

Muriel Silveira Bovolini

**ANÁLISE EXPLORATÓRIA DE ESPECTROS NO INFRAVERMELHO DE
FORMULAÇÕES COMERCIAIS CONTENDO GLIBENCLAMIDA COMPACTADOS
POR TRANSFORMADAS WAVELETS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Sistemas e Processos Industriais - Mestrado, Área de Concentração em Controle e Otimização de Processos Industriais, Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Sistemas e Processos Industriais.

Orientador: Dr. Rubén Edgardo Panta Pazos
Co-orientador: Dr. João Carlos Furtado

Santa Cruz do Sul, março de 2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Muriel Silveira Bovolini

**ANÁLISE EXPLORATÓRIA DE ESPECTROS NO INFRAVERMELHO DE
FORMULAÇÕES COMERCIAIS CONTENDO GLIBENCLAMIDA COMPACTADOS
POR TRANSFORMADAS WAVELETS**

Esta dissertação foi submetida ao Programa de Pós-Graduação em Sistemas e Processos Industriais - Mestrado, Área de Concentração em Controle e Otimização de Processos Industriais, Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Sistemas e Processos Industriais.

Prof. Dr. Rubén Edgardo Panta Pazos (UNISC/RS)

Professor Orientador

Prof. Dr. João Carlos Furtado (UNISC/RS)

Professor Co-orientador

Prof. Dr. Marco Flôres Ferrão (UNISC/RS)

Prof. Dr. Edson Irineu Müller (UFMS/RS)

Ao meu orientador Rubén, que com sua ampla sabedoria me acompanhou em toda a trajetória, me apoiando em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Existem pessoas em nossa vida que marcam para sempre através da ajuda que nos dão diariamente ou nos deram durante toda ou parte da nossa existência, nos apoiando nas dificuldades.

Primeiramente, agradeço a Deus por me dar coragem e persistência em seguir meu caminho, me transmitindo força para seguir em frente.

Agradeço aos meus pais pela compreensão, dedicação e amor que têm comigo e também por tudo que me transmitiram e que ainda continuam a transmitir, por terem caminhado comigo lado a lado, compartilhando os momentos de mestrandia, fazendo dos meus sonhos os seus próprios objetivos, e dos meus objetivos a sua própria luta.

Aos colegas da turma do mestrado, em especial a Camila Becker pelos momentos de alegria, pela troca de idéias, por nossa união no decorrer das atividades e pela amizade que nos incentivava a prosseguir. Obrigada também às secretárias especialmente a Janaina Ramires Haas que estive sempre disponível a ajudar.

Agradeço ao meu co-orientador, João Carlos Furtado, pela amizade, motivação e pelas horas dispensadas neste trabalho. Ao Professor Marco Flôres Ferrão, pela dedicação e profissionalismo, estando sempre disponível a me auxiliar quando precisava por meio de suas experiências e principalmente pela amizade estabelecida.

Agradeço à Universidade Federal de Santa Maria pela disponibilização do Laboratório de Química Industrial e Ambiental (LAQIA) para o desenvolvimento dos experimentos, bem como a disponibilização dos materiais, agradeço também à Universidade de Santa Cruz do Sul pela disponibilização do laboratório de Química para a realização dos experimentos.

Agradeço em especial ao meu orientador, Rubén Edgardo Panta Pazos, por sua trajetória brilhante que me enche de admiração e respeito. Muito obrigada por dividir comigo todos os momentos desta caminhada, pela constante dedicação, sempre indicando a direção a ser tomada, conduzindo a chegar ao final desta trajetória. Obrigada pela amizade e pelos ensinamentos especiais que ficarão comigo para sempre.

Agradeço também, de maneira especial, a meu esposo, Tiago Bovolini, por estar sempre presente em toda esta caminhada, acompanhando os momentos de angústia, desânimo, superação e alegrias. Obrigada pela paciência e grande apoio, compreendendo esta fase que enfrentei, entendendo minhas ausências e me incentivando a cada etapa vencida.

Enfim, agradeço a todos aqueles que estiveram comigo durante o processo de construção deste trabalho.

“Só entendemos o milagre da vida quando deixamos que o inesperado aconteça”.

Todos os dias Deus nos dá o sol, um momento em que é possível mudar tudo que nos deixa infeliz. Todos os dias procuramos fingir que não percebemos este momento, que ele não existe, que hoje é igual a ontem e será igual a amanhã. Mas quem presta atenção ao seu dia, descobre o instante mágico. Ele pode estar escondido na hora em que enfiamos a chave na porta pela manhã, no instante de silêncio logo após o jantar, nas mil e uma coisas que nos parecem iguais. Este momento existe, um momento em que toda a força das estrelas passa por nós e nos permite fazer milagres.

A felicidade às vezes é uma benção, mas geralmente é uma conquista. O instante mágico do dia ajuda a mudar, nos faz ir em busca de nossos sonhos. Vamos sofrer, vamos ter momentos difíceis, vamos enfrentar muitas desilusões, mas tudo é passageiro e não deixa marcas. E no futuro podemos olhar para trás com orgulho e fé.

Pobre de quem teve medo de correr os riscos, porque este, talvez, não se decepcione nunca, nem tenha desilusões, nem sofra com aqueles que têm um sonho a seguir. Mas, quando olhar, porque sempre olhamos para trás, vai escutar seu coração dizendo: “O que fizestes com os milagres que Deus semeou por teus dias?” Enterraste fundo em uma cova, porque tinhas medo de perdê-lo. “Então esta é uma herança: a certeza de que desperdiçastes tua vida”.

Paulo Coelho

RESUMO

O presente trabalho consiste em propor um método visando identificar a presença da substância ativa glibenclamida utilizando espectros de reflexão difusa no infravermelho com transformada de Fourier (DRIFTS) e espectros de reflexão total atenuada (ATR), aliadas às técnicas quimiométricas HCA e PCA e métodos como as transformadas Wavelets discretas. Foram analisadas 12 amostras comerciais contendo glibenclamida, 1 amostra comercial contendo glibenclamida e cloridrato de metformina e 1 amostra comercial contendo somente cloridrato de metformina, sendo estas 12 amostras de procedência nacional e 2 de procedência argentina. As amostras eram diferentes quanto ao fabricante, lote e classificação. A técnica Wavelet foi utilizada para compactar os espectros dos fármacos, facilitando, assim, a análise dos dados. Já os métodos quimiométricos foram aplicados na classificação e comparação dos espectros, os quais foram identificados conforme a presença ou não da substância ativa glibenclamida. Estes espectros compactados foram processados através de aplicações distribuídas em arquiteturas de comunicação para avaliar a conveniência de usar redes-em-chip no processamento com o objetivo de melhorar o desempenho computacional bem como o consumo de energia tendo em vista a perspectiva de desenvolver um equipamento móvel de avaliação de espectro. Os resultados encontrados mostraram-se promissores.

Palavras-chave: Quimiometria, espectroscopia no infravermelho, transformada wavelets, redes-em-chip.

ABSTRACT

The present work proposes a method with the aim to identify the presence of the active ingredient glibenclamide, by using Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectroscopy (DRIFTS) and Fourier Transform Infrared Spectroscopy with Attenuated Total Reflectance (FTIR/ATR), techniques to the Hierarchical Cluster Analysis (HCA) and Principal Component Analysis (PCA) of multivariate analysis and methods such as Discrete Wavelet Transform (DWT). Twelve commercial samples were analyzed containing glibenclamide, one commercial sample containing glibenclamide and metformin hydrochloride and one commercial sample containing only metformin hydrochloride, being these twelve samples of national origin and two of Argentinean origin. The samples were distinct regarding to the manufacturer, lot and classification. The Discrete Wavelet Transform (DWT) was used to compact the spectra of the drugs, in order to make the data analysis easier. On the other hand, the metric and statistic methods were used on the classification and spectra comparison, which were identified according to the presence or not of the active ingredient glibenclamide. These compact spectra were processed through applications distributed in communication architectures to evaluate the suitability to use networks-on-chip on the processing, with the aim to improve the computer performance, as well as the power consumption, having in mind the perspective of developing a movable equipment of spectrum evaluation. The results obtained showed to be promising.

Keywords: Chemometrics, infrared spectroscopy, multivariate analysis, wavelet transform, network-on-chip.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Liberação de Insulina em resposta a uma infusão contínua de glicose em indivíduos normais e pacientes diabéticos.....	29
Figura 2 - Fórmula estrutural da glibenclamida.....	31
Figura 3 - Curva do nível sérico após administração de dose única por via oral.....	33
Figura 4 - Tipos de vibrações moleculares Nota: + indica um movimento saindo do plano da página em direção ao leitor; - indica um movimento saindo do plano da página se afastando do leitor.....	37
Figura 5 - Esquema do interferômetro de Michelson e do espectro resultante da aplicação da transformada de Fourier.....	39
Figura 6 - Representação da propagação da radiação infravermelha através do elemento de ATR.....	42
Figura 7 - Modos de reflexão externa.....	43
Figura 8 - Acessório para DRIFTS e representação da reflexão especular e difusa de uma onda eletromagnética em uma amostra.....	44
Figura 9 - Decomposição de uma matriz X com N linhas e K colunas em vetores de scores (t) e loadings (p) e uma matriz de erros E.....	51
Figura 10 - Efeito de translação no gráfico f (t).....	55
Figura 11 - Transformação por fator de escala.....	55
Figura 12 - Função geradora da Wavelet Haar.....	57
Figura 13 - Sinal decomposto mediante TWD Haar até o terceiro nível.....	58
Figura 14 - Esquema de decomposição do Transformada Discreta Ondaleta.	59
Figura 15 - Esquema gráfico representando os três níveis de decomposição da TWD D4.....	60
Figura 16 - Representação da Matriz Haar.....	61
Figura 17 - Exemplo de topologia básica de Redes-em-Chip.....	65
Figura 18 - Exemplo de NoC com topologia em anel.....	66
Figura 19 - Fluxograma das etapas realizadas.....	72
Figura 20 - Balança analítica.....	76
Figura 21 - Amostras comerciais.....	76
Figura 22 - Moinho criogênico.....	77

Figura 23 - Tubo de policarbonato e peças de aço inoxidável	77
Figura 24 - Espectrofotômetro FT-IR.....	77
Figura 25 - Acessório DRIFTS.....	77
Figura 26 - Espectrômetro FT-IR.....	78
Figura 27 - Acessório ATR.....	78
Figura 28 - Gráfico da região espectral das formulações contendo glibenclamida para os espectros DRIFTS.....	79
Figura 29 - Gráfico da região espectral das formulações contendo glibenclamida para os espectros ATR.....	80
Figura 30 - Esquema gráfico representando os três níveis da compactação da TWD D4.....	81
Figura 31 - Dendrograma resultante dos sinais dos espectros DRIFTS das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra contendo somente cloridrato de metformina.....	82
Figura 32 - Scores $CP_1 \times CP_2$ para a PCA dos espectros DRIFTS das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra de cloridrato de metformina.....	84
Figura 33 - Scores $CP_1 \times CP_3$ para a PCA dos espectros DRIFTS das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra de cloridrato de metformina.....	84
Figura 34 - Dendrograma resultante dos sinais dos espectros ATR das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra contendo somente cloridrato de metformina.....	86
Figura 35 - Scores $CP_1 \times CP_2$ para a PCA dos espectros ATR das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra de cloridrato de metformina.....	88
Figura 36 - Scores $CP_1 \times CP_3$ para a PCA dos espectros ATR das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra de cloridrato de metformina.....	88
Figura 37 - Dendrograma resultante da primeira decomposição dos sinais dos espectros DRIFTS das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra contendo somente cloridrato de metformina.....	90
Figura 38 - Scores $CP_1 \times CP_2$ para a PCA da primeira decomposição dos espectros DRIFTS das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra de cloridrato de metformina.....	91
Figura 39 - Scores $CP_1 \times CP_3$ para a PCA da primeira decomposição dos espectros DRIFTS das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra de	91

cloridrato de metformina.....	
Figura 40 - Dendrograma resultante da primeira decomposição dos sinais dos espectros DRIFTS das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra contendo somente cloridrato de metformina.....	92
Figura 41 - Scores $CP_1 \times CP_2$ para a PCA da primeira decomposição dos espectros DRIFTS das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra de cloridrato de metformina.....	93
Figura 42 - Scores $CP_1 \times CP_3$ para a PCA da primeira decomposição dos espectros DRIFTS das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra de cloridrato de metformina.....	93
Figura 43 - Dendrograma resultante dos sinais dos espectros das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra contendo somente cloridrato de metformina.....	94
Figura 44 - Scores $CP_1 \times CP_2$ para a PCA da primeira decomposição dos espectros DRIFTS das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra de cloridrato de metformina.....	95
Figura 45 - Scores $CP_1 \times CP_3$ para a PCA da primeira decomposição dos espectros DRIFTS das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra de cloridrato de metformina.....	95
Figura 46 - Dendrograma resultante da primeira decomposição dos sinais dos espectros ATR das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra contendo somente cloridrato de metformina.....	96
Figura 47 - Scores $CP_1 \times CP_2$ para a PCA da primeira decomposição dos espectros ATR das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra de cloridrato de metformina.....	97
Figura 48 - Scores $CP_1 \times CP_3$ para a PCA da primeira decomposição dos espectros DRIFTS das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra de cloridrato de metformina.....	97
Figura 49 - Dendrograma resultante da primeira decomposição dos sinais dos espectros ATR das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra contendo somente cloridrato de metformina.....	98
Figura 50 - Scores $CP_1 \times CP_2$ para a PCA da primeira decomposição dos espectros ATR das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra de cloridrato	90

de metformina.....	
Figura 51 - Scores $CP_1 \times CP_3$ para a PCA da primeira decomposição dos espectros ATR das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra de cloridrato de metformina.....	90
Figura 52 - Dendrograma resultante da primeira decomposição dos sinais dos espectros ATR das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra contendo somente cloridrato de metformina.....	100
Figura 53 - Scores $CP_1 \times CP_2$ para a PCA da primeira decomposição dos espectros ATR das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra de cloridrato de metformina.....	101
Figura 54 - Scores $CP_1 \times CP_3$ para a PCA da primeira decomposição dos espectros ATR das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra de cloridrato de metformina.....	101
Figura 55 – Gráfico resultante do consumo total em relação à performance para os espectros ATR.....	106
Figura 56 – Gráfico resultante do consumo total em relação à performance para os espectros DRIFTS.....	106
Figura 57 – Gráfico resultante do consumo total em relação à performance para os espectros ATR.....	107
Figura 58 - Gráfico resultante do consumo total em relação à performance para os espectros DRIFTS.....	107

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Amostras Comerciais.....	73
Tabela 2 - Padrões da Farmacopeia.....	74
Tabela 3 - Codificação dos medicamentos contendo glibenclamida.....	76
Tabela 4 - Resultados mediante o software Sun VirtualBox para um tamanho de Rede igual a 9.....	104
Tabela 5 - Resultados mediante o software Sun VirtualBox para um tamanho de Rede igual a 12.....	105

LISTA DE EQUAÇÕES

1 Profundidade de penetração.....	41
2 Distância entre dois objetos.....	49
3 Distância Euclidiana.....	49
4 Similaridade entre as amostras empregando método de construção simples.....	50
5 Similaridade entre as amostras empregando método incremental.....	50
6 Similaridade entre as amostras empregando método flexível.....	50
7 Decomposição de valor singular.....	51
8 Forma geral de uma família de Wavelets.....	55
9 Fórmula geradora.....	55
10 Função geradora da Transformada Wavelet Discreta.....	56
11 a1 Filtro passa baixa da TWD Haar.....	57
12 Filtro passa alta da TWD Haar.....	57
13 Soma dos coeficientes D4.....	59
14 Filtro passa baixa TWD D4.....	59
15 Filtro passa alta TWD D4.....	60
16 Forma matricial da TWD Haar.....	60
17 Forma matricial da TWD D4.....	61
18 Transformada inversa.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS

DM	Diabetes Mellitus
GLIB	Glibenclamida
MET	Cloridrato de Metformina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DRIFTS	Reflexão Difusa no Infravermelho Médio com Transformada de Fourier
ATR	Espectroscopia por Reflexão total Atenuada
HCA	Análise Hierárquica por Agrupamento
PCA	Análise por Componentes Principais
PLS	Método Mínimos Quadrados Parciais
FT - IR	Fourier transform infrared spectroscopy
TWD	Transformada Wavelets Discreta
D4	Daubechies 4
NoCS	Network – on – Chip
SoCS	Systems – on – Chip

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	19
1 DIABETES MELLITUS.....	28
1.1 Glibenclamida.....	31
1.2 Mecanismo de Ação e Dosagem.....	31
1.3 Biodisponibilidade e Bioequivalência.....	32
2 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO.....	36
2.1 Principais Técnicas da Reflexão no Infravermelho.....	40
3 ANÁLISE MULTIVARIADA.....	46
3.1 Tratamento e Pré-processamento dos Dados.....	46
3.2 Análise Hierárquica por Agrupamento (HCA).....	48
3.3 Análise por Componentes Principais (PCA).....	50
4 TRANSFORMADA WAVELETS.....	53
4.1 Origens.....	53
4.2 Definições.....	54
4.3 Tipos de Wavelets.....	56
4.4 Transforma Wavelet Discreta Haar.....	56
4.5 Transformada Wavelet Discreta Daubechies.....	58
4.6 Forma Matricial das Transformadas Wavelets Discreta.....	60
4.7 Transformada Inversa.....	62
4.8 Comparação com a Transformada de Fourier.....	62
5 REDES – EM – CHIP.....	64
5.1 Conceitos Básicos.....	65
5.1.1 Nodos.....	66
5.1.2 Enlaces.....	67
5.1.3 Mensagens e Pacotes.....	67
5.2 Características de uma Rede de NoC.....	68

5.2.1 Topologia.....	68
5.2.2 Roteamento.....	69
5.2.3 Chaveamento.....	70
5.2.4 Arbitragem.....	70
5.2.5 Controle de Fluxo.....	70
5.2.6 Memorização.....	71
6 METODOLOGIA.....	72
6.1 Reagentes.....	73
6.2 Equipamentos e Softwares.....	74
6.2.1 Equipamentos de Análise Química.....	74
6.2.2 Softwares de Análise Química, Matemática e Programação.....	74
6.3 Amostragem.....	75
6.4 Preparo das Amostras.....	76
6.5 Aquisição dos Espectros.....	77
6.6 Modelagem dos Espectros DRIFTS e ATR.....	78
7 RESULTADOS OBTIDOS E DISCUSSÕES.....	79
7.1 Resultados obtidos na Análise Exploratória (HCA e PCA) para os espectros DRIFTS e ATR depois de compactados com as Transformadas Wavelets Discretas D4.....	80
7.2 Análise Exploratória (HCA e PCA) para os espectros DRIFTS.....	81
7.3 Análise Exploratória (HCA e PCA) para os espectros ATR.....	85
7.4 Análise Exploratória (HCA e PCA) para a primeira, segunda e terceira decomposição dos espectros DRIFTS.....	89
7.5 Análise Exploratória (HCA e PCA) para a primeira, segunda e terceira decomposição dos espectros ATR.....	96
8 RESULTADOS MEDIANTE IMPLEMENTAÇÃO EM COMUNICAÇÕES DO TIPO REDES-EM-CHIP.....	103
CONCLUSÕES.....	108

REFERÊNCIAS.....	110
ANEXO A – RESULTADOS PARCIAIS DESTE TRABALHO FORAM APRESENTADOS NOS SEGUINTE EVENTOS.....	119

INTRODUÇÃO

Atualmente, o desafio para as indústrias farmacêuticas é aumentar sua produtividade e desenvolvimento para poder capitalizar as oportunidades e qualificar-se mediante as exigências do mercado mundial.

No cenário da economia globalizada, é cada vez mais incerto e inseguro o futuro dos países exportadores de matéria prima, sendo que a produção de valor agregado é o único caminho viável para a competitividade de nossos produtos nos mercados internacionais. E, para isso, o conhecimento é indispensável e o domínio de todo o processo que vai dele ao produto final comercializável é intrinsecamente constitutivo dessa imperiosa necessidade. Assim, ciência, tecnologia e inovação são peças fundamentais dessa arquitetura que hoje liga o conhecimento à riqueza das nações.

A demanda por produtos farmacêuticos tem aumentado constantemente e uma das consequências deste aumento é a crescente necessidade de técnicas de controle de qualidade com meios e características adequadas para o fornecimento de resultados de maneira rápida e confiável. A integração do setor de produção com o controle de qualidade de medicamentos na indústria exerce papel fundamental na garantia da execução das boas práticas de fabricação para que o fármaco possa alcançar sua forma farmacêutica final, garantindo ao paciente um medicamento de qualidade (GOMES & REIS 2001).

