

# Uma aplicação farmacotécnica do algoritmo de Horn & Schunck: um estudo preliminar

## A pharmaceutical application of Horn & Schunck algorithm: a preliminary study

Paulo R. Correa<sup>1</sup>, Paulo R. Fonseca<sup>1,2</sup>, Marcelo R. Agostinho<sup>1</sup>, José Ricardo A. Miranda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Física e Biofísica do Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista – (Unesp) – Botucatu (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos – (Unifeb) – Barretos (SP), Brasil.

### Resumo

Biosusceptometria de corrente alternada (BAC) é uma ferramenta biomagnética de baixo custo que tem sido aplicada com sucesso em pesquisas farmacêuticas em experimento *in vivo* e *in vitro* para validar o desempenho de comprimidos. O objetivo deste trabalho foi verificar a viabilidade da aplicação de fluxo óptico, especialmente o algoritmo de Horn & Schunck para avaliar a desintegração de comprimidos. A BAC utilizada tem sete pares de bobinas detectoras e um par de bobinas de excitação para medir a variação de fluxo magnético devido à aproximação de material ferromagnético (ferrita). Os sinais foram amplificados e digitalizados para criar imagens, as quais são restauradas pelo filtro de Wiener e tem o fluxo óptico calculado pelo algoritmo Horn & Schunck (HS). Todos os sinais e imagens foram processados e os algoritmos desenvolvidos em ambiente Matlab. Durante os testes, os cinco comprimidos (500mg ferrita, 375mg excipientes, compressão 10 a 50 kN) estavam em um recipiente em frente ao sistema de BAC e apenas tocavam a superfície da água.

**Palavras-chave:** comprimidos; magnetismo; processamento de imagem assistida por computador.

### Abstract

Alternate current Biosusceptometry (ACB) is a low-cost biomagnetic tool that has been successfully applied on pharmaceutical research in both *in vivo* and *in vitro* experiments to evaluate performance of solid dosage forms. The aim of this work was to evaluate the Horn & Schunck method to access tablet disintegration. The ACB used have seven pairs of detection coils and a pair of excitation coils to measure the magnetic flux variation due ferromagnetic material (ferrite) approximation. The signals were amplified and digitalized to create images, which were restored by Wiener filter and had the optical flow estimation calculated by Horn & Schunck (HS) algorithm. All signals and images are processed and developed algorithm on Matlab. During the tests the five tablets (500mg ferrite, 375mg excipients, compression 10 to 50 kN) were on a becker in front of the ACB system and only touching the surface of the water.

**Keywords:** tablets; magnetic; image processing, computer-assisted.

### Introdução

Atualmente é muito comum utilizar técnicas de diagnóstico por imagem para avaliar o desempenho de desintegração de formas farmacêuticas sólidas (FFS), principalmente comprimidos, *in vivo*. Nessa aplicação a técnica padrão (gold standard) é a cintilografia que possui limitações pelo emprego de radiação ionizante e elevado custo, o que favorece o emprego de técnicas como a Biosusceptometria de corrente alternada (BAC), que foi empregada para avaliar a desintegração de comprimidos *in vitro* e *in vivo* em diversas situações<sup>1,2</sup>.

A técnica de quantificação disponível até então era limitada a medidas de área da FFS conforme ocorria o

processo de desintegração do comprimido, por exemplo, sem que houvesse nenhuma metodologia para avaliar a velocidade de desintegração através de uma sequência de imagens.

Dessa maneira, este estudo objetivou verificar a viabilidade da aplicação de fluxo óptico, especialmente o algoritmo de Horn & Schunck para avaliar a desintegração de comprimidos.

### Material e métodos

A BAC utiliza sete pares de bobinas coaxiais arranjadas como gradiômetros de primeira ordem para detectar a

variação de fluxo magnético resultante da excitação de um material por um par de bobinas externo às bobinas detektoras (Figura 1).

Durante os testes os cinco comprimidos (500 mg ferita, 375 mg excipiente, compressão 10 a 50 kN) eram deixados em um becker contendo água para desintegrar em frente ao sistema de BAC multi-sensores.

