN (figura 6.9.e).

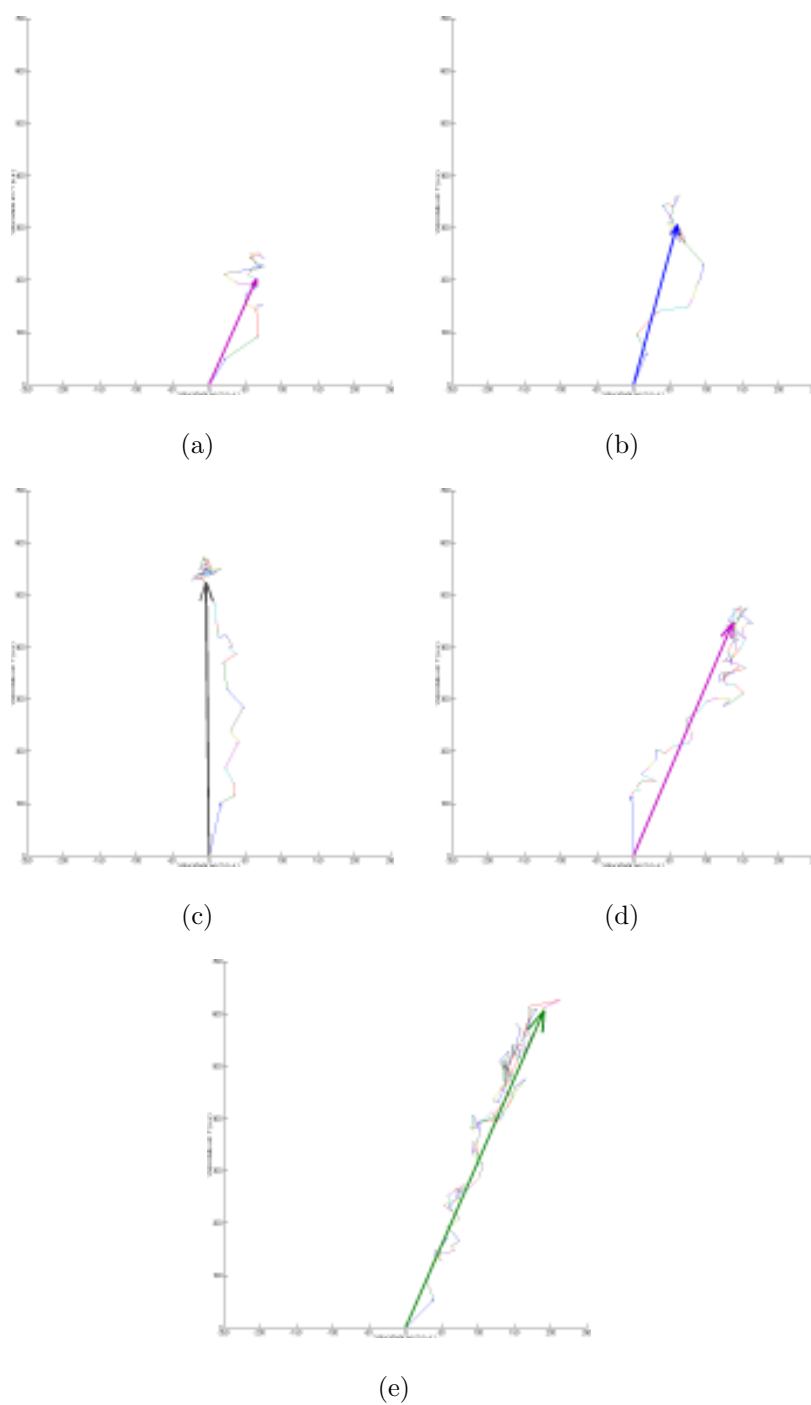


Figura 6.9: Exemplos da soma vetorial das resultantes de fluxo óptico para comprimidos com compressão de 10 kN (a), 20 kN (b), 30 kN (c), 40 kN (d) e 50 kN (e).

Repetindo o mesmo procedimento para todos os lotes de crosprovidona, foram calculados os valores médios e estes foram normalizados pelo número de imagens de cada série para que pudessem ser realizadas comparações entre compressões que, dado que quanto mais lento é o processo de desintegração, mais imagens foram utilizadas para representá-lo. Os valores médios das somas vetoriais das resultantes de cada mapa de fluxo óptico foram então normalizados pelo módulo do maior vetor para que suas intensidades estivessem entre 0 e 1; os resultados são apresentados na figura 6.10. Nota-se que a velocidade média registrada é também uma variável dependente da força de compressão e sua intensidade diminui conforme o nível de compressão aumenta, o que é corroborado pelos resultados apresentados na tabela 7.1 para a área da imagem, em que os valores de t_{63} (variável que descreve o tempo necessário para atingir 63% da área, força de desintegração ou absorção máxima) crescem com a força de compressão.

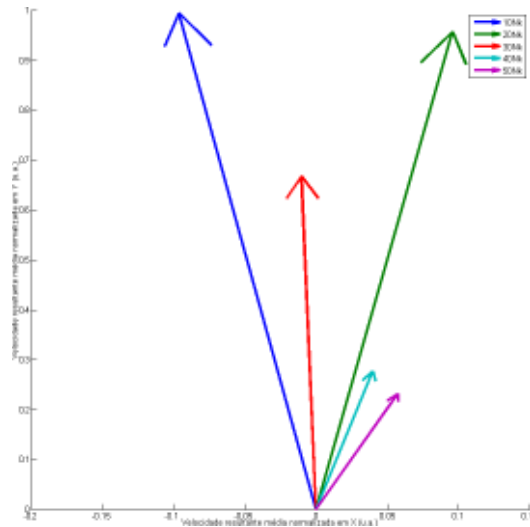


Figura 6.10: Valores médios das somas vetoriais das resultantes em cada nível de compressão

Capítulo 7

Análise dos dados obtidos com enfoque farmacotécnico

A figura 7.1 exemplifica o perfil médio dos dados da absorção de água, força de desintegração e área da imagem registrados para comprimidos de crosprovidona (a) e explosol (b) produzidos com 20 kN de compressão. Nesta figura observa-se que todos os parâmetros avaliados apresentaram comportamento similar, embora a evolução temporal da curva correspondente à absorção de água tenha evoluído mais lentamente.

Este mesmo perfil foi observado para os valores médios obtidos para os dois desintegrantes nos cinco níveis de compressão (figuras 7.2 e 7.3). Observando os dados dos comprimidos que possuíam crosprovidona como desintegrante nota-se que a força de compressão alterou levemente o comportamento médio dos comprimidos prensados em 10, 20 e 30 kN para os três parâmetros (área da imagem (7.2.a), absorção de água (7.2.b) e força de desintegração (7.2.c)), de maneira que só foram encontradas diferenças significativas (Teste t - $p > 0,05$) entre os níveis mais baixos (10 e 20 kN) e os mais elevados (40 e 50 kN). No caso dos comprimidos prensados em 40 e 50 kN, a evolução dos comprimidos foi “comprometido” pelo aumento na dureza e conseqüente redução da porosidade do comprimido, resultando em processos mais lentos. Observa-se nas figuras 7.3.a (área da imagem), 7.3.b (absorção de água) e

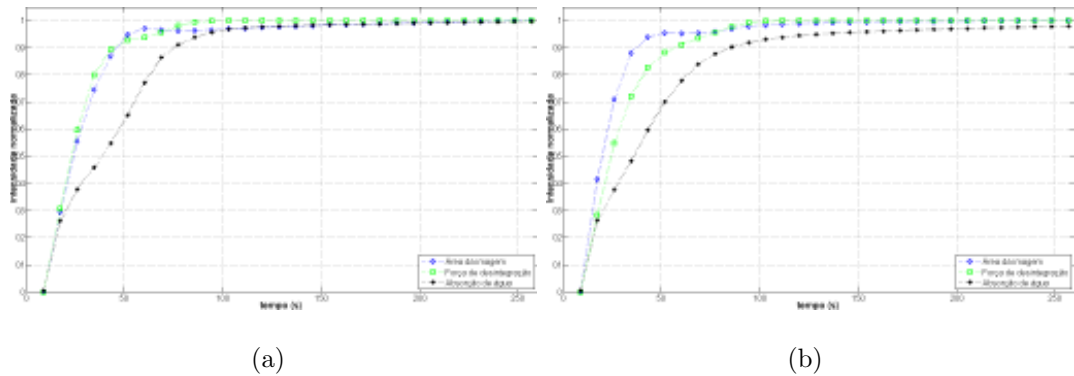


Figura 7.1: Perfil obtido durante a desintegração de um comprimido à base de cross-proviodona (a) e explosol (b) produzidos em 20 kN nos quais observa-se a variação temporal da área da imagem e força de desintegração desenvolvidas durante a absorção de água

7.3.c (força de desintegração) que os comprimidos à base de explosol desenvolvem os processos característicos da desintegração de modo mais rápido, isto é, o tempo necessário para que a força de desintegração e a área da imagem alcancem 63% de seus valores máximos (t_{63}) é menor. As diferenças entre os desintegrantes são ainda maiores nos níveis de compressão mais elevados (40 e 50 kN), que tiveram seus tempos de saturação reduzidos em quase 50%, o que pode ser observado com mais detalhes nas tabelas 7.1 e 7.2.

As figuras 7.4 e 7.5 representam graficamente a evolução da área da imagem (correspondente à expansão volumétrica da FFS), o desenvolvimento da força de desintegração e da quantidade de água absorvida. Observa-se um período inicial quando 1/3 do total de água é absorvida sem que haja grandes evoluções de área ou de força. Após este período é registrada maior expansão em termos de área da imagem e da força de desintegração, visto que ocorre a ação do desintegrante, que expande o volume de suas moléculas pela presença de água. Há ainda de se considerar o fato que a desintegração do comprimido não impede a contínua absorção de água, que só depende da porosidade da FFS (conseqüentemente, do nível de compressão aplicado)[COR 2008].

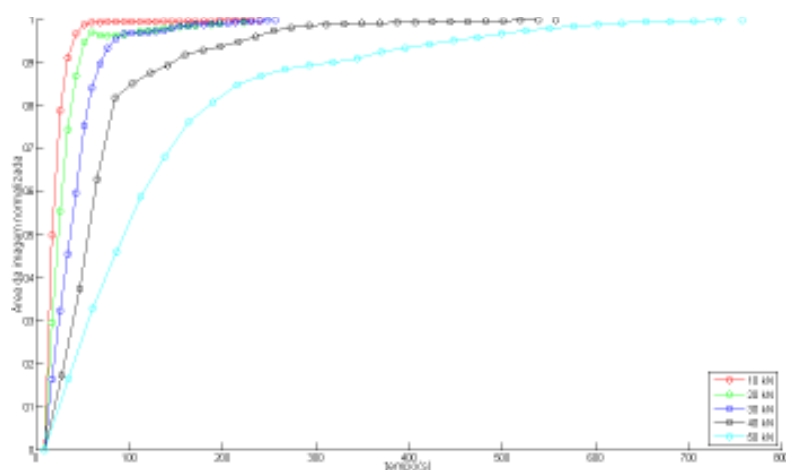
A figura 7.4 representa os valores médios para comprimidos de crosprovidona prensados em 20 kN. A angulação da curva é maior do que aquela registrada na figura 7.5, que apresenta os dados médios para comprimidos à base de explosol prensados em 40 kN. Ou seja, comprimidos produzidos em níveis de compressão mais baixos desenvolvem quase que a totalidade da força de desintegração e da área da imagem com quantidade menor de água absorvida. Ao absorver 60 a 70% do total de água observa-se que ocorre grande diminuição no ângulo de crescimento da curva, alcançando valores próximos a zero. Este comportamento caracteriza do final da desintegração, quando a maior parte do desintegrante já se hidratou e, conseqüentemente, se expandiu. A partir deste ponto a expansão de área e força observada é fruto somente da contínua absorção de água pelo meio, que tornou-se mais poroso pela ação do desintegrante. É interessante registrar que embora com diferentes níveis de compressão e diferentes desintegrantes o comportamento médio para os parâmetros avaliados foi reproduzível para todos os parâmetros avaliados, isso é, em ambos os casos houve comportamento similar entre a área da imagem e a força de desintegração.

Os valores médios obtidos para força de desintegração, absorção de água e área de imagem de BAC quando ajustados à equação 5.1 foram sintetizados nas tabelas 7.1 e 7.2 para comprimidos à base de crosprovidona e explosol, respectivamente. Estas tabelas reúnem os valores de β (relacionado à forma da curva) e t_{63} (tempo necessário para que cada modalidade registrasse 63% de sua intensidade máxima) oriundos do ajuste e também valores máximo para cada parâmetro avaliado (Q_{max} para absorção de água, F_{max} para força de desintegração e A_{max} para a área da imagem).

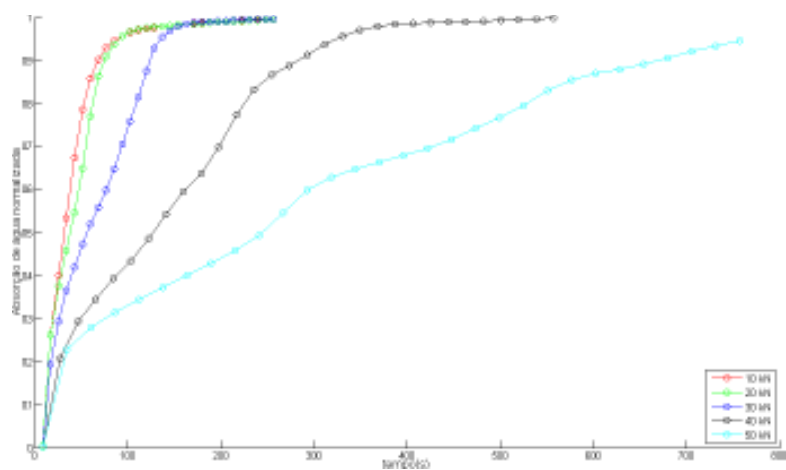
Nas tabelas 7.1 e 7.2 nota-se que quanto maior a força de compressão aplicada maior é tempo necessário para atingir 63% de cada parâmetro. Conforme Corá *et al* [COR 2008] este aumento é fruto do aumento da dureza do comprimido e, conseqüentemente, da redução da friabilidade conforme a força de compressão aplicada.

A elevação nos valores de t_{63} reflete também em alteração formato da curva, conforme observado na figuras 7.2 e 7.3. Para níveis de compressão baixos (10, 20 e 30 kN) as curvas possuíam comportamento quase puramente exponencial enquanto que em níveis mais elevados (40 e 50 kN) estas curvas tornaram-se mais suaves, algumas até se aproximando de sigmóides. O formato da curva é principalmente descrito pela variável β que, para todos os lotes avaliados, diminuiu conforme a força de compressão aumenta. Ainda assim o valor máximo de água absorvido Q_{max} e o valor máximo de área da imagem A_{max} não apresentaram diferença significativa entre si, ou seja, atingiram os mesmos valores independentemente do desintegrante ou do nível de compressão utilizados. Já os dados de força de desintegração máxima F_{max} aumentaram com a força de compressão mas apresentaram diferença significativa somente entre os níveis mais baixos (10 e 20kN) e os mais elevados (40 e 50kN) para comprimidos à base de crosprovidona. Para comprimidos à base de explosol, não foi possível estabelecer uma relação entre a força de compressão e a força máxima de desintegração.

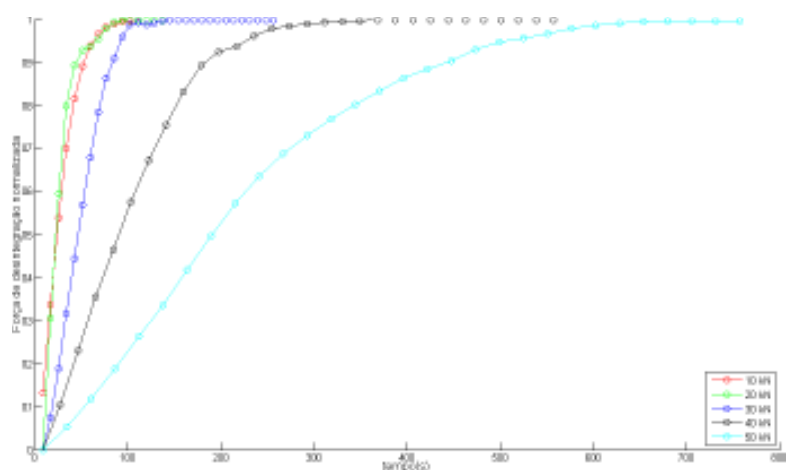
A figura 7.6 apresenta os valores de t_{63} em função da força de compressão para os dois desintegrantes utilizados neste estudo. É interessante notar que para a maioria dos casos a absorção de água foi mais lenta do que os outros dois parâmetros avaliados. Para a faixa de compressão utilizada na indústria (10 a 30kN) nota-se também que há boa correlação entre os valores de força de desintegração e área da imagem. Observa-se também para todos os parâmetros avaliados os comprimidos à base de explosol (figura 7.6.b) foram mais rápidos que aqueles à base de crosprovidona (figura 7.6.a)



(a)

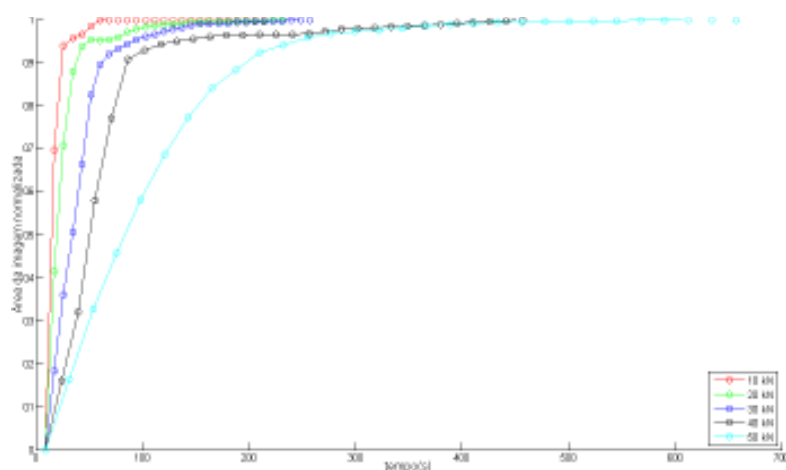


(b)

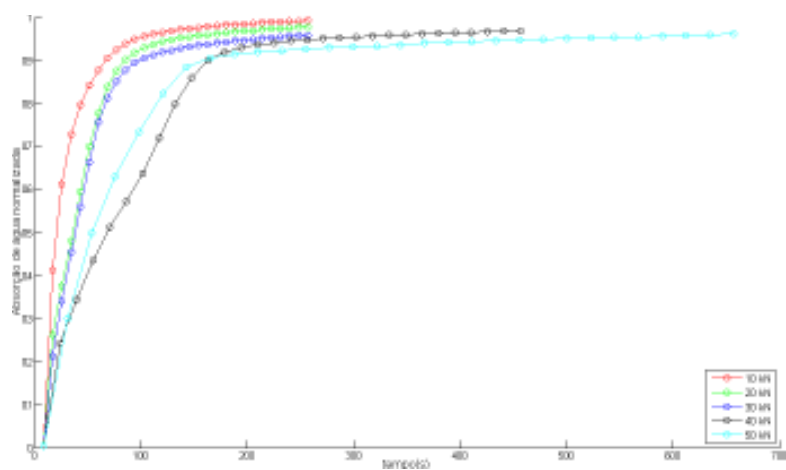


(c)

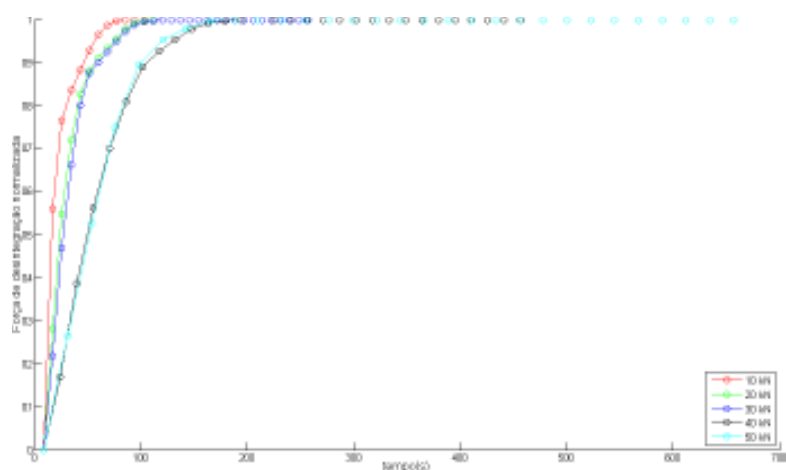
Figura 7.2: Perfil médio da área da imagem (a), absorção de água (b) e força de desintegração (c) para comprimidos à base de crospovidona



(a)



(b)



(c)

Figura 7.3: Perfil médio da área da imagem (a), absorção de água (b) e força de desintegração (c) para comprimidos à base de explosol

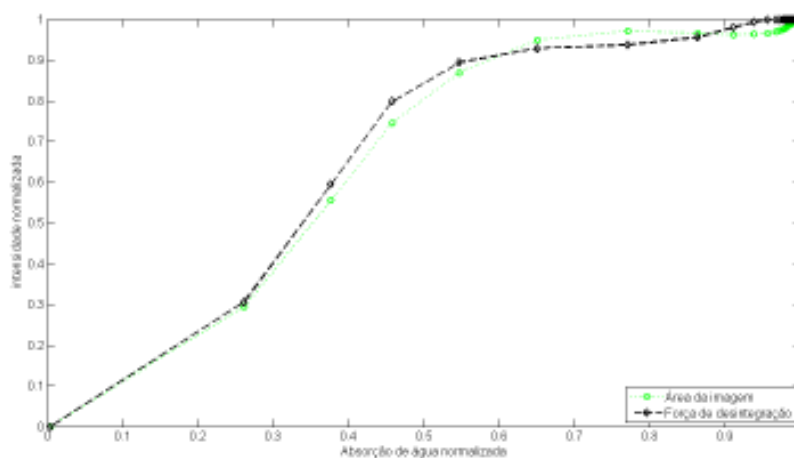


Figura 7.4: Dados normalizados de área da imagem e força de desintegração representados em função da absorção de água para comprimido de crospovidona com 20kN de compressão.