Aqui, como em outras áreas do conhecimento, da tecnologia e da inovação, a agilidade, o planejamento, a coerência e a objetividade das ações são requisitos fundamentais ao grande desafio da mudança definitiva da cultura empresarial das indústrias de fármacos.

Para essa pesquisa, a substância ativa selecionada é a glibenclamida, um medicamento usado para pacientes caracterizados pela elevação da glicose (açúcar) no sangue acima da taxa normal (hiperglicemia). A glibenclamida faz parte do grupo de medicamentos sulfonilureias, sendo elaborado como resultado de um derivado da sulfonamida (usado para tratar a febre tifóide) cuja ação resulta na

queda acentuada da glicose sanguínea. Medicamentos que fazem parte desse grupo agem estimulando a liberação de insulina. Também se justifica a utilização da glibenclamida neste trabalho devido à eficácia desse medicamento para pacientes portadores de diabetes tipo 2, e por apresentar um custo mais acessível em relação aos outros.

O objetivo desse trabalho é desenvolver um método de identificação de fármacos antidiabéticos, a partir de dados no infravermelho, buscando avaliar o grau de similaridade entre as amostras estudadas, bem como avaliar a presença da substância ativa glibenclamida. Os espectros produzidos deverão ser processados através de uma arquitetura de comunicação para sistemas digitais distribuídos e complexos, tipo redes-em-chip, de forma a verificar a conveniência deste tipo de arquitetura no objetivo de acelerar o processamento e economizar energia, para o desenvolvimento futuro de protótipo móvel.

Com base neste contexto, observa-se que é de enorme importância o desenvolvimento de métodos eficazes e rápidos para um controle maior tanto na qualidade dos medicamentos comercializados, como nas rotinas de análises desse medicamento.

Geralmente, os métodos utilizados na quantificação e qualificação de fármacos estão baseados em técnicas que representam desvantagens, tais como: a destruição da amostra, a preparação da amostra e o elevado tempo de análise. Portanto, a importância no desenvolvimento deste trabalho está na maneira como é realizada a identificação. O método aplicado utiliza espectroscopia por reflexão difusa no infravermelho médio com transformada de Fourier (*Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectroscopy* – DRIFTS) e espectroscopia por reflexão total atenuada (*Attenuated Total Reflectance* - ATR) no estudo e caracterização de medicamentos contendo glibenclamida, tratados pelas ferramentas quimiométricas como a Análise Hierárquica por Agrupamentos (HCA) e Análise por Componentes Principais (PCA). Na identificação do espectro, foram utilizados as *Wavelets*, métodos métricos e estatísticos. O primeiro método foi utilizado para decompor o espectro, tornando possível o trabalho com um sinal menor, diminuindo, assim, o

custo computacional. As wavelets empregadas foram as Transformadas Wavelets Discretas (TWD) *Haar*, *Daubechies 4* (D4).

Em conjunto com desenvolvimento das análises, foi verificada a possibilidade de otimizar o desempenho computacional através de arquiteturas do tipo redes-em-chip a fim de se habilitar a implementação otimizada de aplicações distribuídas nesse tipo de arquitetura.

Já foram realizados estudos feitos com as plantas medicinais usadas, tradicionalmente, no tratamento do diabetes mellitus, os quais demonstraram que, em sua maioria, estas possuem característica hipoglicemiante, confirmando a utilização como antidiabético na medicina popular. Muitas plantas, como *Monordica charantia*, *Eugenia Jambolana Linn*, *Tinospora cordifolia*, *Allium cepa*, *Aloe vera*, entre outras, exercem efeito hipoglicemiante, atribuído a vários mecanismos de ação, porém nem todas são terapeuticamente úteis. Nesse ínterim, tem sido constatado que muitas substâncias extraídas de plantas reduzem o nível de glicose no sangue. A grande diversidade de classes químicas indica que uma variedade de mecanismos de ação deve estar envolvida na redução do nível de glicose no sangue (NEGRI, 2005).

Também foram realizados estudos envolvendo a preparação e avaliação de glibenclamida-poliglicozide, sendo que eles demonstraram o elevado potencial de secagem por pulverizador, técnica para obtenção do livre fluxo estável, pouco solúvel em água, usando drogas poliglicozide glicéridos com o auxílio de dióxido de silício como um absorvente (CHAUHAN; SHIMPI; PARADKAR, 2005).

Outra pesquisa aponta para o fato de que o uso de fibra óptica em ensaios *in vitro* de dissolução abre novas possibilidades para a avaliação de dados mais potentes, tendo em vista que todo espectro UV-Vis pode ser coletada em cada ponto de medição. Nesse ínterim, realizou-se uma abordagem para a solução dos problemas ao interferir na absorção dos excipientes em dissolução de testes *in vitro*. Estudos com aplicação de métodos quimiométricos de fibra óptica de dissolução em testes dados é exemplificado pela análise de glibenclamida em comprimidos de gelatina dura fechada em cápsulas, os quais mostraram que, apesar da alta

sobreposição de espectros de dados brutos, sem solução é possível, com Mínimos Quadrados Parciais (*Partial Least Squares* - PLS), obter um perfil exato da velocidade de dissolução de glibenclamida (WIBERG & HULTIN., 2006).

A comparação de várias formulações de comprimidos piloto com comprimidos do medicamento referência (Daonil®, glibenclamida 5 mg comprimidos, Aventis Pharma Ltda.) foi avaliada por meio do desenvolvimento de um teste de dissolução sem adição de solventes orgânicos ou tensoativos no meio, que mostrou ser discriminativo para as diferentes formulações farmacêuticas propostas. A quantificação de GLIB foi realizada por meio de cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa (CLAE-FR), método previamente validado (NERY *et al.*, 2007).

Outro estudo realizado foi o de avaliar *in vivo* o potencial hipoglicemiante de extratos obtidos da raiz e folha de bardana, *Arctium minus* (Asteraceae). Este estudo demonstrou que o extrato bruto de *Arctium minus*, principalmente a raiz, é capaz de diminuir os níveis plasmáticos de glicose com potência semelhante ao medicamento sintético de referência Glibenclamida (CAVALLI *et al.*, 2007).

Estudos e pesquisas envolvendo a glibenclamida no tratamento do diabetes mellitus gestacional (DMG) e sua repercussão no peso e na glicemia do recém-nascido (RN) mostraram que, em comparação com a insulina, a glibenclamida pode ser a droga de escolha para tratamento do DMG na maioria das pacientes (SILVA *et al.*, 2007).

Neste estudo, avaliam-se as características da matéria-prima GLIB, que pode influenciar o perfil de dissolução e, conseqüentemente, a biodisponibilidade por meio de técnicas, tais como: adsorção de nitrogênio, difração de raio laser, análise térmica, espectroscopia por IV/UV e difração de raios X (NERY *et al.*, 2008).

O uso da espectroscopia no infravermelho é mais comumente empregada associada à técnica de calibração multivariada. Desde a década passada, as técnicas espectroscópicas, combinadas com calibração multivariada, têm sido consideradas promissoras diretas e relativamente uma alternativa mais barata de

determinação de componentes em formulações farmacêuticas, em vista de sua simplicidade e rapidez de análises (SENA *et al.*, 2004).

Atualmente, têm sido publicados trabalhos utilizando técnicas que empregam espectroscopia por reflexão no infravermelho e análise multivariada na identificação de medicamentos. O emprego de técnicas de reflexão difusa no infravermelho médio (DRIFTS) e reflexão total atenuada (ATR) vêm sendo cada vez mais difundido.

Recentemente, Sabin *et al.*, (2003 e 2004) realizaram semelhante trabalho, empregando DRIFTS em conjunto com a técnica quimiométrica de análise por HCA para o reconhecimento de dois diferentes fármacos anti-hipertensivos, cloridrato de amitriptilina e cloridrato de imipramina. Constatou-se, através dos resultados obtidos, que a técnica DRIFTS em associação com a HCA constitui-se em uma excelente ferramenta para a caracterização de amostras contendo estes fármacos.

Já De Souza *et al.*, (2004) analisaram dois fármacos de estruturas semelhantes, o diclofenaco de sódio e de potássio de 50mg de diferentes farmácias de manipulação, empregando DRIFTS em associação com a técnica de HCA. Isso acabou demonstrando que a DRIFTS, em conjunto com a técnica quimiométrica de análise por HCA, constitui uma excelente opção para a diferenciação de fármacos.

O mesmo estudo foi realizado com uma diferença em relação ao anterior: além da técnica DRIFTS/HCA, utilizaram também o algoritmo genético (AG) para selecionar as variáveis mais representativas. A partir daí, conclui-se que a habilidade da HCA aliada à AG torna a formação dos agrupamentos mais robusta (NEUMANN *et al.*, 2004).

Observou-se também a técnica de identificação de diferentes formulações de medicamentos manipulados contendo piroxicam, empregando espectros de reflexão difusa no infravermelho com transformada de Fourier (DRIFTS) associada à técnica de HCA. Os resultados demonstram que a técnica DRIFTS em conjunto com o método HCA constitui uma alternativa para a verificação da presença de fármacos em medicamentos manipulados, além de permitir inferir sobre a semelhança/

diferenças entre medicamentos de distintas farmácias de manipulação (PARISOTTO *et al.*, 2005).

O uso dos espectros de reflexão difusa no infravermelho com transformada de Fourier (DRIFTS) juntamente com análises quimiométricas podem ser empregados como alternativa na dosagem de diclofenaco de potássio, agregando como vantagens frente aos métodos usuais a não geração de resíduos, a fácil realização de análise e baixo custo operacional (SOUZA; FERRÃO, 2006).

Em um estudo para analisar o erro de predição dos modelos de calibração multivariada, utilizando-se amostras com concentrações de lidocaína (WIBERG *et al.*, 2003), observou-se que a utilização de modelos quimiométricos oferecem resultados confiáveis e com rapidez, podendo ser adotado com segurança pelas indústrias farmacêuticas.

Outra aplicação recente da técnica é apresentada no desenvolvimento de metodologias no infravermelho aplicadas para a quantificação de cloridrato de metformina em formulações farmacêuticas, empregando espectros de reflexão difusa no infravermelho com transformada de Fourier (DRIFTS), associado à técnica de PLS e siPLS. Os resultados demonstraram que a técnica de DRIFTS, juntamente com PLS, destacou-se como uma potencialidade no controle e fiscalização de medicamentos industrializados (PARISOTTO *et al.*, 2009).

Da Silva (2007), realizou estudos envolvendo modelos de calibração por mínimos quadrados parciais (PLS) para a determinação simultânea de sulfametoxazol (SMZ) e trimetoprima (TMP) em medicamentos. Na busca de melhores modelos para a determinação destas substâncias ativas em amostras comerciais, foi empregado o método por mínimos quadrados parciais por intervalo (*i*PLS), identificando também qual(is) região(ões) do espectro no infravermelho apresentam melhor correlação com cada um das substâncias ativas estudadas. Os dados espectrais foram adquiridos por espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier, empregando-se um acessório de reflexão total atenuada (FTIR/ATR). Isso mostra que, para os modelos empregando toda a região espectral,

como modelos construídos com apenas um intervalo do espectro, apresentaram bons resultados para a previsão de ambas as substâncias ativas.

A diferença do trabalho atual com relação aos demais artigos já publicados é o método utilizado na identificação. Os trabalhos já apresentados utilizam métodos estatísticos multivariados, enquanto que neste utilizou-se métodos métricos na classificação e identificação de diferentes espectros das amostras comerciais de glibenclamida. A técnica de decomposição por Wavelet aplicada vem se destacando em inúmeras áreas de aplicação, como na Química, Biologia, Medicina e Artes.

Os artigos abordam a avaliação do desempenho de ondaletas para a construção de modelos de regressão multivariada empregando dados de espectroscopia no infravermelho, onde utilizarão a Transformada Discreta Ondaleta (TDO), Daubechies, com 4 coeficientes (Daub4), para compactar a dimensão da matriz de dados espectrais obtidos por espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier, através da reflectância total atenuada (FTIR-ATR) de amostras de polióis de óleo de soja, visando a determinação do valor de hidroxilas (VOH), (WERLANG *et al.*, 2008).

Estudos demonstram que a aplicação da transformada wavelet discreta para a previsão de carga a curto prazo via redes neurais e eletrostática vem sendo usada visando a obtenção de uma boa precisão e de uma redução no esforço computacional (REIS & SILVA, 2004, BELARDI; CARDOSO; SARTORI, 2005).

Estudos quimiométricos para a seleção de recursos e compressão de dados aplicados a NIR e MIR em espectros de azeites extra virgens para a identificação de cultivares vêm sendo realizados na possibilidade prevista de extrair e combinar transformações contidas no NIR e espectros MIR, a fim de discriminar azeites extra virgens de acordo com o cultivar de oliveiras (Casaliva, Leccino, Frantoio). Análise discriminante linear (LDA) foi aplicada como uma técnica de classificação multivariada e nestes dados espectrais separadamente e em conjunto (NIR e MIR dados juntos). A fim de garantir uma relação mais adequada entre o número de objetos (amostras) e o número de variáveis absorbâncias (em números de onda diferente), a LDA foi precedida quer pela seleção de recursos, quer pela compressão

variável. Para a seleção de recurso, o algoritmo SELECT foi utilizado, enquanto uma transformada wavelet foi aplicada para compressão de dados. A correção das taxas de classificação obtidas por validação cruzada variou entre 60% e 90%, dependendo do procedimento seguido. Resultados mais precisos foram obtidos usando o NIR fundido e dados MIR, seja com seleção de recursos ou compressão de dados. Estratégias aplicadas a quimiométrica NIR fundido e espectros MIR representam um método eficaz para a classificação de azeites extra virgens a partir do cultivar de oliveiras (CASALE *et al.*, 2009).

Também já foram estudadas aplicações em redes neurais artificiais para determinação de substâncias ativas no controle de qualidade farmacêutica com base em espectroscopia no infravermelho próximo. Na construção de uma rede neural, a atenção foi principalmente para a seleção da arquitetura, a seleção da aprendizagem dos parâmetros e de validação da rede, enquanto a seleção de variáveis de entrada foi pouco compartilhada. Este estudo centrou-se na seleção de variáveis de entrada, vários dados de pré-tratamento para a construção de modelos de ANN. Os resultados mostraram que os resultados de validação diferiram entre si quando diferentes dados de métodos de pré-tratamento eram combinados com espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS) para construir um modelo usando redes neurais artificiais (RNA) para a qualidade e o controle de paracetamol. Os coeficientes Wavelets, após a correção de sinal ortogonal (OSC) nos modelos de ANN RMSEP, foram reduzidos em até 77% em relação aos modelos de RNA utilizando derivados combinado com pré-tratamento APC. A seleção das variáveis de entrada tem potente capacidade de calibração de RNA, e o modelo pode ser usado para a redução da pressão de controle de qualidade na indústria farmacêutica (WANG & XIANG., 2008).

Dentro das aplicações que envolvem as wavelets, é possível citar a combinação das transformadas wavelets da rede neural artificial na determinação de teor de substâncias ativas por espectroscopia no infravermelho próximo. Este estudo aplica a transformada wavelet aos espectros NIR de um comprimido comercial para construir um modelo convencional utilizando mínimos quadrados parciais (PLS regressão) e uma rede neural artificial (ANN). Coeficientes Wavelet nos modelos PLS e ANN são reduzidos em até 60% em comparação com os modelos PLS

usando espectros de pré-tratamento matemático. A modelagem ANN resultou em calibração de alta linearidade e um coeficiente de correlação superior a 0,966, tendo como principal objetivo, por trás da transformação wavelet de espectros NIR, reduzir a dimensionalidade do problema (CHALUS; WALTER; ULMSCHNEINDER., 2007).

Para o estudo desta pesquisa, este trabalho está dividido em 8 capítulos: o primeiro traz uma descrição sobre o diabetes mellitus, suas causas e os tipos de diabetes existentes. Além disso, neste mesmo capítulo, discorre-se sobre a substância ativa selecionada para essa pesquisa, a glibenclamida, o grupo a que ela pertence, seu mecanismo de ação e dosagem, sua biodisponibilidade e bioequivalência.

No capítulo 2, há a introdução da história da espectroscopia no infravermelho, suas principais técnicas de reflexão infravermelho. No capítulo 3, temos a análise espectroscópica, explanando sobre as aplicações deste tipo de análise.

O capítulo 4 apresenta a modelagem matemática utilizada no processo. Exemplifica-se a teoria wavelets, de onde surgiram, quais suas aplicações, os tipos de wavelets e qual o método utilizado para a comparação.

No capítulo 5, temos uma breve síntese sobre Redes-em-Chips, como funcionam, quais seus conceitos básicos. Já o capítulo 6 aborda a metodologia que foi utilizada nesta pesquisa e descreve a implementação do desenvolvimento do método.

No capítulo 7 e 8 estão os resultados obtidos e discussões a partir da aplicação da metodologia matemática nos espectros e da validação do processo em redes do tipo redes-em-chip. E, por fim, são apresentadas as conclusões do trabalho com suas principais contribuições e direções para trabalhos futuros.

1 DIABETES MELLITUS

O *diabetes mellitus* (DM) está entre as dez principais causas de morte nos países ocidentais e, apesar do progresso em seu controle clínico, ainda não foi possível controlar de fato suas consequências letais. Em 1998, o DM foi a sétima causa de morte no Brasil. Em 2001, a Campanha Nacional de Detecção de Diabetes rastreou, pela primeira vez no país, os suspeitos do diabetes. De 20,23 milhões de pessoas examinadas, 14,67% apresentaram suspeita da doença. Esta campanha fez parte do Plano de Reorganização de Atenção aos Portadores de Hipertensão Arterial e Diabetes (NERY *et al.*, 2007).

Esta doença é um distúrbio metabólico caracterizado pelo aumento dos níveis de glicose (açúcar) no sangue e alteração no metabolismo (funcionamento físico-químico dentro do organismo) das proteínas e gorduras. É uma doença crônica herdada ou adquirida, que atinge todas as faixas etárias e tem um grande potencial de complicações. Entretanto, se for muito bem controlado durante toda a vida, as complicações são evitadas ou minimizadas e os diabéticos podem levar uma vida normal.

A hiperglicemia ocorre porque o fígado e o músculo esquelético não conseguem armazenar o glicogênio e os tecidos tornam-se incapazes de captar e utilizar a glicose. Quando o limiar renal para a reabsorção de glicose é ultrapassado, ocorre perda de glicose na urina (*glicosúria*) causando uma diurese osmótica (*poliúria*), que, por sua vez, provoca desidratação, sede e maior ingestão de líquidos (*polidipsia*) (RANG; DALE; RITTER, 2001).

Existem duas formas principais de diabetes mellitus:

- Diabetes tipo 1, também conhecida como diabetes mellitus insulino-dependente-DMID, ou diabetes de início juvenil;
- Diabetes tipo 2, também conhecida como diabetes mellitus não-insulino-dependente-DMNID ou diabetes de início na maturidade.

O diabetes tipo 1 geralmente aparece em crianças e indivíduos jovens, na maior parte das vezes os magros, com predisposição genética para desenvolver a doença. É causado por um processo autoimune (quando nós desenvolvemos substâncias - anticorpos "anormais" - que destroem estruturas que são normais), o qual leva à destruição de uma parte das células do pâncreas, o órgão produtor de insulina. Em outras palavras, as doenças autoimunes ocorrem quando o organismo reconhece como estranho um ou mais órgãos e produz anticorpos para "atacá-los". Isso seria um descontrole do sistema de defesa, conforme Figura 01. O paciente diabético tipo 1 depende da insulina exógena (injetada) para controlar a hiperglicemia. O objetivo de administrar insulina a diabéticos do tipo 1 é manter a concentração de glicose sanguínea o mais próxima do normal possível e evitar variações muito amplas que possam levar a complicações tardias (HARVER; CAMPE; MYCEK., 1998).

O diabetes tipo 2 é bem mais comum e geralmente se manifesta em indivíduos mais velhos (acima de 40 anos) e obesos. Ao contrário do diabetes tipo 1, inicialmente estas pessoas possuem insulina, entretanto, existe um mecanismo que impede que a insulina funcione direito, pois o pâncreas ainda retém parte das funções das células β , resultando em níveis de insulina variáveis insuficientes para manter a homeostase da glicose, conforme Figura 01. Não é uma doença hereditária (genética), mas existe uma alta associação familiar, maior que a do diabetes tipo 1, indicando predisposição genética. No tratamento do diabetes tipo 2, o objetivo é manter concentrações de glicose sanguínea dentro dos limites normais e prevenir o desenvolvimento de doenças tardias (HARVER; CHAMPE; MYCEK, 1998).