Os sinais coletados passam por algoritmos de formação de imagens e pré-processamento descrito por Corá et al.<sup>1</sup> e em seguida por restauração através do filtro de Wiener, que estima a imagem original por meio da minimização da função erro e sua solução<sup>3</sup> no domínio da frequência que é

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

onde H é a função de espalhamento de ponto do sistema, K é a relação sinal ruído e o G é a imagem borrada. A atenuação do ruído, frequências de corte e o limiar do filtro pseudo-inverso ( $H_{inv}$ ) são representados por  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  respectivamente. Em seguida, aplicamos o algoritmo de fluxo óptico de Horn & Schunck.

Horn & Schunck, em seu trabalho para evitar variações no brilho devido a efeitos de sombras, assumem que a superfície a ser trabalhada é plana e também que a iluminação incidente sobre a superfície é uniforme. Com isso podemos dizer que a iluminação em um ponto na imagem e proporcional a reflexão na superfície corresponde naquele ponto no objeto. Assumem também que a reflexão varia suavemente e não tem descontinuidade<sup>4</sup>.

As equações relacionadas com a mudança da iluminação da imagem serão derivadas para achar a constante do movimento da iluminação. A iluminação da imagem pode ser denotado como  $E(x, y, t)$ . Chegando a uma equação com duas variáveis,

$$E_x u + E_y v + E_t = 0$$

Para uma melhor detecção do movimento é necessário introduzir algumas restrições, não se pode determinar as componentes do movimento nas direções de contornos

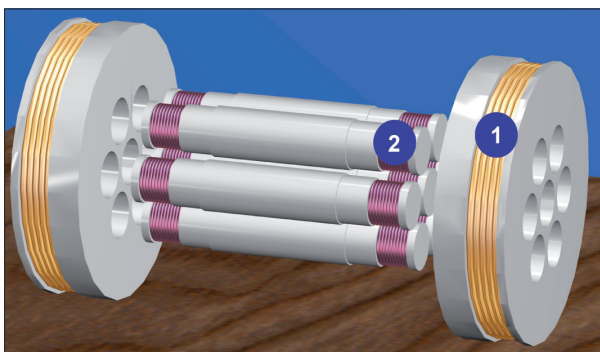


Figura 1. Sistema de BAC de sete canais.

de isotensidades em certos ângulos do gradiente da iluminação. Como consequência as velocidades (u,v) não podem ser calculadas localmente sem introduzir novas restrições, como a restrição de suavização, na qual se cada ponto da iluminação padrão se mover independentemente, há uma pequena esperança de registrar a velocidade. Na maioria dos exemplos, para calcular o fluxo óptico é utilizado objetos sólidos que se movimentam ou se deformam uniformemente, fazendo com que as velocidades e campos de velocidades da iluminação padrão tenham variações suaves em quase todo lugar. Em algoritmos baseados em restrições de suavização é provável que tenham dificuldades com oclusões de bordas como resultado.

Levando em conta todas as restrições e calculando a minimização do erro, chega-se a uma solução iterativa de u e v, que são:

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

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

## Resultados

Dada uma sequência temporal de imagens  $I(x, y, t)$  igualmente espaçadas no tempo, para cada par de imagens  $I(x, y, t)$  e  $I(x, y, t+1)$  foram computados os mapas de fluxo óptico.

A título de exemplo, a Figura 2 apresenta os resultados de fluxo óptico obtidos para um comprimido prensado em 10 kN em instantes iniciais (10 e 28s), intermediários (52 e 57s) e finais (61 e 66s) da desintegração.