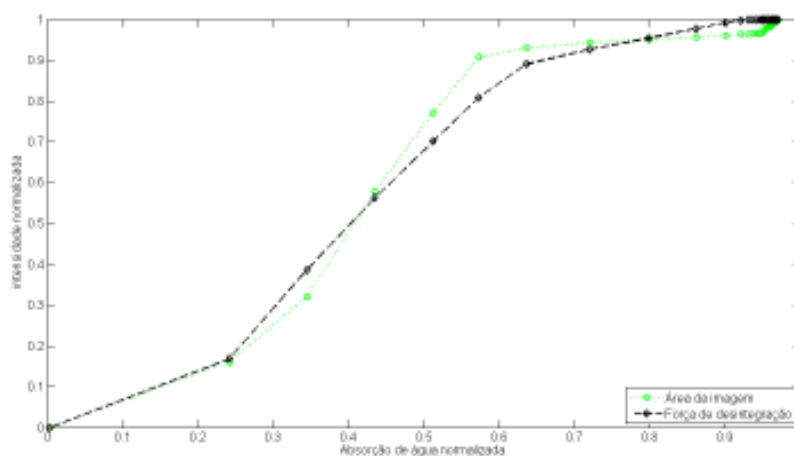


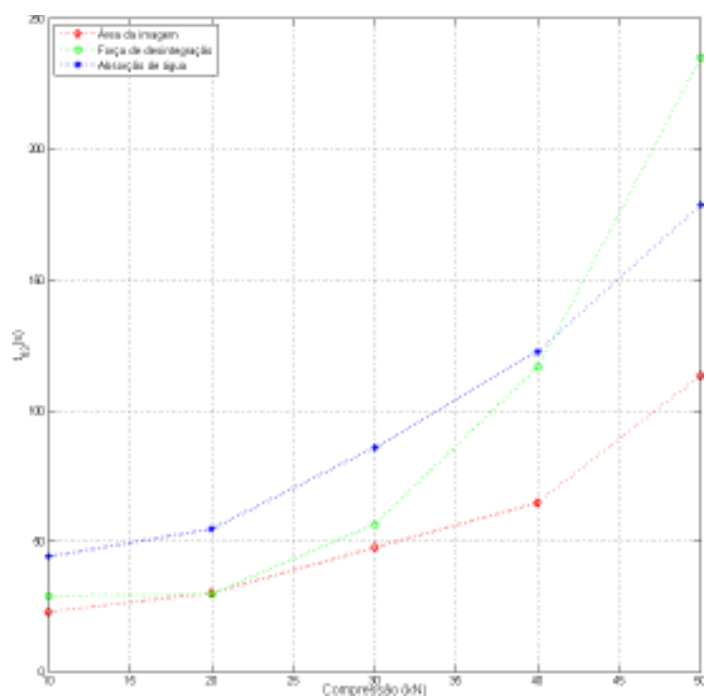
Figura 7.5: Dados normalizados de área da imagem e força de desintegração representados em função da absorção de água para comprimido de explosol com 40kN de compressão.

Tabela 7.1: Valores médios ajustados para comprimidos à base de crosprovidona (média±desvio padrão)

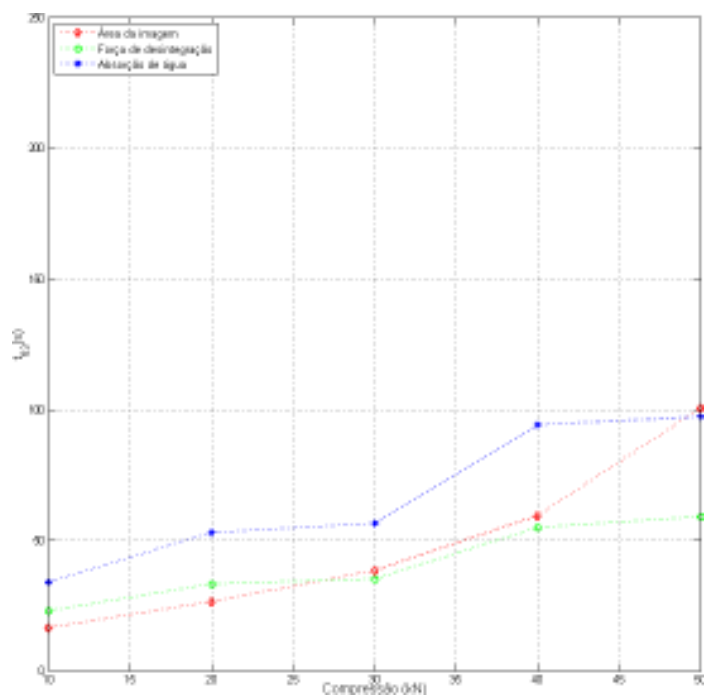
Compressão	Área da imagem			Força de desintegração			Absorção de água		
	β	$t_{63}(s)$	$A_{max}(pixels)$	β	$t_{63}(s)$	$F_{max}(N)$	β	$t_{63}(s)$	$Q_{max}(mg)$
10 kN	$2,36 \pm 0,47$	$22,82 \pm 4,01$	$372,86 \pm 53,82$	$1,71 \pm 0,10$	$28,97 \pm 2,91$	$5,56 \pm 1,34$	$1,77 \pm 0,18$	$43,94 \pm 4,68$	$0,49 \pm 0,05$
20 kN	$2,26 \pm 0,20$	$30,05 \pm 5,50$	$378,26 \pm 15,99$	$2,24 \pm 0,16$	$29,62 \pm 2,09$	$6,83 \pm 1,19$	$1,69 \pm 0,14$	$54,55 \pm 6,32$	$0,40 \pm 0,05$
30 kN	$2,11 \pm 0,11$	$47,55 \pm 8,95$	$434,83 \pm 22,48$	$2,08 \pm 0,21$	$56,42 \pm 5,68$	$7,85 \pm 1,84$	$1,54 \pm 0,35$	$85,76 \pm 10,17$	$0,45 \pm 0,21$
40 kN	$1,75 \pm 0,44$	$64,66 \pm 3,00$	$429,05 \pm 34,01$	$1,91 \pm 0,30$	$116,59 \pm 6,48$	$8,15 \pm 1,18$	$1,44 \pm 0,36$	$122,56 \pm 19,15$	$0,40 \pm 0,06$
50 kN	$1,23 \pm 0,28$	$113,52 \pm 17,85$	$477,22 \pm 53,01$	$1,84 \pm 0,19$	$235,40 \pm 49,06$	$8,56 \pm 1,19$	$1,13 \pm 0,33$	$178,75 \pm 50,09$	$0,40 \pm 0,08$

Tabela 7.2: Valores médios ajustados para comprimidos à base de explosol (média±desvio padrão)

Compressão	Área da imagem			Força de desintegração			Absorção de água		
	β	$t_{63}(s)$	$A_{max}(pixels)$	β	$t_{63}(s)$	$F_{max}(N)$	β	$t_{63}(s)$	$Q_{max}(mg)$
10 kN	$6,52 \pm 0,06$	$16,41 \pm 0,61$	$302,20 \pm 65,91$	$2,11 \pm 0,33$	$22,79 \pm 0,99$	$7,54 \pm 1,30$	$1,45 \pm 0,20$	$33,77 \pm 1,56$	$0,43 \pm 0,07$
20 kN	$2,31 \pm 0,89$	$26,34 \pm 7,24$	$305,68 \pm 22,69$	$1,91 \pm 0,09$	$33,07 \pm 3,20$	$10,51 \pm 0,79$	$1,39 \pm 0,25$	$52,81 \pm 5,42$	$0,42 \pm 0,06$
30 kN	$2,27 \pm 0,03$	$38,35 \pm 3,22$	$310,20 \pm 39,31$	$1,86 \pm 0,26$	$35,12 \pm 2,00$	$9,94 \pm 1,46$	$1,34 \pm 0,16$	$56,33 \pm 2,95$	$0,39 \pm 0,02$
40 kN	$2,20 \pm 0,16$	$59,34 \pm 6,72$	$296,24 \pm 17,85$	$1,80 \pm 0,28$	$54,83 \pm 4,06$	$9,80 \pm 1,36$	$1,23 \pm 0,08$	$94,08 \pm 7,08$	$0,42 \pm 0,08$
50 kN	$1,43 \pm 0,07$	$100,57 \pm 6,22$	$309,93 \pm 80,89$	$1,70 \pm 0,22$	$58,94 \pm 4,74$	$8,62 \pm 2,60$	$1,14 \pm 0,15$	$97,11 \pm 11,04$	$0,42 \pm 0,04$



(a)



(b)

Figura 7.6: Relação entre a força de compressão e o parâmetro t_{63} para comprimidos à base de crosprovidona (a) e de explosol (b). Na maioria dos casos a o tempo necessário para que a absorção de água atingisse 63% de seu máximo foi maior que a área da imagem e a força de desintegração.

Parte IV

Conclusão e Perspectivas futuras

Capítulo 8

Conclusão

“As mais belas jóias, sem defeito, com o uso o encanto perdem ”(William Shakespeare em *A Comédia dos Erros*)

A restauração pelo filtro de Wiener não apresentou grandes alterações visuais nas imagens de BAC, embora tenha realçado estruturas de baixa intensidade na porção central do comprimido e tornado também mais nítidos os contornos da imagem. Estes resultados alteraram a quantificação do processo, uma vez que bordas contornos realçados favorecem a detecção de bordas pelo operador diferencial de Canny.

A partir dos dados de fluxo óptico em seqüências de imagens de BAC foi possível estabelecer um protocolo de análise da desintegração de comprimidos que vem complementar as ferramentas disponíveis até então (área da imagem, força de desintegração e absorção de água). Nessas análises foi possível determinar a resultante de todo o processo de desintegração, bem como verificar o efeito da força de compressão sobre a velocidade de desintegração da forma farmacêutica. Devidamente ajustados estes parâmetros podem ser direcionados para avaliar a cinética do processo de desintegração.

Utilizando o modelo descrito por Caramella [CAR 86] foi possível quantificar importantes variáveis relacionadas à desintegração de comprimidos, sendo possível também distinguir avaliar o efeito de diferentes desintegrantes na formulação

de comprimidos. Nesses resultados também foi possível observar boa correlação entre os dados de força de desintegração e área da imagem, resultados que permitem extrapolar as análises para situações *in vivo*, nas quais podem ser utilizadas somente as imagens de BAC para inferir parâmetros cinéticos da desintegração.

Capítulo 9

Perspectivas futuras

“...Não tenho pressa: não a têm o sol e a lua.

Ninguém anda mais depressa do que as pernas que tem.

Se onde quero estar é longe, não estou lá num momento...” (Alberto Caeiro)

Há três grandes vertentes de trabalhos que podem se basear na proposta deste trabalho. A primeira, no que concerne à aplicação da instrumentação biomagnética para avaliar a desintegração de comprimidos, é possível avaliar o comportamento de comprimidos com diferentes constituições ou revestimentos. Sabendo que a força de desintegração e a área da imagem possuem correlação, é possível ainda conduzir estudos *in vivo*, que podem ser avaliados sob condições fisiológicas do trato gastrointestinal. Ainda nesta linha, podem ser abordados diferentes modelos físicos que descrevem a desintegração de um comprimido e sua relação com a liberação de fármacos a partir dessas FFS. Neste trabalho não foram considerados alguns aspectos físicos do processo, como a energia que o desintegrante produz ou até mesmo os mecanismos moleculares que regem a desintegração de comprimidos.

A segunda vertente, no que diz respeito a processamento de imagens aplicado à tecnologia farmacêutica, há um conjunto ainda maior de possibilidades, desde o desenvolvimento de algoritmos de formação de imagens (que considerem mais informações sobre as características do sistema ou processos iterativos), restauração

(aplicação de novos filtros ou otimização do processo de restauração para o filtro de Wiener) e segmentação automática (baseados em textura, complexidade ou em dados estatísticos da imagem). Os mesmos recursos de fluxo óptico utilizados para avaliar a desintegração de comprimidos podem também ser aplicados para avaliar motilidade, trânsito e distribuição de alimentos no trato gastrintestinal a partir de alimentos magneticamente marcados.

Por último resta o desenvolvimento de novas instrumentações. Ao restaurar as imagens de BAC percebeu-se que seria possível avançar para o desenvolvimento de uma nova modalidade de imagens resolvendo-se o problema inverso magnético para a susceptibilidade. A nova modalidade de imagens de susceptibilidade possui a vantagem de associar imagens de melhor qualidade a características físicas da “fonte”. Com estas imagens de melhor qualidade em mãos pode-se ainda desenvolver recursos para reconstrução de imagens tomográficas a partir de imagens registradas em diferentes ângulos (projeções) do objeto de estudo, culminando em uma técnica de tomografia por biosusceptometria de corrente alternada (tBAC). Este último conjunto de aplicações será desenvolvido em um projeto de doutorado a ser iniciado no segundo semestre de 2009.

Parte V

Apêndices e referências bibliográficas

Referências Bibliográficas

- [AME 2007] AMERICO, M. F. et al. Scintigraphic validation of ac biosusceptometry to study the gastric motor activity and the intragastric distribution of food in humans. **Neurogastroenterol Motil**, v.19, n.10, p.804–811, 2007.
- [AME 2009] AMERICO, M. F. et al. Electrical and mechanical effects of hyoscine butylbromide on the human stomach: a non-invasive approach. **Physiol Meas**, v.30, n.4, p.363–370, 2009.
- [AND 2007] ANDREIS, U. et al. Effect of erythromycin on motility and gastric emptying in dogs, by ac biosusceptometry. **Int Congr Ser**, v.1300, p.307 – 310, 2007. New Frontiers in Biomagnetism. Proceedings of the 15th International Conference on Biomagnetism, Vancouver, BC, Canada, August 21-25, 2006.
- [AND 2008] ANDREIS, U. et al. Gastric motility evaluated by electrogastrography and alternating current biosusceptometry in dogs. **Physiol Meas**, v.29, n.9, p.1023–1031, 2008.
- [ANG 2006] ANGENENT, S.; PICHON, E.; TANNENBAUM, A. Mathematical methods in medical image processing. **Bulletin of the American Mathematical Society**, v.43, p.365–396, 2006.
- [BAC 2008] BACKES, A. R. et al. Estudo preliminar da dimensão fractal de imagens magnéticas para avaliar a desintegração de comprimidos. In:

IV WORKSHOP DE VISÃO COMPUTACIONAL, 2008. **Anais...** [S.l.: s.n.], 2008.

- [BAF 95] BAFFA, O. et al. Analysis and development of ac biosusceptometer for oro-caecal transit time measurements. **Med Biol Eng Comput**, v.33, n.3, p.353–357, 1995.
- [BAN 97] BANHAM, M. R.; KATSAGGELOS, A. K. Digital image restoration. **IEEE Sig Process Mag**, v.14, n.2, p.24–41, 1997.
- [BAR 94] BARRON, J. L.; FLEET, D. J.; BEAUCHEMIN, S. S. Performance of optical flow techniques. **Int J Comput Vis**, v.12, p.43–77, 1994.
- [BEA 95] BEAUCHEMIN, S. S.; BARRON, J. L. The computation of optical flow. **ACM Computing Surveys**, v.27, p.433–467, 1995.
- [BIE 83] BIEMOND, J.; RIESKE, J.; GERBRANDS, J. A fast kalman filter for images degraded by both blur and noise. **IEEE Trans Acoust Speech Signal Process**, v.31, n.5, p.1248–1256, 1983.
- [BOL 2008] BOLOGNESI, L. **Avaliação do tempo de trânsito esofágico de formas farmacêuticas sólidas pela cintilografia e biosusceptometria ac.** 2008. Dissertação (Mestrado em Biologia Geral e Aplicada) — Instituto de Biociências, Câmpus de Botucatu, UNESP.
- [CAN 86] CANNY, J. Computational approach to edge detection. **IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell**, v.PAMI-8, n.6, p.679–698, 1986.
- [CAR 84] CARAMELLA, C.; COLOMBO, P.; BETTINETTI, G. Swelling properties of disintegrants. **Acta Pharmaceutica Technologica**, v.30, n.2, p.132–139, 1984.
- [CAR 86] CARAMELLA, C.; COLOMBO, P.; CONTE, U. Water uptake and disintegrating force measurements: towards a general understanding

- of disintegration mechanisms. **Drug Dev Ind Pharm**, v.12, n.11-13, p.1749–1766, 1986.
- [CAR 88] CARAMELLA, C. et al. A physical analysis of the phenomenon of tablet disintegration. **Int J Pharm**, v.44, n.1-3, p.177–186, 1988.
- [CAT 89] CATELLANI, P. et al. Tablet water uptake and disintegration force measurements. **Int J Pharm**, v.51, n.1, p.63–66, 1989.
- [CHA 91] CHALMOND, B. Psf estimation for image deblurring. **CVGIP: Graph Mod Image Process**, v.53, n.4, p.364–372, 1991.
- [CHR 97] CHRISTMANN, V. et al. Simultaneous in vivo visualization and localization of solid oral dosage forms in the rat gastrointestinal tract by magnetic resonance imaging (mri). **Pharm Res**, v.14, n.8, p.1066–1072, 1997.
- [CHU 2003] CHUBACI, F. A. N. F. **Desenvolvimento de um sistema susceptométrico multi sensor para aquisição de imagens magnéticas**. 2003. Dissertação (Mestrado) — Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 84p.
- [COL 80] COLOMBO, P. et al. Disintegrating power of tablets. **Farmaco, Ed Prat**, v.35, n.8, p.391–402, 1980.
- [COL 84] COLOMBO, P. et al. Disintegrating force as a new formulation parameter. **J Pharm Sci**, v.73, n.5, p.701–705, 1984.
- [COR 2003] CORA, L. A. et al. Disintegration of magnetic tablets in human stomach evaluated by alternate current biosusceptometry. **Eur J Pharm Biopharm**, v.56, n.3, p.413–420, 2003.
- [COR 2005] CORA, L. A. et al. Magnetic images of the disintegration process of tablets in the human stomach by ac biosusceptometry. **Phys Med Biol**, v.50, n.23, p.5523–5534, 2005.

- [COR 2005a] CORA, L. A. et al. Ac biosusceptometry in the study of drug delivery. **Adv Drug Deliv Rev**, v.57, n.8, p.1223–1241, 2005.
- [COR 2006] CORA, L. A. et al. Enteric coated magnetic hpmc capsules evaluated in human gastrointestinal tract by ac biosusceptometry. **Pharm Res**, v.23, n.8, p.1809–1816, 2006.
- [COR 2006a] CORA, L. A. et al. Gastrointestinal transit and disintegration of enteric coated magnetic tablets assessed by ac biosusceptometry. **Eur J Pharm Sci**, v.27, n.1, p.1–8, 2006.
- [COR 2008] CORA, L. A. et al. Influence of compression forces on tablets disintegration by ac biosusceptometry. **Eur J Pharm Biopharm**, v.69, n.1, p.372–379, 2008.
- [COR 2009] CORA, L. A. et al. Pharmaceutical applications of ac biosusceptometry. **Eur J Pharm Biopharm**, 2009.
- [COR 2007] CORA, L. et al. Magnetic multiparticulate colonic delivery systems evaluated by ac biosusceptometry. **Int Congr Ser**, v.1300, p.303–306, 2007.
- [COR 2009a] CORREA, P. R. et al. A combined algorithm for restoration and optical flow estimation on ac biosusceptometry images to evaluate the disintegration of magnetically marked tablets in vitro. In: XXXII ENCONTRO NACIONAL DE FÍSICA DA MATERIA CONDENSADA, 2009. **Anais. . .** [S.l.: s.n.], 2009.
- [FEN 79] FENNEMA, C. L.; THOMPSON, W. B. Velocity determination in scenes containing several moving objects. **Comput Graph Image Process**, v.9, n.4, p.301 – 315, 1979.
- [FON 2007a] FONSECA, P. R. et al. Análise da desintegração de comprimidos por algoritmos de fluxo Óptico em seqüências de imagens de biosuscep-

- tométrica ac. In: III WORKSHOP DE VISÃO COMPUTACIONAL. SÃO JOSE DO RIO PRETO - SP, 2007. **Anais...** [S.l.: s.n.], 2007. p.116–120.
- [FON 2007] FONSECA, P. R. **Otimização e quantificação de imagens biomagnéticas de biosusceptometria ac empregando filtro de wiener, segmentação e fluxo Óptico**. 2007. Trabalho de conclusão de curso (Física Médica) — Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.
- [GON 2003] GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. E.; EDDINS, S. L. **Digital image processing using matlab**. Upper Saddle River, NJ, USA: Prentice-Hall, Inc., 2003.
- [GON 2001] GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. E. **Digital image processing**. Boston, MA, USA: Addison-Wesley Longman Publishing Co., Inc., 2001.
- [HOR 81] HORN, B. K. P.; SCHUNCK, B. G. Determining optical flow. **Artificial Intelligence**, , USA, v.17, p.185–203, 1981.
- [KIM 2000] KIM, D.-Y.; MYUNG, S.-J.; CAMILLERI, M. Novel testing of human gastric motor and sensory functions: rationale, methods, and potential applications in clinical practice. **Am J Gastroenterol**, v.95, n.12, p.3365–3373, 2000.
- [LAN 72] LANGENBUCHER, F. Linearization of dissolution rate curves by the weibull distribution. **J Pharm Pharmacol**, v.24, p.979–981, 1972.
- [LIM 90] LIM, J. S. **Two-dimensional signal and image processing**. Upper Saddle River, NJ, USA: Prentice-Hall, Inc., 1990.
- [MAS 2003] MASSIMO, G. et al. The suitability of disintegrating force kinetics for studying the effect of manufacturing parameters on spironolactone tablet properties. **AAPS PharmSciTech**, v.4, n.2, p.E17, 2003.