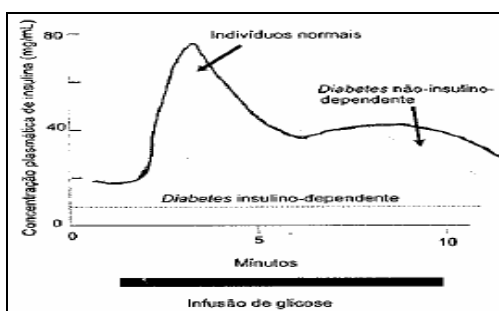


Figura 01 - Liberação de insulina em resposta a uma infusão contínua de glicose em indivíduos normais e pacientes diabéticos.

Fonte: HARVEY; CAMPE;MYCEK, 1998.

Existem outros tipos de diabetes, como o gestacional, que é aquele diagnosticado durante a gestação, e a diabetes relacionada ao uso de certos medicamentos, como corticóides, ou associada a doenças endócrinas, como, por exemplo, acromegalia, hipertireoidismo, síndrome de Cushing, ou doenças pancreáticas, como a pancreatite e o câncer de pâncreas.

Agentes hipoglicemiantes orais que são utilizados no diabetes tipo 2:

- Biguanidas (exemplo: a metformina), que aumentam a captação de glicose no músculo esquelético e inibem o débito hepático de glicose e a absorção intestinal de glicose. Causam anorexia e ajudam na perda de peso. A metformina pode ser combinada com as sulfonilureias quando estas deixam de atuar adequadamente.

- Sulfonilureias, as quais foram divididas em duas gerações, as primeiras a serem utilizadas foram a tolbutamida e a clorpropamida, as denominadas de segunda geração foram a glibenclamida, a glipizida, e a gliclazida. São mais potentes (na ordem de miligramas), porém seu efeito hipoglicêmico máximo não é maior que as demais. As sulfonilureias estimulam a secreção de insulina, podem causar a hipoglicemia (estimula o apetite, resultando em ganho de peso), mas são apenas eficazes quando as células β são funcionais.

- Acardose é um inibidor da α -glicosidase intestinal, sendo utilizada em paciente com diabetes do tipo 2 que são inadequadamente controlados pela dieta, com ou sem outros agentes. A acardose retrata absorção de carboidratos, reduzindo o aumento pós-prandial da glicemia. Os efeitos adversos mais comuns estão relacionados com sua ação principal e consistem em flatulência, fezes moles ou diarreia, dor e distensão abdominais. Seu papel preciso no tratamento ainda não foi estabelecido, todavia, assim como a metformina, pode ser particularmente útil em pacientes obesos com diabetes tipo 2.

Dentre os medicamentos disponíveis para “tratar” a hiperglicemia do tipo 2, encontra-se também a glibenclamida, que é amplamente comercializada no Brasil e no mundo.

1.1 Glibenclamida

A Glibenclamida é um antidiabético oral pertencente ao grupo farmacológico das sulfonilureias de segunda geração. As sulfonilureias exercem a sua principal ação sobre as células β das ilhotas, estimulando a secreção de insulina. São agentes hipoglicemiantes orais que estimulam a secreção de insulina e, dessa forma, reduzem a concentração plasmática de glicose. A porção de sulfonilureia está destacada em vermelho na estrutura do fármaco, conforme Figura 02.

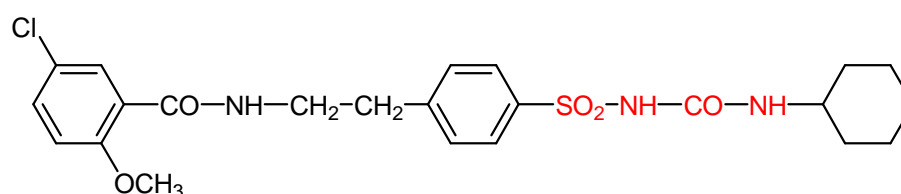


Figura 02 – Fórmula estrutural da glibenclamida.
Fonte: Elaborado pela autora

1.2 Mecanismo de Ação e Dosagem

A Glibenclamida diminui a glicose pelos mesmos mecanismos de outras sulfonilureias, tanto por estimulação da secreção de insulina, como pelo aumento da resposta à insulina pelos tecidos. O efeito extrapancreático predominante parece ser a redução na produção de glicose hepática. A Glibenclamida diminui a glicose sanguínea inicialmente estimulando a liberação de insulina pelo pâncreas, num efeito dependente do funcionamento das células β . A secreção basal de insulina e a resposta secretória a diversos estímulos são intensificadas nos primeiros dias de tratamento com sulfonilureias. Com o tratamento mais prolongado, a secreção de insulina continua aumentando, e a sensibilidade tecidual à insulina também melhora através de um mecanismo desconhecido (RANG; DALE; RITTER, 2001).

A glibenclamida administrada via oral é absorvida rapidamente pelo trato gastrointestinal, atingindo a concentração sérica máxima em 4 a 5 horas após a ingestão. A duração do efeito varia de acordo com o fármaco, sofre biotransformação hepática, dando metabólitos fracamente ativos, e é eliminada pela via biliar 50% e renal 50%. Todas se ligam fortemente à albumina plasmática e estão

implicadas em interações com outras drogas que competem por esses sítios de ligação. As sulfonilureias (ou seus metabólitos ativos) são, em sua maioria, excretadas na urina de modo que sua ação está aumentada em pacientes idosos ou com doença renal. As sulfonilureias atravessam a placenta e estimulam a liberação de insulina pelas células β fetais, causando hipoglicemia grave ao nascimento. Em consequência, seu uso é contra-indicado durante a gravidez e o diabetes gestacional é tratada por dieta suplementada, quando necessário, com insulina (RANG; DALE; RITTER, 2001, KOROLKAVAS; FRANÇA, 2005).

Este medicamento é comercializado na forma de comprimidos de 5mg de glibenclamida por comprimidos. Segundo a Anvisa, estão disponíveis no mercado nacional apresentações classificadas como medicamento genérico, medicamento similar e medicamento de referência.

1.3 Biodisponibilidade e bioequivalência

Após a administração oral de uma droga, ocorre um aumento progressivo de sua concentração sanguínea, ao mesmo tempo em que se inicia a sua eliminação. Após a administração oral de um medicamento e dos dados resultantes da coleta e análise do conteúdo do fármaco em amostras sanguíneas em intervalos determinados, obtém-se o tipo de curva de nível sanguíneo (ou sérico ou plasmático) do fármaco, conforme Figura 03. A concentração da droga no sangue, em determinado momento, é função das seguintes constantes farmacocinéticas: absorção, distribuição, biotransformação e excreção. O nível do sangue reflete, portanto, a dinâmica da droga nos diversos compartimentos orgânicos. Assim, numa primeira fase em que ocorre ascensão do nível sérico, há predomínio na absorção da droga, enquanto que na fase de diminuição do teor sanguíneo estão predominando a distribuição, a biotransformação e a excreção.

Na curva de nível sérico existe três parâmetros considerados de importância para o estudo comparativo de bioequivalência de duas formulações diferentes que contém a mesma substância ativa: o pico de concentração máxima, o tempo em que ocorre o pico de concentração máxima e a área sob curva de nível sanguíneo (ZANINI & OGA, 1994).

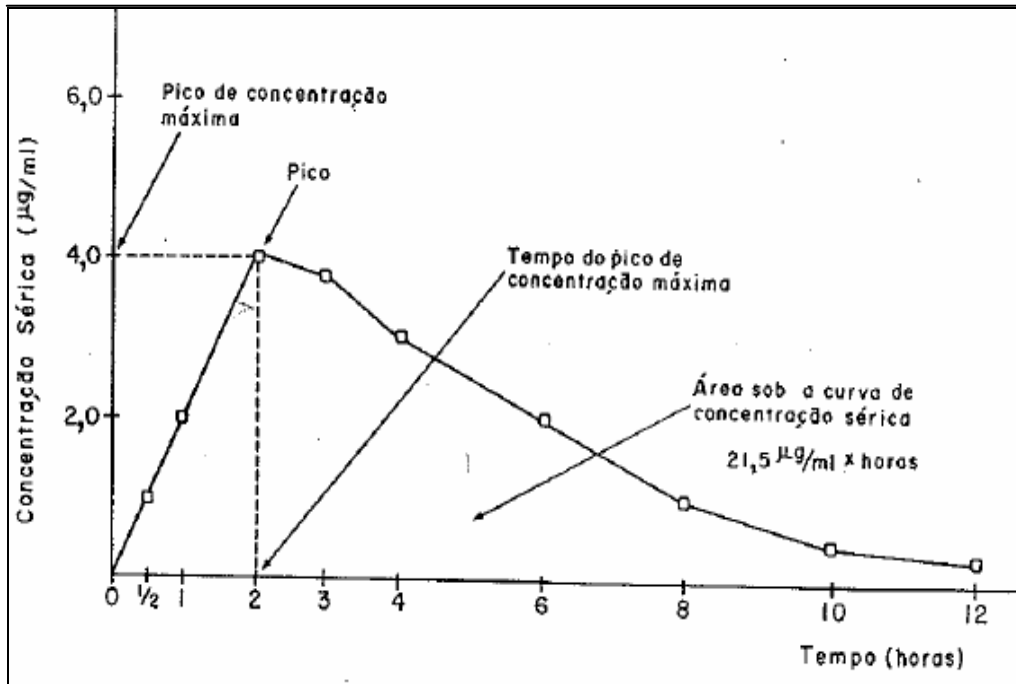


Figura 03 – Curva de nível sérico após administração de dose única por via oral.
Fonte: ZANINI e OGA, 1994.

Quando o fármaco é administrado pela primeira vez (tempo zero), a concentração sanguínea também deve ser zero. Quando passa pelo estômago ou intestino, no caso da via oral, é liberado da forma farmacêutica e finalmente se dissolve e é absorvido. Conforme a amostragem e a análise prosseguem, as amostras sanguíneas revelam-se concentrações crescentes do fármaco até que a concentração máxima seja atingida. Posteriormente, a concentração do fármaco do sangue diminui progressivamente e, se não forem administradas outras doses, no final cai para zero. A menor concentração sanguínea indica que a velocidade de eliminação do fármaco da corrente sanguínea é maior que a de absorção para o sistema circulatório. No entanto, a absorção não termina depois da concentração máxima ser atingida, podendo continuar por um certo período. De modo similar, o processo de eliminação é contínuo (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

Desde que o Ministério da Saúde adotou como prioridade da política de medicamentos o genérico, algumas leis e resoluções foram adotadas de modo a regulamentar a sua produção e comercialização, tendo em vista que se tornou uma alternativa mais econômica à população. Assim, alguns termos e conceitos tornaram-se relevantes para se entender a aplicação dessas diretrizes.

Variações na biodisponibilidade de determinados produtos farmacêuticos podem causar falhas terapêuticas em pacientes que recebem produtos inequivalentes ao longo de suas terapias. Com efeito, as diferenças quanto à absorção de um mesmo fármaco, presentes em diferentes formulações, industrializadas por diferentes laboratórios farmacêuticos, podem deixar os pacientes sub ou super-medicados, o que resulta respectivamente em insucesso terapêutico ou maior probabilidade da ocorrência de efeitos adversos. A identificação clínica de falhas terapêuticas devido a diferentes biodisponibilidade de produtos com formulação aparentemente idêntica, gerou o aparecimento do termo bioequivalência.

Os produtos farmacêuticos considerados iguais quanto ao teor da substância ativa são idênticos em intensidade, dosagem e via de administração, mas somente podem ser considerados terapeuticamente bioequivalentes após comprovação de idêntico comportamento biológico (ZANINI e OGA., 1994).

O teste de biodisponibilidade relativa é realizado em seres humanos e demonstra em qual quantidade e em quanto tempo, depois de administrada, a substância ativa atinge a corrente sanguínea em relação ao produto de referência do qual é cópia. Entenda a definição de Medicamentos Similares, Genéricos e de Referência de acordo com a ANVISA:

- Medicamento Similar é aquele que contém o mesmo ou as mesmas substâncias ativas, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, tendo que sempre ser identificado por nome comercial ou marca.

- Medicamento Genérico, definido como “medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB (Denominação Comum Brasileira) ou, na sua ausência, pela DCI

(Denominação Comum Internacional)” (Brasil. Lei nº 9.787,1999), não deve apresentar diferenças estatisticamente significativas em relação à biodisponibilidade, quando comparado a um de referência.

- Medicamento de Referência é o produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro.

Segundo a ANVISA, até 2009 todos os similares que estão no mercado serão submetidos, em centros habilitados/credenciados pela Agência, ao teste de equivalência farmacêutica. Esse teste, realizado em laboratório, serve para comprovar se a cópia tem a mesma substância ativa, na mesma dosagem e forma farmacêutica (comprimido, ampola, cápsula, creme, etc) do medicamento de referência. Até 2014, todos os similares terão passado também pelo teste de biodisponibilidade relativa. Existem hoje em comercialização no país 18 mil apresentações de medicamentos, incluindo os de referência, genéricos, similares e os produtos patenteados. Desse total, 70% são similares, sendo que há no mercado 12.700 apresentações de 4.230 produtos.

2 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO

A espectroscopia no infravermelho passou a ser rotineiramente utilizada a partir da década de 1950 com o surgimento de equipamentos mais modernos, possibilitando a obtenção de um espectro no infravermelho em apenas alguns minutos. Existem três regiões no infravermelho: o infravermelho médio, o infravermelho próximo, e o infravermelho distante.

A energia do infravermelho corresponde à região do espectro eletromagnético situada na faixa de ondas entre 14.290 e 200 cm^{-1} . A região que apresenta número de ondas entre $(4.000 - 400\text{ cm}^{-1})$, conhecida como infravermelho médio, é a mais utilizada na análise qualitativa e na avaliação da pureza de muitas substâncias, em especial das substâncias ativas empregadas nos medicamentos. O infravermelho próximo, de 14.290 a 4.000 cm^{-1} , tem recebido mais atenção nestes últimos anos, em particular com aplicação em análises quantitativas de amostras de matrizes complexas, já o infravermelho distante abrange um faixa entre $(700 - 200\text{ cm}^{-1})$, usado também para análises quantitativas e qualitativas (BARBOSA, 2007).

A espectroscopia estuda a interação da radiação eletromagnética com a matéria, sendo um dos seus principais objetivos o estudo dos níveis de energia de átomos ou moléculas. Normalmente, as transições eletrônicas são situadas na região do ultravioleta ou visível, as vibracionais na região do infravermelho, e as rotacionais na região de micro-ondas e, em casos particulares, também na região do infravermelho longínquo.

Os espectros infravermelhos da absorção, emissão e reflexão de espécies moleculares podem ser relacionados supondo-se que todos se originam de diversas variações de energia causadas por transições de moléculas de um estado vibracional ou rotacional de energia para outro (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002).

A condição para que ocorra absorção da radiação infravermelha é que haja variação do momento de dipolo elétrico da molécula como consequência de seu

movimento vibracional ou rotacional (o momento de dipolo é determinado pela magnitude da diferença de carga e a distância entre dois centros de carga).

Segundo BARBOSA (2007), somente nessas circunstâncias o campo elétrico alternante da radiação incidente interage com a molécula, originando os espectros. De outra forma, pode-se dizer que o espectro de absorção no infravermelho tem origem quando a Espectroscopia no infravermelho da radiação eletromagnética incidente tem uma componente com frequência correspondente a uma transição entre dois níveis vibracionais. A vibração dos átomos no interior de uma molécula apresenta energia coerente com a região do espectro eletromagnético correspondente ao infravermelho (10000 a 100 cm^{-1}).

Dois tipos principais de vibrações podem ocorrer a partir da absorção da radiação no infravermelho: deformações axiais (estiramento) e deformações angulares. Uma vibração de estiramentos envolve uma variação contínua na distância interatômica ao longo do eixo da ligação entre dois átomos. As vibrações de deformação angular são caracterizadas pela variação do ângulo entre duas ligações e são classificadas em quatro tipos de vibrações fundamentais (que apresentam denominações características em relação ao movimento): deformação angular simétrica no plano (balanço) e fora do plano (sacudida), e deformação angular assimétrica (tesoura) e fora do plano (torção) (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002), representado na Figura 04.

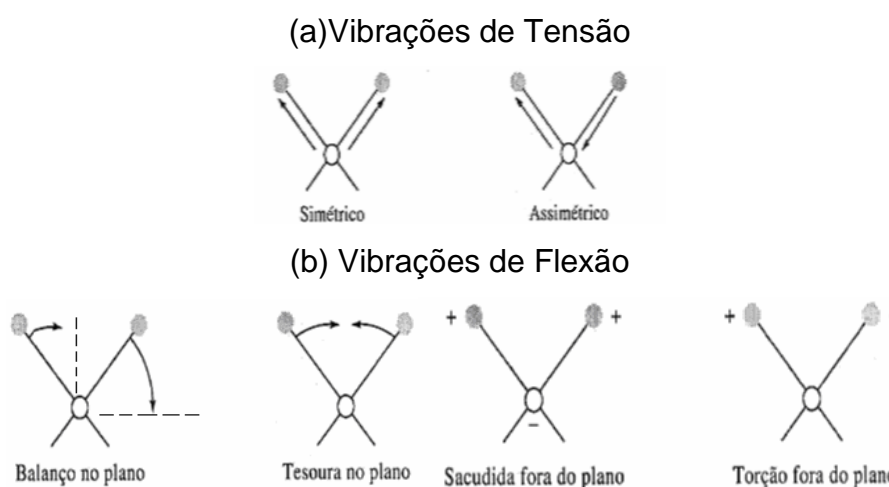


Figura 04 – Tipos de vibrações moleculares. Nota: + indica um movimento saindo do plano da página em direção ao leitor; - indica um movimento saindo do plano da página se afastando do leitor.

Fonte: SKOOG;HOLLER;NIEMAN,2002

O espectro infravermelho de um composto químico é considerado uma de suas propriedades físico-químicas mais características e, por conta disto, a espectroscopia na região do infravermelho tem extensa aplicação na identificação dos compostos.

O instrumento utilizado para a obtenção de um espectro no infravermelho é denominado espectrofotômetro no infravermelho. O componente óptico básico desse tipo de equipamento é o interferômetro de Michelson. O interferômetro de Michelson foi aperfeiçoado pelo físico alemão naturalizado americano Albert Michelson, em 1887, para a realização de estudos sobre a luz e a relatividade (BARBOSA, 2007).

A espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier, ou *Fourier transform infrared spectroscopy* (FT-IR), tem sido utilizada pelos pesquisadores desde 1970 (VAN DE VOORT, 1992). Um significativo aperfeiçoamento ocorreu a partir da introdução de espectrofotômetros por FT-IR, obtidos com o uso de computadores. Este método é baseado na ideia de que a interferência da radiação entre dois feixes de luz produz um interferograma (HAALAND, 1990).

Por volta de 1880, Albert Michelson desenvolveu o interferômetro, e em 1887 realizou o experimento Michelson Morley, por meio do qual descobriu que a velocidade de propagação da luz é independente de qualquer movimento da fonte e do observador. Essa experiência de grande importância levou Einstein à teoria da relatividade. Michelson também usou o interferômetro para criar o precursor do padrão atual de comprimento, baseado no comprimento de onda da luz. Ele recebeu o Prêmio Nobel em 1907 “pela precisão dos instrumentos ópticos e pelas investigações espectroscópicas e metrológicas realizadas com o seu auxílio (HARRIS, 2005)”.

A obtenção de interferogramas ocorre através do uso de um interferômetro de Michelson, a seguir na Figura 05.