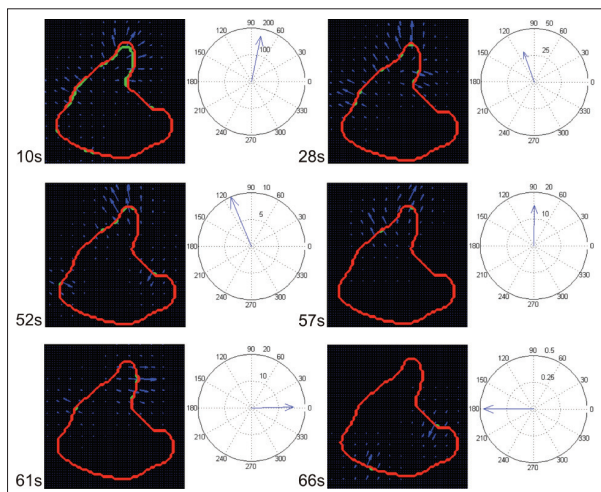
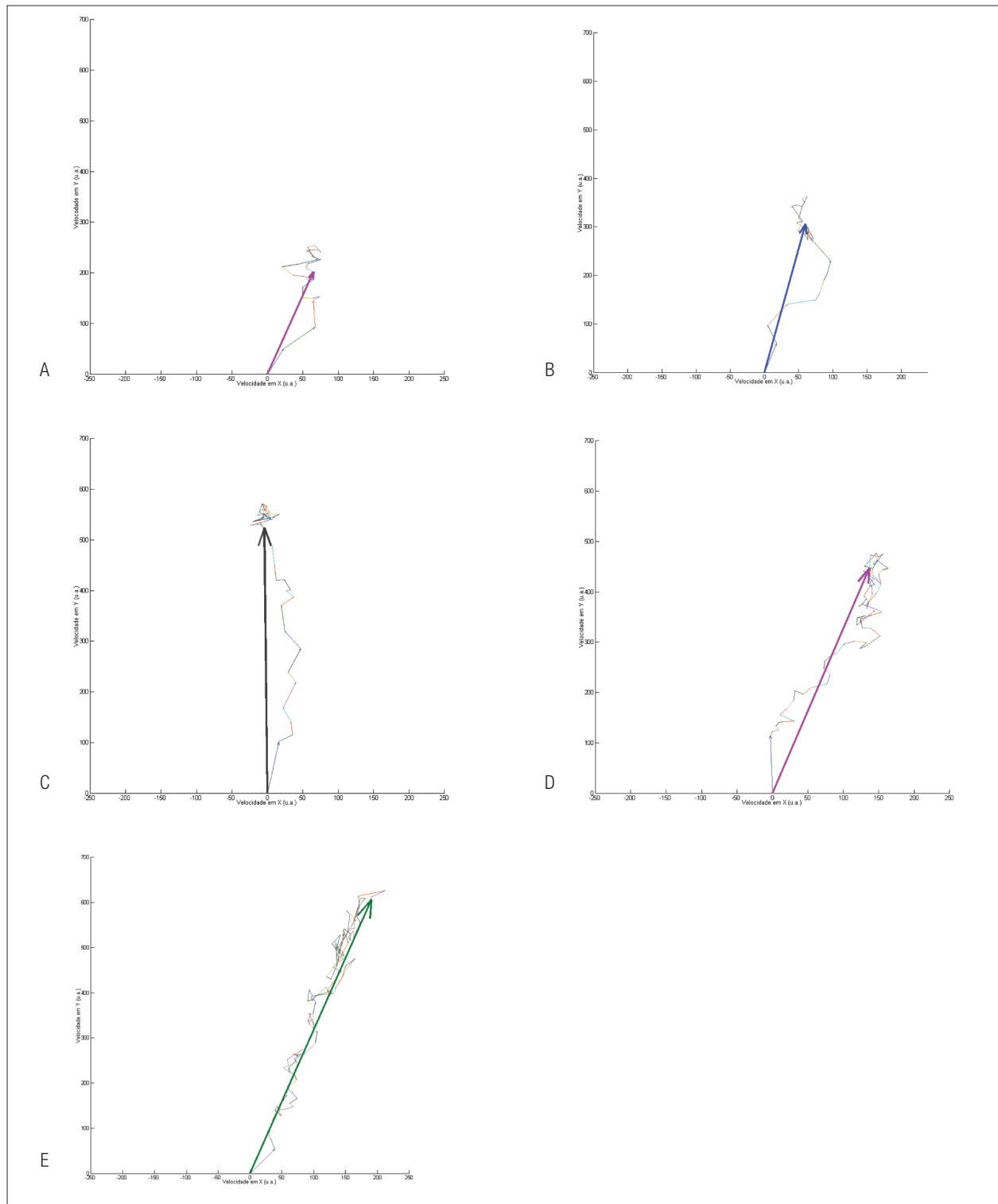