- [MEL 89] MELIA, C. D.; DAVIS, S. S. Review article: mechanisms of drug release from tablets and capsules. i: disintegration. **Aliment Pharmacol Ther**, v.3, n.3, p.223–232, 1989.
- [MIR 2009] MIRANDA, J. R. A. et al. Ac biosusceptometry technique to evaluate the gastrointestinal transit of pellets under influence of prandial state. **J Pharm Sci**, 2009.
- [MIR 92] MIRANDA, J. R. et al. An ac biosusceptometer to study gastric emptying. **Med Phys**, v.19, n.2, p.445–448, 1992.
- [MIR 97] MIRANDA, J. R. et al. A novel biomagnetic method to study gastric antral contractions. **Phys Med Biol**, v.42, n.9, p.1791–1799, 1997.
- [MOR 2003] MORAES, R. et al. Measurement of gastric contraction activity in dogs by means of ac biosusceptometry. **Physiol Meas**, v.24, n.2, p.337–345, 2003.
- [MOR 2000] MOREIRA, M.; L. O. MURTA, J.; BAFFA, O. Imaging ferromagnetic tracers with an ac biosusceptometer. **Rev. Sci. Instrum.**, v.71, n.6, p.2532–2538, 2000.
- [OLI 96] OLIVEIRA, R. B. et al. Evaluation of a biomagnetic technique for measurement of oro-caecal transit time. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v.8, n.5, p.491–495, 1996.
- [PAL 93] PAL, N. R.; PAL, S. K. A review on image segmentation techniques. **Pattern Recognition**, v.26, n.9, p.1277–1294, 1993.
- [PRA 72] PRATT, W. K. Generalized wiener filtering computation techniques. **IEEE Trans Comput**, Washington, DC, USA, v.21, n.7, p.636–641, 1972.
- [PRA 2001] PRATT, W. K. **Digital image processing: piks inside**. New York, NY, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2001.

- [PRE 70] PREWITT, J. Object enhancement and extraction. **Picture Processing and Psychopictorics**, p.75–149, 1970.
- [RIT 2004] RITTNER, L. **Identificação e transformação de valores aberrantes como medida de confiabilidade do método das diferenças para estimativa de fluxo óptico em seqüências de imagens**. 2004. Dissertação (Mestrado) — Fac. Engenharia Elétrica e Computação, Universidade Estadual de Campinas.
- [ROM 2006] ROMEIRO, F. G. et al. A novel biomagnetic approach to study caecocolonic motility in humans. **Neurogastroenterol Motil**, v.18, n.12, p.1078–1083, 2006.
- [ROM 91] ROMERO, A. P. et al. Water uptake and force development in an optimized prolonged release formulation. **Int. J. Pharm.**, v.73, p.239–248, 1991.
- [RUS 2002] RUSS, J. C. **Image processing handbook, fourth edition**. Boca Raton, FL, USA: CRC Press, Inc., 2002.
- [SEK 99] SEKKO, E.; THOMAS, G.; BOUKROUCHE, A. A deconvolution technique using optimal wiener filtering and regularization. **Signal Process**, v.72, n.1, p.23–32, 1999.
- [SIN 2000] SINGH, M.; WALUCH, V. Physics and instrumentation for imaging in-vivo drug distribution. **Adv Drug Deliv Rev**, v.41, n.1, p.7–20, 2000.
- [SOU 2008] SOUZA, L. **A ressonância magnética no estudo da desintegração de comprimidos marcados com açai (*Euterpe oleracea*)**. 2008. Dissertação (Mestrado em Biologia Geral e Aplicada) — Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

- [SPR 87] SPRAWLS, P. **Physical principles of medical imaging**. [S.l.]: Aspen Publishers, Rockville, Md. :, 1987. xiii, 545 p. :p.
- [STE 2003] STEINGOETTER, A. et al. Analysis of the meal-dependent intra-gastric performance of a gastric-retentive tablet assessed by magnetic resonance imaging. **Aliment Pharmacol Ther**, v.18, n.7, p.713–720, 2003.
- [STE 2003a] STEINGOETTER, A. et al. Magnetic resonance imaging for the in vivo evaluation of gastric-retentive tablets. **Pharm Res**, v.20, n.12, p.2001–2007, 2003.
- [WAN 99] WANG, C.; ZHANG, H.; DORAN, A. **Image restoration**. disponível em: <http://www.owl.net.rice.edu/~elec539/Projects99/BACH/proj2/wiener.html> Acessado em 08/06/2009.
- [WIL 98] WILSON, C. G. In-vivo monitoring of dosage forms. **J Pharm Pharmacol**, v.50, n.4, p.383–386, 1998.
- [WIL 97] WILSON C.G.AND MCJURY, M. et al. Imaging of oily formulations in the gastrointestinal tract. **Adv Drug Deliv Rev**, v.25, n.1, p.91–101, 1997.
- [ZEI 2009] ZEITLER, J. A.; GLADDEN, L. F. In-vitro tomography and non-destructive imaging at depth of pharmaceutical solid dosage forms. **Eur J Pharm Biopharm**, v.71, n.1, p.2–22, 2009.
- [ZHA 97] ZHANG, Y. Evaluation and comparison of different segmentation algorithms. **Pattern Recognition Letters**, v.18, n.10, p.963–974, 1997.

Apêndice A

Trabalhos Publicados

- A.1 Artigo: Influência da força de compressão na desintegração de comprimidos

Available online at www.sciencedirect.com

European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 69 (2008) 372–379

**European
Journal of
Pharmaceutics and
Biopharmaceutics**
www.elsevier.com/locate/ejpb

Research paper

Influence of compression forces on tablets disintegration by AC Biosusceptometry

Luciana A. Corá^a, Paulo R. Fonseca^a, Madileine F. Américo^b, Ricardo B. Oliveira^c,
Oswaldo Baffa^d, José Ricardo A. Miranda^{a,*}

^a *Dep. de Física e Biofísica, São Paulo State University, Botucatu, Brazil*^b *Dep. de Fisiologia, São Paulo University, Ribeirão Preto, Brazil*^c *Dep. de Clínica Médica, São Paulo University, Ribeirão Preto, Brazil*^d *Dep. de Física e Matemática, São Paulo University, Ribeirão Preto, Brazil*

Received 4 September 2007; accepted in revised form 12 November 2007

Available online 19 November 2007

Abstract

Analysis of physical phenomena that occurs during tablet disintegration has been studied by several experimental approaches; however none of them satisfactorily describe this process. The aim of this study was to investigate the influence of compression force on the tablets by associating the AC Biosusceptometry with consolidated methods in order to validate the biomagnetic technique as a tool for quality control in pharmaceutical processes.

Tablets obtained at five compression levels were submitted to mechanical properties tests. For uncoated tablets, water uptake and disintegration force measurements were performed in order to compare with magnetic data. For coated tablets, magnetic measurements were carried out to establish a relationship between physical parameters of the disintegration process. According to the results, differences between the compression levels were found for water uptake, force development and magnetic area variation measurements. ACB method was able to estimate the disintegration properties as well as the kinetics of disintegration process for uncoated and coated tablets. This study provided a new approach for *in vitro* investigation and validated this biomagnetic technique as a tool for quality control for pharmaceutical industry. Moreover, using ACB will also be possible to test these parameters in humans allowing to establish an *in vitro/in vivo* correlation (IVIVC).

© 2007 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: AC Biosusceptometry; Compression force; Disintegration force; Water uptake; Magnetic tablets; Disintegration

1. Introduction

Despite increasing interest in modified release systems, conventional tablets are still the most popular solid dosage forms due to ease of manufacture, convenience of dosing and stability [1,2].

Drug release from tablets occurs by disintegration process promoting a fast fragmentation of the dosage form

under the action of the disintegrant [3]. If this process is slow or incomplete the bioavailability of a drug will be inadequate. Appropriate choice of a disintegrant and its consistency of performance have critical importance to the formulation development [4].

Disintegration of compressed tablets is an important quality parameter and it is strongly influenced by the properties of the excipients, such as particle size distributions and the compression force [5,6]. It is well established that the compression force is essential for the tablet manufacturing process since an increase in the compression force causes a reduction of tablet porosity and, as a consequence, a linear increase of the disintegration time [7,8].

* Corresponding author. Departamento de Física e Biofísica, Instituto de Biociências – IBB, Laboratório de Biomagnetismo, Universidade Estadual Paulista – UNESP, CXP 510, CEP 18618-000 Botucatu, São Paulo, Brazil. Tel./fax: +55 14 3811 6254.

E-mail address: jmiranda@ibb.unesp.br (J. R. A. Miranda).

In experimental determination of tablet disintegration an official *in vitro* apparatus is used; however, it does not describe satisfactorily the disintegration properties. Notwithstanding, tablet disintegration has been studied by several research groups by developing novel experimental approaches for analysis of physical phenomena occurring during this process [9–11].

A mathematical model based on measurements of the disintegration force developed as a result of water uptake provided an interesting parameter to quantify and to compare the efficiency of disintegrants [12–15]. Moreover, it can be useful to determine the better relationship between the compression force and the force developed during the disintegration process.

In the past few years, Alternate Current Biosusceptometry (ACB) has been innovative in this application field and has become an alternative method for pharmaceutical research. Disintegration of compressed magnetic tablets has been evaluated *in vitro* and *in vivo* through signals and images employing a multisensor ACB system [16–20]. Biosusceptometry demonstrated versatility not only for human studies but also the capability to be used as a tool in quality control for pharmaceutical products.

The aim of this study was to investigate the influence of compression force on the tablets by associating the AC Biosusceptometry with consolidated methods, water uptake and disintegration force, in order to validate the biomagnetic technique as a tool for quality control in pharmaceutical processes.

2. Materials and methods

2.1. Materials

Materials used in this study were ferrite powder (MnFe_2O_4 ; 80–125 μm) as the magnetic marker (Thornton, Brazil), effervescent mixture (SmithKline Beecham, Brazil), microcrystalline cellulose PH101 (Valdequímica, Brazil), Eudragit® E100 (Röhm GmbH, Germany), magnesium stearate (Valdequímica, Brazil), talc (Valdequímica, Brazil), titanium dioxide (Valdequímica, Brazil), triethyl citrate (Scandiflex, Brazil), and isopropyl alcohol (Sigma-Aldrich, Brazil).

2.2. Preparation of tablets

Tablets were directly compressed on a single punch tablet machine (Marconi, MA-098/1CPE, Brazil) at five different force levels (10, 20, 30, 40, and 50 kN), using 11 mm concaved punches. The tablets had the following composition: 71% ferrite, 21.5% microcrystalline cellulose, 7% effervescent mixture, 0.5% magnesium stearate. Sample tablets at each compression force were taken and were stored in glass bottles before physical tests. A chemical characterization for magnetic material has been provided, as described previously [19].

Hardness testing of 10 tablets at each compression force was determined with a model THB 220 (Erweka Hardness Testers, Brazil). Friability of the tablets was determined using an Automated Friabilator EF-2 (Electrolab, Brazil) at 25 rpm/min for 4 min. The tablets were weighed and loss in weight (%) was calculated.

Coating dispersion was prepared by dissolving 6% (w/w) Eudragit E100, 2% (w/w) talc, 1% (w/w) triethyl citrate, 1% (w/w) magnesium stearate, and 2% (w/w) titanium dioxide in 88% isopropyl alcohol. Coating was performed with a coating machine (PCCA, Brazil) under the following conditions: spray air pressure, 1.5 mg/cm^2 ; inlet temperature, 40–45 °C; rotating speed, 20 rpm. Acid-soluble coating dispersion was applied to 16 g of tablets at each compression force.

2.3. AC Biosusceptometry

AC Biosusceptometry bases its functioning on induction coils for recording the magnetic flux variation obtained from the response of a magnetic material when an alternating magnetic field is applied.

Essentially, the multisensor ACB system has one pair of excitation coils ($\phi = 11$ cm) and seven pairs of detection coils ($\phi = 2$ cm) separated by a fixed distance (baseline), coaxially arranged in a first-order gradiometric configuration for acquisition of magnetic signals in distinct points [18]. The sensor is mounted as a couple of magnetic flux transformers with an air nucleus in which the pair (excitation/detection) that is located more distant from the magnetic material that will be detected acts as a reference transformer and the pair closest of the sample as a measurement transformer.

The excitation coils induce equal magnetic flux in the detection coils, hence, when a magnetic sample is nearest of the measurement system an imbalance in the voltage occurs, due to the change in the differential flux between the detection coils. Consequently, the gradiometric system detects the magnetic flux variation between the detection coils. Magnetic signals have been acquired employing lock-in amplifiers (Stanford Research Systems, Inc., USA), digitized by an A/D board of 16 bits (PCIMIO-16XE-10, National Instruments Inc., Austin, TX, USA) and stored in the computer for further analysis.

The multisensor ACB system has been developed to improve spatial resolution and sensitivity for pharmaceutical applications [16–20].

2.4. Water uptake and disintegration force measurements

Water uptake and disintegration force measurements were carried out using an apparatus modified from Catelani et al. [14]. A glass container filled with 80 ml of distilled water and covered by a quantitative filter paper was positioned on an electronic precision balance. A force transducer (Model CI-6746, PASCO® Scientific, USA) was connected to the upper side of a cylindrical frame passing

through a slide guide locked by an arm which assured that the set always stopped at a fixed level. Samples of uncoated tablets at each compression force were then placed into the lower side of this slide guide. A schematic representation of the measurement apparatus is shown in Fig. 1.

When the tablet started absorbing water it was pressed against the cylindrical frame allowing to monitor the force developed during liquid uptake. Water uptake data corresponded to the weight decreases recorded by the precision balance. Water uptake and disintegration force data were acquired (sample rate at 10 Hz) and stored in a personal computer for analysis.

2.5. Magnetic measurements

Experimental determination of disintegration process was performed using a glass vessel positioned in front of the multisensor ACB system, as shown in Fig. 2. For uncoated tablets, the apparatus without the precision balance and the force transducer was positioned in front of the multisensor ACB system in order to acquire the magnetic signals during water uptake by the tablet.

As regards the relevance of coating process on drug delivery, the disintegration of magnetic coated tablets has also been evaluated. The recipient was filled with 900 ml of fasted state simulated gastric fluid without pepsin (0.1 N HCl; pH

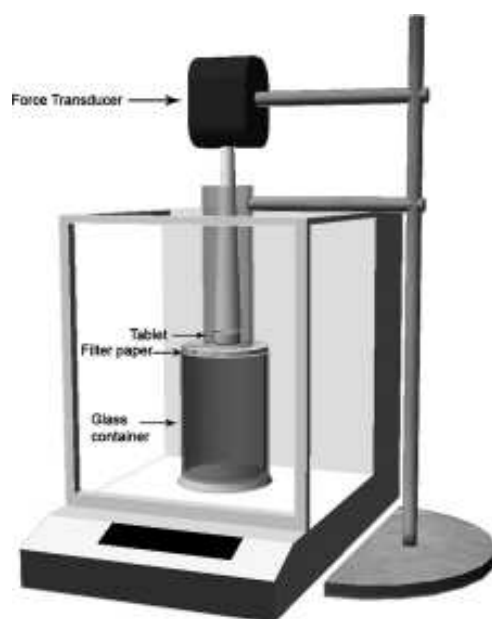


Fig. 1. Water uptake and disintegration force apparatus. When water was taken up by the uncoated tablet, the force developed was measured by the transducer placed on the upper side of the cylindrical frame.

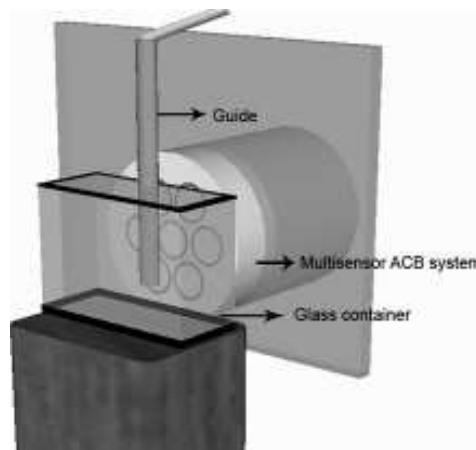


Fig. 2. Magnetic apparatus mounted for disintegration measurement. A coated tablet was inserted by a guide in the glass container placed in front of the multisensor AC Biosusceptometry system. The disintegration process was monitored in real time by seven magnetic sensors.

1.2) prepared according to the USP XXII method. A tablet was added in the recipient test and the magnetic signals were acquired simultaneously for at least 20 min. The solution was replaced between each measurement.

The disintegration process may be characterized by the transition of a magnetic marker, MM (non-disintegrated tablet), to a magnetic tracer, MT (disintegrated tablet). Hence, when the tablet is a MM, the magnetic signals were detected with high and located intensity values. As soon as the tablet started absorbing water the disintegration process occurred and the magnetic signals detected a distribution of the intensity values. For coated tablets, the interval between the transition has been delayed by the coating layer.

Magnetic signals were acquired with a sample rate of 10 Hz/channel and were stored as ASCII format for analysis.

2.6. Magnetic images

A detailed description about the principles of biomagnetic images from ACB for pharmaceutical applications was reported by Corá et al. [17]. Briefly, magnetic signals recorded by the multisensor ACB system are represented by a time series matrix. From these signals, imaging sequences have been calculated by computing an average in regular time interval of 3 s (sample rate at 0.33 Hz). Image processing techniques had included background subtraction, brightness and contrast adjustment. Once processed, the images were submitted to a segmentation process aiming to quantify, in the number of pixels, the magnetic area on each time interval.

2.7. Data analysis

In order to investigate the relationship between the magnetic area variation and the disintegration process, data have been correlated with water uptake and disintegration force. Water uptake *versus* time, *versus* time and magnetic area *versus* time profiles were fitted using the classical exponential Weibull distribution [21] modified from Pena Romero et al. [15], as shown by Eq. (1).

$$F = F_{\max} \left(1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{t_{63.2}}\right)^\beta} \right) \quad (1)$$

where F is the force developed (N) at time t (min), F_{\max} is the maximum force developed, t_0 is the lag time, $t_{63.2}$ is the time needed to reach 63.2% of the maximum force developed, and β is the shape parameter. In analogy, Q_{\max} and A_{\max} were used to calculate the maximum amount of water uptake (mg) and the maximum magnetic area variation (pixel), respectively. This model allowed plotting a set of parameters involved in the overall tablet disintegration and the coefficient of determination (R^2) was the statistical parameter established to assure the integrity of fit.

For uncoated tablets, magnetic imaging area variation (A_{\max}) was calculated during the water uptake aiming to establish a correlation with the force measured. All of these analyses were performed using Origin[®] (OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA).

To evaluate the disintegration process of coated tablets, the following parameters were considered: coating dissolution time (CDT) was the time interval between the arrival of the magnetic tablet into the solution until its initial disintegration time; initial disintegration time (t_{10}) represented the 10% increase of pixels in the imaging area; complete disintegration time (t_{90}) was the time needed for calculating the 90% increase of pixels in the imaging area; disintegration time (DT) was calculated by subtracting t_{90} from t_{10} . DT was defined according to previous quantification parameters for *in vivo* measurements [16]. Plotting imaging area values *versus* time and particularly the first derivative of the curve was calculated and it was used for describing the disintegration kinetics.

Similarly, imaging area *versus* time profiles were fitted using Weibull distribution and the sigmoidicity of curves and time parameters ($t_{63.2}$ and DT) were also evaluated. Magnetic signals and images were processed and analyzed using MatLab[®] (Mathworks, Inc., Natick, MA, USA) according to procedures described previously [17].

All graphs plotted represent the mean value for the 10 tablets at each compression force applied without error bars for the sake of clarity.

3. Results and discussion

This study showed that the AC Biosusceptometry associated with conventional analysis methods could be proposed as a novel approach to investigate some physical

parameters involved in the phenomenon of tablet disintegration. Hence, by using an alternative disintegrant, different compression force levels were chosen to investigate the disintegration properties of uncoated as well as coated magnetic tablets.

As expected, tablet hardness and friability were typically compression force dependent. It was observed that at higher compression forces the hardness of the tablets increased (ranging from 104 to 487 N) and the friability decreased (ranging from 2.4% to 0.02%). Increases in the hardness hasten the disintegration time, since the tablets become harder and, consequently, less friable.

Hardness and friability are strictly related to the liquid penetration into solid dosage forms. Water uptake promotes the development of a force inside the tablet responsible for its disintegration and the rate of this process may be related to the rate of liquid penetration into the dosage form [22]. Therefore, there is a substantial relationship between formulation parameters and the disintegration efficiency since the force developed depends on the water uptake, the presence of the disintegrant and the compression force applied to the tablets.