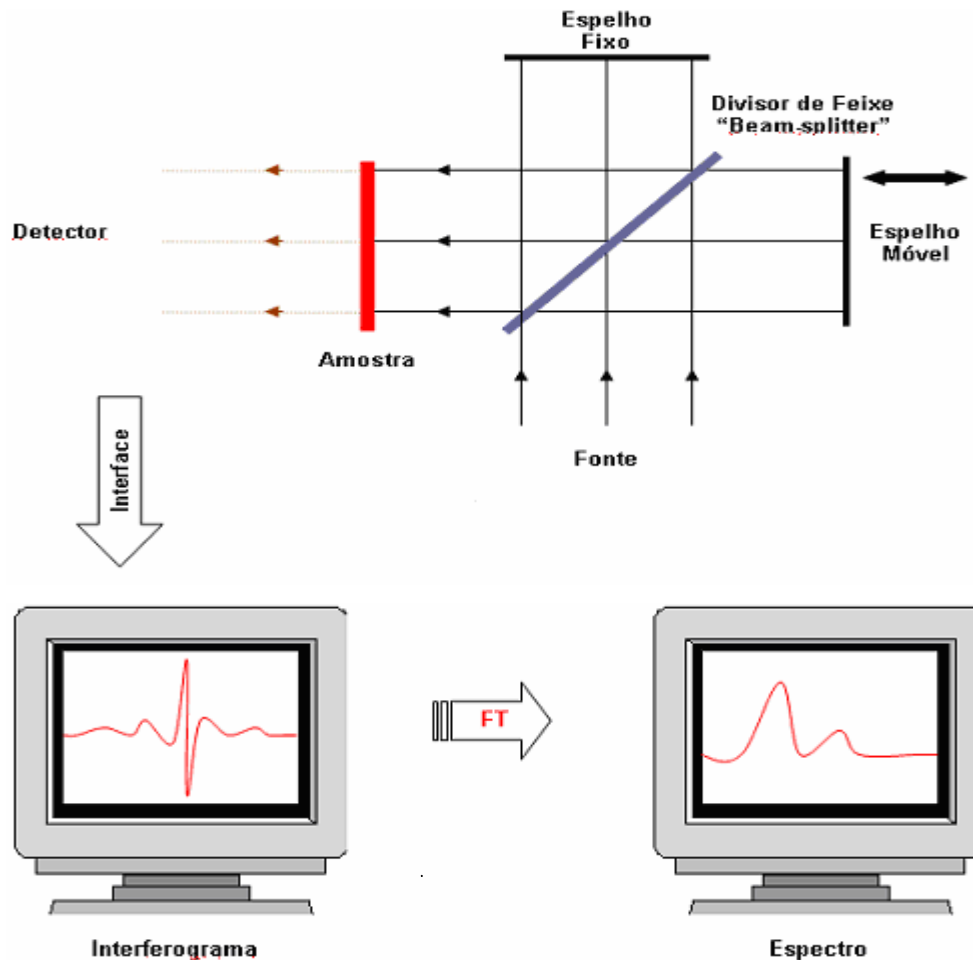


Figura 05 – Esquema do interferômetro de Michelson e do espectro resultante da aplicação da transformada de Fourier.

Fonte: (adap. ref: VOORT, 1992).

O interferômetro de Michelson consiste basicamente de dois espelhos (um fixo e um móvel) e um divisor de feixe (*beam-splitter*) que transmite 50% da radiação incidente da fonte para o espelho móvel e reflete os outros 50% para o espelho fixo. Os espectros, por sua vez, refletem os dois feixes para o divisor, onde se recombinam. Se os dois espelhos encontram-se equidistantes do divisor, as amplitudes combinam-se construtivamente. Se o espelho móvel mover-se a uma distância de $\lambda/4$ do divisor, as amplitudes combinam-se destrutivamente. Para a radiação no infravermelho (policromática), a soma de todas as interações construtivas e destrutivas para cada componente resulta num sinal complexo denominado interferograma. Após a aquisição do interferograma, é aplicada a transformada de Fourier que converte os dados obtidos no interferômetro em um espectro que relaciona a intensidade *versus* frequência (número de onda) (HELPER *et al.*, 2006).

Segundo Skoog; Holler; Nieman, (2002), a espectroscopia do tipo FT-IR é bastante utilizada atualmente porque possui poucos elementos ópticos e nenhuma fenda para atenuar a radiação, tendo, assim, uma maior potência desta irradiação incidindo no detector, tornando a relação sinal – ruído muito melhor. Esta vantagem é conhecida como eficiência de transporte ou vantagem de Jacquinot. Também se podem citar outras vantagens, como rapidez da obtenção de dados para um espectro inteiro, o alto poder de resolução e reprodutibilidade do comprimento de onda.

Técnicas como a reflexão difusa estão sendo cada vez mais utilizadas na caracterização de substâncias ativas em medicamentos. Este método já foi empregado em vários trabalhos para a realização da aquisição de espectros desenvolvidos no infravermelho médio e também para análises que empregam o infravermelho próximo.

2.1 Principais Técnicas de Reflexão no Infravermelho

Técnicas de reflexão no infravermelho são usadas principalmente porque não envolvem processos tediosos de preparo da amostra, sendo úteis tanto para análises qualitativas quanto para análises quantitativas. Elas permitem a obtenção de espectros de qualquer substância sólida ou líquida. Existem três tipos de métodos: a reflectância total atenuada (RTA ou ATR), a reflectância externa ou especular (RE) e a reflectância difusa (DRIFTS).

a) Reflectância Total Atenuada (RTA ou ATR)

A espectroscopia de reflexão interna é uma técnica para se obter espectros infravermelhos de amostras que são de difícil manuseio, como sólidos de solubilidade limitada, filmes, pastas, fios, adesivos e pós. Esta técnica, denominada Reflectância Total Atenuada (RTA), também é conhecida pela sigla ATR (do inglês *Attenuated Total Reflectance*), elaborada por Fahrenfort em 1961.

A técnica ATR se caracteriza pelas múltiplas reflexões da radiação infravermelha que ocorrem no interior e cristais de materiais com alto índice de

refração (como, por exemplo, ZnSe), interagindo apenas com a amostra que estiver superficialmente no cristal (FERRÃO, 2001).

Uma das maiores vantagens da espectroscopia de reflectância total atenuada é que os espectros de absorção são obtidos rapidamente em uma grande variedade de tipos de amostras com um mínimo de preparação. Linhas, fios, tecidos e fibras podem ser estudados pressionando-se as amostras sobre os cristais densos. Pastas, pós ou suspensões podem ser manuseadas do mesmo modo. Soluções aquosas podem também ser usadas, desde que o cristal não seja solúvel em água. Para amostras líquidas, o cristal ATR pode ser mergulhado no líquido. A espectroscopia de reflectância total atenuada tem sido aplicada a muitas substâncias, como polímeros, borrachas e outros sólidos. Quando um feixe de radiação passa de um meio mais denso para um menos denso, ocorre uma reflexão. A fração do feixe incidente que é refletida aumenta com o ângulo de incidência, sendo que, além de um certo ângulo crítico, a reflexão é total. A profundidade de penetração, que varia de uma fração até vários comprimentos de onda, depende do comprimento de onda da radiação incidente, dos índices de refração dos dois materiais e do ângulo do feixe incidente em relação à interface (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002).

A profundidade de penetração (dp) é dada pela equação (01):

$$dp = \frac{\lambda}{2\pi n_1 \left[\text{sen}^2 \theta_i - \left(\frac{n_3}{n_2} \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}}} \quad (01)$$

onde:

n_1 = índice de refração (cristal ATR);

n_3 = índice de refração (amostra);

θ_i = o ângulo de incidência;

λ = o comprimento de onda da radiação.

A radiação penetrante é chamada *onda evanescente*, conforme Figura 06. Se o meio menos denso absorve a radiação evanescente, ocorre atenuação do feixe nos comprimentos de onda das bandas de absorção.

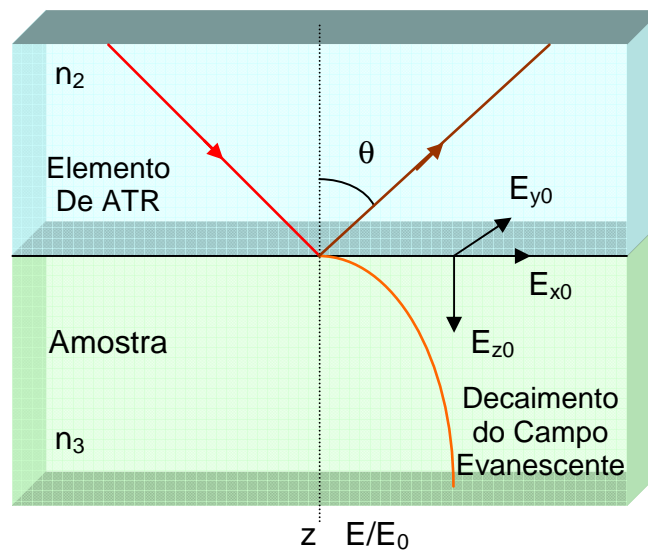


Figura 06 - Representação da propagação da radiação infravermelha através do elemento de ATR.
Fonte: FERRÃO, 2001.

A reflexão total atenuada (ATR) é uma técnica de amostragem rápida que requer uma mínima preparação da amostra e, principalmente, que apresenta fácil obtenção de espectros de materiais espessos e fortemente absorventes, difíceis de serem analisados por espectroscopia por transmissão (FERRÃO, 2001).

b) Reflectância Especular (RE)

A reflexão externa ou especular não é um técnica muito popular em espectroscopia no infravermelho. As aplicações mais comuns do método de reflexão especular envolvem estudos diretos de filmes, revestimentos de superfícies, contaminantes em superfícies diversas e superfícies de metais. Essas medidas são algumas vezes denominadas *transreflectância* ou *absorção/reflexão*. A transreflectância à radiação passa pela amostra duas vezes (ela passa uma vez ao penetrar na amostra e outra ao ser refletida), o que resulta em um espectro duas vezes mais intenso que o obtido pelo método de transmitância normal, através de um filme. Tanto o ângulo de incidência quanto o de reflexão sobre a superfície são importantes, uma vez que eles impactam a intensidade do espectro final obtido. No caso de filmes mais finos, os estudos devem ser realizados com um ângulo de 80° a 85° , uma vez que, quanto maior o ângulo de incidência, maior a intensidade da radiação refletida (BARBOSA, 2007).

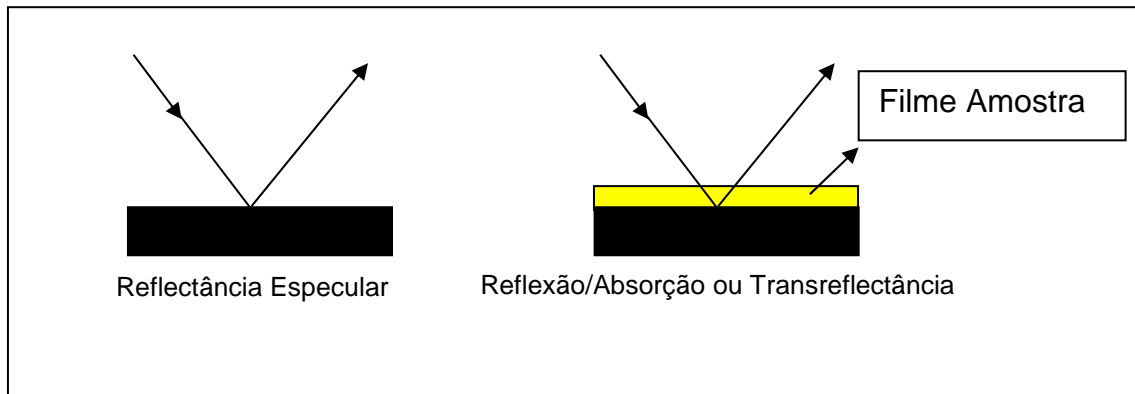


Figura 07 – Modos de reflexão externa.
Fonte: Elaborado pela autora.

c) Reflectância Difusa (DRIFTS)

As técnicas de reflexão difusa vêm cada vez mais sendo empregadas na caracterização de substâncias ativas em medicamentos, bem como no monitoramento dos processos produtivos dos mesmos. As duas principais técnicas utilizadas são a espectroscopia de reflexão no infravermelho próximo (NIRRS) (do inglês *Near Infrared Reflectance Spectroscopy*), ou simplesmente NIRS, e, no final dos anos 70 e início dos anos 80, acessórios de reflexão difusa foram acoplados com espectrômetro interferométricos com transformada de Fourier (DRIFTS) (do inglês *Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectrometry*) e a espectroscopia por reflexão difusa no infravermelho médio com transformada de Fourier (DRIFTS), (NEUMANN, 2004; SOUZA; FERRÃO, 2006).

A técnica de reflexão difusa é amplamente aplicada aos equipamentos que operam no infravermelho próximo, ou associada àqueles que operam na região do infravermelho médio, sendo conhecida por espectroscopia por reflexão difusa no infravermelho médio com transformada de Fourier (DRIFTS).

A espectroscopia de reflexão difusa no infravermelho com transformada de Fourier, conhecido pela sigla DRIFTS, pode ser um modo efetivo de se obter espectros infravermelhos diretamente de amostras pulverizadas com um mínimo de preparação da amostra. Além de poupar tempo na preparação da amostra, permite a aquisição de dados convencionais de infravermelho em amostras que não foram alteradas significativamente em relação à sua forma original. O amplo uso de

medidas de reflectância difusa teve que esperar a disponibilidade de instrumentos com transformada de Fourier, em meados dos anos 1970, porque a intensidade de radiação refletida por pós é muito baixa para ser medida com instrumentos dispersivos com resolução moderada e relação sinal-ruído adequada (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002).

A reflexão difusa ocorre em superfícies não totalmente planas, podendo o substrato ser contínuo ou fragmentado (na forma de pó). Neste processo de reflexão, o feixe de luz incidente penetra a superfície da amostra, interagindo com a matriz, retornando à superfície da mesma após absorção parcial e múltiplos espalhamentos (FERRÃO, 2001).

Na DRIFTS, o raio de infravermelho é focado sobre uma pequena área da amostra. A radiação dispersada pela superfície da amostra é coletada por um ou mais espelhos que rodeiam a amostra. Este efeito é ilustrado na Figura 08.

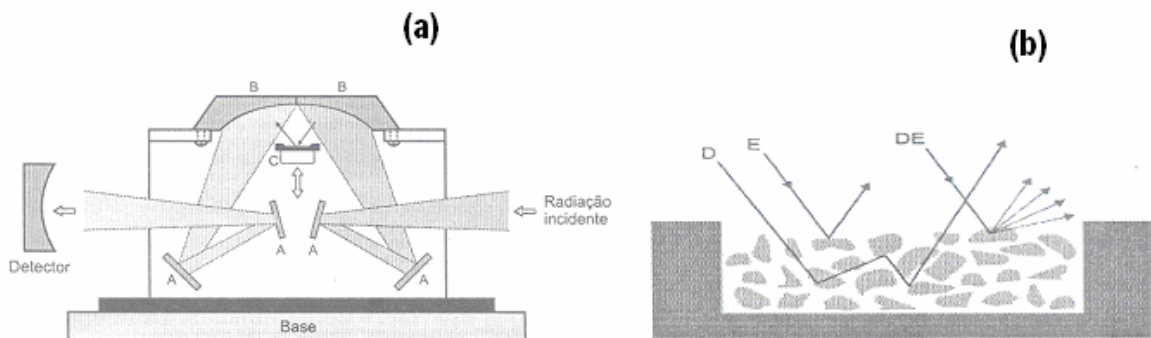


Figura 08 – Acessório para DRIFTS e representação da reflexão especular e difusa de uma onda eletromagnética em uma amostra.

Fonte: BARBOSA, 2007.

Onde:

Na Figura 08 **(a)**:

(a) = Acessório para obtenção de espectros por refletância difusa;

A = Espelhos planos;

B = espelhos semi-elipsoidais;

C = Recipiente contendo a amostra;

Na Figura 08 **(b)**:

(b) = Modos de reflexão observados no estudo de amostras por reflectância difusa;

D = Reflectância difusa;

E = Reflectância especular;

DE = Reflectância difusa especular.

Uma importante diferença se dá entre a transmissão e a refletância devida, sendo que o caminho percorrido pela luz no interior da matriz pode ser considerado aleatório devido a múltiplas reflexões, algumas das quais após percorrer o interior de algumas partículas que constituem a amostra. Desta forma, a luz refletida era atenuada por absorção e o espectro resultante é similar ao obtido através da técnica no infravermelho por transmissão utilizando KBr (brometo de potássio). Portanto, ao se comparar o espectro obtido por transmissão (pastilhas de KBr) com o obtido por refletância, as intensidades relativas das bandas serão diferentes. Por exemplo, as bandas fracas no espectro da transmissão aparecem mais fortes na refletância.

É importante salientar que, em um experimento de refletância difusa, será também observada a reflexão especular, sendo a mais importante àquela que ocorre na interface da superfície da matriz, mas também na que acontece nas faces das partículas, mas cujo efeito pode ser minimizado pela redução do tamanho da partícula. A reflexão especular é de maior intensidade na região onde a amostra apresenta forte absorção e, neste caso, podem ocorrer severas distorções no espectro obtido (FERRÃO, 2001).

3 ANÁLISE MULTIVARIADA

A análise multivariada é, a rigor, qualquer abordagem analítica que considere o comportamento de duas ou mais variáveis simultaneamente, num vasto campo do conhecimento que envolve uma grande multiplicidade de conceitos estatísticos e matemáticos (PEREIRA, 1999).

Métodos de análise multivariada têm sido cada vez mais utilizados em química analítica, sendo que, principalmente em uma mistura, precisam ser determinados, mas a informação analítica disponível não apresenta seletividade, ou seja, em uma mistura não é possível identificar os componentes individuais de cada espécie a partir da resposta instrumental. A calibração multivariada baseia-se em estabelecer uma relação entre duas matrizes (ou blocos) de dados químicos, quando ocorrer uma dependência entre as propriedades que descrevem cada uma delas (MARTENS & NAES, 1991).

Os métodos de análise multivariada aplicados na modelagem de informações químicas fazem parte da área da quimiometria, e são assim denominados porque, no caso da espectroscopia, permitem manipular dados de absorbância espectrais associadas a uma ou mais frequências ao mesmo tempo. Estes métodos têm recentemente tornado possível modelar propriedades químicas e físicas de dados simples e complexos, a partir de dados espectroscópicos (ZAMORA *et al.*, 1997).

Devido à grande tecnologia computacional hoje disponível, associada a técnicas de Análise Multivariada, pode-se analisar grandes quantidades de dados complexos, de absorbância espectral. Este método tem possibilitado modelar propriedades químicas e físicas de sistemas simples ou complexos a partir de seus dados espectroscópicos, como no caso do estudo de formulações farmacêuticas.

3.1 Tratamento pré-processamento dos dados

Quando da aquisição dos espectros por técnica de reflexão, alguns fenômenos não desejados podem ocorrer, como, por exemplo, o espalhamento de luz, provocado pela não homogeneidade da amostra, principalmente pelas

diferenças de granulometria, geometria, empacotamento e orientação das partículas. Também costumam acompanhar os sinais analíticos, obtidos por técnicas instrumentais, ruídos das mais diversas origens. A presença destes ruídos pode dificultar a interpretação, bem como a modelagem das propriedades associadas aos sinais espectrais, sendo recomendada sua eliminação ou minimização (FERRÃO, 2001).

Diversos tipos de pré-processamento de dados podem ser aplicados aos espectros originais antes do desenvolvimento do modelo, pois a distribuição dos dados pode não ser adequada para a extração das informações. Neste trabalho, os procedimentos utilizados foram:

- Normalização: consiste em dividir cada intensidade do espectro pela média e é usado para deixar os dados numa mesma escala;

- Correção do Espelhamento de Luz (MSC): o espelhamento de luz é um fenômeno que altera a relação entre a intensidade das medidas de reflexão e a concentração das espécies absorventes de uma matriz. A reflexão, nestes casos, torna-se função da concentração das espécies absorventes presentes, bem como da falta de homogeneidade ótica da amostra (GELADI *et al.*, 1985). Cada espectro é corrigido em relação ao espectro de uma amostra referente (correspondente à média espectral das amostras) de forma que todas tenham o mesmo nível de espalhamento da amostra referência. Os efeitos podem ser causados, por exemplo, por fenômenos físicos e tamanhos de partículas os quais influenciam diretamente na forma dos espectros. Esse pré-processamento corrige as variações do espalhamento da radiação e assumem o mesmo coeficiente de espalhamento para todos os comprimentos de onda, não levando em consideração variações devido às variações químicas (SAMISTRARO, 2008).

- Variação Normal Padrão (SNV): nesse procedimento, cada espectro é corrigido individualmente, sendo os valores centrados e posteriormente escalados pelo desvio padrão calculado dos valores espectrais individuais e usado para remover a variação da inclinação e corrigir os efeitos do espalhamento da radiação. O resultado é similar ao MSC.

Outro tratamento nos dados espectrais comumente empregado para melhorar o desempenho de modelos de regressão multivariados é o da aplicação da primeira ou segunda derivadas sobre os dados espectrais (WHITBECK, 1981).

- Primeira e Segunda Derivada: ao aplicarmos as operações de derivação aos espectros, as informações contidas ao longo dos diferentes comprimentos de onda são geralmente acentuadas. Deve-se ter cuidado com a qualidade dos espectros com os quais se deseja aplicar o cálculo das derivadas, uma vez que não só os sinais espectrais, como também os ruídos, tornam-se acentuados. Com o cálculo da primeira derivada, variações da linha de base são eliminadas, mas também pequenas diferenças espectrais são realçadas e a segunda derivada remove variações na inclinação (FERRÃO, 2001; SAMISTRARO, 2008).