Figura 2. Mapas de fluxo óptico e suas resultantes computadas em diferentes instantes durante a desintegração de um comprimido registrada por BAC. Em verde e vermelho são exibidos os contornos das imagens  $I(x, y, t)$  e  $I(x, y, t+1)$ , respectivamente.

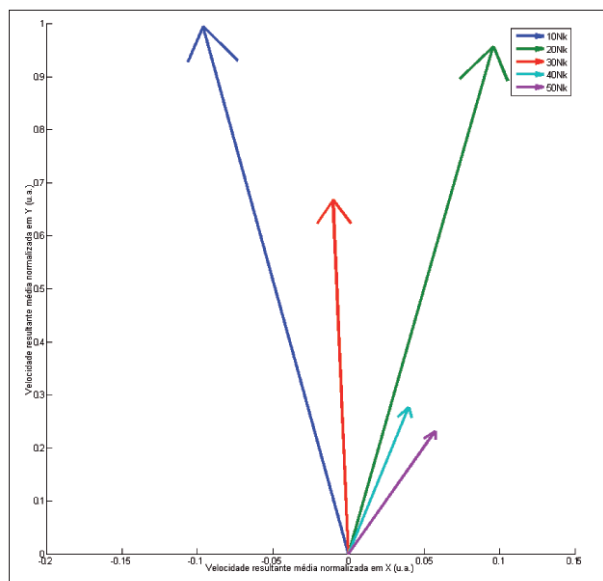
A Figura 3 apresenta exemplos de um caso de comprimido de crosprovidona em cada nível de compressão, nos quais foi possível detectar com sucesso a desintegração dos comprimidos.

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



**Figura 3.** 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).



**Figura 4.** Valores médios das somas vetoriais das resultantes em cada nível de compressão

foram então normalizados pelo módulo do maior vetor para que suas intensidades estivessem entre 0 e 1; os resultados são apresentados na Figura 4.

## Discussão e conclusões

Os mapas de fluxo óptico apresentam comportamento de expansão do comprimido, sendo que processos mais intensos ocorrem nos instantes iniciais, conforme se observa na intensidade dos vetores resultantes desses mapas de fluxo (Figura 2). 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.

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 as resultantes de cada mapa de fluxo óptico foram somadas vetorialmente para calcular as resultantes da desintegração de cada comprimido como um todo.

Na Figura 3, 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 desses 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 3e).

Nota-se, na Figura 4, que a velocidade média registrada é também uma variável dependente da força de compressão e sua intensidade diminui conforme o nível de compressão aumenta.

A partir dos dados de fluxo óptico em sequências de imagens de BAC foi possível estabelecer um protocolo de análise da desintegração de comprimidos, a qual vem complementar as ferramentas disponíveis até então. 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 esses parâmetros podem ser direcionados para avaliar a cinética do processo de desintegração.

## Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio financeiro das agências da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

## Referências

1. Corá LA, Fonseca PR, Américo MF, Oliveira RB, Baffa O, Miranda JR. Influence of compression forces on tablets disintegration by AC Biosusceptometry. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008;69(1):372-9.
2. Corá LA, Andreis U, Romeiro FG, Américo MF, Oliveira RB, Baffa O, et al. Magnetic images of the disintegration process of tablets in the human stomach by ac biosusceptometry. *Phys Med Biol.* 2005;50(23):5523-34.
3. Moreira M, Murta LO Jr, Baffa O. Imaging ferromagnetic tracers with an AC biosusceptometer. *Rev Sci Instrum.* 2000;71(6):2532-8.
4. Horn BKP, Schunck BG. Determining optical flow. *Artificial Intelligence.* 1981;17:185-203.