Combined measurements of water uptake and force development have been extensively exploited to provide parameters to quantify the disintegration process of tablets [23,24]. ACB technique was proposed to investigate the relationships among these parameters and disintegration properties of tablets aiming to verify its ability to quantifying the efficiency of an effervescent disintegrant transforming liquid uptake into force through the magnetic image area.

Fig. 3 shows profiles of water uptake, disintegration force and magnetic area obtained for measurements using uncoated tablets at different compression forces. It may be observed that for different compression forces tablets differ more on the amount of water uptake (a), than on the disintegration force developed (b) and also on the magnetic area variation (c) during liquid penetration.

In order to demonstrate the performance of ACB technique to measure the physical parameters of the disintegration process, examples of magnetic area variation, water uptake and disintegration force developed profiles obtained for a tablet compressed at 30 kN are shown in Fig. 4.

Individual plots (Fig. 4a) indicated that there was a similarity particularly evident in the magnetic and force developed data. A linear relationship between magnetic area against disintegration force (Fig. 4b) at a higher significance level ($R = 0.987$) has been found. Despite a short non-linear region between these parameters that could be explained by a preload force applied to the tablet due to the positioning of transducer, the results could suggest that the area variation may be related to force measurements.

Plotting magnetic area variation against water uptake and disintegration force (Fig. 4c) was possible to observe that despite absorbing a substantial amount of water, the magnetic area as well as disintegration force remained constant when they reached the maximum value.

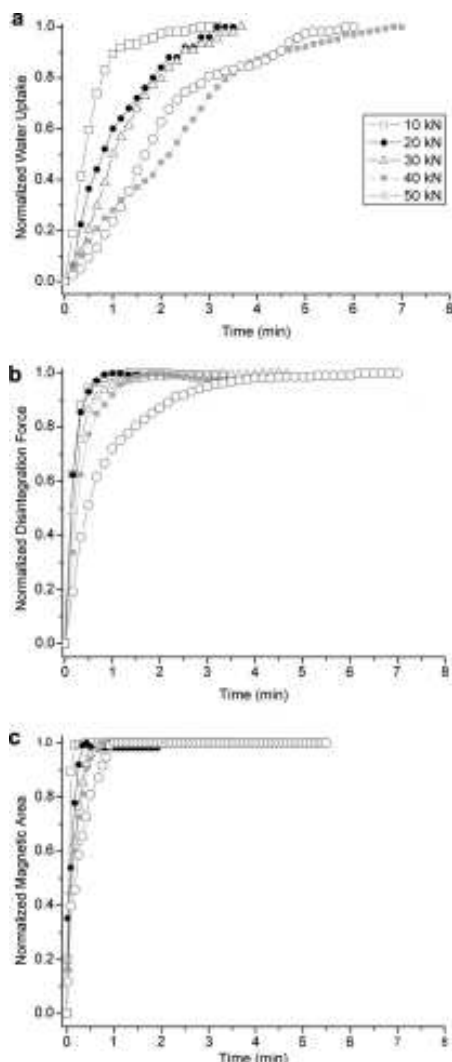


Fig. 3. Time-dependent profiles of water uptake (a), disintegration force (b) and magnetic area variation (c) for uncoated tablets at different compression forces.

The most relevant water uptake, force developed and magnetic area data are summarized in Table 1. As expected, the time interval needed to achieve 63.2% of the total water amount (Q_{max}), of the maximum force developed (F_{max}) and of the maximum area variation (A_{max}) was directly influenced by compression force applied to the tablets. In general, tablets obtained at lower compression force developed a high disintegration force as

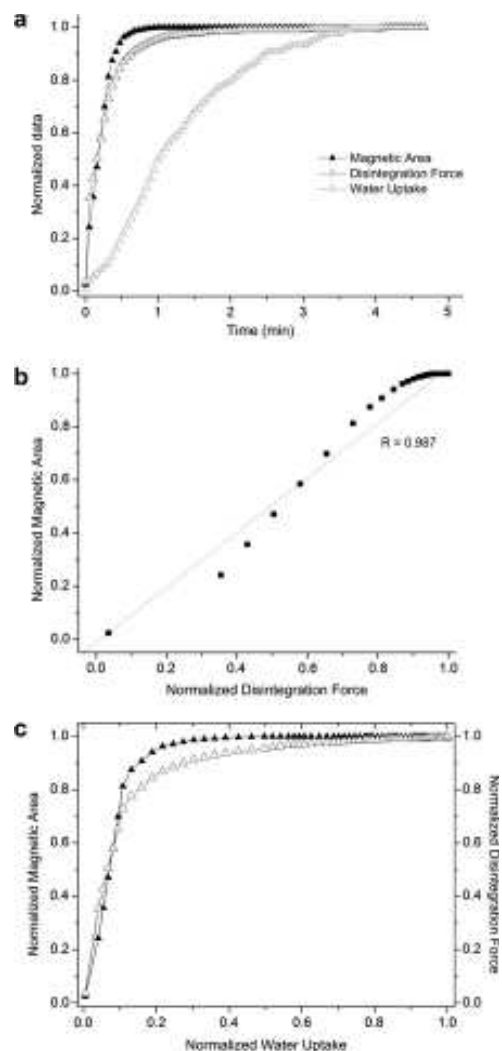


Fig. 4. Plots of physical parameters of the disintegration process for tablets compressed at 30 kN. (a) Temporal magnetic area variation and disintegration force developed during water uptake. (b) Correlation between magnetic area and force developed ($R = 0.987$). (c) Relationship between magnetic area, water uptake and disintegration force.

well as an expressive magnetic area variation and disintegrated in a shorter time.

Several studies investigated the relationship between the liquid penetration rate and the disintegration force and had concluded that the force increases linearly with the amount of water absorbed and, as a result, contributes to the disintegration of tablets with swelling disintegrants [9,13,23].

Table 1

Fit parameters of water uptake, disintegration force and magnetic area profiles for uncoated tablets according to Weibull model, expressed as mean \pm SD

Compression force (kN)	Water uptake (mg)			Disintegration force (N)			Magnetic area (pixel)		
	$t_{63.2}$ (min)	β	Q_{max} (mg)	$t_{63.2}$ (min)	β	F_{max} (N)	$t_{63.2}$ (min)	β	A_{max} (pixel)
10	0.55 \pm 0.14	1.23 \pm 0.11	1.60 \pm 0.05	0.17 \pm 0.04	1.00 \pm 0.12	16.20 \pm 0.6	0.06 \pm 0.012	1.43 \pm 0.1	1150 \pm 98
20	1.13 \pm 0.13	0.92 \pm 0.13	1.57 \pm 0.04	0.18 \pm 0.03	1.13 \pm 0.10	13.30 \pm 0.9	0.11 \pm 0.014	1.73 \pm 0.15	1118 \pm 108
30	1.39 \pm 0.19	1.27 \pm 0.15	1.62 \pm 0.06	0.26 \pm 0.04	0.88 \pm 0.11	13.03 \pm 1.1	0.16 \pm 0.012	0.99 \pm 0.16	1011 \pm 88
40	2.02 \pm 0.26	1.51 \pm 0.09	1.61 \pm 0.08	0.34 \pm 0.08	1.03 \pm 0.15	11.82 \pm 1.8	0.20 \pm 0.024	0.97 \pm 0.11	975 \pm 112
50	2.65 \pm 0.35	1.67 \pm 0.12	1.65 \pm 0.05	0.77 \pm 0.07	0.77 \pm 0.09	11.5 \pm 0.9	0.30 \pm 0.022	1.03 \pm 0.09	885 \pm 76

Regarding our data, in general, the maximum liquid penetration occurred at a constant rate; however the disintegration force developed, magnetic area variation and the time interval defined as $t_{63.2}$ were clearly dependent on the compression force applied (Table 1).

It could be partially explained by the disintegrant used, since effervescent tablets disintegrate by means of a reaction that promotes the disruption of the tablet due to the pressure of the gas formed [6,22]. The concept of effervescence is utilized in several dosage forms and the efficiency of this reaction depends on several factors, including the quantity of the disintegrant and its efficiency to react to water.

In addition, the shape of curves represented by β parameter seems to be related to the disintegration process of tablets since it provides information on compression behavior [10]. For magnetic tablets, different shapes characterized the curves evaluated, however, a certain discrepancy has been found and it may be related to the kind of disintegrant used. Further relationship between shape parameters and disintegration properties of swelling materials might be investigated by ACB method.

Whereas the time needed to absorb the maximum amount of water, to develop the maximum disintegration

force and the maximum magnetic area variation, may be observed differences in relation to the compression force applied, as illustrated in Fig. 5. Comparing the curves, it was observed that for a same level of compression force a higher time interval ($t_{63.2}$) was needed for the amount of water absorbed to be able to promote the development of a force as well as a variation in the magnetic area resulting in the disintegration of tablet. Meanwhile, despite absorbing water continuously, not even the disintegration force or magnetic area had been affected which could be mainly attributed to the effervescent property. In our data this phenomenon continues to be evident while the compression forces increase confirming that the compression forces clearly exerted an expressive effect on several formulation parameters.

Aiming to establish a possible relationship between compression force, disintegration time and magnetic area variation, measurements having been performed for coated tablets. Nowadays, film coatings are important pharmaceutical excipients to control the drug release and, despite film-forming polymers have been widely used for film coating of solid oral dosage forms, there are few techniques able to verify *in vitro* and *in vivo* its uniformity properties. Typical examples of such curves are given in Fig. 6.

As discussed early, magnetic area variation was markedly influenced by compression force applied to the tablets (Fig. 6a). As expected, tablets obtained with higher compression forces tend to develop a slower area variation which could be explained by the decrease in porosity that would contribute to delay the water uptake and, consequently, to the development of a strong disintegration force.

The overall kinetics of tablet disintegration has been evaluated through the first derivative of magnetic area variation curves (Fig. 6b). This parameter, called *input* [10], was determined at time $t_{63.2}$ of area curves and allowed describing the maximum capability of the effervescent agent to promote the disintegration of the tablets. In fact, input depends on the compression forces used: when the tablets became more resistant the variation rate was smaller than for the tablets prepared at lower compression levels. A magnetic measurement device for the *in vitro* determination of tablet disintegration kinetics has been previously employed [25].

The sigmoidicity of curves and time parameters of the magnetic measurements are reported in Table 2. The time

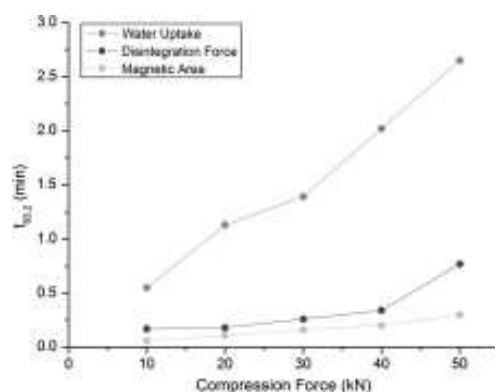


Fig. 5. Relationship between compression force and $t_{63.2}$ parameter. The time interval needed for the maximum amount of water to be able to promote the development of disintegration force and magnetic area was higher for a same level of compression force.

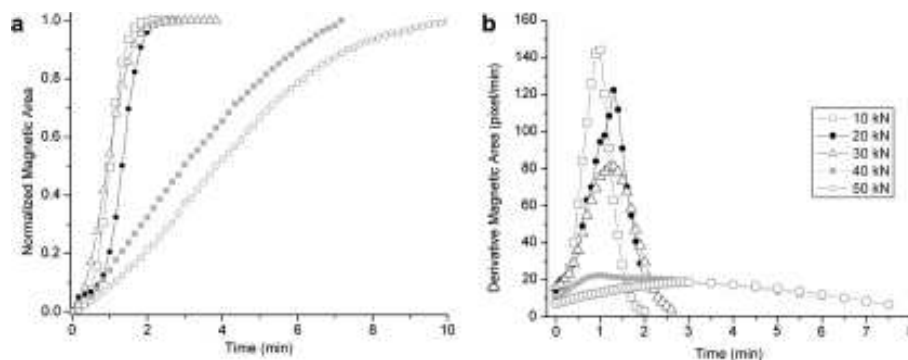


Fig. 6. Magnetic data profiles for coated tablets. (a) Temporal effect of compression force on the magnetic area variation. (b) First derivative of magnetic area variation curves for compression force with respect to time.

Table 2

Fit parameters of magnetic area profile for coated tablets according to Weibull model, expressed as mean \pm SD

Compression force (kN)	Magnetic data					
	$t_{63.2}$ (min)	β	A_{\max} (pixel)	DT (min)	CDT (min)	Input (pixel/min)
10	1.11 \pm 0.13	3.57 \pm 0.22	755 \pm 35	1.24 \pm 0.10	0.78 \pm 0.23	120 \pm 25
20	1.48 \pm 0.11	4.46 \pm 0.11	732 \pm 29	1.69 \pm 0.53	1.54 \pm 0.47	103 \pm 29
30	1.65 \pm 0.19	2.32 \pm 0.32	715 \pm 42	2.33 \pm 0.48	1.05 \pm 0.30	61 \pm 17
40	3.82 \pm 0.28	1.31 \pm 0.18	690 \pm 33	3.85 \pm 0.31	1.50 \pm 0.55	17 \pm 12
50	4.82 \pm 0.26	1.39 \pm 0.26	665 \pm 46	5.26 \pm 0.64	2.88 \pm 0.56	14 \pm 7

parameters ($t_{63.2}$ and DT) as well as A_{\max} and input values were dependent on the compression forces. An inverse relationship among A_{\max} and time parameters was found, since tablets showing higher A_{\max} values exhibited shorter disintegration times. A similar behavior has been observed for uncoated tablets (Table 1) which can also be attributed to compression force used for tablet preparation.

Indeed, for uncoated tablet $t_{63.2}$ related to A_{\max} values was faster than for coated tablets at each compression force applied. ACB may be useful to characterize the functionality of coating systems, since it has been demonstrated as appropriate to determine the performance for the product.

Concerning the shape parameter (β) it can be observed that the values calculated were higher than 1 and could indicate the presence of an initial obstacle to water penetration linked to the surface conditions of the coated tablet. However, as discussed above, shape parameters need further investigation.

Compression force plays an important role for tablet manufacturing process, since it is a well-known parameter influencing the disintegration time. Disintegration time of coated tablets ranged from 0.7 to 5.2 min. It has been reported that compression forces are related to the porosity of tablets [8], therefore, when the compression force was increased, the hardness increased resulting in tablets of low porosity. Besides compression forces, the coating lay-

ers had also interfered in the water uptake and, consequently, delaying the disintegration time.

4. Conclusions

The ACB technique associated with standard methods allowed evaluating the relationship between compression forces and magnetic area on the disintegration process of tablets. The parameters evaluated showed that ACB technique satisfactorily was able to estimate the disintegration properties as well as the kinetics of disintegration process for uncoated and coated tablets. Thus, this study was able to provide an alternative approach to investigate *in vitro* disintegration and also to validate a low-cost magnetic method as a tool for quality control for pharmaceutical industry.

On the basis of this study, further characterization of functionality of superdisintegrants can be made in predicting the mechanisms of action on the basis of compression data.

Regarding the importance of physiological parameters on the pharmaceutical processes, attention has been focused on dosage forms that have been tested in humans. In this research field, ACB technique has demonstrated promising results and has become an alternative to the conventional methods.

In summary, AC Biosusceptometry might be able to characterize a number of parameters related to drug delivery, deserving the same importance as conventional techniques for pharmaceutical research. Furthermore, ACB method will be especially powerful when combined with classical pharmacokinetic data (“magnetopharmacokinetic”) allowing establishing an *in vitro/in vivo* correlation (IVIVC).

Acknowledgements

Partial financial support was received from PRONEX-FAPESP, CAPES, CNPq. Eudragit® samples were a gift from Almapal S/A – Tecnologia Validada, Brazil.

References

- [1] S.V. Sastry, J.R. Nyshadham, J.A. Fix, Recent technological advances in oral drug delivery, *Pharm. Sci. Technol. Today* 3 (2000) 138–145.
- [2] M. Jivraj, L.G. Martini, C.M. Thomson, An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets, *Pharm. Sci. Technol. Today* 3 (2000) 58–63.
- [3] C.D. Melia, S.S. Davis, Review article: mechanisms of drug release from tablets and capsules. I: Disintegration, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 3 (1989) 223–232.
- [4] N. Zhao, L.L. Augsburger, Functionality comparison of 3 classes of superdisintegrants in promoting aspirin tablet disintegration and dissolution, *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 6 (2005) 634–640.
- [5] K.-H. Lin, S.-Y. Lin, M.-J. Li, Compression forces and amount of outer coating layer affecting the time-controlled disintegration of the compression-coated tablets prepared by direct compression with micronized ethylcellulose, *J. Pharm. Sci.* 90 (2001) 2005–2009.
- [6] W. Lowenthal, Disintegration of tablets, *J. Pharm. Sci.* 61 (1972) 1695–1711.
- [7] H.G. Ibrahim, Observations on the dissolution behavior of a tablet formulation: effect of compression forces, *J. Pharm. Sci.* 74 (1985) 575–577.
- [8] M. Riippi, O. Antikainen, T. Niskanen, J. Yliruusi, The effect of compression force on surface structure, crushing strength, friability and disintegration time of erythromycin acistrate tablets, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 46 (1998) 339–345.
- [9] P. Colombo, C. Caramella, U. Conte, A. La Manna, A.M. Guyot-Hermann, J. Ringard, Disintegrating force and tablet properties, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 7 (1981) 135–153.
- [10] P. Colombo, U. Conte, C. Caramella, M. Geddo, A. La Manna, Disintegration force as a new formulation parameter, *J. Pharm. Sci.* 73 (1984) 701–705.
- [11] C. Caramella, P. Colombo, U. Conte, F. Ferrari, A. Gazzaniga, A. La Manna, N.A. Peppas, A physical analysis of the phenomenon of tablet disintegration, *Int. J. Pharm.* 44 (1988) 177–186.
- [12] H.V. van Kamp, G.K. Bollhuis, A.H. de Boer, C.F. Lerk, L. Lie-A-Huen, The role of water uptake on tablet disintegration, *Pharm. Acta Helv.* 61 (1986) 22–29.
- [13] N.A. Peppas, P. Colombo, Development of disintegration forces during water penetration in porous pharmaceutical systems, *J. Control. Release* 10 (1989) 245–250.
- [14] P.L. Catellani, P. Predella, A. Bellotti, P. Colombo, Tablet water uptake and disintegration force measurements, *Int. J. Pharm.* 51 (1989) 63–66.
- [15] A. Pena Romero, C. Caramella, M. Ronchi, F. Ferrari, D. Chulia, Water uptake and force development in an optimized prolonged release formulation, *Int. J. Pharm.* 73 (1991) 239–248.
- [16] L.A. Corá, M.F. Américo, R.B. Oliveira, O. Baffa, R. Moraes, F.G. Romeiro, J.R.A. Miranda, Disintegration of magnetic tablets in human stomach evaluated by alternate current Biosusceptometry, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 56 (2003) 413–420.
- [17] L.A. Corá, U. Andreis, F.G. Romeiro, M.F. Américo, R.B. Oliveira, O. Baffa, J.R.A. Miranda, Magnetic images of the disintegration process of tablets in the human stomach by AC Biosusceptometry, *Phys. Med. Biol.* 50 (2005) 5523–5534.
- [18] L.A. Corá, F.G. Romeiro, M. Stelzer, M.F. Américo, R.B. Oliveira, O. Baffa, J.R.A. Miranda, AC Biosusceptometry in the study of drug delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 57 (2005) 1223–1241.
- [19] L.A. Corá, F.G. Romeiro, F.C. Paixão, M.F. Américo, R.B. Oliveira, O. Baffa, J.R.A. Miranda, Enteric coated magnetic HPMC capsules evaluated in the human gastrointestinal tract by AC Biosusceptometry, *Pharm. Res.* 23 (2006) 1809–1816.
- [20] L.A. Corá, F.G. Romeiro, M.F. Américo, R.B. Oliveira, O. Baffa, M. Stelzer, J.R.A. Miranda, Gastrointestinal transit and disintegration of enteric coated magnetic tablets assessed by AC Biosusceptometry, *Eur. J. Pharm. Sci.* 27 (2006) 1–8.
- [21] F. Langenbucher, Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution, *J. Pharm. Pharmacol.* 24 (1972) 979–981.
- [22] W. Lowenthal, Mechanism of action of tablet disintegrants, *Pharm. Acta Helv.* 48 (1973) 589–609.
- [23] C. Caramella, F. Ferrari, M.C. Bonferoni, M. Ronchi, Disintegrants in solid dosage forms, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 16 (1990) 2561–2577.
- [24] G. Massimo, P. Santi, G. Colombo, S. Nicoli, F. Zani, P. Colombo, R. Bettini, The suitability of disintegrating force kinetics for studying the effect of manufacturing parameters on spironolactone tablet properties, *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 4 (2003) 1–7.
- [25] W. Weitschies, V. Hartmann, R. Grützmann, J. Breitzkreutz, Determination of the disintegration behavior of magnetically marked tablets, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 52 (2001) 221–226.