3.2 Análise Hierárquica por Agrupamento (HCA)

Análise por Agrupamento é um grupo de técnicas multivariadas cuja finalidade primária é agregar objetos com base nas características que eles possuem. Esta técnica classifica objetos de modo que cada objeto é muito semelhante aos outros no agrupamento em relação a algum critério de seleção predeterminada, tendo como objetivo principal dividir um conjunto de objetos em dois ou mais grupos com base na similaridade dos objetos em relação a um conjunto de características específicas.

A técnica de agrupamento hierárquico (HCA, do inglês *Hierarchical Cluster Analysis*) consiste na resolução de um problema de otimização em que se pretende, de uma forma geral, maximizar a semelhança inter-grupo e a diferença entre grupos. No entanto, o método mais comum é a classificação hierárquica, em que os objetos são agrupados à semelhança de uma classificação taxonômica e representada num gráfico com uma estrutura em árvore denominada dendrograma (SABIN *et al.*, 2003).

Esta técnica interliga as amostras por suas associações, produzindo um dendrograma onde as amostras semelhantes, segundo as variáveis escolhidas, são agrupadas entre si. Para tanto, as distâncias entre as amostras são calculadas e

comparadas. Quando as distâncias entre as amostras são relativamente pequenas, isto implica que as mesmas são similares; já amostras diferentes serão separadas por distância relativamente grande. Entre as medidas mais usuais para estabelecer o conceito de distância entre duas amostras, destacam-se o coeficiente de correlação de Pearson, a distância Euclidiana e a distância de Manhattan.

Os dendrogramas são especialmente úteis na visualização de semelhanças entre amostras representadas por pontos com dimensão maior que três, onde a representação de gráficos convencionais não é possível (MOITA NETO; MOITA, 1998).

Para efetuar este agrupamento é necessário definir matematicamente o conceito de similaridade, ou seja, a distância entre dois objetos conforme equação (02), onde d_{ab} é a distância entre as amostras a e b e $d_{máx}$ é a maior distância entre dois pontos no conjunto de dados.

$$S_{ab} = 1 - \frac{d_{ab}}{d_{máx}} \quad (02)$$

Este método tem por finalidade verificar a semelhança entre as linhas (amostras) de uma matriz de dados (espectros), calculando-se a distância no espaço n-dimensional (variáveis), na maioria das vezes, a distância Euclidiana, conforme equação (03), onde m representa o número de frequências espectrais utilizadas.

$$d_{ab} = \sqrt{\sum_{i=1}^m (x_{ai} - x_{bi})^2} \quad (03)$$

Após as distâncias entre todos os pares das amostras terem sido calculadas, as duas amostras mais similares (mais próximas no espaço n-dimensional) são combinadas para formar um novo ponto. Depois que as distâncias entre esse novo ponto e todos os outros existentes são determinadas, a menor distância entre pontos é novamente calculada e outra ligação é formada. Esse processo é repetido até que todos os pares de pontos tenham sido agrupados (FARIAS, 2003).

Vários métodos são utilizados para calcular a similaridade entre as amostras. No presente estudo, foram empregados os métodos de construção simples,

incremental e flexível definidos pelas equações (04), (05) e (06), respectivamente (INFOMETRIX, 1999).

Simplex:
$$d_{ab \Rightarrow c} = 0,5d_{ac} + 0,5d_{bc} - 0,5|d_{ac} - d_{bc}| \quad (04)$$

Incremental:
$$d_{ab \Rightarrow c} = \frac{\left((n_a + n_c)d_{ac}^2 + (n_b + n_c)d_{bc}^2 - n_c d_{ab}^2 \right)^{1/2}}{n_a + n_b + n_c} \quad (05)$$

Flexível:
$$d_{ab \Rightarrow c} = \left(0,625d_{ac}^2 + 0,625d_{bc}^2 + 0,25d_{ab}^2 \right)^{1/2} \quad (06)$$

3.3 Análise por Componentes Principais (PCA)

A quimiometria oferece um conjunto de possibilidades para utilizar a análise multivariada, dentre as quais se destaca a análise de componentes principais (PCA). A PCA pode ser considerada como uma ferramenta de compressão que permite diminuir a dimensionalidade da matriz de dados, facilitando, conseqüentemente, a sua visualização. Em geral, espera-se que um menor número de componentes principais possa explicar a maior parte da variância dos dados originais, sem perda de informação relevante (ZIMMERMANN; GUIMARÃES; ZAMORA, 2008).

A Análise de Componentes Principais (PCA, do inglês *Principal Component Analysis*) permite extrair de um determinado conjunto de dados informações relevantes para o seu entendimento. Este conjunto de dados é organizado na forma de uma matriz (dados bidimensionais), onde as linhas podem ser amostras e as colunas variáveis. Neste sentido, com a PCA é possível efetuar uma simplificação, a redução da dimensão original dos dados modelados, a detecção de amostras anômalas (outliers), a seleção de variáveis importantes em determinado sistema, a classificação e a previsão. Desta forma, uma gama infinita de informações pode ser organizada em uma matriz de dados X formada por N linhas e M colunas. As linhas podem ser, por exemplo, amostras de água de diferentes locais ou diferentes tratamentos, e as colunas (variáveis) podem ser características físico-químicas ou até mesmo concentrações de espécies químicas (GELADI; KOWALSKI 1986).

Na PCA, a dimensão dos dados originais é diminuída para um menor conjunto de dimensões, chamadas de Componentes Principais – PCs. Desta forma, as principais vantagens da PCA estão na simplificação, modelamento, detecção de amostras anômalas, classificação e previsão (GELADI; GRAHN, 1996, MALINOWSKI; HOWERY, 1980).

A partir dos PCs, são gerados dois novos conjuntos de dados chamados de scores e loadings. Estes dois conjuntos trazem, respectivamente, inovações sobre as amostras e as variáveis. Conforme a figura 08, pode-se observar a decomposição dos dados originais em *scores* (t) e *loadings* (p) e uma matriz de erros. Ao se combinar os dados dos scores, é possível efetuar um estudo mais criterioso dos dados originais sem perda de informações relevantes (MARTENS; NAES, 1993).

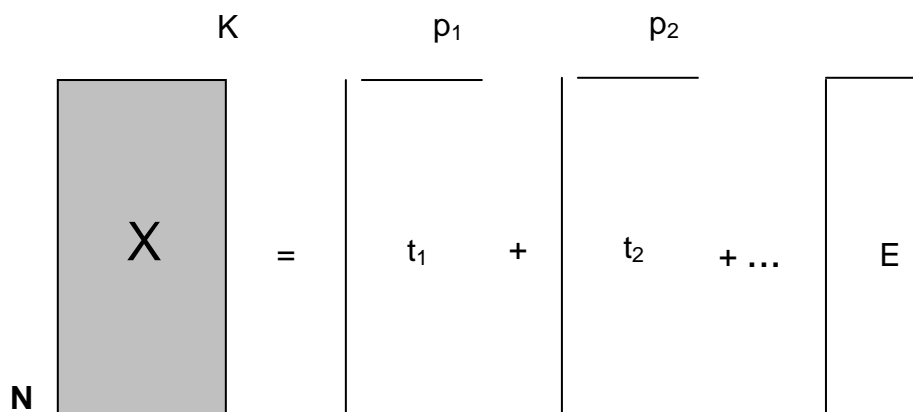


Figura 09 – Decomposição de uma matriz X com N linhas e K colunas em vetores de *scores* (t) e *loadings* (p) e uma matriz de erros E .

Fonte: MATOS *et al.*, 2003.

A análise de fatores é realizada sobre uma matriz de dados que relaciona um conjunto de variáveis a diversos experimentos (amostras). Geralmente esta matriz de dados X é centrada na média, sendo que os dados também podem sofrer outros tipos de tratamento, como, por exemplo, os escalonamentos. A matriz, após ser centrada na média, é decomposta no produto de três matrizes através do algoritmo de decomposição de valor singular (SVD), resultando na seguinte equação:

$$X = U \cdot S \cdot V^t \quad (07)$$

A matriz V é denominada de matriz dos *loadings*, as colunas da matriz V correspondem aos autovetores, e S é uma matriz diagonal. As matrizes U e V são ortogonais entre si e o produto entre matrizes U e S é denominado de *scores*. Como resultado da análise de componentes principais, o conjunto de dados originais é agrupado em função da correlação existente entre as variáveis, gerando um novo conjunto de eixos (componentes principais) ortogonais entre si e de mais simples manipulação matemática (SABIN *et al.*, 2003).

4 TRANSFORMADA WAVELETS

Wavelets são funções que satisfazem requisitos matemáticos utilizados na representação de dados ou outras funções. A análise de wavelet é uma técnica matemática muito útil para a análise numérica e a manipulação multidimensional discreta de um conjunto de sinais. São usadas para análise de sinais 1d e imagens, sendo que servem para comprimir dados desses sinais e imagens. As Transformadas Wavelets são funções matemáticas que dividem os dados em componentes de frequências, e depois cada componente será estudado com uma resolução adequada a sua escala.

Por causa de suas propriedades únicas, wavelets foram usadas em análise funcional, em estudo de propriedades (multi) fractais, singularidades ou oscilações locais de funções, em solução de equações diferenciais, em reconhecimento de padrões, em compressão de imagens e de sons, em processamento de geometria digital, na solução de vários problemas de física, biologia, medicina, astronomia, acústica, engenharia nuclear, grupo de renormalização em mecânica estatística, problemas de computação gráfica, neurofisiologia, música, ressonância magnética, identificação de vozes, ótica, fractais, turbulência, previsão de terremotos, radar e visão humana (J. C. VAN DE BERG, 1999).

Segundo Alsberg *et al* (1997), na área da quimiometria, estão sendo usadas as Transformadas Wavelets para a filtragem, remoção de linhas de base, determinação de cruzamentos de zero de derivados de maior, compressão do sinal e pré-processamento wavelet pelo Método de Regressão dos Mínimos Quadrados Parciais (PLS).

4.1 Origens

A palavra Wavelet provém da língua inglesa e significa “onda pequena” ou “ondaleta”. As transformadas Wavelets foram introduzidas pela Escola Francesa (Morlet, Grossmann, Meyer, Battle, Lemarié, Cohen, Mallat, Coifman, Rioul, etc), originária de estudos de curta duração associados aos pacotes de ondas acústicas sísmicas. O processo de análise adota uma função protótipo Wavelet, chamada de

“Wavelet analisadora” ou Wavelet mãe. A primeira família de Wavelets aparece no apêndice da tese de doutorado de Alfred Haar, em 1909 (embora não soubesse que se tratava de Wavelet, apenas sabia que se tratava de funções ortogonais), onde se fala em análise escalonada (base de Haar), primeira família de Wavelet (OLIVEIRA, 2007).

Em 1985, Stéphane Mallat deu às wavelets um grande impulso através de seu trabalho em processamento digital de imagens e, inspirado nos resultados de Mallat, Y. Meyer construiu a primeira wavelet não-trivial (suave). Ao contrário das wavelets de Haar, as wavelets de Meyer são continuamente diferenciáveis, contudo, elas não têm suportes compactos. Poucos anos mais tarde, Ingrid Daubechies usou os trabalhos de Mallat para construir um conjunto de bases ortonormais de wavelets suaves, com suportes compactos. Os trabalhos de Daubechies são os alicerces das aplicações atuais de wavelets. As transformadas wevelets podem ser vistas como mecanismos para decompor ou quebrar sinais nas suas partes constituintes, permitindo analisar os dados em diferentes domínios de frequências com a resolução de cada componente amarrada à sua escala. Além disso, na análise de wavelets, podemos usar funções que estão contidas em regiões finitas, tornando-as convenientes na aproximação de dados com descontinuidades. O princípio mais geral na construção das wavelets é o uso de dilatações e translações. As wavelets mais usadas formam um sistema ortonormal de funções com suportes compactos construído desta forma. Esta é a razão pela qual elas podem distinguir as características locais de um sinal em diferentes escalas e, por translações, elas cobrem toda a região na qual o sinal é estudado. Na análise de sinais não-estacionários, a propriedade de localidade das wavelets nos conduz às suas vantagens sobre a transformada de Fourier (LIMA, 2003).

4.2 Definição

As Wavelets formam uma classe de funções usadas para localizar uma função dada no espaço e originando escalamento. Uma função de tipo $L_2(\mathfrak{R})$ denomina-se função geradora e pode definir-se a seguir na Equação (08).

$$\psi_{a,b}(t) = \frac{1}{|a|^{1/p}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right), \text{ com } p > 0, a, b \in \mathfrak{R}, a \neq 0 \quad (08)$$

Também pode ser a fórmula geradora:

$$\psi_{j,k}(t) = 2^{j/2} \psi(2^j t - k), \text{ com } j, k \in \mathbb{Z} \quad (09)$$

A função é chamada de *wavelet mãe*, sendo os valores de a e b definidos por $a = 2^{-j}$ e $b = k2^{-j}$ com j e k pertencentes ao conjunto dos números inteiros relativos (BACHMANN *et al.*, 2000).

As wavelets são funções obtidas a partir de uma função mãe, $\psi(t) \in L_2(\mathbb{R})$, por meio de dilatações e translações. O objetivo é obter uma família de funções base para descrever outras funções $\in L_2(\mathbb{R})$. Para definir uma família de wavelets, utilizam-se parâmetros a (escala) e b (deslocamento). Na Figura 10, pode-se ver um exemplo de translação do gráfico $f(t)$.

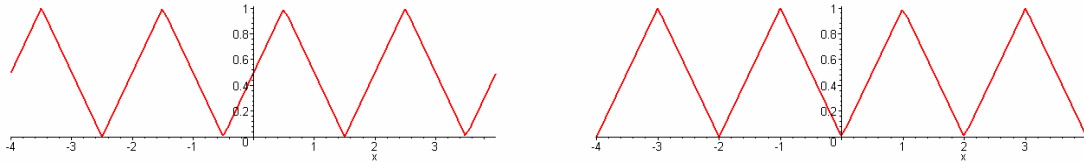


Figura 10 - Efeito de translação no gráfico $f(t)$.

Fonte: www.rpanta.com

O efeito de translação, conforme a Figura 10, é obtido mediante $h(t-b)$. O gráfico se desloca b unidades à direita. Na Figura 11, pode-se ver a transformação por fator de escala.



Figura 11 - Transformação por fator de escala.

Fonte: www.rpanta.com

A transformação por fator de escala (*scaling*), vista na Figura 11, é obtida mediante $f(t) = \frac{1}{\sqrt{a}} f\left(\frac{t}{a}\right)$. Os efeitos de deslocamento e transformação por fator de escala, vistos na Figura 10 e 11, são utilizados para definir *wavelets*.

4.3 Tipos de wavelets

Existem diferentes tipos de wavelets na literatura, como wavelets de Coiflet, Daubechies, Haar, Symlet, Mexican, Morlet, entre outras. A escolha de determinado tipo de wavelets deve-se à aplicação.

4.4 Transformada *Wavelet Discreta Haar*

Haar fez contribuições na análise abordando sistemas de funções ortogonais, equações diferenciais parciais, aproximações de Chebyshev e inequações funcionais. É melhor lembrado pelo seu trabalho na análise de grupos, introduzindo uma medida sobre estes, denominada medida de Haar. Alfred Haar (1885-1933) fez a descoberta das funções Haar em torno de 1909, muito antes de serem descobertas as wavelets, sendo que a construção dessas funções gerou uma base completa (ortonormal).

A Wavelet Haar é um caso especial. Ela possui apenas dois coeficientes de filtros e, deste modo, uma faixa de transição longa é garantida. A função da Wavelet Haar é representada por uma função escalonada que vale de (0,1), conforme Figura 10, e sua respectiva equação, onde sinais “suaves” não são bem reconstruídos. Esta Wavelet é a única simétrica e ortogonal (PIFER *et al.*, 2008).

A transformada Discreta Haar é uma transformada matemática discreta usada no processamento e análise de sinais, na compressão de dados e em outras aplicações de engenharia e ciências. A construção dessas funções gerou uma base completa (ortogonal).

- Definidas em $[0,1]$;

$$\begin{array}{l}
 \text{- Usadas para definir Wavelet:} \\
 \left\{ \begin{array}{ll}
 1 & \text{se } 0 \leq x < \frac{1}{2} \\
 -1 & \text{se } \frac{1}{2} < x \leq 1 \\
 0 & \text{caso contrário}
 \end{array} \right. \quad (10)
 \end{array}$$

Exemplo 1: Seja a função $\psi(t) = x_{(0,1)}(2t) - x_{(0,1)}(2t-1)$, sendo $x_{(0,1)}$ a função característica do intervalo (0,1).

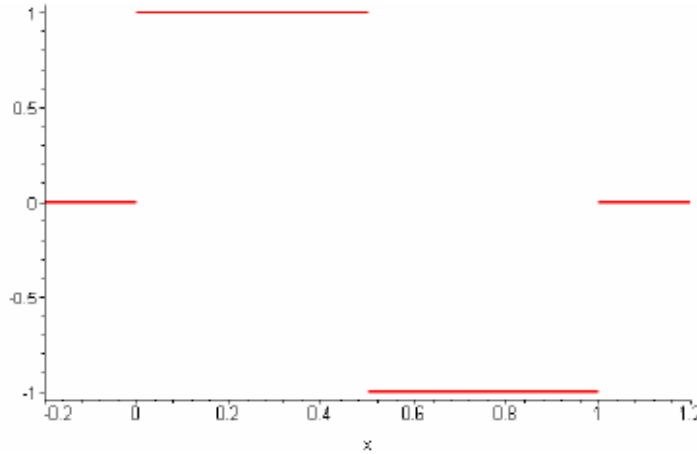


Figura 12 - Função geradora das Wavelets Haar.
Fonte: PAZOS, 2007.

As Wavelets Haar, definidas por $\psi_{j,k}(t) = 2^{j/2} \psi(2^j t - k)$, com $j, k \in \mathbb{Z}$, formam uma base ortogonal de $L_2(\mathfrak{R})$. Para $k = 0$, considera-se da família $\{\psi_{j,0} / j \in \mathbb{Z}\}$, e se observa que quanto maior é j , menos será o conjunto cozero (é o conjunto de todos os valores de t , tais que o valor da função é $\neq 0$) $\left[0, \frac{1}{2^j}\right]$.

Assim, a correspondente Transformada Discreta Haar, se definida da seguinte forma sobre um sinal discreto $s = [s_1, s_2, \dots, s_n]$, geram-se dois subsinais de comprimento $\frac{n}{2}$, denominadas a_1 e d_1 da seguinte maneira:

$$a_1 = \left[\frac{s_1 + s_2}{\sqrt{2}}, \frac{s_3 + s_4}{\sqrt{2}}, \dots, \frac{s_{n-1} + s_n}{\sqrt{2}} \right] \quad (11)$$

De forma análoga, obtem-se o d_1

$$d_1 = \left[\frac{s_1 - s_2}{\sqrt{2}}, \frac{s_3 - s_4}{\sqrt{2}}, \dots, \frac{s_{n-1} - s_n}{\sqrt{2}} \right] \quad (12)$$

Utilizando os subsinais, definidos pelas equações (11) e (12), é realizada a TWD Haar, como ilustrado na Figura 13.

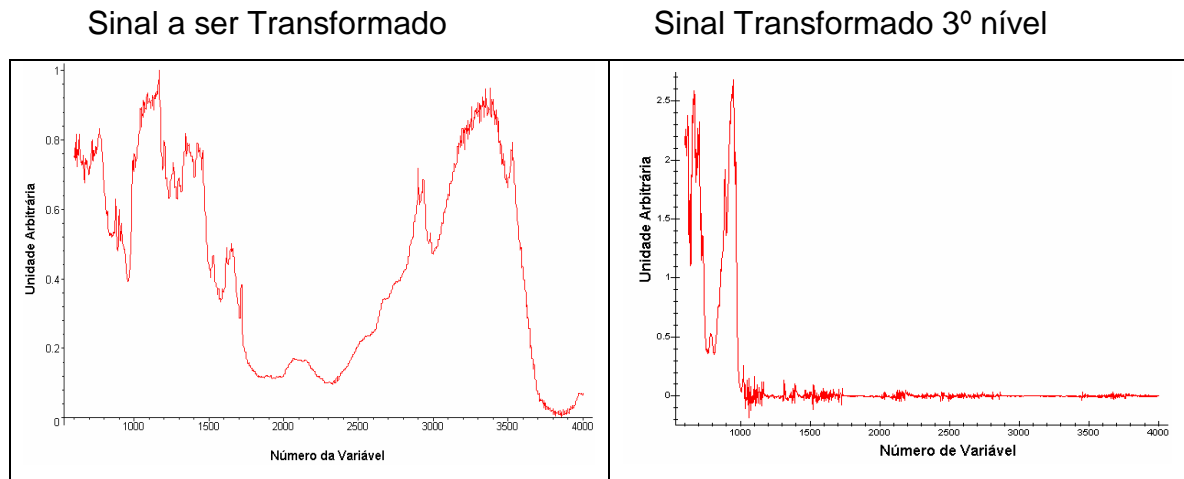


Figura 13 - Sinal decomposto mediante TWD Haar até terceiro nível.