A.2 Publicações em anais de eventos

A.2.1 Trabalhos completos

1. FONSECA, P. R., EVANGELISTA, G.S., MELO, C. S., AGOSTINHO, M. R., CORÁ, L.A., MIRANDA, J. R. A. A Biosusceptometria AC para avaliar a desintegração de comprimidos in vitro In: XXI Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica, 2008, Salvador - BA.
2. BACKES, A. R., FONSECA, P. R., STELZER, M., EVANGELISTA, G.S., CORÁ, L.A., MIRANDA, J. R. A., BRUNO, O. M. Estudo preliminar da dimensão fractal de imagens magnéticas para avaliar a desintegração de comprimidos In: IV Workshop de Visão Computacional, 2008, Bauru - SP.
3. GUIMARAES, L. T. G., SCHIABEL, H., STEMBERG, D.R. M., FONSECA, P. R., ALVES, P. Z. B. Simulação computacional para avaliação do efeito da variação dos coeficientes de atenuação de tecidos mamários no contraste da imagem In: XXI Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica, 2008, Salvador - BA.
4. VIANA, R. S. S., FLORENTINO, H. O., LIMA, E.A.B.F., FONSECA, P. R. Uma abordagem tridimensional na otimização do tratamento de câncer por radioterapia In: XL Simposio Brasileiro de Pesquisa Operacional, 2008, João Pessoa - PB.
5. FONSECA, P. R., CORÁ, L.A., STELZER, M., MIRANDA, J. R. A. Análise da Desintegração de Comprimidos por Algoritmos de Fluxo Óptico em Sequências de Imagens de Biosusceptometria AC In: III Workshop de Visão Computacional, 2007, São José do Rio Preto - SP.
6. RUBI DE SOUZA, L.G., CORÁ, L.A., FONSECA, P. R., AMÉRICO, M. F., MORCELI, J., MIRANDA, J. R. A. Estudo da desintegração in vitro de

comprimidos marcados com açaí (*euterpe oleracea*) por ressonância magnética In: III Simpósio de Instrumentação e Imagens Médicas, 2007, São Carlos - SP.

7. FONSECA, P. R., CORÁ, L.A., MELO, C. S., ZANDONA, E. A., STELZER, M., MIRANDA, J. R. A. Quantificação da desintegração de comprimidos magnéticos por fluxo óptico In: III Simpósio de Instrumentação e Imagens Médicas, 2007, São Carlos - SP.

A.2.2 Resumos expandidos

1. FONSECA, P. R., VIANA, R. S. S., FLORENTINO, H. O., LIMA, E.A.B.F. Emprego da Programação linear no Cálculo de Blindagens Otimizadas para Radioterapia In: 8th Brazilian Conference on Dynamics, Control and Applications, 2009, Bauru - SP.
2. VIANA, R. S. S., FLORENTINO, H. O., FONSECA, P. R., LIMA, E.A.B.F., HOMEM, T. P. D. Otimização de Planos para Radioterapia Conformacional via Programação Linear In: 8th Brazilian Conference on Dynamics, Control and Applications, 2009, Bauru - SP.
3. MELO, C. S., EVANGELISTA, G.S., FONSECA, P. R., AGOSTINHO, M. R., CORÁ, L A, MIRANDA, J. R. A. Análise da desintegração de comprimidos por três metodologias In: XX Congresso de Iniciação Científica da UNESP, 2008, São José dos Campos - SP.
4. AGOSTINHO, M. R., STELZER, M., FONSECA, P. R., MIRANDA, J. R. A. Desenvolvimento e caracterização física de um novo sistema multi-sensores de biosusceptometria de corrente alternada In: IV Congresso de Física Aplicada à Medicina, 2008, Botucatu - SP.
5. FONSECA, P. R., MELO, C. S., TANIGUTI, L. T., EVANGELISTA, G.S., MIRANDA, J. R. A. Influência da restauração de imagens no processo de

quantificação da biosusceptometria AC In: IV Congresso de Física Aplicada à Medicina, 2008, Botucatu - SP.

6. FLORENTINO, H. O., VIANA, R. S. S., FONSECA, P. R. Manipulação de imagens na otimização de planejamentos em radioterapia In: Encontro Regional de Matemática Aplicada e Computacional, 2008, Bauru - SP.
7. VIANA, R. S. S., FLORENTINO, H. O., LIMA, E.A.B.F., FONSECA, P. R., OLIVEIRA, A. L. B. Programação linear na otimização do cálculo de blindagem das paredes em salas de radioterapia In: IV Congresso de Física Aplicada à Medicina, 2008, Botucatu - SP.
8. FONSECA, P. R., BACKES, A. R., BRUNO, O. M., MIRANDA, J. R. A. Quantificação de imagens de biosusceptometria AC usando box-counting In: IV Congresso de Física Aplicada à Medicina, 2008, Botucatu - SP.
9. VIANA, R. S. S., FLORENTINO, H. O., LIMA, E.A.B.F., FONSECA, P. R. Um planejamento otimizado em tomoterapia por programação linear com correção de heterogeneidades In: IV Congresso de Física Aplicada à Medicina, 2008, Botucatu - SP.
10. MELO, C. S., EVANGELISTA, G.S., FONSECA, P. R., CORÁ, L.A., MIRANDA, J. R. A. Análise da Desintegração de Comprimidos por Algoritmos de Fluxo Óptico em Sequências de Imagens de Biosusceptometria AC In: XIX Congresso de Iniciação Científica da Unesp, 2007, Botucatu - SP.

A.2.3 Resumos

1. CORREA, P. R., FONSECA, P. R., EVANGELISTA, G.S., STELZER, M., MIRANDA, J. R. A. A combined algorithm for restoration and optical flow estimation on AC Biosusceptometry images to evaluate the disintegration of magnetically marked tablets in vitro. In: XXXII Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada, 2009, Águas de Lindóia - SP.

2. VIANA, R. S. S., FLORENTINO, H. O., LIMA, E.A.B.F., FONSECA, P. R. Avaliação da Versatiliade de Planejamentos Otimizados por Programação Linear em Radioterapia In: VIII Workshop da Pós-graduação do Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP, 2009, Botucatu - SP.
3. AGOSTINHO, M. R., FONSECA, P. R., STELZER, M., MIRANDA, J. R. A. Improving AC Biosusceptometry systems for image generation In: XXXII Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada, 2009, Águas de Lindóia - SP.
4. CORREA, P. R., FONSECA, P. R., EVANGELISTA, G.S., STELZER, M., MIRANDA, J. R. A. Um novo algoritmo para análise de imagens biomagnéticas In: VIII Workshop da Pós-graduação do Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP, 2009, Botucatu - SP.
5. CORÁ, L.A., FONSECA, P. R., AMÉRICO, M. F., MIRANDA, J. R. A. A Biosusceptometria AC no controle de qualidade na indústria farmacêutica In: XXXI Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada, 2008, Águas de Lindoia.
6. EVANGELISTA, G.S., FONSECA, P. R., MELO, C. S., AGOSTINHO, M. R., CORÁ, L.A., MIRANDA, J. R. A. Avaliação da desintegração por biosusceptometria AC em comprimidos obtidos em diferentes prensagens In: 11º Encontro Regional de Biomedicina, 2008, Botucatu - SP.
7. RUBI DE SOUZA, L.G., CORÁ, L.A., FONSECA, P. R., AMÉRICO, M. F., MIRANDA, J. R. A. Emprego do açaí como agente de contraste natural por ressonância magnética para avaliar a desintegração de comprimidos In: XXXI Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada, 2008, Águas de Lindoia.
8. MELO, C. S., EVANGELISTA, G.S., FONSECA, P. R., AGOSTINHO, M. R., CORÁ, L.A., MIRANDA, J. R. A. Influência da força de compressão na desin-

tegração de comprimidos avaliada por Biosusceptometria AC In: VII Workshop da Pós-graduação em Ciências Biológicas, 2008, Botucatu-SP.

9. EVANGELISTA, G.S., FONSECA, P. R., MELO, C. S., CORÁ, L A, MIRANDA, J. R. A. Magnetic tablet disintegration: comparison of biosusceptometry, water uptake and disintegration force In: III Simpósio Internacional de Pós-graduação e Pesquisa, 2008, Ribeirão Preto - SP.
10. FONSECA, P. R., MIRANDA, J. R. A. Modelagem teórico-experimental para otimização da BAC como nova metodologia para controle de qualidade na desintegração de formas farmacêuticas sólidas In: IV Simpósio do Programa de Biologia Geral e Aplicada, 2008, Botucatu - SP.
11. FONSECA, P. R., EVANGELISTA, G.S., MELO, C. S., AGOSTINHO, M. R., CORÁ, L.A., MIRANDA, J. R. A. Processamento de imagens biomagnéticas de comprimidos por Filtro de Wiener para Aplicação Farmacêutica In: XXXI Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada, 2008, Águas de Lindoia.
12. GUIMARAES, L. T. G., SCHIABEL, H., STEMBERG, D.R. M., FREITAS, L. P., FONSECA, P. R. Simulação dos Coeficientes de Absorção dos tecidos mamários através de phantom computacional In: XIII Congresso Brasileiro de Física Médica, 2008, Belo Horizonte - MG.

Apêndice B

Principais Rotinas Utilizadas

As funções e *scripts* anexados contemplam os seguintes itens:

- Formação e processamento de imagens
 - Realce
 - Restauração por filtro de Wiener paramétrico generalizado
 - Segmentação de imagens
 - Estimativas de Fluxo óptico pelo método de Horn & Schunk, implementado por Mohd Kharbat
- Filtro de sinais (*Butterworth* passa-baixa ou passa-banda).
- Análise da desintegração de comprimidos utilizando dados de *water uptake*, força de desintegração e área de imagens biomagnética
- Armazenamento de imagens, utilizando funções desenvolvidas por Murilo Stelzer para armazenamento das imagens de BAC como dados.

```

function varargout=filtro(varargin)
% toma um sinal e filtra
% sintaxes possiveis
% variavel_sinal_filtrado=filtro(variavel_sinal_original);
% filtro('sinal_original.fmt');
% filtro('diretorio','sinal_original.fmt');

switch nargin
case 0% caso não entre nenhum sinal
[filename,pathname]=uigetfile('*.dat','carrega sinal magnetico');
% carrega sinal
filho=load([pathname,filename]);
case 1
switch exist(varargin{1}) %ok<EXIST>
case 1
% atribui
filho=varargin{1};
filename='sinal.txt';
pathname=cd;
case 2
% atribui
pathname=cd;
filename=varargin{1};
% carrega sinal
filho=load([pathname,filename]);
end
case 2
% atribui
pathname=varargin{1};
filename=varargin{2};
% carrega sinal
filho=load([pathname,filename]);
end

tcorte=0; %input('entre o tempo de corte \n');

exibir=0; %input('exibir resultado? \n [0] não [1] sim');

% declara variável de saída
s=zeros(size(filho));

% encontra numero de canais
ncol=size(filho,2);
% encontra numero de pontos do sinal
n=length(filho);

faq=10;
% faq=input('qual a frequencia de aquisição (Hz) ?, \n deixe em branco p/ 10Hz \n');
if isempty(faq)
faq=10;
end

% calcula o filtro
fpb = 0.025; %input('digite a freq. de corte inferior ');
fpa = 0.15; %input('digite a freq. de corte superior ');

if isempty(fpa)
fpb = fpb/(faq/2); % calcula a frequência de corte inferior
pb=fpb;
else
fpb = fpb/(faq/2); % calcula a frequência de corte inferior
fpa = fpa/(faq/2); % calcula a frequência de corte superior
pb=[fpb fpa];
end

[B,A]=butter(2,pb);

% para cada canal
for col=1:ncol
% toma um canal
M=filho(:,col);
%M=M-mean(M);

```

```

% filtra
FF=filtfilt(B,A,M);

% armazena
s(:,col)=FF-FF(1,1);

% exibe
if exibir==1
    close all; %fecha todas as janelas
    exibe(faq,n,M,FF,tcorte,filename)
end

end

% considerações de saída
if nargin==1
    varargout{1}=s;
end

% salva arquivo

[nombre,fmt]=strtok(filename, '.');
nombre=[nombre, '_filt',fmt];

save([pathname,nombre], 's', '-ascii')
disp('arquivo salvo em')
disp(pathname)
disp('com o nome')
disp(nombre)
end

function exibe(faq,n,M,FF,tcorte,filename)
m=3;
k=300;
f=(m:k)*(faq/2)/(n/2);
t=1/faq:1/faq:n/faq;
% calcula espectro de potencia sinal entrada
Pt=abs(fft(M,n));
P=conj(Pt).*Pt/n;
% calcula espectro de potencia do sinal filtrado
FFt=abs(fft(FF,n));
FFP=conj(FFt).*FFt/n;
% "plots"
figure,
subplot(211)
plot(t-tcorte,M)
title(filename)
% title([filename,'canal',int2str(col)])
xlabel('Tempo (s)')
ylabel('Intensidade (nT)')
grid
subplot(212)
plot(t-tcorte,FF)
title(filename)
% title([filename,'canal',int2str(col)])
xlabel('Frequência (Hz)')
ylabel('Intensidade (u.a)')
grid
% pause
figure
subplot(211)
plot(f,P(m+1:k+1))
grid
subplot(212)
plot(f,FF(m+1:k+1))
grid
end

```



```

function varargout=BIGBAC(varargin);
%-----%%-----%%-----%%-----%%-----%%-----%%-----
%           :: BIG - Biomagnetic Image Generator ::
% Biomagnetism Laboratory - Dept. of Physics & Biophysics - IBB UNESP
%-----%%-----%%-----%%-----%%-----%%-----%%-----
%
% esta função gera imagens a partir de sinais biomagnéticos. sua sintaxe
% pode ser:
%
%
% imagem_interpolada=BIGBAC(entrada); gera imagens a partir da variável
% "entrada", previamente armazenada;
%
%
% CU
%
% imagem_interpolada=BIGBAC; gera imagens a partir de um sinal que será
% carregado durante a execução da rotina
%
% versão atualizada em 11-Mar-2008;
% suporte: prfonseca@ibb.unesp.br
%-----%%-----%%-----%%-----%%-----%%-----%%-----
% Carregar variáveis e parâmetros
%-----%%-----%%-----%%-----%%-----%%-----%%-----
% confere os argumentos
iptchecknargin(0,1,nargin,mfilename);
if(c(date)==0);g:return;end
% atribui os argumentos
switch nargin
case 0,
    % carrega um estudo se não houver argumento de entrada
    [filename,pathname]=uigetfile( ...
        { '*.dat','Arquivo dat (*.dat)'; ...
          '*.txt','Arquivo de Texto (*.txt)'; ...
          '*.*', 'All Files (*.*)'}, ...
        'Carregue um estudo');
    if isequal(filename,0) ; error('Suspensão pelo usuário')
    else; disp(['Arquivo selecionado:', fullfile(pathname, filename)])
    end
    [filename,format]=strtok(filename, '.');
    if (strcmp(format, '.dat') | strcmp(format, '.txt'))
        % caso o arquivo tenha formatos característicos de sinais, carrega;
        estudo=single(load(fullfile(pathname,filename,format)));
        posicao=input('qual arranjo de sensores deseja usar? \n [1] 13 [2] 7 [3]
personalizar arranjo\n');
    else
        % caso o arquivo não possua nenhum dos formatos acima, subentende-se que seja um
arquivo de imagens com cabeçalho.
        [x,y,z,t,estudo,formato]=le_img(fullfile(pathname,filename));
        sinal_inf=t[1]; sinal_sup=t[2]; num_intervz;
    end
case 1,
    estudo = varargin{1};
    diretorio=what;
    pathname=diretorio.path;
    filename=inputname(1);
end
%-----%%-----%%-----%%-----%%-----%%-----%%-----
% Características da entrada
%-----%%-----%%-----%%-----%%-----%%-----%%-----
[estudox,estudoy]=size(estudo);
% admite que se a razão entre as dimensões do argumento for duas vezes
% maior que 1 a de linhas, trata-se de um sinal;
if round(estudoy/estudox)<=2
    tipo='s';
    sinal=estudo;
else
    tipo='i';
    imagem=estudo;
end
switch tipo
case 'i' % caso de uma imagem
    mapeamento=input('imagem de mapeamento? 0-> não 1-> sim \n');
case 's' % caso de um sinal
    % verifica a frequência de amostragem

```

```

fa=input('qual a freqüência de amostragem (kHz)? \n se medida padrão, teclre enter para
10 kHz');
if isempty(fa);
    fa=10;
end
% cria vetor tempo
tempo=1/fa:1/fa:estudox/fa;
% apresenta o sinal
figure, plot(tempo,sinal), xlabel('tempo (s)'), ylabel ('intensidade'), title('sinal
da media');grid;
% coleta os intervalos para fazer imagem
intervalos=input('entre com os intervalos de imagem: [inferior,superior;
inferior,superior...]:\n');
% número de intervalos
num_interv=size(intervalos,1);
%-----%
% Produz uma matriz inicial para cada uma das imagens, coloca zeros e interpola
%-----%
dim_f=33; % dimensao final da matriz de zeros que entra na interpolação
cinx=15; % coordenada de inserção x
ciny=15; % coordenada de inserção y
primaria=zeros(11,11,1,num_interv);
matrizi=zeros(256,256,1,num_interv);
for counterl=1:num_interv;
    if tipo=='s'
        sinal_inf=intervalos(counterl,1)*fa; %ponto inferior
        sinal_sup=intervalos(counterl,2)*fa; %ponto superior
        media=mean(sinal(sinal_inf:sinal_sup,:)); %avalia a região do sinal e calcula
a média
        matriz=iluminada(media,posicao);
    elseif strcmp(tipo,'i') & mapeamento==1
        sinal_inf=input('qual o tempo inicial da imagem? \n'); %ponto inferior
        sinal_sup=input('qual o tempo final da imagem? \n'); %ponto superior
        matriz=single(input('entre com a matriz \n')); %atribui a uma distribuição de
sensores numa matriz
        intervalos(counterl,:)=sinal_inf sinal_sup];
    elseif strcmp(tipo,'i') & mapeamento==0
        sinal_inf=0;sinal_sup=0;matriz=imagem;
        intervalos(counterl,:)=sinal_inf sinal_sup];
    end
    primaria(:, :, 1, counterl)=matriz; % atribui a matriz primaria a um vetor
multidimensional
    matriz=put0(matriz,dim_f,cinx,ciny); % acrescenta zeros
    matriz=inter(matriz,8); % atribui a matriz interpolada a um vetor multidimensional
    matriz(matriz<le-7)=0; % limiar
    matrizi(:, :, 1, counterl)=matriz;%.*ufov;
end
end
matrizi=matrizi/max(matrizi(:));
[x y bla z]=size(matrizi); clear bla;
t=intervalos;
formato='float32';
dirat=cd;
% cd(pathname)
[f1 f2]=strtok(filename, ' ');
filename=[f1, strtok(f2, '_')];
resultado=salva_img(x,y,z,t,filename,matrizi,formato);
while resultado~=1
    errorDlg('Arquivo já existe. entre outro nome','Impossível salvar','modal')
    novonome=input('qual outro nome');
    [f1 f2]=strtok(novonome, ' ');
    filename=[f1, strtok(f2, '_')];
    resultado=salva_img(x,y,z,t,novonome,matrizi,formato);
end
helpdlg('Arquivo salvo com sucesso','Sucesso')
cd(dirat)
end

function matriz=iluminada(varargin)
% confere os argumentos
iptchecknargin(1,2,nargin,mfilename);
% converte a entrada para single caso ela já não esteja neste formato
if strcmp(class(varargin{1}), 'single')==0;
    canais=single(varargin{1});
else

```

```

        canais=varargin(1);
end
% identificadores de pontos para calculo de media na matriz
X=22; % podem ser calculados por média de quatro vizinhos
T=33; % podem ser calculados por média de três vizinhos
M=44; % elementos da borda, "moldura"
J=55; % valor 55 está separado os elementos nulos dentro da moldura
% gera a matriz de zeros com os sensores;
% nelas são destacados pontos de interesse para cálculo da matriz
% primária da imagem.
matriz=single([
    % c1 c2 c3 c4 c5 c6 c7 c8 c9 c10 c11
    0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 %L1
    0 0 M M M M M M M M 0 0 %L2
    0 0 M J 13 0 8 J M 0 0 %L3
    0 0 M J 0 7 0 J M 0 0 %L4
    0 0 M J 6 0 2 J M 0 0 %L5
    0 0 M 12 0 1 0 9 M 0 0 %L6
    0 0 M J 5 0 3 J M 0 0 %L7
    0 0 M J 0 4 0 J M 0 0 %L8
    0 0 M J 11 0 10 J M 0 0 %L9
    0 0 M M M M M M M 0 0 %L10
    0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 %L11
]);
% GUI na função posicao_sensor;
if nargin==1;
    disp(':: Posição 13')
    disp(' 0 13 0 8 0')
    disp(' 0 0 7 0 0')
    disp(' 0 6 0 2 0')
    disp(' 12 0 1 0 9')
    disp(' 0 5 0 3 0')
    disp(' 0 0 4 0 0')
    disp(' 0 11 0 10 0')
    disp(':: Posição 7')
    disp(' 0 0 0 0 0')
    disp(' 0 7 0 2 0')
    disp(' 0 0 0 0 0')
    disp(' 6 0 1 0 3')
    disp(' 0 0 0 0 0')
    disp(' 0 5 0 4 0')
    disp(' 0 0 0 0 0')

    qfazer=input('qual o arranjo? \n [1] posicao 13 \n [2] posicao 7 \n [3] posicao
personalizada \n');
else
    qfazer=varargin(2);
end
switch qfazer
    case 1
        posicao=[
            M M M M M M M
            M 0 13 0 8 0 M
            M 0 0 7 0 0 M
            M 0 6 0 2 0 M
            M 12 0 1 0 9 M
            M 0 5 0 3 0 M
            M 0 0 4 0 0 M
            M 0 11 0 10 0 M
            M M M M M M M
        ];
    case 2
        posicao=[
            0 0 0 0 0 0
            0 0 0 0 0 0
            0 0 7 0 2 0
            0 0 0 0 0 0
            0 6 0 1 0 3
            0 0 0 0 0 0
            0 0 5 0 4 0
            0 0 0 0 0 0
            0 0 0 0 0 0
        ];
    case 3