Fonte: Elaborado pela autora.

A TDO realiza o tratamento do sinal, com todas as suas características, independente do tempo e da frequência. Atua diretamente na frequência do sinal analítico, que contribui para aumentar a diferenciação entre sinal e ruído, e a conservação de picos estreitos com a respectiva informação.

4.5 Transformada Wavelet Discreta Daubechies

É uma Wavelet que representa vantagens sobre Haar e que ganhou muita atenção. Foi criada por Ingrid Daubechies no final da década de 80 e, na verdade, é uma família de Wavelets.

Estas Wavelets foram as primeiras a tornar prática a realização da análise discreta. Ingrid as construiu através do projeto de filtros ortogonais com o máximo de relação na resposta em frequência em 0 e metade da taxa de amostragem, impondo como restrição o número de momentos de decaimento (que definem a banda de transição) em uma determinada faixa, obtendo-se, assim, uma melhor resolução no domínio do tempo. De acordo com a ordem da Wavelet, p , são produzidos $2p$ coeficientes dos filtros. As wavelets de Dubechies são assimétricas, contínuas e quanto maior o número de decaimentos, mais suave será a banda de transição (PIFER *et al.*, 2008).

Do ponto de vista matemático, a função “ondaleta mãe” (“*mother wavelet*”) gera as funções ondaleta filhas, que irão se decompor hierarquicamente conforme esquema apresentado na Figura 14. Para cada decomposição, são gerados dois subsinais de comprimentos $n/2$, onde n representa o sinal inteiro. O primeiro subsinal corresponde aos sinais escalas (*scalings*, A1), enquanto que o segundo aos sinais ondaletas (*wavelets*, D1). A cada aplicação da TWD, o sinal é decomposto em diversos sub sinais, conforme algoritmo de Mallat, como pode ser observado na Figura 14.

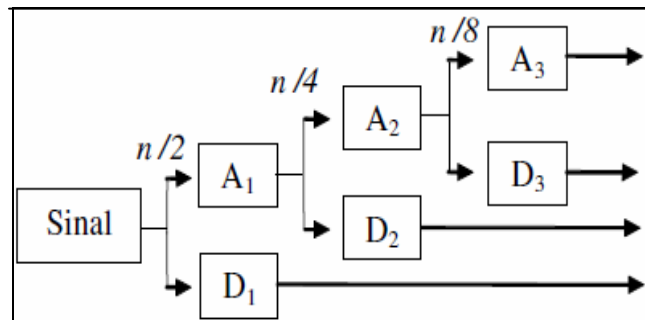


Figura 14 – Esquema do processo de decomposição da Transformada Discreta Ondaleta.
Fonte: MALLAT, 1998.

Transformada Daub4 é gerada a partir da soma de seus coeficientes, conforme o esquema a seguir:

$$\begin{aligned}
 T_1 &= S_1\alpha_1 + S_2\alpha_2 + S_3\alpha_3 + S_4\alpha_4 \rightarrow (a_1)_1 \\
 T_2 &= S_3\alpha_1 + S_4\alpha_2 + S_5\alpha_3 + S_6\alpha_4 \rightarrow (a_1)_2 \\
 T_3 &= S_5\alpha_1 + S_6\alpha_2 + S_7\alpha_3 + S_8\alpha_4 \rightarrow (a_1)_3 \\
 T_4 &= S_7\alpha_1 + S_8\alpha_2 + S_1\alpha_3 + S_2\alpha_4 \rightarrow (a_1)_4
 \end{aligned}$$

(13)

$$\begin{aligned}
 T_5 &= S_1\beta_1 + S_2\beta_2 + S_3\beta_3 + S_4\beta_4 \rightarrow (a_1)_5 \\
 T_6 &= S_3\beta_1 + S_4\beta_2 + S_5\beta_3 + S_6\beta_4 \rightarrow (a_1)_6 \\
 T_7 &= S_5\beta_1 + S_6\beta_2 + S_7\beta_3 + S_8\beta_4 \rightarrow (a_1)_7 \\
 T_8 &= S_7\alpha_1 + S_8\beta_2 + S_1\beta_3 + S_2\beta_4 \rightarrow (a_1)_8
 \end{aligned}$$

A seguir, temos o filtro passa baixa representada por α e o filtro passa alta representado por β .

$$\alpha = \left[\frac{1+\sqrt{3}}{4\sqrt{2}}, \frac{3+\sqrt{3}}{4\sqrt{2}}, \frac{3-\sqrt{3}}{4\sqrt{2}}, \frac{1-\sqrt{3}}{4\sqrt{2}} \right] \quad (14)$$

$$\beta = \left[\frac{1-\sqrt{3}}{4\sqrt{2}}, \frac{-3+\sqrt{3}}{4\sqrt{2}}, \frac{3+\sqrt{3}}{4\sqrt{2}}, \frac{-1-\sqrt{3}}{4\sqrt{2}} \right] \quad (15)$$

O esquema da Figura 14 apresenta a maneira como o sinal é decomposto em cada aplicação da Transformada, conforme mostra a decomposição dada na Figura 15:

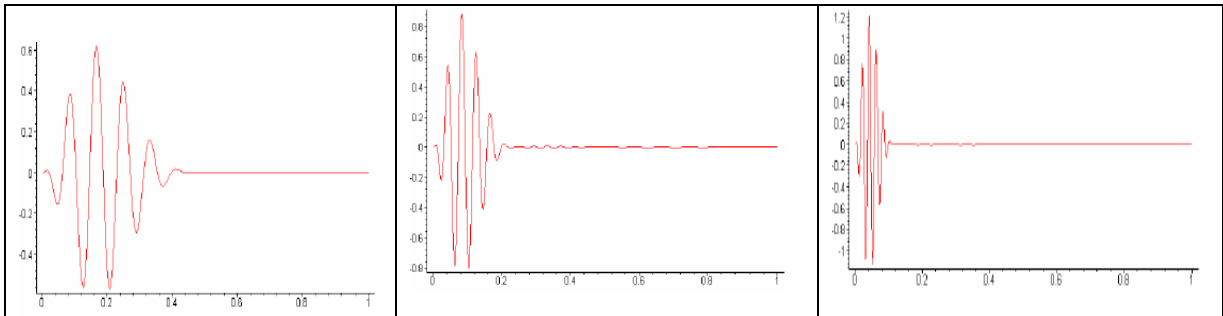


Figura 15 – Esquema gráfico representando os três níveis da decomposição da TWD D4.
Fonte: PAZOS, 2007.

4.6 Forma Matricial das Transformadas *Wavelets* Discretas

Uma das maneiras utilizadas para aplicar uma TWD tem sido a forma matricial. A seguir, será exemplificada a forma matricial das TWD *Haar*, *Daubechies*

4. Para a TWD *Haar*, calcula-se da seguinte maneira:

$$\begin{bmatrix} \frac{\sqrt{2}}{2} & \frac{\sqrt{2}}{2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\sqrt{2}}{2} & \frac{\sqrt{2}}{2} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\sqrt{2}}{2} & \frac{\sqrt{2}}{2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\sqrt{2}}{2} & \frac{\sqrt{2}}{2} \\ \frac{\sqrt{2}}{2} & -\frac{\sqrt{2}}{2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\sqrt{2}}{2} & -\frac{\sqrt{2}}{2} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\sqrt{2}}{2} & -\frac{\sqrt{2}}{2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\sqrt{2}}{2} & -\frac{\sqrt{2}}{2} \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} S_1 \\ S_2 \\ S_3 \\ S_4 \\ S_5 \\ S_6 \\ S_s \end{bmatrix}_{1 \times n} = \begin{array}{c} | \\ | \\ | \\ | \\ | \\ | \\ | \\ | \end{array} \frac{a_1}{d_1} \quad (16)$$

Na equação 10 para resolver TWD Haar, são utilizados os filtros passa - baixa e passa – alta, $\alpha = \left[\frac{\sqrt{2}}{2}, \frac{\sqrt{2}}{2} \right]$ e $\beta = \left[\frac{\sqrt{2}}{2}, -\frac{\sqrt{2}}{2} \right]$, respectivamente.

No cálculo da TWD D4, obtém-se o seguinte esquema matricial:

$$\begin{bmatrix}
 \alpha_0 & \alpha_1 & \alpha_2 & \alpha_3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & \alpha_0 & \alpha_1 & \alpha_2 & \alpha_3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_0 & \alpha_1 & \alpha_2 & \alpha_3 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_0 & \alpha_1 & \alpha_2 & \alpha_3 \\
 \alpha_2 & \alpha_3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_0 & \alpha_1 \\
 \beta_0 & \beta_1 & \beta_2 & \beta_3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & \beta_0 & \beta_1 & \beta_2 & \beta_3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_0 & \beta_1 & \beta_2 & \beta_3 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_0 & \beta_1 & \beta_2 & \beta_3 & 0 & 0 \\
 \beta_2 & \beta_3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_0 & \beta_1
 \end{bmatrix}
 \times
 \begin{bmatrix}
 S_1 \\
 S_2 \\
 S_3 \\
 S_4 \\
 S_5 \\
 S_6 \\
 S_7 \\
 S_8 \\
 S_9 \\
 S_{10}
 \end{bmatrix}_{1 \times n}
 \quad (17)$$

Uma visualização da Matriz Haar (8, que serve para transformar sinais de 8 elementos) está representada na Figura 16, mediante alguns sistemas de computação algébrica (como Maple, Máxima ou Matlab), onde as alturas (blocos com elementos n cor rosa) são os valores do elemento da matriz, a metade superior (linhas superiores) é positiva, na cor azul, quando os valores são negativos, desenvolvidos numa computação algébrica Maple.

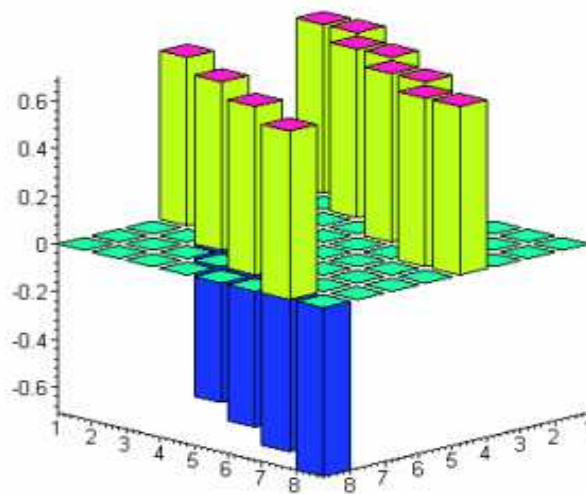


Figura 16 – Representação da Matriz Haar.
Fonte: PAZOS, 2007.

4.7 Transformada Inversa

Como usamos wavelets para transformar uma função, precisamos também da transformada inversa, de forma a recompor o sinal no domínio do tempo a partir da sua decomposição. Se chamarmos de $\Psi(\omega)$ a transformada de Fourier da função

$\psi(t)$: $\Psi(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} \psi(t) e^{-i\omega t} dt$, e se $W(a,b)$ for a transformada de wavelet da função

$f(t)$ usando a wavelet $\psi(t)$, então temos que a transformada inversa é dada por:

$$f(t) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{|a|^2} w(a,b) \psi_{a,b}(t) da db \text{ onde } C = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{|\Psi(\omega)|^2}{|\omega|} d\omega.$$

Este parâmetro C necessita ser finito e positivo, o que nos leva a uma nova restrição. Esta restrição sobre o valor de C é a *condição de admissibilidade*.

A transformada inversa é calculada para obter novamente o sinal original. O inverso da Transformada *wavelet* consiste simplesmente em multiplicar o sinal pela matriz inversa, que por ser ortogonal ($D_4^{-1} = D_4^t$) é a transposta da matriz (17), como pode ser observado a seguir:

$$\begin{bmatrix} \alpha_0 & 0 & \alpha_2 & 0 & \alpha_2 & \beta_0 & 0 & 0 & 0 & \beta_2 \\ \alpha_1 & 0 & \alpha_0 & \alpha_1 & \alpha_3 & \beta_1 & 0 & 0 & 0 & \beta_3 \\ \alpha_2 & \alpha_0 & 0 & 0 & 0 & \beta_2 & \beta_0 & 0 & 0 & 0 \\ \alpha_3 & \alpha_1 & 0 & 0 & 0 & \beta_3 & \beta_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha_2 & \alpha_0 & 0 & 0 & 0 & \beta_2 & \beta_0 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha_3 & \alpha_1 & 0 & 0 & 0 & \beta_3 & \beta_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_2 & \alpha_0 & 0 & 0 & 0 & \beta_2 & \beta_0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_3 & \alpha_1 & 0 & 0 & 0 & \beta_3 & \beta_1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \alpha_2 & \alpha_0 & 0 & 0 & 0 & \beta_2 & \beta_0 \\ 0 & 0 & 0 & \alpha_3 & \alpha_1 & 0 & 0 & 0 & \beta_3 & \beta_0 \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} S_1 \\ S_2 \\ S_3 \\ S_4 \\ S_5 \\ S_6 \\ S_7 \\ S_8 \\ S_9 \\ S_{10} \end{bmatrix}_{1 \times n} \quad (18)$$

4.8 Comparação com a Transformada de Fourier

- A principal diferença é que wavelets estão localizados tanto em tempo quanto em frequência, enquanto a Transformada Fourier é só localizada em frequência;

- A complexidade computacional da transformada de wavelet discreta é $O(N)$, enquanto que da transformada rápida de Fourier é $O(N \log N)$;
- Outra diferença é que funções wavelet individuais estão bem localizadas no espaço, funções seno e cosseno Fourier não estão;
- Transformadas wavelets não têm um único conjunto de funções básicas como a transformada de Fourier, que utiliza senos e cossenos. Em vez disso, a transformada wavelet tem um conjunto infinito de possíveis funções.

5 REDES-EM-CHIP

Devido ao grande progresso e às mudanças da tecnologia de computadores nos últimos anos é que foi possível uma transformação drástica na maneira de encararmos os mercados de informática, de aplicações de computação.

Esse avanço tem possibilitado a integração de múltiplos componentes, como processadores, controladores e memória, em um único chip, resultando na integração de um sistema completo em uma mesma pastilha. Esses sistemas são denominados sistemas integrados ou SoCs (*Systems-on-Chip*). Para atender às pressões do mercado e amortizar os custos de projeto entre vários sistemas, é importante que os componentes integrados em um SoC sejam reutilizáveis. Dessa forma, as metodologias de projeto adotadas devem ser baseadas na reutilização de componentes pré-projetados e pré-verificados. Esses componentes reutilizáveis são denominados núcleos e podem ser desenvolvidos pela empresa responsável pelo projeto do sistema ou adquiridos de terceiros (ZEFERINO, 2003).

Atualmente, no processo de desenvolvimento de novas arquiteturas de computadores mais rápidos e com maior capacidade de processamento, tem-se pesquisado os chamados redes-em-chip. Estas arquiteturas possuem um conjunto de componentes que, em rede, realizam o processamento, no entanto, faz-se necessária a otimização destes componentes. Sendo assim, é preciso estabelecer condições ótimas de operação para o perfeito aproveitamento do sistema.

As redes-em-chip (*NoC* do inglês *Network-on-Chip*) são sistemas integrados de arquitetura de comunicação que oferecem baixo consumo de energia, paralelismo em comunicação e são escaláveis e reutilizáveis. Nos NoCs, as comunicações são paralelas e possuem grande escalabilidade. As NoCs são baseadas em redes de interconexão para computadores paralelos, sendo que os núcleos do sistema integrado são considerados como os nodos de um multicomputador e são interconectados através de uma rede formada por roteadores e canais ponto-a-ponto. Tipicamente, o modelo de comunicação utilizado é o da troca de mensagens, sendo que a comunicação entre núcleos é feita através do envio e recebimento de mensagens de requisição e de resposta.

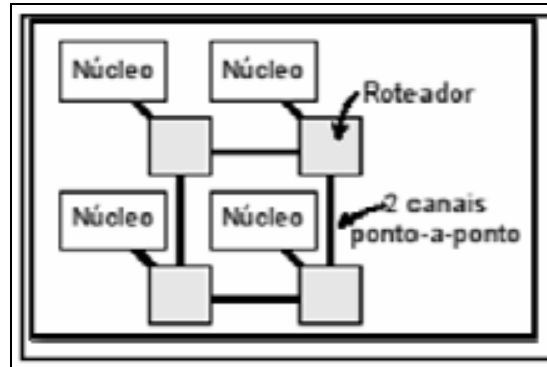


Figura 17 – Exemplo de topologia básica de Redes-em-Chip.

Fonte: ZEFERINO, 2003.

A ideia em uma *Network-on-Chip* é separar a estrutura de comunicação e a aplicação também no *layout* físico. A única limitação aos recursos (unidade computacional ou de armazenamento) está relacionada ao seu tamanho e sua interface. Qualquer tipo de recurso que possa ser implementado em uma área síncrona (que utiliza um mesmo *clock*) pode ser conectado à NoC (SOININEN; HEUSALA, 2003). Do ponto de vista do sistema, cada recurso é um sistema embarcado independente que possui uma interface padronizada de acordo com a estrutura de comunicação. Um sistema baseado em NoC pode ser visto como um sistema distribuído, com recursos que podem utilizar diferentes domínios de *clock* e se comunicar entre si síncrona ou assincronamente (paradigma GALS – *Globally Asynchronous Locally Synchronous*) (PALMA, 2007).

Os diferentes modelos de NoCs, por mais distintos que sejam, possuem algumas características básicas em comum. Estas características advêm das redes de interconexão. São elas: topologia, roteamento, chaveamento, controle de fluxo, arbitragem e memorização.

5.1 Conceitos Básicos

As redes de interconexão são tipicamente utilizadas para interconectar os nodos de um computador paralelo, sendo que um nodo pode ser simplesmente um processador, um módulo de memória ou até um computador completo com processador e memória local e uma interface de rede. Em um multiprocessador, a rede de interconexão oferece a infra-estrutura necessária para que os diversos processadores acessem os módulos de memória compartilhada.

Segundo Zeferino (2003), uma rede de interconexão é constituída basicamente por roteadores e enlaces (*links*). Os enlaces ligam os roteadores entre si e aos nodos do computador paralelo, enquanto que os roteadores estabelecem o caminho necessário à transferência de dados pela rede. Esses dados são transferidos sob a forma de mensagens, as quais podem ser divididas em unidades menores chamadas pacotes. Uma rede de interconexão é caracterizada pela sua topologia e por um conjunto de mecanismos que definem a forma como ocorrerá a transferência de mensagens pela rede. As diferentes alternativas de topologia de mecanismo de comunicação têm impacto direto no desempenho da rede, o qual pode ser avaliado através de algumas métricas, como largura de banda, a vazão e a latência.

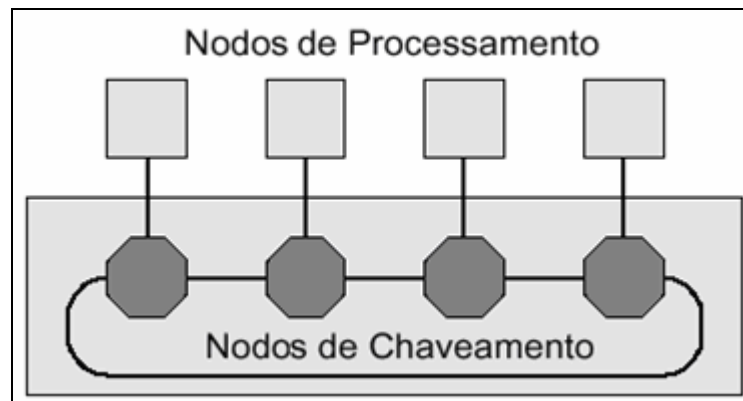


Figura 18 - Exemplo de NoC com topologia em anel.
Fonte: Mello; Möller, 2003.

5.1.1 Nodos

Os nodos de processamento executam as subtarefas do algoritmo paralelo e possuem no mínimo um processador e uma interface para a rede-em-chip, conhecida como *interface de rede*, havendo a possibilidade de ter ainda memória local, discos e outros periféricos. Os nodos de chaveamento executam a transferência de mensagens entre os nodos de processamento. Na maioria das vezes, possuem um núcleo de chaveamento, uma lógica para roteamento e arbitragem, e portas de comunicação para outros nodos de chaveamento e às vezes para um nodo de processamento local.

5.1.2 Enlaces

Para Zeferino (2003), liga-se um roteador a outro roteador ou a um nodo do computador paralelo e pode possuir um ou dois canais físicos de comunicação, sendo implementado sob a forma de um cabo elétrico ou óptico. Tipicamente, os enlaces utilizados em redes de interconexão são *full-duplex*, sendo constituídos por dois canais unidirecionais opostos de modo a permitir a transferência simultânea de informação nas duas direções do enlace.

Segundo Culler e Singh (1999), um enlace caracteriza-se em relação a três propriedades distintas: o comprimento, a largura e o sincronismo. O comprimento pode ser longo ou curto, sendo que ele será um enlace longo se tiver diversos valores lógicos trafegando ao mesmo tempo pelo cabo, e curto se em um determinado instante apenas um valor lógico trafega. Quanto à largura, um enlace é considerado fino se as informações de dados e de controle transferidas na mensagem são multiplexadas em uma única linha serial, e é considerado largo se essas informações são transferidas simultaneamente por meio de linhas paralelas. Em relação ao sincronismo, pode-se dizer que um enlace só é considerado síncrono se os nodos de origem e destino operam no mesmo relógio global, e assíncrono se o nodo de origem codifica o seu relógio junto ao sinal analógico que é transmitido, sendo que o nodo receptor recupera o relógio fonte do sinal e transfere a informação segundo seu próprio domínio de relógio.

5.1.3 Mensagens e Pacotes

Segundo Palma (2007), as informações trocadas entre um nodo fonte e um nodo destino de uma comunicação são organizadas sob a forma de mensagens. Geralmente, estas mensagens são quebradas e transmitidas em pacotes. Um pacote corresponde à menor unidade de informação que contém detalhes sobre o roteamento e sequenciamento dos dados. Em geral, os pacotes são formados por três partes: um cabeçalho (*header*), um corpo de dados (*payload*) e um terminador (*trailer*). O cabeçalho e o terminador formam um envelope ao redor do corpo de dados do pacote. O cabeçalho carrega informações de roteamento e de controle utilizadas pelos nodos de chaveamento para propagar o pacote, através da rede, em

direção ao seu destino. Já o terminador carrega informações utilizadas na sinalização do final do pacote e pode conter informações utilizadas para detecção de erros.

Um pacote é constituído por uma sequência de *flits*. Um *flit* é a menor unidade de dados sobre a qual é realizado o controle de fluxo, podendo ter o tamanho de um *phit* (largura do canal físico de dados), ou até mesmo de um pacote. Um *phit* é definido pelo número de bits de dados transmitidos simultaneamente. Um *phit* pode incluir, além dos bits de dados, sinais de enquadramento e de controle da integridade do dado (ZEFERINO, 2003).

5.2 Características de uma Rede de NoC

5.2.1 Topologia

Uma rede de interconexão pode ser caracterizada pela maneira como os roteadores estão interligados. Quanto à topologia, as redes de interconexão podem ser agrupadas em duas classes principais: as redes diretas e as redes indiretas.

- Redes Diretas: nas redes diretas, cada nodo de chaveamento possui um nodo de processamento associado, e esse par pode ser visto como um elemento único dentro da máquina, tipicamente referenciado pela palavra nodo. Pelo fato de utilizarem nodos de chaveamento tipo roteador, as redes diretas são também chamadas de redes baseadas em roteadores. Cada nodo possui ligações ponto a ponto direto para um determinado número de nodos vizinhos (DUATO; YALAMANCHILI, 1997).

- Redes Indiretas: nas redes indiretas, o acoplamento entre os nodos de processamento e os nodos de chaveamento não ocorre no mesmo nível das redes diretas. Os nodos de processamento possuem uma interface para uma rede de nodos de chaveamento baseados em chaves. Cada chave possui um conjunto de portas bidirecionais para ligações com outras chaves e/ou com os nodos de processamento. Somente algumas chaves possuem conexões para nodos de processamento e apenas essas podem servir de fonte ou destino de uma

mensagem. A topologia da rede é definida pela estrutura de interconexão dessas chaves. As topologias mais conhecidas de redes indiretas são o *crossbar* e as redes multiestágio. O *crossbar* consiste em um roteador com uma chave $N \times N$, sendo a topologia ideal para a conexão indireta de N nodos. Embora seja mais econômico que uma rede direta completamente conectada (a qual necessitaria de N roteadores, cada um com uma chave *crossbar* $N \times N$), o *crossbar* possui uma complexidade da ordem de N^2 , o que torna o seu custo proibitivo para redes grandes. As redes chamadas de multiestágio são compostas por roteadores usualmente idênticos, organizados como um conjunto de estágios. Nestas topologias, os estágios de entrada e de saída possuem ligações para os nodos e para os estágios internos da rede, que são ligados aos seus vizinhos através de padrões de conexão regulares. Desta forma, uma mensagem tem que atravessar alguns estágios para chegar ao nodo destino. As redes multiestágio podem ser caracterizadas pelo número de estágios e pela forma como eles são arranjados (PALMA, 2007).

5.2.2 Roteamento

Define o caminho a ser tomado por uma mensagem para alcançar seu destino. Os meios compartilhados têm uma solução simples, a mensagem é transmitida (por difusão) para *todos* os nós que compartilham os meios, e cada nó observa um endereço dentro da mensagem para ver se a mensagem se destina a esse nó (HENNESSY & PATTERSON, 2003). O algoritmo de roteamento visa atender alguns objetivos específicos, os quais têm consequência direta em algumas propriedades da rede de interconexão, como:

- Deadlock: vários pacotes transitando no mesmo tempo solicitam recursos de tal forma que nenhum deles é atendido, permanecendo bloqueados;

- Roteamento pela fonte: a fonte determina toda a rota a ser percorrida;

- Roteamento distribuído: cada switch determina para qual porta o pacote de chegada deve ir;

- Estático: mesma escolha para um dado destino;
- Adaptatividade: capacidade de rotear pacotes através de caminhos alternativos quando ocorrer congestionamento ou falha em algum componente do caminho em uso.

5.2.3 Chaveamento

Define como uma mensagem, é transferida da entrada de um roteador para um de seus canais de saídas. Aceita pacotes de qualquer porta de entrada, enviando-os para a porta de saída adequada.

Os dois tipos principais de técnicas de chaveamento são baseados ou no estabelecimento de um caminho completo entre a fonte e o destinatário da mensagem (circuito) ou na divisão das mensagens em pacotes os quais reservam seus caminhos dinamicamente na medida em que avançam em direção ao destinatário.

5.2.4 Arbitragem

Resolve conflitos internos na rede, é quando duas ou mais mensagens competem por um mesmo recurso (buffer ou canal de saída), também chamado de escalonamento de entrada.

Segundo Zeferino (2003), a arbitragem é fundamental para a resolução de conflitos decorrentes da existência de múltiplos pacotes competindo por um mesmo canal de saída. O mecanismo de arbitragem deve ser capaz de resolver esses conflitos, selecionando um dos pacotes com base em algum critério e sem levar qualquer pacote a sofrer *starvation*, ou seja, ficar indefinidamente esperando por uma oportunidade para avançar em direção ao nodo destinatário.

5.2.5 Controle de fluxo

Realiza o controle de fluxo e administra a distribuição dos *buffers* e canais

entre diferentes pacotes. Como na maioria das vezes o número de pacotes em uma rede é maior que a vazão da mesma, é necessário tomar decisões sobre o destino a ser dado a estes pacotes, como descarte, bloqueio no lugar onde estão, recebimento e armazenamento temporário, ou ainda desvio para outros caminhos.

5.2.6 Memorização

Determina o esquema de filas utilizado para armazenar uma mensagem bloqueada na rede quando um canal de saída por ela requisitada já está alocado para outra mensagem. A memorização dos pacotes pode ser feita na entrada ou na saída do roteador, podendo ser de forma centralizada ou distribuída. O esquema de memorização tem grande impacto no desempenho da rede como um todo, e na área ocupada em chip por seus roteadores (REGO, 2006).

6 METODOLOGIA

Neste trabalho, consideramos que o espectro registra os componentes de uma formulação farmacêutica incluindo o fármaco e excipientes, neste caso, a substância ativa glibenclamida. Posteriormente, se aplica a transformada Wavelet avaliando a informação química retida sobre o sistema. Finalmente, estuda-se uma nova abordagem para a caracterização das formulações farmacêuticas estudadas utilizando redes-em-chip, referente à Figura 19.

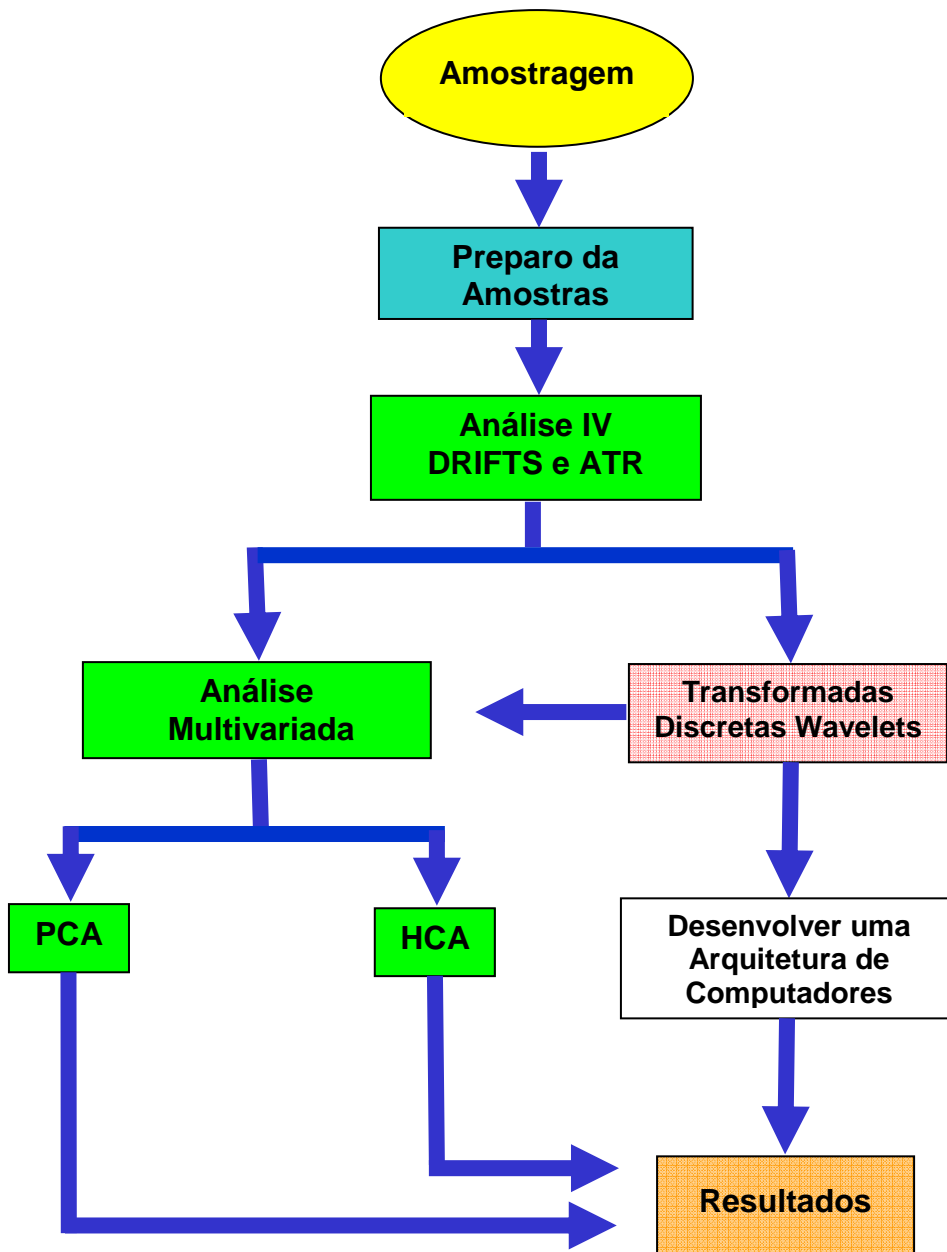


Figura 19 – Fluxograma das etapas realizadas.

Fonte: Elaborado pela autora.

6.1 Reagentes

Amostras a serem utilizadas durante o processo de avaliação das formulações farmacêuticas e contendo a substância ativa glibenclamida são descritas nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Amostras Comerciais.

Marca comercial	Fornecedor	Origem	Lote	Classificação
Daonil 5mg	Sanofi-Aventis	Alemanha	804988	Ético
Glibenclamida 5mg	EMS	São Paulo	165523	Genérico
Glibenclamida 5mg	EMS	São Paulo	177680	Genérico
Glibenclamida 5mg	Rambaxy	Índia	1929459	Genérico
Glibenclamida 5mg	Biosintética	São Paulo	0805284	Genérico
Glibenclamida 5mg	Germed	São Paulo	177644	Genérico
Glibexil 5mg	Royton	São Paulo	08070296	Similar
Glibenclamon 5mg	Sanval	São Paulo	AM803	Similar
Glimil 5mg	Miliam	Rio de Janeiro	4000308	Similar
Glionil 5mg	Neo Química	Anápolis	86733	Similar
Glucovance 500/2,5mg (cloridrato de metformina + glibenclamida)	Merck	França	BR08917	Ético
Cloridrato de Metformina 850 mg	Farmo	Índia	MN8507112	Genérico
Gardatón 5mg	Raffo	Monte Verde	60803	Ético
Glidanil 5mg	Montpellier	Buenos Aires	330	Ético

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 2 – Padrões da Farmacopeia.

Fármaco	Classificação
Glibenclamida	Puro
Cloridrato de Metformina	Puro

Fonte: Elaborado pela autora.

6.2 Equipamentos e Softwares

Os principais equipamentos e softwares que foram utilizados neste trabalho para desenvolver a parte química e matemática foram os seguintes:

6.2.1 Equipamentos de Análise Química

- Moinho, criogênico Spex Ceriprep - (Instituto de Química UFSM);
- Balança analítica Gilbertini E 425-B - (Laboratório de Química UNISC);
- Espectrofotômetro FT-IR Nicolet Magna 550 - (Laboratório de Química UNISC);
- Dispositivo de Reflectância Difusa (DRIFTS) - Pike Technologies - (Laboratório de Química UNISC);
- Espectrofotômetro FT-IR Perkin Elmer Spectrum One[®] - (Instituto de Química UFSM);
- Dispositivo de Reflexão total Atenuada (ATR) – Perkin Elmer, com cristal de seleneto de zinco - (Instituto de Química UFSM).

6.2.2 Softwares de Análise Química, Matemática e Programação

- Software OMNIC ESP –Nicolet (inp) - (Laboratório de Química UNISC);
- Software Pirouette[®] 3.11 da Infometrix - (Laboratório de Química UNISC);

- Programa de Computação Algébrico Maple (Programa de Pós-Graduação em Sistemas e Processos Industriais - Mestrado);
- Software Sun VirtualBox (Programa de Pós-Graduação em Sistemas e Processos Industriais - Mestrado).

6.3 Amostragem

Para o desenvolvimento deste estudo, foram empregadas 12 amostras comerciais contendo glibenclamida, 1 amostra comercial contendo glibenclamida e cloridrato de metformina e 1 amostra comercial contendo somente cloridrato de metformina em forma de comprimidos.

Estes medicamentos foram adquiridos no mercado nacional (12 amostras) e no mercado argentino (2 amostras), sendo estes diferentes quanto ao fabricante, lote e classificação (medicamento de referência, genérico e similar).

Para cada medicamento utilizado, foi adotado um código que permite identificar o fabricante, a procedência, o lote e a classificação do medicamento, conforme apresentado na tabela 3.

Tabela 3 – Codificação dos medicamentos contendo glibenclamida.

Código	Classificação	Procedência	Lote
A01 (R)	A	N	I
A02 (R)	B	N	I
A03 (G)	C	N	I
A04 (G)	D	N	I
A05 (G)	E	N	I
A06 (G)	F	N	I
A07 (G)	E	N	II
A08 (S)	G	N	I
A09 (S)	H	N	I
A10 (S)	I	N	I
A11 (S)	J	N	I
A12 (R)	K	A	I
A13 (G)	L	N	I
A14 (R)	M	A	I

Classificação: R (Referência), S (Similar), G (Genérico)

Procedência: N (Nacional), A (Argentina)

Fonte: Elaborado pela autora.

6.4 Preparo das Amostras

As amostras comerciais foram previamente pesadas para a obtenção do peso médio e transferidas para frascos de âmbar, conforme Figuras 20 e 21.



Figura 20 - Balança Analítica
Fonte: Adquirida pela autora.



Figura 21 – Amostras comerciais
Fonte: Adquirida pela autora.

Após, foram pulverizadas em um moinho, criogênico Spex Ceriprep (modelo 6750, Freezer Mill, Metuchen, EUA), durante 2 minutos, atingindo granulometria inferior a $80\ \mu\text{m}$, conforme Figuras 22 e 23.

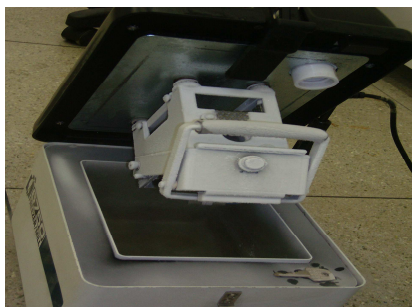


Figura 22 – Moinho Criogênico.

Fonte: Adquirida pela autora.



Figura 23 – Tubo de policarbonato e peças de aço inoxidável.

Fonte: Adquirida pela autora.

6.5 Aquisição dos Espectros

Num primeiro momento, os espectros DRIFTS foram adquiridos num espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier NICOLET Magna 550 acoplada num acessório DRIFTS Pike com resolução de $4\ \text{cm}^{-1}$ e 32 varreduras, mediante o software OMINIC disponível no laboratório de espectroscopia da UNISC, referente às Figuras 24 e 25.

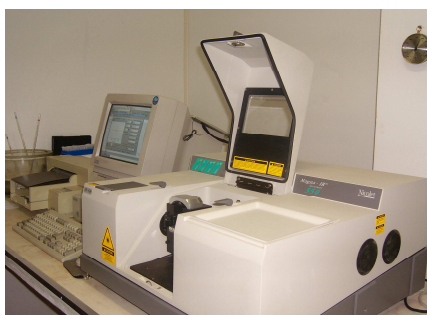


Figura 24 - Espectrofotômetro FT-IR.

Fonte: Adquirida pela autora.



Figura 25 – Acessório DRIFTS.

Fonte: Adquirida pela autora.

Coletaram-se os espectros das 14 amostras que foram obtidos em triplicatas e normalizados na escala, totalizando 42 espectros. Quando algum espectro não se enquadrava no perfil da sua respectiva triplicata, este era excluído a fim de obter uma triplicata harmônica.

Na sequência, os espectros por reflexão total atenuada (ATR) foram adquiridos na faixa de 600 a 4000 cm^{-1} , com resolução de 4 cm^{-1} e 16 varreduras, empregando um espectrômetro Perkin Elmer (modelo Spectrum One[®] FTIR, EUA), equipado com um acessório de reflexão total atenuada (ATR) também Perkin Elmer, com cristal de seleneto de zinco, disponível no Laboratório de Química da UFSM, sendo obtido em triplicatas cada espectro para cada amostra, conforme Figuras 26 e 27.



Figura 26 - Espectrômetro FT-IR.
Fonte: Adquirida pela autora.

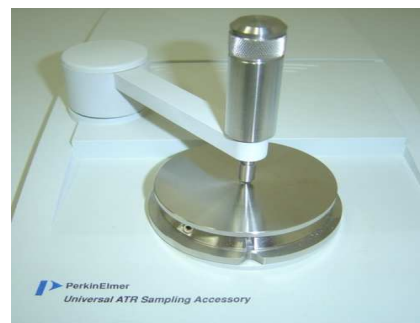


Figura 27 – Acessório ATR.
Fonte: Adquirida pela autora.

6.6 Modelagem dos Espectros DRIFTS e ATR

Os espectros obtidos foram tratados por ferramentas computacionais de análise multivariada, utilizando-se a Análise de Agrupamentos Hierárquico (HCA), Análise por Componentes Principais (PCA), sendo que as informações espectrais foram tratadas no aplicativo Pirouette[®] 3.11 da Infometrix. O objetivo foi verificar a similaridade entre as formulações dos diferentes fabricantes, lotes e classificação.