```

```

        posicao=input(['entre com sua matriz de posição. dimensão deve ser 9x7, como nos casos
acima \n Lembre-se de especificar elementos da moldura com o valor', int2str(M),'\n']);
        while size(posicao)~= [9 7]
            disp('sua matriz não é 7 x 5 \n')
            posicao=input(['entre com sua matriz de posição. dimensão deve ser 9x7, como nos
casos acima \n Lembre-se de especificar elementos da moldura com o valor', int2str(M),'\n']);
        end
    end
matriz(2:10,3:9)=posicao;%getappdata(0,'posicao');
clone=matriz;
clone(clone==M);
% figure(1), imagesc(matriz)
% encontra a posição dos sensores e relaciona cada um às suas coordenadas
posS=zeros(1,max(max(matriz<X)));
for cl=1:max(max(matriz<X));
    posS(cl)=find(matriz==cl);
end
% atribui os valores dos sinais;
if length(canais)==length(posS)
    matriz(posS)=canais;
elseif length(canais)<length(posS)
    % caso a entrada possua um número de pontos menor que o número de
    % sensores, atribui os pontos reais às suas coordenadas e os demais
    % pontos reservados para sensores são preenchidos com zero;
    canais=[canais,J*ones(1,(length(posS)-length(canais)))]';
    matriz(posS)=canais;
elseif length(canais)>length(posS)
    % caso a entrada possua um número de pontos maior que o número de
    % sensores, atribui os primeiros N pontos de canais aos sensores e
    % descarta os demais. Isso pode ocorrer quando a medida tem além dos
    % sensores BAC registros elétricos, por exemplo.
    canais=canais(1:length(posS));
    matriz(posS)=canais;
end
% figure(2), imagesc(matriz)
teste=zeros(size(matriz));
teste(matriz<X&matriz~=0)=1;
testel=conv2(teste,[0 1 0; 1 0 1; 0 1 0],'same');
% ma=zeros(size(matriz));
% ma(posS)=1:cl;
% figure(3), imagesc(ma),title('posicao sensores');
clear ma cl
matriz(testel==4)=X;
matriz(testel==3)=T;
% figure(4), imagesc(matriz)

% calcula os valores dos pontos inicialmente indicados;
matriz=media(matriz,posS,M,J,qfazer);

% -----
% sub-funções
% -----
function matriz=media(matriz,posS,M,J,qfazer)
% toma a posição dos sensores e pontos de cálculo e retorna a
% matriz calculando média da melhor maneira possível
sm=size(matriz);
posM=find(matriz==X);
posN=find(matriz==T);
if nargin<5
    % verifica o número de argumentos na entrada
    error('é necessário chamar todos os argumentos');
else
    posM=find(matriz==M);
    posJ=find(matriz==J);
    matriz(posM)=0;
    matriz(posJ)=0;
    if qfazer==2; % caso a entrada seja sensores com arranjo padrão 7
        figure, imagesc(matriz)
    end
end

% modo em testes
% mask7lin=[0 0 0;1 0 1;0 0 0];
% m7bw=im2bw(abs(matriz),1e-7);
% mpos7lin=conv2(single(m7bw),mask7lin,'same');

```

```

[m7x m7y]=find(mpos7lin==2);
for m7i=1:length(m7x)
    matriz(m7x(m7i),m7y(m7i))=mean((matriz(m7x(m7i),m7y(m7i)-1)
matriz(m7x(m7i),m7y(m7i)+1)));
end
mask7col=[0 1 0;0 0 0;0 1 0];
m7bw=im2bw(abs(matriz),1e-7)
mpos7col=conv2(single(m7bw),mask7col,'same');
[m7x m7y]=find(mpos7col==2);
for m7i=1:length(m7x)
    matriz(m7x(m7i),m7y(m7i))=mean((matriz(m7x(m7i)-1,m7y(m7i))
matriz(m7x(m7i)+1,m7y(m7i))));
end
end
% modo tradicional
b=matriz;
% disposicao dos sensores
%0 0 0 0 0 0 0
%0 0 0 0 0 0 0
%0 0 7 0 2 0 0
%0 0 0 0 0 0 0
%0 6 0 1 0 3 0
%0 0 0 0 0 0 0
%0 0 5 0 4 0 0
%0 0 0 0 0 0 0
%0 0 0 0 0 0 0
%linha 4
b(4,6)=(b(4,5)+b(4,7))/2;
%linha 6
b(6,5)=(b(6,4)+b(6,6))/2;
b(6,7)=(b(6,8)+b(6,6))/2;
%linha 8
b(8,6)=(b(8,5)+b(8,7))/2;
figure, imagesc(matriz)
%linhas 5 e 7
for n=[5 7]
    for nncol=5:7
        b(n,nncol)=(b(n+1,nncol)+b(n-1,nncol))/2;
    end
end
matriz=b;
figure, imagesc(matriz)
end
% continua o processo
for ncoord=[3 4];
    coord=eval(['posm',int2str(ncoord)]);
    for i=1:length(coord);
        pts=[coord(i)-sm(1),coord(i)-1,coord(i)+1,coord(i)+sm(1)];
        find(matriz(pts)>0 | matriz(pts)==J);
        pts=pts(find(matriz(pts)>0 & matriz(pts)==J & matriz(pts)==M));
        matriz(coord(i))=mean(matriz(pts));
    end
end
% tenta encontrar os valores de J e M usando média ponderada pela
% distância aritmetica de quatro valores de um quadrado. se correrem
% dois valores zero no mesmo quadrado, pula para o proximo quadro.
niter=15;%Número de iterações
ci=0;
figure(5),
while ci<niter
    ci=ci+1;
    mbw=im2bw(abs(matriz),1e-7); % binariza
    dbw=bwdist(-mbw); % calcula a transformada de distância
    for i=1:(sm(1)-1);
        for j=1:(sm(2)-1);
            % coordenadas do quadrado
            cquadx=[i i+1 i+1 i];
            cquady=[j j j+1 j+1];
            % verifica se há três elementos no quadrado para que possa ser
            % realizado o calculo
            for q=1:length(cquadx)
                quad(q)=matriz(cquadx(q),cquady(q));
                dist3(q)=dbw(cquadx(q),cquady(q));
            end

```

```

quad0=sum(quad==0);
dist0=sum(dist3~=0);
if quad0==3 & dist0==3
    disp(['i=',int2str(i),'j=',int2str(j)])
    zquad=quad;
    zquad=find(zquad==0);
    quad=quad((quad~=0)==1);
    zdist3=dist3((dist3~=0)==1);
    if size(zdist3)==size(quad)
        % calcula a ponderação 1/r^3
        dist3=1./zdist3.^3;
        % faz a média dos valores ponderada pela
        % distância
        conta=sum(quad.*dist3)/3;
        matrix(cquadx(zquad),cqady(zquad))=conta;
        mbw=in2bw(abs(matrix));
        dbw=bwdist(-mbw);
        cquadx=[cquadx,i];
        cqady=[cqady,j];
        imagesc(matrix); title(int2str(ci));hold on;
plot(cqady,cquadx,'--c','LineWidth',2);hold off;
axis square;drawnow;pause
    end
end
end
end
end
matrix(posM)=M;
% ação para M e J
% primeiro procura pixels "extremos", sensores de borda para atribuir
% valor com metade da intensidade do sensor.
medir=zeros(size(matrix));
medir(matrix==M)=1;
mask1=[0 0 0; 1 1 1; 0 0 0];
mask2=[0 1 0; 0 1 0; 0 1 0];
mm1=conv2(medir,mask1,'same');
mm2=conv2(medir,mask2,'same');
[cy cy]=find(mm1==3); % resolvendo linhas
for i=1:length(cy)
    matrix(cy(i),cy(i))=mean([matrix(cy(i)-1,cy(i)) matrix(cy(i)+1,cy(i))]);
end
[cy cy]=find(mm2==3); % resolvendo colunas
for i=1:length(cy)
    matrix(cy(i),cy(i))=mean([matrix(cy(i),cy(i)-1) matrix(cy(i),cy(i)+1)]);
end
% resolvendo cantos
medir=zeros(size(matrix));
medir(matrix==M)=1;
mask3=[0 1 0; 2 8 3;0 4 0];
mm3=conv2(medir,mask3,'same');
c8=find(mm3==8);
c1=find(mm3==1);
c2=find(mm3==2);
c3=find(mm3==3);
c4=find(mm3==4);
for i=1:length(c1)
    matrix(c8(i))=mean([matrix(c1(i)) matrix(c2(i)) matrix(c3(i)) matrix(c4(i))]);
end
figure(5),imagesc(matrix)
end
end
end
function inter=inter(varargin);
% toma uma matriz e o método de interpolação e interpola a imagem
% inter=(matriz, n° método);

% confere os argumentos
iptchecknargin(1,2,nargin,mfilename);
S=strvcat({'[1]','nearest','[2]','linear','[3]','cubic','[4]','spline'});
if nargin==1
    %-----%
    % Parametros de interpolação
    %-----%

```

```

disp([S(1,:),S(2,:)]); disp([S(3,:),S(4,:)]); disp([S(5,:),S(6,:)]);
disp([S(7,:),S(8,:)]); disp('')
tipo_interp=2*input('qual o tipo de interpolação (número)? [1° 2° 3°] \n');
else
    tipo_interp=varargin{2};
end
if numel(tipo_interp)==1
    nn=1;
    tipo_interp=tipo_interp.*ones(1,3);
else
    nn=0;
end
num_arranhos=size(tipo_interp,1);
for arranjo=1:num_arranhos
    % cria um vetor nome com os metodos de interpolação utilizados
    vet_nome=strvcat(S(tipo_interp(arranjo,1),:),S(tipo_interp(arranjo,2),:),S(tipo_interp(arranjo,3),:)));
    disp(['sua escolha para o ',int2str(arranjo),'° arranjo foi'])
    disp(vet_nome)
    % executa cada uma das interpolações
    inter=interp2(interp2(interp2(varargin{1},S(tipo_interp(arranjo,1),:)),S(tipo_interp(arranjo,2),:)),S(tipo_interp(arranjo,3),:)));
    if size(inter)==[257 257]
        inter=inter(2:257,2:257);
    else
        inter=imresize(inter,[256 256]);
    end
end
end

function z=put0(varargin)
% coloca uma matriz menor em uma outra de dimensão maior completa de zeros
% nas coordenadas x e y especificadas

% z=put0(matriz,dimensão saída,coordenada x,coordenada y);

% confere os argumentos
iptchecknargin(1,4,nargin,mfilename);
if nargin==1
    tam_zer=input('qual a dimensão da matriz (quadrada) de saída? \n');
    in=input('quais as coordenadas x e y para o canto superior esquerdo da matriz? [x,y] \n');
    ini=in(1); inj=in(2);
else
    tam_zer=varargin{2};
    ini=varargin{3};
    inj=varargin{4};
end
b=varargin{1};
[dix diy]=size(b);
% insere na matriz de zeros se for menor que tam_zer
if [dix diy]<[tam_zer tam_zer]
    if (tam_zer<(ini+dix)|(tam_zer<(inj+diy))
        error('Coordenadas fornecidas excedem a dimensão da matriz de zeros')
    else
        z=ones(tam_zer);
        z(ini+(0:dix-1),inj+(0:diy-1))=b;
    end
elseif [dix diy]==[tam_zer tam_zer]
    z=b;
else
    z=[];
    fprintf('cuidado, imagem maior que %d',tam_zer);
end
end
end

```

```

function fs=bionagwiener(varargin)
% -----
% implementa o filtro de Wiener paramétrico generalizado descrito por Moreira
% et al 2000.
% sintaxes possíveis
% fs=bionagwiener(g,h,alpha,beta,gamma)
% fs=bionagwiener(g,h,alpha,beta,gamma,exibe)
% g: imagem degradada
% h: psf
% alpha, beta, gamma: parâmetros do filtro
% fe: imagem restaurada
% exhibe: [0] não exhibe [1] exhibe resposta na frequência do filtro
% -----

switch nargin
    case 5
        g=varargin{1};
        h=varargin{2};
        alpha=varargin{3};
        beta=varargin{4};
        gamma=varargin{5};
    case 6
        g=varargin{1};
        h=varargin{2};
        alpha=varargin{3};
        beta=varargin{4};
        gamma=varargin{5};
        exhibe=varargin{6};
end
% trata psf
PSF=fft(h);
PSF=PSF/max(PSF(:));
h=ifft(PSF);
% cria mask gaussiana mesma dimensão que g
hgauss=fspecial('gaussian',10,0.001);
% filtro gaussiano
g_dn=imfilter(g,hgauss);
% estima ruído
ruído=g-g_dn;
% converte psf para OTF
H=psf2otf(h,size(g));
% parte inversa do Wiener
mask1=(abs(H)<=gamma);
mask2=(abs(H)>gamma);
HinV=mask2./(H.*mask2+mask1)+abs(H).*(mask1./(H.*gamma.*mask1+mask2));
% parte redutora de ruído do Wiener
Sn=abs(fft(ruído));
Si=abs(fft(g));
Red=1./(1+alpha.*(Sn./Si).*HinV.*HinV);% acrescentei *1 HinV
Red=Red.^beta;
% Wiener
W=Red.*HinV;
% aplica Wiener
Fs=W.*fft(g);%/numel(g); % arrumei numel
% retorna ao espaço real
fs=abs(ifft(Fs));

if (nargin==6) && (exibe==1)
%     figure, freqz2(H);title('otf');
%     figure,freqz2(Red);title('Red')
%     figure,freqz2(HinV);title('HinV')
%     figure,freqz2(W);title('W')
end
end

```



```

% Script para carregar frames de video e aplicar fluxo óptico. Um
% procedimento análogo foi adotado para as imagens de BAC.

raiz=[cd,'\'];

% pega imagens reais
files=dir([raiz,'*.jpg']);

% define ROI
x1=297;
y1=242;
x2=x1+66;
y2=y1+123;

% para todas as imagens
for i=2:length(files)
    %
    im=rgb2gray(imread([raiz,files(i).name]));
    im=im2double(imread([raiz,files(i).name]));
    im=im(y1:y2,x1:x2,:);
    im=rgb2gray(im);
    im=imcomplement(im);
    im=im-min(im(:));
    im=im/max(im(:));
    im=imadjust(im,[0.40 1],[0 1],0.6)/%0.00802);
    mat(:,:,1,i-1)=im;
end

mat1=imresize(mat,[256 256]);
mat1=mat1./max(mat1(:));
mat=im2bw(mat1,0.55);
mat=im2double(mat);

b=linspace(0,1,10);
for i=1:(size(mat,4)-1)
    im1=mat(:,:,1,i);
    im2=mat(:,:,1,i+1);
    figure
    subplot(2,3,[1 2 4 5]);
    [u, v] = HS(im1, im2);

    hold on
    colormap(copper)
    Q(1:256,1:256)=mat(:,:,1,i+1);
    P(1:256,1:256)=mat(:,:,1,i);
    contour(P,b,'g')
    contour(Q,b,'r')

    subplot(2,3,3);
    U(i)=sum(sum(u));
    V(i)=sum(sum(-v));
    compass(U(i),V(i));
% opção para salvar as figuras automaticamente
% nomesalvar=['video',num2str(i),'.fig'];
% hgsave(gcf,nomesalvar,'-v6'); close
end
    figure
    hold on
    quiver(0,0,U(1),V(1),1)
    quiver(U(1),V(1),U(2),V(2),1)
    for h=3:(i-1)
        X(h)=0;
        Y(h)=0;
        for hxy=1:(h-1);
            X(h)=X(h)+U(h-hxy);
            Y(h)=Y(h)+V(h-hxy);
        end
        quiver(X(h),Y(h),U(h),V(h),1)
    end
    quiver(0,0,sum(U),sum(V),1,'linewidth',3)
    hold off

```

Contents

- [Default parameters](#)
- [Convert images to grayscale](#)
- [Plotting](#)

```
function [u, v] = HS(im1, im2, alpha, ite, uInitial, vInitial, displayFlow, displayImg)
% Horn-Schunck optical flow method
% Horn, B.K.P., and Schunck, B.G., Determining Optical Flow, AI(17), No.
% 1-3, August 1981, pp. 185-203 http://dspace.mit.edu/handle/1721.1/6337
%
% Usage:
% [u, v] = HS(im1, im2, alpha, ite, uInitial, vInitial, displayFlow)
% For an example, run this file from the menu Debug->Run or press (F5)
%
% -im1,im2 : two subsequent frames or images.
% -alpha : a parameter that reflects the influence of the smoothness term.
% -ite : number of iterations.
% -uInitial, vInitial : initial values for the flow. If available, the
% flow would converge faster and hence would need less iterations ; default is zero.
% -displayFlow : 1 for display, 0 for no display ; default is 1.
% -displayImg : specify the image on which the flow would appear ( use an
% empty matrix "[]" for no image. )
%
% Author: Mohd Kharbat at Cranfield Defence and Security
% mkharbat(at)ieee(dot)org , http://mohd.kharbat.com
% Published under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial-Share Alike
% 3.0 Unported Licence http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/
%
% October 2008
% Rev: Jan 2009
```

Default parameters

```
if nargin<1 || nargin<2
    im1=imread('yos9.tif');
    im2=imread('yos10.tif');
end
if nargin<3
    alpha=1;
end
if nargin<4
    ite=100;
end
if nargin<5 || nargin<6
    uInitial = zeros(size(im1(:,:,1)));
    vInitial = zeros(size(im2(:,:,1)));
elseif size(uInitial,1)==0 || size(vInitial,1)==0
    uInitial = zeros(size(im1(:,:,1)));
    vInitial = zeros(size(im2(:,:,1)));
end
if nargin<7
    displayFlow=1;
end
if nargin<8
    displayImg=im1;
end
```

Convert images to grayscale

```
if size(size(im1),2)==3
    im1=rgb2gray(im1);
end
if size(size(im2),2)==3
    im2=rgb2gray(im2);
end
im1=double(im1);
im2=double(im2);

im1=smoothImg(im1,1);
im2=smoothImg(im2,1);
```

```

tic;
% Set initial value for the flow vectors
u = uInitial;
v = vInitial;

% Estimate spatiotemporal derivatives
[fx, fy, ft] = computeDerivatives(im1, im2);

% Averaging kernel
kernel_1=[1/12 1/6 1/12;1/6 0 1/6;1/12 1/6 1/12];

% Iterations
for i=1:ite
    % Compute local averages of the flow vectors
    uAvg=conv2(u,kernel_1,'same');
    vAvg=conv2(v,kernel_1,'same');
    % Compute flow vectors constrained by its local average and the optical flow constraints
    u= uAvg - ( fx .* ( ( fx .* uAvg ) + ( fy .* vAvg ) + ft ) ) ./ ( alpha^2 + fx.^2 +
fy.^2);
    v= vAvg - ( fy .* ( ( fx .* uAvg ) + ( fy .* vAvg ) + ft ) ) ./ ( alpha^2 + fx.^2 +
fy.^2);
end

u(isnan(u))=0;
v(isnan(v))=0;
Plotting
if displayFlow==1
    plotFlow(u, v, displayImg, 5, 5);
end

```

Published with MATLAB® 7.5

```

function [fx, fy, ft] = computeDerivatives(im1, im2)

if size(im2,1)==0
    im2=zeros(size(im1));
end

% Horn-Schunck original method
fx = conv2(im1,0.25* [-1 1; -1 1],'same') + conv2(im2, 0.25*[-1 1; -1 1],'same');
fy = conv2(im1, 0.25*[-1 -1; 1 1], 'same') + conv2(im2, 0.25*[-1 -1; 1 1], 'same');
ft = conv2(im1, 0.25*ones(2),'same') + conv2(im2, -0.25*ones(2),'same');

% derivatives as in Barron
% fx= conv2(im1,(1/12)*[-1 8 0 -8 1],'same');
% fy= conv2(im1,(1/12)*[-1 8 0 -8 1],'same');
% ft = conv2(im1, 0.25*ones(2),'same') + conv2(im2, -0.25*ones(2),'same');
% fx=-fx;fy=-fy;

% An alternative way to compute the spatiotemporal derivatives is to use simple finite
difference masks.
% fx = conv2(im1,[1 -1]);
% fy = conv2(im1,[1; -1]);
% ft= im2-im1;

```

Published with MATLAB® 7.5

```

function smoothedImg=smoothImg(img,segma)
% Convolve an image with a Gaussian kernel.

% The degree of smoothing is determined by the Gaussian's standard
% deviation 'segma'. The Gaussian outputs a 'weighted average' of each
% pixel's neighborhood, with the average weighted more towards the value of
% the central pixels. The larger the standard deviation, the less weight
% towards the central pixels and more weight towards the pixels away, hence
% heavier blurring effect and less details in the output image.
%
% Author: Mohd Kharbat at Cranfield Defence and Security
% mkharbat(at)ieee(dot)org , http://mohd.kharbat.com
% Published under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial-Share Alike
% 3.0 Unported Licence http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/
%
% October 2008

if nargin<2
    segma=1;
end

G=gaussFilter(segma);
smoothedImg=conv2(img,G,'same');
smoothedImg=conv2(smoothedImg,G,'same');

```

Published with MATLAB® 7.5

```

function plotFlow(u, v, imgOriginal, rSize, scale)
% Creates a quiver plot that displays the optical flow vectors on the
% original first frame (if provided). See the MATLAB Function Reference for
% "quiver" for more info.
%
% Usage:
% plotFlow(u, v, imgOriginal, rSize, scale)
%
% u and v are the horizontal and vertical optical flow vectors,
% respectively. imgOriginal, if supplied, is the first frame on which the
% flow vectors would be plotted. use an empty matrix '[]' for no image.
% rSize is the size of the region in which one vector is visible. scale
% over-rides the auto scaling.
%
% Author: Mohd Kharbat at Cranfield Defence and Security
% mkharbat(at)ieee(dot)org , http://mohd.kharbat.com
% Published under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial-Share Alike
% 3.0 Unported Licence http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/
%
% October 2008
% Rev: Jan 2009

figure();
subplot(2,3,[1 2 4 5]);
if nargin>2
    if sum(sum(imgOriginal))~=0
        imshow(imgOriginal,[0 255]);
        hold on;
    end
end
if nargin<4
    rSize=5;
end
if nargin<5
    scale=3;
end

% Enhance the quiver plot visually by showing one vector per region
for i=1:size(u,1)
    for j=1:size(u,2)
        if floor(i/rSize)~=i/rSize || floor(j/rSize)~=j/rSize
            u(i,j)=0;
            v(i,j)=0;
        end
    end
end
quiver(u, v, scale, 'color', 'b', 'linewidth', 2);
set(gca,'YDir','reverse');

```

Published with MATLAB® 7.5

```

function G=gaussFilter(segma,kSize)
% Creates a 1-D Gaussian kernel of a standard deviation 'segma' and a size
% of 'kSize'.
%
% In theory, the Gaussian distribution is non-zero everywhere. In practice,
% it's effectively zero at places further away from about three standard
% deviations. Hence the reason why the kernel is suggested to be truncated
% at that point.
%
% The 2D Gaussian filter is a complete circular symmetric operator. It can be
% seperated into x and y components. The 2D convolution can be performed by
% first convolving with 1D Gaussian in the x direction and the same in the
% y direction.
%
% Author: Mohd Kharbat at Cranfield Defence and Security
% mkharbat(at)ieee(dot)org , http://mohd.kharbat.com
% Published under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial-Share Alike
% 3.0 Unported Licence http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/
%
% October 2008

if nargin<1
    segma=1;
end
if nargin<2
    kSize=2*(segma*3);
end

x=(kSize/2):(1+1/kSize):(kSize/2);
G=(1/(sqrt(2*pi)*segma)) * exp (-(x.^2)/(2*segma^2));

```

Published with MATLAB® 7.5

```

function manipula(varargin)
% toma medidas de água e força e manipula para poder processar no futuro
% manipula(diretorio_com_dados)

% caso não seja fornecido nenhum diretório
if nargin==0
    caminho=uigetdir(cd,'Selecione diretório com prensagens');
end

% "arruma"
caminho=[caminho,'\'];
% busca prensagens
folders=dir([caminho,'*\n*']);
% define modalidades
modalidades(1).name='Força\';
modalidades(2).name='MU\';
% para todas as prensagens
for c1=1:length(folders)
    % para as 2 modalidades
    for c2=1:length(modalidades)
        % busca arquivos
        caminhoarq=[caminho,folders(c1).name,'\ ',modalidades(c2).name];
        files=dir([caminhoarq,'*.txt']);
        % para todos arquivos
        for c3=1:length(files)
            [arg1,arg2]=strtok(files(c3).name,'_');
            % seleciona somente dados não-manipulados
            if isempty(arg2)
                % nome do arquivo + caminho completo
                fullarquivo=fullfile(caminhoarq,arg1);
                % exibe
                disp('Manipulando arquivo:')
                disp(['    ',fullarquivo])
                % abre e lê arquivo
                fid=fopen(fullarquivo,'r');
                str = fread(fid, '*char');
                % remove marcacoes no arquivo
                str1 = strrep(str, '+ ', '');
                str1 = strrep(str1, '+ ', '');
                repl = strrep(str, '+ ', '');
                repl = strrep(repl, 'L ', '');
                repl = strrep(repl, 'g', '');
                repl = strrep(repl, ' ', '');
                repl = strrep(repl, 'L ', '');
                repl = strrep(repl, 'Force, Ch A, Run #1', '');
                str1 = strrep(repl, 'Time ( s ) Force ( N )', '');
                str1 = strrep(str1, ' ', '');
                % fecha arquivo
                fclose(fid);
                % cria nome para novo arquivo
                [a1,a2]=strtok(fullarquivo,'.');
                fullarquivo_manip=[a1,'_p',a2];
                % abre novo arquivo
                fid=fopen(fullarquivo_manip,'w+');
                % grava dados
                fwrite(fid, str1);
                % fecha arquivo
                fclose(fid);
                % exibe
                disp('    salvo em:')
                disp(['    ',fullarquivo_manip])
                % [isempty(arg2)==0&&(strcmp(arg2,'_p.txt'))] para
                % selecionar dados já manipulados
            end
        end
    end
end
end
end

```



```

fullarquivo=fullfile(caminhoarq,todosdir(c3).name);
disp(fullarquivo)           %exibe
a=load(fullarquivo);       % carrega
amax=find(a==max(a(:)));
amax=amax(length(amax));
aq=a(amax:length(a));
sq=aq*-1;
aq=aq-aq(1);
ap=zeros(length(amax:length(a))+28,1);%28 pontos aprox 9.5s
ap(29:length(ap))=aq;

figure(500),               % exibe
title{arg2}
subplot(211);plot(1/3:1/3:length(a)/3,a) % dado original
subplot(212);plot(1/3:1/3:length(ap)/3,ap) % dado cortado
drawnow

end

%
case 3 % caso BAC
[arg1,arg2]=strtok(todosdir(c3).name, '_filt');
if (isempty(arg2)==0)&&(strcmp(arg2(1:5),'_filt')==1)
% nome do arquivo + caminho completo
fullarquivo=fullfile(caminhoarq,todosdir(c3).name);
disp(fullarquivo)           % exibe
a=load(fullarquivo);       % carrega
maxs=max(a(:));           % calcula ponto de maximo
[x,y]=find(a==maxs);      %ok<NASCU> % encontra ponto de maximo
ap=a((x-96):length(a),:); %ok<NASCU> % BLABLABLA
end
otherwise % erro
error('Modalidade desconhecida');
end
if exist('fullarquivo','var')
% verifica se o sinal de saida está bom
bom=input('sinal bom? \n [1] sim [0] não');
if isempty(bom)||bom==1
[arg1,arg2]=strtok(fullarquivo, '.');
ap=single(ap);
save([arg1,'c',arg2], 'ap', '-ascii');
else
fprintf(fid, '%s \n',fullarquivo)
disp('sinal não foi salvo')
end
clear fullarquivo bom
end
end
end
% fecha arquivo
fclose(fid);
end

```

```

function biife()
% (B)usca
% (I)nterpola
% (I)ntput
% (F)ita
% (E)xporta

% limpa appdata
limpaappdata
% fecha todas figuras
close all
% limpa tela Matlab
clc
% chama credito
credito
% chama primeira tela
primeiratela
----- Medidas Seleccionadas -----
function seleccionadas(varargin)
[filename, pathname, filterindex] = uigetfile( ...
['*.txt' , 'Arquivo TXT cortado (*.txt)'; ...
 '*.dat', 'Arquivo DAT cortado (*.dat)'; ...
 '*.*', 'Todos arquivos (*.*)']; ...
'Selecionar medida cortada', ...
'MultiSelect', 'on',[cd,'\APENAS MEDIDAS CORTADAS']);
if isequal(filterindex,0)
% caso usuario cancele
erro('cancel')
primeiratela
else
if isequal(length(filename),1)
% caso selecionado apenas um arquivo, informa nome
warndlg(['Arquivo selecionado:',10,...
fullfile(pathname, filename)], 'Seleção')
and
% fecha primeira tela
sair
% verifica se o arquivo de entrada é planilha do Excel
pusabac=0;
if iscell(filename)
for contador=1:length(filename)
[pathstr, name, ext, versn] = fileparts(filename(contador)); %#ok<NASGU>
if strcmp(ext, '.xls')==0
% não pergunta se quer usar BAC
pusabac=1;
end
end
else
[pathstr, name, ext, versn] = fileparts(filename); %#ok<NASGU>
if strcmp(ext, '.xls')==0
% não pergunta se quer usar BAC
pusabac=1;
end
end
if pusabac==1
% verifica se deseja utilizar tempos de medidas da BAC
usabac=questdlg('Deseja utilizar tempos de medidas de BAC? ',...
'Utilizar BAC', 'Sim', 'Não', 'Sim');
else
usabac='Não';
end
if strcmp(usabac, 'Sim')
% seleciona arquivo
[filebac, pathbac]=uigetfile({'*.xls' , 'Planilha do Excel (*.xls)'}, ...
'Selecionar planilha', cd);

if isequal(filebac,0)
% caso usuario cancele
erro('cancel')
primeiratela
else

```



```

        % informa arquivo selecionado
        warndlg(['Arquivo selecionado:',10,...
            fullfile(pathbac, filebac)], 'Seleção')
        % chama funcao para analise com BAC
        analise(pathname, filename, pathbac, filebac)
    end
else
    % chama funcao para analise sem BAC
    analise(pathname, filename)
end
end
end
end
end

```

----- Prensagem -----

```

function prensagem(varargin)
% seleciona diretorio
pathname=uigetdir(cd, 'Selecionar diretório');
if isequal(pathname, 0)
    % caso usuario cancele
    erro('cancel')
    primeiratela
else
    % cofirma pasta para Força
    pathnameforca=[pathname, '\Força'];
    certo=questdlg(['Confirma dados de FORÇA na pasta:',10,...
        pathnameforca, '?'], 'Confirmando posição dos dados',...
        'Sim', 'Não', 'Sim');
    while strcmp(certo, 'Sim')==1
        pathnameforca=uigetdir(cd, 'Selecione diretório para força');
        certo=questdlg(['Confirma dados de FORÇA na pasta:',10,...
            pathnameforca, '?'], 'Confirmando posição dos dados',...
            'Sim', 'Não', 'Sim');
    end
    % cofirma pasta para MU
    pathnamewu=[pathname, '\MU'];
    certo=questdlg(['Confirma dados de MU na pasta:',10,...
        pathnamewu, '?'], 'Confirmando posição dos dados',...
        'Sim', 'Não', 'Sim');
    while strcmp(certo, 'Sim')==1
        pathnamewu=uigetdir(cd, 'Selecione diretório para força');
        certo=questdlg(['Confirma dados de MU na pasta:',10,...
            pathnamewu, '?'], 'Confirmando posição dos dados',...
            'Sim', 'Não', 'Sim');
    end
    % seleciona arquivo BAC
    [filebac, pathbac]=uigetfile({'*.xls' , 'Planilha do Excel (*.xls)'},...
        'Selecionar planilha', cd);
    if isequal(filebac, 0)
        % caso usuario cancele
        erro('cancel')
        primeiratela
    else
        % verifica se o arquivo existe
        if exist([pathbac, filebac]) %ok<EXIST>
            % informa arquivo selecionado
            warndlg(['Arquivo selecionado:',10,...
                fullfile(pathbac, filebac)], 'Seleção')
            % chama funcao para analise com BAC
            analise(pathnameforca, pathnamewu, fullfile(pathbac, filebac))
        else
            % erro
            erro('inexist')
            % chama primeira tela
            primeiratela
        end
    end
end
end
end
end
end

```

----- Analise -----

```

function analise(varargin)
% duas sintaxes possiveis:
%
% analise(pathname,filename)
% --> permite carregar uma ou mais medidas quaisquer
%
% analise(pathname,filename,pathbac,filebac)
% --> permite carregar uma ou mais medidas e comparar com medidas
% de BAC

% considera o numero de parametros de entrada
entrada=varargin(2);

switch nargin
case 0:1
% mensagem de erro
erro('param')
case 2
% caso sejam fornecidos dois ou mais arquivos
if iscell(entrada)
% atribui variaveis de entrada
pathname=char(varargin{1});
filename=varargin(2);

% avalia todas medidas
for countmed=1:length(filename)
% recebe nome do arquivo
nome=filename(countmed);

% verifica se não foram fornecidas planilhas BAC
% junto dos arquivos.
[pathstr, name, ext, versn] = fileparts(nome); %#ok<NASGU>
if strcmp(ext, '.xls') % cancela se verdadeiro
% erro
erro('BACmulti')
% chama primeira tela
primeiratela
else % procede com processamento
% carrega
arq=load([pathname,nome]);
% exibe nome da medida
disp(nome)
% cria vetor de tempo zerado para este arquivo
[taq,fa]=geratempo(arq, nome);
% cria vetor de tempo com 30 pontos
tempo=linspace(min(taq{:}),max(taq{:}),30);
% prepara arquivo para fit
[sinal,tmax,vmax]=prepara(arq,taq,fa,tempo); %#ok<NASGU>
% faz fit
[Fit,R]=fazfit(sinal,tempo);
% calcula input
[dl,163,t163]=input(Fit,tempo,'normal'); %#ok<NASGU>
% exibe
plota_fit(sinal,tempo,Fit,R,nome)
% ARMAZENAMENTO
salva(nome,sinal,tempo,Fit,R,dl,163,tmax,vmax,t163)
end
end
else % caso seja fornecido apenas um arquivo
nome=varargin(2);
pathname=char(varargin{1});

% verifica se é arquivo BAC ou não
[pathstr, name, ext, versn] = fileparts(nome); %#ok<NASGU>
if strcmp(ext, '.xls') % caso BAC
pathbac=varargin(1);
filebac=varargin(2);
% verifica se o arquivo existe e procede com o
% processamento.
if exist([pathbac,filebac]) %#ok<EXIST>
% carrega
[data,hdr]=xlsread([pathbac,filebac]);
tempo=data(:,1);% primeira coluna --> tempo
% tempo=tempo-tempo(1); % zera tempo
% --> não estou zerando tempo

```

```

% descarta tempo do dado original e do cabeçalho
data=data(:,2:size(data,2));
hdr=hdr(:,2:length(hdr));
tempo=linspace(tempo(1),tempo(length(tempo)),30);
% avalia cada uma das medidas
for countmed=1:size(data,2)
    % recebe nome
    nome=hdr(countmed);
    % carrega
    arq=data(:,countmed);
    % exibe nome da medida
    disp(nome)
    % prepara arquivo para fit
    [sinal,tmax,vmax]=prepara(arq,tempo,1,tempo); %#ok<NASGU>
    % faz fit
    [Fit,R]=fazfit(sinal,tempo);
    % calcula input
    [dl,i63,t163]=input(Fit,tempo,'normal'); %#ok<NASGU>
    % exibe
    plota_fit(sinal,tempo,Fit,R,nome)
    % ARMAZENAMENTO
    salva(nome,sinal,tempo,Fit,R,dl,i63,tmax,vmax,t163)
end
else
    % erro
    erro('inexist')
    % chama primeira tela
    primeiratela
end
else % caso outra medida
    % carrega
    arq=load([pathname,nome]);
    % exibe nome da medida
    disp(nome)
    % cria vetor de tempo zerado para este arquivo
    [tarq,fa]=geratempo(arq,nome);
    % cria vetor de tempo com 30 pontos
    tempo=linspace(min(tarq(:)),max(tarq(:)),30);
    % prepara arquivo para fit
    [sinal,tmax,vmax]=prepara(arq,tarq,fa,tempo);
    % faz fit
    [Fit,R]=fazfit(sinal,tempo);
    % calcula input
    i63=input(Fit,tempo,'simples');
    % exibe
    plota_fit(sinal,tempo,Fit,R,nome)
    % informa valor de máximo
    helpdlg(['Máximo de ',num2str(vmax),10,...
            'em ',num2str(tmax),'s'],'Valor máximo');
    % informa valor de input
    helpdlg(['Input de ',num2str(i63),10,...
            'em ',num2str(Fit.t63),'s'],'Valor input');
    % NÃO PERMITE ARMAZENAMENTO
    warndlg('Atenção: estes resultados não foram salvos.',...
            'Atenção','modal')
end
end
clear entrada
case 4 % analisar outras medidas usando tempo da BAC
% recebe variáveis
pathname= varargin{1};
filename= varargin{2};
pathbac= varargin{3};
filebac= varargin{4};

% carrega tempo BAC
[data,hdr]=xlsread([pathbac,filebac]); %#ok<NASGU>
tempo=data(1,1);% primeira coluna --> tempo
% tempo=tempo-tempo{1}; % zera tempo
% --> não estou zerando tempo
clear data hdr % limpa data e cabeçalho
% cria vetor de tempo com 30 pontos da BAC
tempo=linspace(tempo(1),tempo(length(tempo)),30);
for countmed=1:length(filename)
    nome=filename(countmed);

```

```

        % carrega
        arq=load([pathname,nome]);
        % exibe nome da medida
        disp(nome)
        % cria vetor de tempo zerado para este arquivo
        [tarq,fa]=geratempo(arq, nome);
        % prepara arquivo para fit
        [sinal,tmax,vmax]=prepara(arq,tarq,fa,tempoi); %#ok<NASGU>
        % faz fit
        [Fit,R]=fazfit(sinal,tempoi);
        % calcula input
        [d1,i63,ti63]=input(Fit,tempoi,'normal'); %#ok<NASGU>
        % exibe
        plota_fit(sinal,tempoi,Fit,R,nome)
        % ARMAZENAMENTO
        salva(nome,sinal,tempoi,Fit,R,d1,i63,tmax,vmax,ti63)
    end

case 3 % analisar prensagem
% recebe
pathbac=        varargin(3);

% Processa BAC -----
% carrega
[data,hdr]=xlread(pathbac);
tempo=data(:,1);% primeira coluna --> tempo
% tempo=tempo-tempo(1); % zera tempo
% --> não estou zerando tempo
% descarta tempo do dado original e do cabeçalho
data=data(:,2:size(data,2));
hdr=hdr(:,2:length(hdr));
% cria vetor de tempo com 30 pontos da BAC
tempoi=linspace(tempo(1),tempo(length(tempo)),30);
% avalia cada uma das medidas
for countmed=1:size(data,2)
    % recebe nome
    nome=hdr(countmed);
    % carrega
    arq=data(:,countmed);
    % exibe nome da medida
    disp(nome)
    % prepara arquivo para fit
    [sinal,tmax,vmax]=prepara(arq,tempo,1,tempoi); %#ok<NASGU>
    % faz fit
    [Fit,R]=fazfit(sinal,tempoi);
    % calcula input
    [d1,i63,ti63]=input(Fit,tempoi,'normal'); %#ok<NASGU>
    % exibe
    plota_fit(sinal,tempoi,Fit,R,nome)
    % ARMAZENAMENTO
    salva(nome,sinal,tempoi,Fit,R,d1,i63,tmax,vmax,ti63)
end
% Processa Força e NU-----
for cpath=1:2
    pathname=varargin(cpath);
    % busca medidas
    filename=dir([pathname,'*_pc*.txt']);
    % avalia todas as medidas
    for countmed=1:length(filename)
        nome=filename(countmed).name;
        % carrega
        arq=load([pathname,'\',nome]);
        % exibe nome da medida
        disp(nome)
        % cria vetor de tempo zerado para este arquivo
        [tarq,fa]=geratempo(arq, nome);
        % prepara arquivo para fit
        [sinal,tmax,vmax]=prepara(arq,tarq,fa,tempoi); %#ok<NASGU>
        sinal=sinal-sinal(1);
        sinal=sinal/max(sinal(:));
        % faz fit
        [Fit,R]=fazfit(sinal,tempoi);
        % calcula input
        [d1,i63,ti63]=input(Fit,tempoi,'normal'); %#ok<NASGU>
        % exibe
    end
end

```

```

        plota_fit(sinal,tempoi,Fit,R,nome)
        % ARMAZENAMENTO
        salva(nome,sinal,tempoi,Fit,R,di,i63,tmax,vmax,ti63)
    end

    end

    otherwise
        erro('ajuda')
    end
end
function [tarq,fa]=geratempo(arq, nome)
    % cria vetor de tempo zerado para este arquivo

    % recebe freq. aquisição
    fa=getfa(nome);
    % cria eixo de tempo
    tarq=1/fa:1/fa:length(arq)/fa;
    % zera tempo
    tarq=tarq-tarq(1);
end

function [Fit,R]=fazfit(sinal,tempoi)
    % toma como entrada o sinal e executa fit

    % criando Fits
    opts=fitoptions('Method','NonlinearLeastSquares','Robust','Off',...
        'MaxIter',1e7,'MaxFunEvals',1e7,'Upper',[1e8 1e8],...
        'Lower',[-1e1 -1e1]);%,'Algorithm','Gauss-Newton');
    % fitype linear=fitype('a*x+b','ind','x');
    fitypemodelo=fitype('1-exp(-(t^beta)/t63)','ind','t');% calc t63
    % faz fit
    [Fit,gof] = fit(tempoi',sinal',fitypemodelo,opts);
    R=gof.rsquare;
end

function [sinal,tmax,vmax]=prepara(sinal,tempo,fa,tempoi)
    % prepara arquivo nos moldes determinados para fit. usa para isso o
    % vetor de tempoi fornecido na entrada

    % avalia o tamanho
    fs=size(sinal);
    % despreza o eixo do tempo (se estiver anexado)
    if fs(2)==2
        sinal=sinal(:,2);
    end
    % aplica filtro de media novel
    sinal=medianovel(sinal);
    % zera dados
    sinal=sinal-sinal(1);
    sinal=sinal-min(sinal(:));
    % determina o valor de máximo e armazena
    vmax=max(sinal(:));
    posmax=find(sinal==vmax,1);
    tmax=posmax/fa;
    % satura dados
    sat=sinal(1:posmax);
    sat((posmax+1):length(sinal))=vmax;
    % normaliza
    sinal=sat/vmax;
    % interpola conforme o vetor de tempo
    sinal=interp1(tempo,sinal,tempoi,'linear','extrap');
end

function varargout=getfa(varargin)
    % mediante o tipo de arquivo gera a freq de aquisição

    % recebe nome da medida
    nome=varargin(1);

    raiz=getappdata(0,'raiz');
    % verifica a raiz do nome do arquivo
    while isempty(raiz)
        txtDlg=['Entre a raiz de: ',nome,10,10,' Ex: cros10an_po '];
        raiz = char(inputdlg(...

```

```

        txtDlg,...
        'Confirmar raiz do nome',1,{'cross'});
end
setappdata(0,'raiz',raiz)
% verifica se é medida de água ou força
if strcmp(nome(length(raiz)+3),'n')
    %         disp('força')
    fa=10;
elseif strcmp(nome(length(raiz)+3),'w')
    %         disp('wu')
    fa=3;
end

% gera saída
switch nargin
    case 1
        varargout{1}=fa;
    case 2
        varargout{1}=fa;
        varargout{2}=raiz;
    otherwise
        erro('ajuda')
end
end

function out=mediamovel(in)
% aplica filtro media móvel

% coeficientes filtro
a = 1;
b = [1/4 1/4 1/4 1/4];
% aplicando filtro
out=filtfilt(b,a,in);
end

```

----- Input -----

```

function varargout=input(varargin)
% toma um sinal e calcula o "input": máximo da primeira derivada do
% dado "fitado"
%
% saída=input(Fit,tempo,método);
% Fit -> saída da rotina fit
% tempo -> tempo utilizado na rotina fit
% método-> pode ser do tipo
% || 'simplex'
%     163=input(Fit,tempo,'simplex')
% || 'normal'
%     [PrimeriaDerivada,163]=input(Fit,tempo,'normal')
% || 'completo'
%     em desenvolvimento

% considera o número de argumentos de entrada
switch nargin
    case 0
        % carrega um sinal
        desenvolv
    case 3
        Fit=varargin{1};
        tempoi=varargin{2};
        method=varargin{3};
    otherwise
        % erro
        erro('ajuda')
end

% calcula derivadas de primeira e segunda ordem
[d1,d2] = differentiate(Fit,tempoi);

163 = max(d1);
fi63 = find(d1==163);
ti63 = tempoi(fi63); %ok<FNDSB>

%         % encontra o valor da derivada em t63

```

```

%         t63=Fit.t63;
%         i63=feval(Fit,t63);

figure,
%         plot(feval(Fit,tempoi),'r','LineWidth',2)
hold on
plot(tempoi,d1,'--b','LineWidth',2)
%         plot(t63,i63,'og','LineWidth',4)
hold off

% determina saida
switch method
case 'simples'
    varargout(1)=i63;
case 'normal'
    varargout(1)=d1;
    varargout(2)=real(i63);
    varargout(3)=t63;
case 'completo'
    varargout(1)=d1;
    varargout(2)=d2;
    varargout(3)=i63;
    varargout(4)=t63;
    % em desenvolvimento
    desenvolv
otherwise
    % mensagem de erro
    erro('ajuda')
end

end
end

```

```

----- Armazenamento -----
function salva(varargin)
% salva(nome,sinal,tempo,fit,R,d1,i63,tmax,vmax,ti63)

% atribui
nome =varargin(1);
processado =varargin(2);
tprocessado =varargin(3);
Fit =varargin(4);
R =varargin(5);
d1 =varargin(6);
i63 =varargin(7);
tmax =varargin(8);
vmax =varargin(9);
ti63 =varargin(10);

% verifica se ja existe um arquivo de saida aberto
fid=getappdata(0,'fid');

if isempty(fid) % se não, cria um
% cria nome para pasta
pathname=[cd,'\'];
% cria string para caixa de dialogo
txtdlg=['Deseja salvar no diretório ',pathname,'?'];
% sugestão de diretorio
salvadir=questdlg(txtdlg,'Salvar em diretório',...
'Sim','Nao','Sim');

if strcmp(salvadir,'Sim') %caso aceite sugestao de diretorio
% checa se a pasta existe
if exist(pathname,'dir')==0
    helpstring=['o diretório ',pathname,' será criado'];
    helpdlg(helpstring,'Criação de diretório')
    mkdir(pathname)
end
else % caso deseje salvar em outro diretorio
% seleciona diretorio
pathname=uigetdir(cd,'Selecionar diretório');
end
end

```

```

% cria nome do arquivo
fidname=['analise-',date,'.txt'];
% recebe caminho e nome do arquivo
[fidname, fidpath] = uiputfile([fidname,'Arquivo de texto'];...
    '*.*','Todos os arquivos' ),'Imprimir para o arquivo',...
    [pathname, '\', fidname]);

% texto inicial
fid=fopen([fidpath, '\', fidname], 'a+');
gravacabecalho(fid);

% grava arquivo fid
setappdata(0, 'fid', fid);
setappdata(0, 'fidpath', fidpath);
setappdata(0, 'fidname', fidname);

else % se sim, grava nele
% verifica se quer continuar gravando
if isempty(getappdata(0, 'quergravar'))
    quergravar=questdlg('Continuar salvando no arquivo existente?',...
        'Salvar existente', 'Sim', 'Nao', 'Sim');
    setappdata(0, 'quergravar', quergravar);
else
    quergravar=getappdata(0, 'quergravar');
end
if strcmp(quergravar, 'Nao')
% recebe caminho e nome do arquivo
[fidname, fidpath] = uiputfile([cd, '\analise-', date, '.txt'],...
    'Arquivo de texto', '*.*', 'Todos os arquivos' ),...
    'Imprimir para o arquivo', [cd, '\analise-', date, '.txt']);

% texto inicial
fid=fopen([fidpath, '\', fidname], 'a+');
gravacabecalho(fid);
% grava arquivo fid
setappdata(0, 'fid', fid);
setappdata(0, 'fidpath', fidpath);
setappdata(0, 'fidname', fidname);
else
    fidpath=getappdata(0, 'fidpath');
    fidname=getappdata(0, 'fidname');
end

end

% grava
nomeprocessado =[fidpath, '\ori_', nome, '.txt'];
nomefit        =[fidpath, '\fit_', nome, '.txt'];
nomeinput      =[fidpath, '\imp_', nome, '.txt'];
sinalprocessado=[tprocessado', processado']; %%ok<NAGSU>
sinalfit=[tprocessado', feval(Fit, tprocessado)]; %%ok<NAGSU>
sinaldl=[tprocessado', dl]; %%ok<NAGSU>
save(nomeprocessado, 'sinalprocessado', '-ascii')
save(nomefit, 'sinalfit', '-ascii')
save(nomeinput, 'sinaldl', '-ascii')

fid=fopen([fidpath, '\', fidname], 'a+');
fseek(fid, 0, 'eof');
fprintf(fid, '%s \t', nome);
fprintf(fid, '%f \t', Fit.beta);
fprintf(fid, '%f \t', Fit.t63);
fprintf(fid, '%f \t', R);
fprintf(fid, '%f \t', tmax);
fprintf(fid, '%f \t', vmax);
fprintf(fid, '%f \t', i63);
fprintf(fid, '%f \t', ti63);
fprintf(fid, '\n');
fclose(fid);

% disp(nome);
% disp(Fit.beta);
% disp(Fit.t63);

```



```

% disp(R);
% disp(tmax);
% disp(vmax);
% disp(t63);
% disp(ti63);

end
----- Exibicao -----
function plota_fit(varargin)%{data, count1,count4,count5,Fit,R}
% sintaxes possiveis:
% --> plota_fit(original,toriginal,processado,tprocessado,Fit,R,nome)
% --> plota_fit(processado,tprocessado,Fit,R,nome)
figure,
hold on
% considera o numero de argumentos
switch nargin
case 5
% atribui
processado =varargin(1);
tprocessado =varargin(2);
Fit =varargin(3);
R =varargin(4);
nome =varargin(5);
% plota
plot(tprocessado,processado,'og')
plot(tprocessado,feval(Fit,tprocessado),'r','LineWidth',2)
legend({'Pontos selecionados','Ajuste'},...
'Location','southeast')
case 7
% atribui
original =varargin(1);
toriginal =varargin(2);
processado =varargin(3);
tprocessado =varargin(4);
Fit =varargin(5);
R =varargin(6);
nome =varargin(6);
% plota
plot(toriginal,original,':b','linewidth',2)
plot(tprocessado,processado,'og')
plot(tprocessado,feval(Fit,tprocessado),'r','LineWidth',2)
legend({'Dados normalizados','Pontos selecionados','Ajuste'},...
'Location','southeast')
end
hold off

xmax=max(tprocessado(:));
axis([0 xmax 0 1])

%title(data(count1).modalidade(count4).medida(count5).nome_medida)
title(nome)
annotation(gcf,'textbox','Position',[0.4607 0.4825 0.3214 0.0746],...
'LineStyle','none','String',[['beta= ',num2str(Fit.beta)]],...
'FitHeightToText','on');
annotation(gcf,'textbox','Position',[0.4629 0.4149 0.3214 0.0746],...
'LineStyle','none','String',[['t_6_3_2= ',num2str(Fit.t63)]],...
'FitHeightToText','on');
annotation(gcf,'textbox','Position',[0.4629 0.3473 0.3214 0.0746],...
'LineStyle','none','String',[['R= ',num2str(R)]],...
'FitHeightToText','on');
end

```

----- Interface -----

primeira tela

```

function primeiratela()
pb=figure(1);
clf
set(pb,'Position',[200 200 250 100],'Color',[1 1 1],'MenuBar','none',...

```

```

        'NumberTitle','off','Name',':: Optar por metodologia');
    menu
    setappdata(0,'raiz',{})
end
% criar menu
function menu
    f1=uimenu('Label','Análise');
    % f11=uimenu(f1,'Label','Uma medida');
    % uimenu(f11,'Label','BAC','Callback',@medidsbac);
    % uimenu(f11,'Label','Força ou Uptake','Callback',@selecionadas);
    uimenu(f1,'Label','Medidas selecionadas','Callback',@selecionadas);
    uimenu(f1,'Label','Prensagem','Callback',@prensagem);
    uimenu('Label','Ajuda','Callback',@hlp);
    uimenu('Label','Sair','Separator','on','Callback',@sair);
end
% acao sair
function sair(hObject,EventData %#ok<INUSD>
    close(1) % [qcbf]
    [y, m, d, h, mn, s] = datevec(now);
    disp([':: Atividades encerradas em ',num2str(d),'/',num2str(m),'/',...
        num2str(y),' às ',num2str(h),':',num2str(mn),':',num2str(round(s)),...
        '::']);
    disp(':: :: ')
    disp(':: -----: : ')
end

```

----- Gravação -----

```

function gravacabecalho(fid)
    relógio=clock;
    relog=[num2str(relógio(3)), '/', num2str(relógio(2)), '/', num2str(relógio(1)), ' às ', ...
        num2str(relógio(4)), ':', num2str(relógio(5)), ':', num2str(relógio(6))];
    fseek(fid, 0, 'eof');
    fprintf(fid,'análise dos resultados realizada em %s\n\n',relog);
    fprintf(fid,'Medida \t');
    fprintf(fid,'Beta \t');
    fprintf(fid,'t63(s) \t');
    fprintf(fid,'R \t');
    fprintf(fid,'Tmax \t');
    fprintf(fid,'Wmax \t');
    fprintf(fid,'t63\t');
    fprintf(fid,'ti63\n');
    fprintf(fid,'-----\n');
    fclose(fid);
end
function limpaappdata()
    if isempty(getappdata(0,'fid')==0
        rmappdata(0,'fid')
    elseif isempty(getappdata(0,'fidpath')==0
        rmappdata(0,'fidpath')
    elseif isempty(getappdata(0,'fidname')==0
        rmappdata(0,'fidname');
    elseif isempty(getappdata(0,'quergravar')==0
        rmappdata(0,'quergravar');
    end
end

```

----- Mensagens -----

```

% acao apresentar texto na command window
function credito(varargin)
    [y, m, d, h, mn, s] = datevec(now);
    disp('')
    disp(':: -----BIOMAG-----: : ')
    disp(':: :: ')
    disp(':: Laboratório de Biomagnetismo - IBB/ UNESP : : ')
    disp(':: :: ')
    disp(':: Rotinas para análise da desintegração de comprimidos : : ')
    disp(':: :: ')
    disp([':: Botucatu, ', num2str(d),'/',num2str(m),'/', num2str(y),' às ', ...
        num2str(h), ':', num2str(mn), ':', num2str(round(s)) , ...
        '::']);
    disp(':: :: ')

```

```

disp(':: -----:: ');
disp('')
end
% acao ajuda
function hlp(varargin)
    helpdlg(['Para obter ajuda, entre em contato com Paulo',10,...
            'prfonseca@ibb.unesp.br'],'Ajuda');
end
% acao em desenvolvimento
function desenvolv(varargin)
    warndlg('Recurso em desenvolvimento','Não disponível')
end

function erro(tipo)
    % mensagens de erro da rotina
    switch tipo
        case 'param'
            errordlg('Parâmetros fornecidos insuficientes para análise',...
                    'Erro');
        case 'ajuda'
            errordlg('Peça ajuda','Erro');
        case 'cancel'
            errordlg('Cancelado pelo usuario','Erro','modal')
        case 'BACmulti'
            errordlg('Não é possível avaliar BAC em múltiplos arquivos',...
                    'Erro','modal')
        case 'inexist'
            errordlg('Arquivo inexistente','Erro','modal')
    end
end
end

```

PARTE 05 - CAPÍTULO 15

```

function resultado=salva_img(x,y,z,t,nome,matriz,formato);

% =====
% Essa função Grava os valores de uma imagem
% tridimensional, e permite ainda escolher o tipo
% dos dados a serem gravados permitindo uma certa
% flexibilidade. É gerado um cabeçalho no qual são
% armazenados as informações necessárias para a
% recuperação da imagem.
% O formato do cabeçalho é:
% 10 bytes: BIOMAG-IMG
% 1 byte: Precisão dos dados
% 4 bytes: Dimensão X
% 4 bytes: Dimensão Y
% 4 bytes: número de imagens
% 4 bytes: Off-set
% 8 bytes * núm. de figuras: períodos de tempo
% das imagens
%
% A utilização da função é feita chamando:
% resultado=salva_img(x,y,z,t,nome,formato);
% x: dimensão da figura no eixo x em pontos
% y: dimensão da figura no eixo y em pontos
% z: quantidade de figuras
% t: vetor com os períodos de tempo usados na
% construção da imagem a partir do sinal
% original.
% nome: nome do arquivo a ser criado
% formato: precisão desejada para salvar a imagem
% resultado: avisa se a criação do arquivo foi
% concluída com sucesso.
%
% Como padrão essa função não sobre-escreve nenhum
% arquivo, fornecendo um erro através do resultado
% =====

narg=nargin;
if narg < 6
    error(' Parâmetros Insuficientes, mínimo de 5');
end
if ~ischar(formato)
    resultado=0;
    error(' formato deve ser uma String');
end
switch narg
case 6
    if ~ischar(nome); resultado=0; error(' O nome do arquivo deve ser uma String');
    end
    if ~isescalar(x); resultado=0; error(' x deve ser um escalar');
    end
    if ~isescalar(y); resultado=0; error(' y deve ser um escalar');
    end
    if ~isescalar(z); resultado=0; error(' z deve ser um escalar');
    end
    if isescalar(t); resultado=0; error(' t deve ser um vetor com no mínimo 2 elementos');
    end
    if ~isnumeric(t); resultado=0; error(' t deve ser um vetor');
    end
    if isescalar(matriz); resultado=0; error(' mat deve ser uma matrix 4D');
    end
    if ~isnumeric(matriz); resultado=0; error(' mat deve ser uma matrix 4D');
    end
    if ~ischar(nome); resultado=0; error(' O nome do arquivo deve ser uma String');
    end

    formato='float32';

case 7
    if ~isescalar(x); resultado=0; error(' x deve ser um escalar');
    end
    if ~isescalar(y); resultado=0; error(' y deve ser um escalar');
    end
    if ~isescalar(z); resultado=0; error(' z deve ser um escalar');
    end
end

```

```

        if isscalar(t); resultado=0; error(' t deve ser um vetor com no minimo 2 elementos');
        end
        if isscalar(matriz); resultado=0; error(' mat deve ser uma matriz 4D');
        end
        if ~isnumeric(matriz); resultado=0; error(' mat deve ser uma matriz 4D');
        end
        if ~ischar(nome); resultado=0; error(' O nome do arquivo deve ser uma String');
        end
        if ~ischar(formato); resultado=0; error(' O formato do arquivo deve ser uma
String');
        end
        if ~(strcmp(formato, 'schar')|| strcmp(formato, 'uchar')|| ...
            strcmp(formato, 'int8')|| strcmp(formato, 'int16')|| ...
            strcmp(formato, 'int32')|| strcmp(formato, 'int64')|| ...
            strcmp(formato, 'uint8')|| strcmp(formato, 'uint16')|| ...
            strcmp(formato, 'uint32')|| strcmp(formato, 'uint64')|| ...
            strcmp(formato, 'float32')|| strcmp(formato, 'float64')|| ...
            strcmp(formato, 'double'));
            resultado=0;
            error(' O formato do arquivo tem de ser de precisão conhecida');
        end
        case 7
            error(' Excesso de parâmetros');
        end
    end

    [lin,col]=size(t);
    if col~=2;
        error(' A variavel t tem que ter 2 colunas');
    end

    offset=lin*col;

    switch formato
        case 'schar';           prec=1;
        case 'uchar';          prec=2;
        case 'int8';            prec=3;
        case 'int16';           prec=4;
        case 'int32';           prec=5;
        case 'int64';           prec=6;
        case 'uint8';           prec=7;
        case 'uint16';          prec=8;
        case 'uint32';          prec=9;
        case 'uint64';          prec=10;
        case 'float32';         prec=11;
        case 'float64';         prec=12;
        case 'double';          prec=12;
    end

    % testa para ver se o arquivo ja existe
    [arq, msg]=fopen(nome);
    if (arq==1);
        [arq, msg]=fopen(nome, 'w');
        fwrite(arq, 'biomag-img', 'char');
        fwrite(arq, prec, 'char');
        fwrite(arq, x, 'uint32');
        fwrite(arq, y, 'uint32');
        fwrite(arq, z, 'uint32');
        fwrite(arq, offset, 'uint32');
        fwrite(arq, t, 'float32');
        fwrite(arq, matriz, formato);
        resultado=1;
    else
        resultado=0;
    end
    fclose(arq);
end

```

```

function [x,y,z,t,matriz,formato]=le_img(nome);

% %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% % Função utilizada para recuperar dados de um arquivo gerado pela função
% % salva_img.
% % A função lê o cabeçalho e obtém todos os dados necessários para o pro-
% % cessamento da imagem.
% % A utilização é feita utilizando o comando:
% % [x,y,z,t,matriz,formato]=le_img(nome)
% % onde o parâmetro necessário é:
% % nome : nome do arquivo a ser lido
% %
% % A função retorna os seguintes valores:
% % x : número de linhas
% % y : número de colunas
% % z : número de figuras
% % t : vetor de intervalos de tempo
% % matriz : dados da imagem no formato gravado
% % formato: precisão da imagem armazenada
% % %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
narg=nargin;
if narg < 1
    error(' Parâmetros Insuficientes, mínimo de 1');
end
if ~ischar(nome)
    error(' Nome deve ser uma String');
end

[arq, msg]=fopen(nome);
if (arq==1);
    error(msg);
else
    ident=fread(arq,10,'char');
    if strcmp(ident,'biomag-img');
        error('Tipo de Arquivo Desconhecido - Não é um arquivo biomag-img');
    end
    prec=fread(arq,1,'char');
    switch prec
        case 1; formato = 'schar'; forma = 'char';
        case 2; formato = 'uchar'; forma = 'char';
        case 3; formato = 'int8'; forma = 'int8';
        case 4; formato = 'int16'; forma = 'int16';
        case 5; formato = 'int32'; forma = 'int32';
        case 6; formato = 'int64'; forma = 'int64';
        case 7; formato = 'uint8'; forma = 'uint8';
        case 8; formato = 'uint16'; forma = 'uint16';
        case 9; formato = 'uint32'; forma = 'uint32';
        case 10; formato = 'uint64'; forma = 'uint64';
        case 11; formato = 'float32'; forma = 'single';
        case 12; formato = 'float64'; forma = 'double';
    end
    x=fread(arq,1,'uint32');
    y=fread(arq,1,'uint32');
    z=fread(arq,1,'uint32');
    offset=fread(arq,1,'uint32');
    t=zeros(offset/2,2);
    t=fread(arq,[offset/2,2],'float32');
    matriz=zeros(x,y,1,z,forma);
    for i=1:1:z
        matriz(:,:,1,i)=(fread(arq,[x,y],formato));
    end
end
fclose(arq);
end

```