7 RESULTADOS OBTIDOS E DISCUSSÕES

As regiões onde a informação espectral era redundante, bem como aquelas onde o ruído no espectro devido ao vapor de água e dióxido de carbono estava presente, foram excluídas, referente à parte cinza das Figuras 28 e 29. Portanto, as análises PCA e HCA desenvolvidas foram realizados empregando-se a faixa de 700-2271 cm^{-1} , referente a cor branca das Figuras 28 e 29, sendo os espectros corrigidos pela variação normal padrão (MSC) e (SNV).

A Figura 28 apresenta o conjunto de espectros obtidos para a região do infravermelho médio por reflexão difusa no infravermelho com transformada de Fourier, conhecido pela sigla DRIFTS, e a Figura 29 apresenta o conjunto de espectros obtidos para a região do infravermelho médio por reflexão total atenuada (ATR).

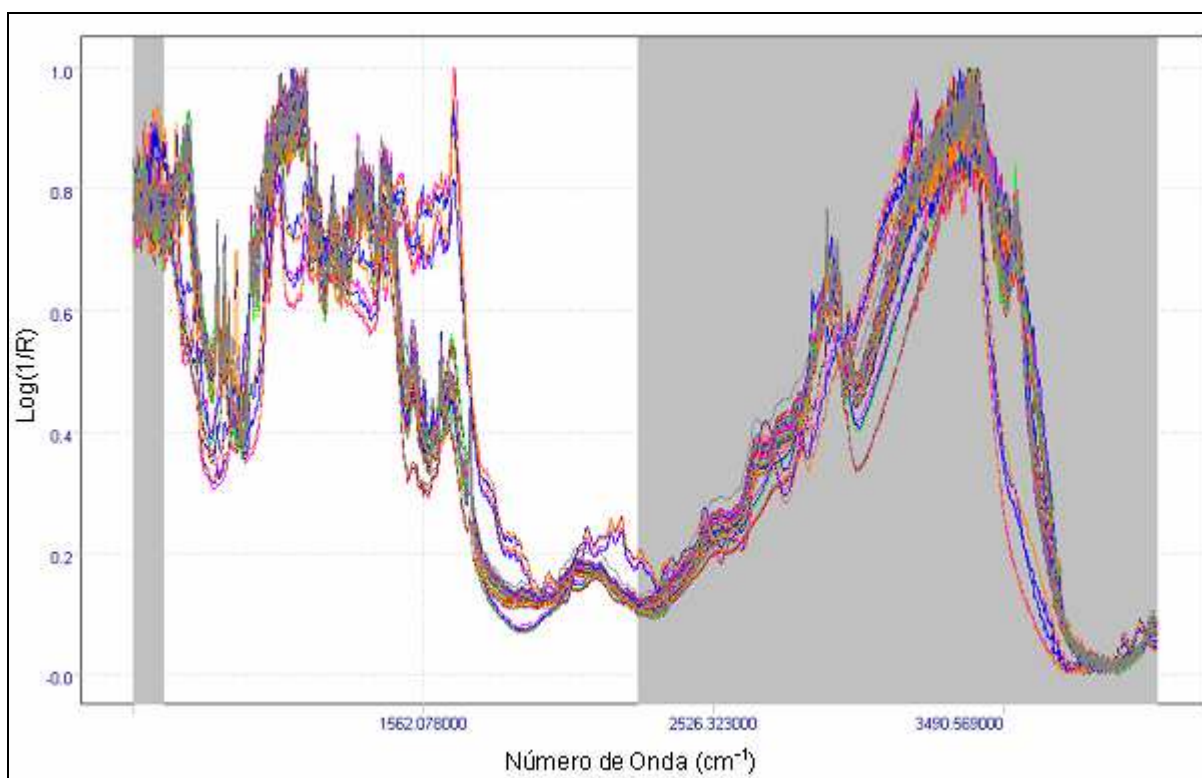


Figura 28 – Gráfico da região espectral das formulações contendo glibenclamida para os espectros DRIFTS.

Fonte: Elaborado pela autora.

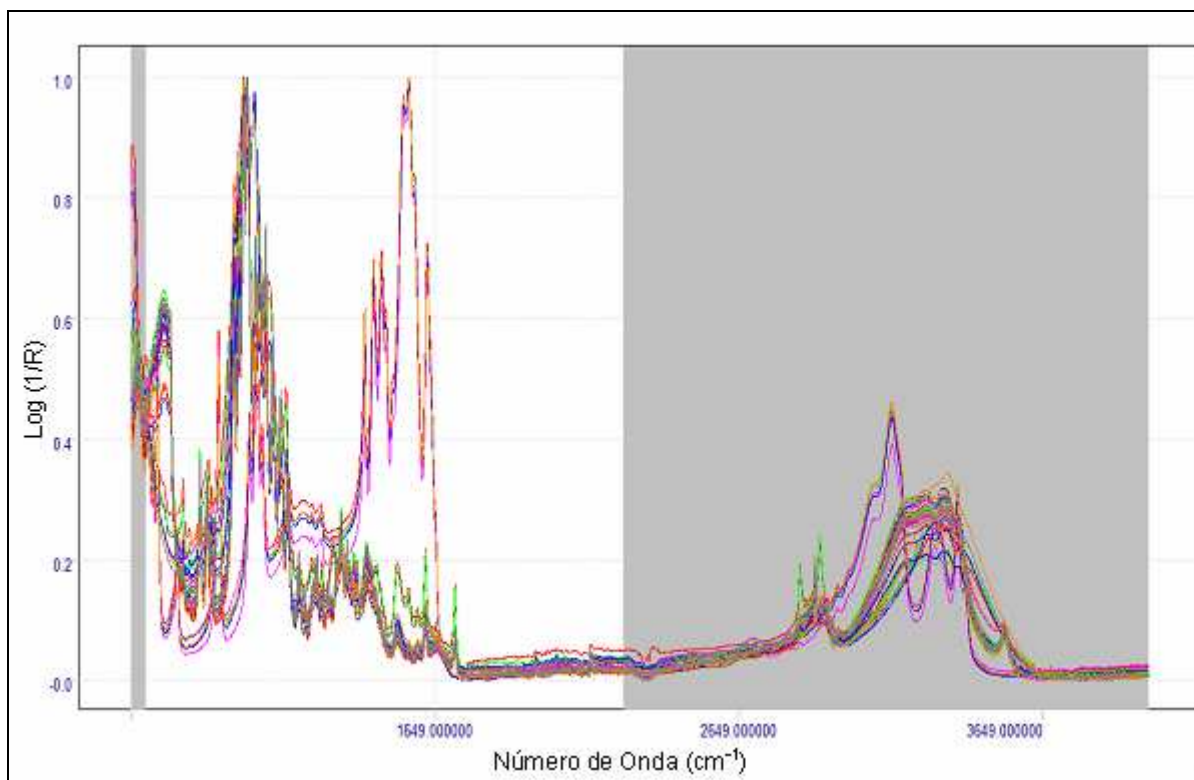


Figura 29 – Gráfico da região espectral das formulações contendo glibenclamida para os espectros ATR.

Fonte: Elaborado pela autora.

7.1 Resultados obtidos na Análise Exploratória (HCA e PCA) para espectros DRIFTS e ATR depois de compactados com as Transformadas Wavelets Discretas D4.

Os espectros foram compactados mediante um programa computacional algébrico Maple, formando uma base de dados para cada decomposição dos espectros, mantendo sempre as informações originais de cada amostra. Em seguida, foi aplicada a análise exploratória (HCA e PCA) nos dados resultantes de cada decomposição. Na Figura 30, temos um exemplo de um espectro original compactado até o 3º nível. Esta compactação ou decomposição foi realizada para todos os espectros das triplicadas de cada amostra.

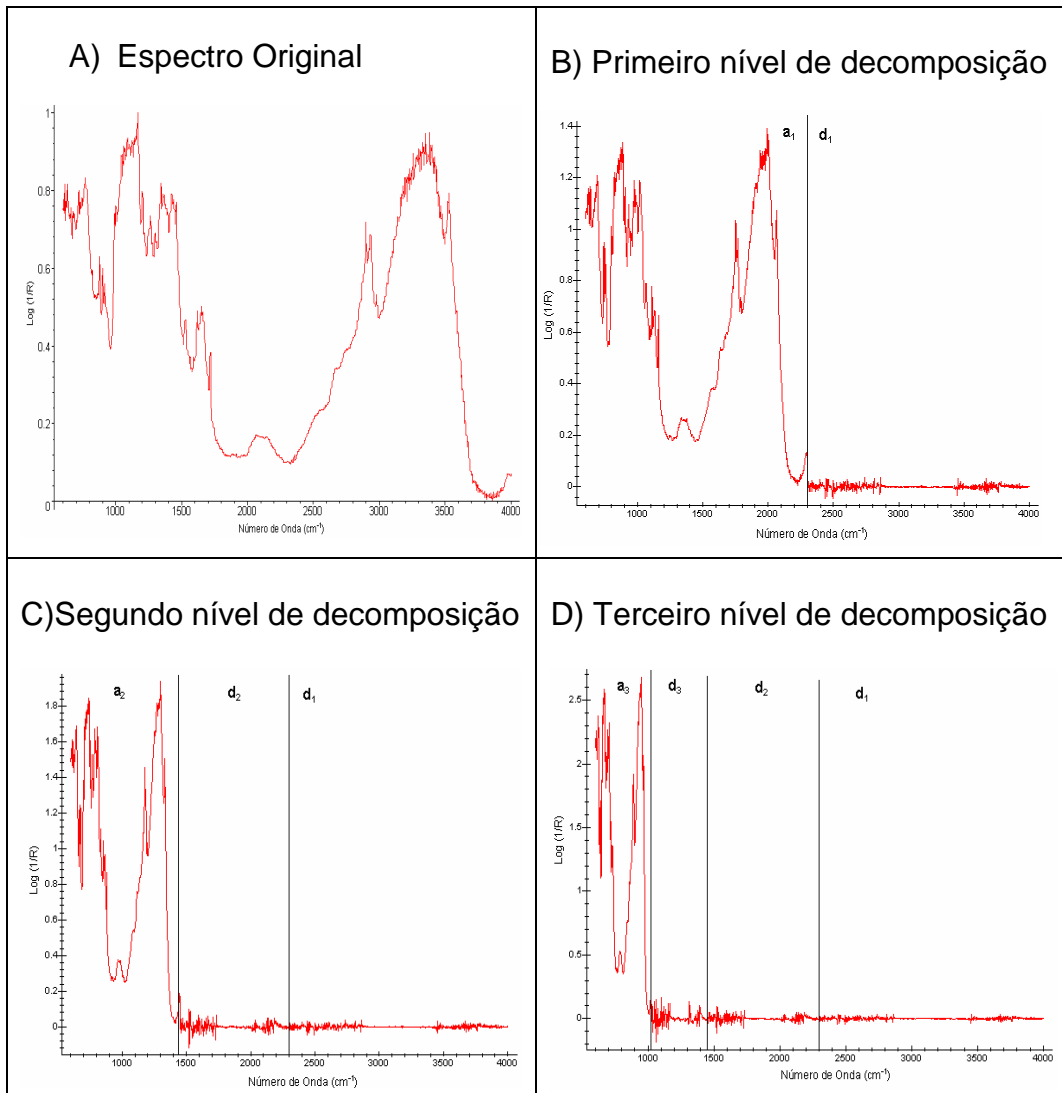


Figura 30 - Esquema gráfico representando os três níveis de compactação da TWD D4.
Fonte: Elaborado pela autora.

Na sequência, serão apresentados os principais resultados para a análise dos espectros obtidos através das técnicas DRIFTS e ATR, associadas à análise multivariada de dados, empregando HCA e PCA às Transformadas Wavelets.

7.2 Análise Exploratória (HCA e PCA) para os espectros DRIFTS

A análise hierárquica de agrupamentos (HCA) permitiu a identificação de 4 grupos constituídos por espectros da amostra estudada, tal como apresentado no dendrograma na Figura 31.

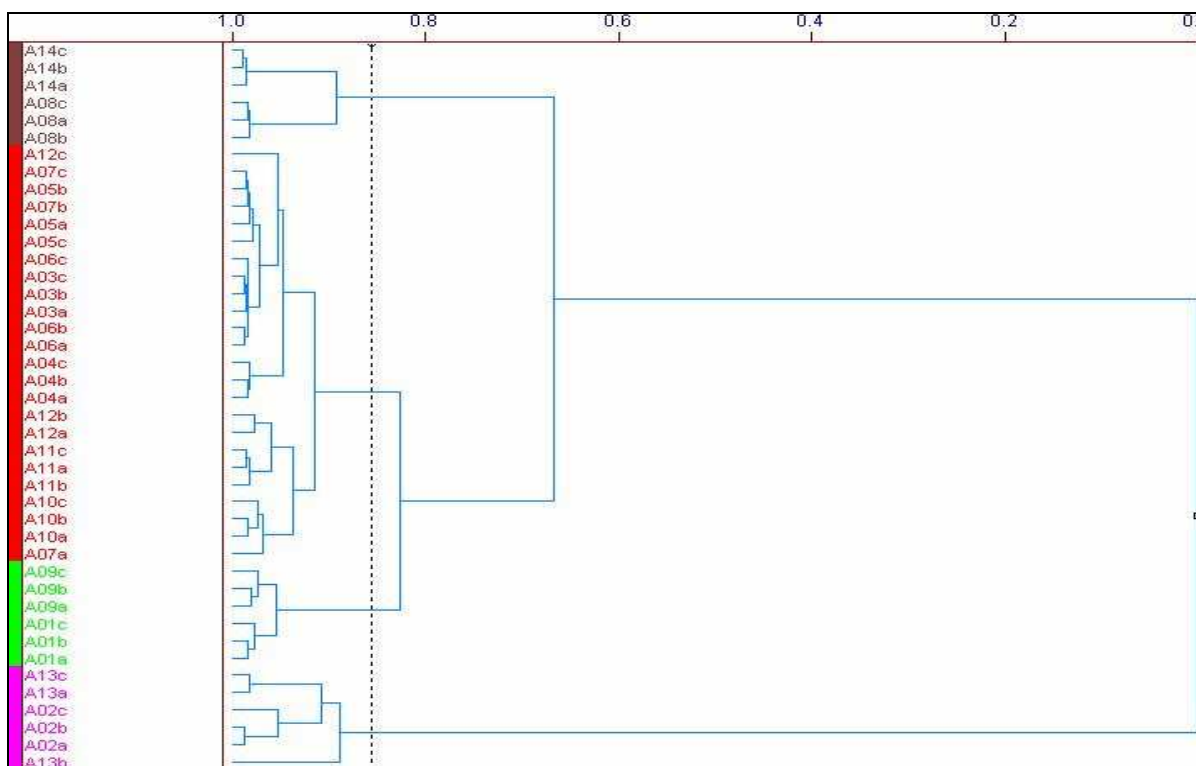


Figura 31 – Dendrograma resultante dos sinais dos espectros DRIFTS das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra contendo somente cloridrato de metformina.

Fonte: Elaborado pela autora.

O primeiro grupo, que corresponde ao grupo marrom na Figura 31, é formado por A14 amostra (o que corresponde a um medicamento de referência argentino) e A08 amostra (o que corresponde a um dos medicamentos nacionais similares analisados), sendo que estas amostras ficaram aglomeradas também por apresentar os mesmos excipientes, quais sejam a microcelulose, croscarmelose e estearato de magnésio.

O segundo grupo, que corresponde ao grupo vermelho na Figura 31, é formado pelas amostras A10 e A11 (que correspondem a dois medicamentos similares nacionais estudados de diferentes laboratórios), pelas amostras A07, A06, A05, A04, e A03 (corresponde a cinco medicamentos genéricos nacionais a partir de quatro diferentes laboratórios), e amostra A12 (o que corresponde a outro medicamento de referência argentina analisada), sendo que as amostras continham como excipientes o dióxido de silício, amido, lactose monoidratada e estearato de magnésio.

O terceiro grupo, que corresponde ao grupo verde na Figura 31, é formado pelas amostras A09 (que corresponde a um medicamento similar nacional) e A01 (que consiste em um medicamento de referência nacional). Neste grupo verde ocorreu também uma similaridade entre as amostras devido aos seus excipientes, dióxido de silício, amido, lactose monoidratada e estearato de magnésio e talco.

Finalmente, o quarto grupo, que corresponde ao grupo rosa na Figura 31, é formado pelas amostras A02 (que corresponde a um medicamento de referência nacional que contém glibenclamida e cloridrato de metformina) e A13 (que consiste em um medicamento genérico nacional que contém somente cloridrato de metformina). Este grupo se separou dos demais devido à presença do composto metformina.

Na análise por componentes principais (PCA), a seleção do número de fatores representativos para o conjunto de dados foi verificada com base na variância acumulada. São suficientes 3 componentes principais para descrever 97,62% da informação global do conjunto de dados modelados, sendo que se identificou os mesmos 4 grupos encontrados pela técnica HCA, conforme apresentados nas Figuras 32 e 33. Há um destaque com um círculo rosa no medicamento comercial que contém cloridrato de metformina e glibenclamida, a amostra (A02), já a amostra (A13) é um medicamento genérico que contém somente cloridrato de metformina. Estas (A02 e A13) se separaram das demais amostras, segundo a CP_1 . Já um segundo grupo, contendo uma amostra de medicamento similar (A08) e uma amostra argentina (A14), se separaram das demais de acordo com a diferente composição da formulação do medicamento, segundo a CP_2 . E, num terceiro grupo, a informação da CP_3 foi responsável pela separação da amostra do medicamento de referência (A01) e uma amostra nacional de um medicamento similar (A09). As demais amostras formaram um grande grupo devido à elevada similaridade entre suas formulações farmacêuticas (substância ativa e excipientes).

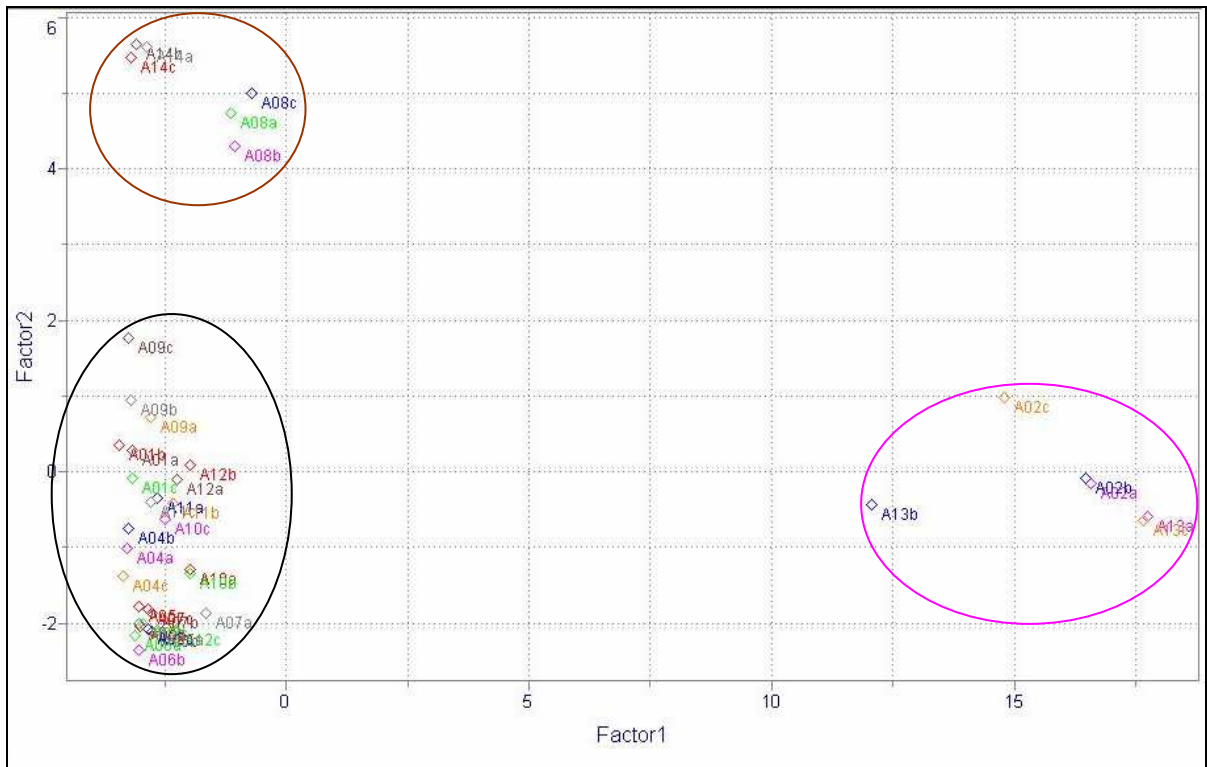


Figura 32 – Scores $CP_1 \times CP_2$ para a PCA dos espectros DRIFTS das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra de cloridrato de metformina.

Fonte: Elaborado pela autora.

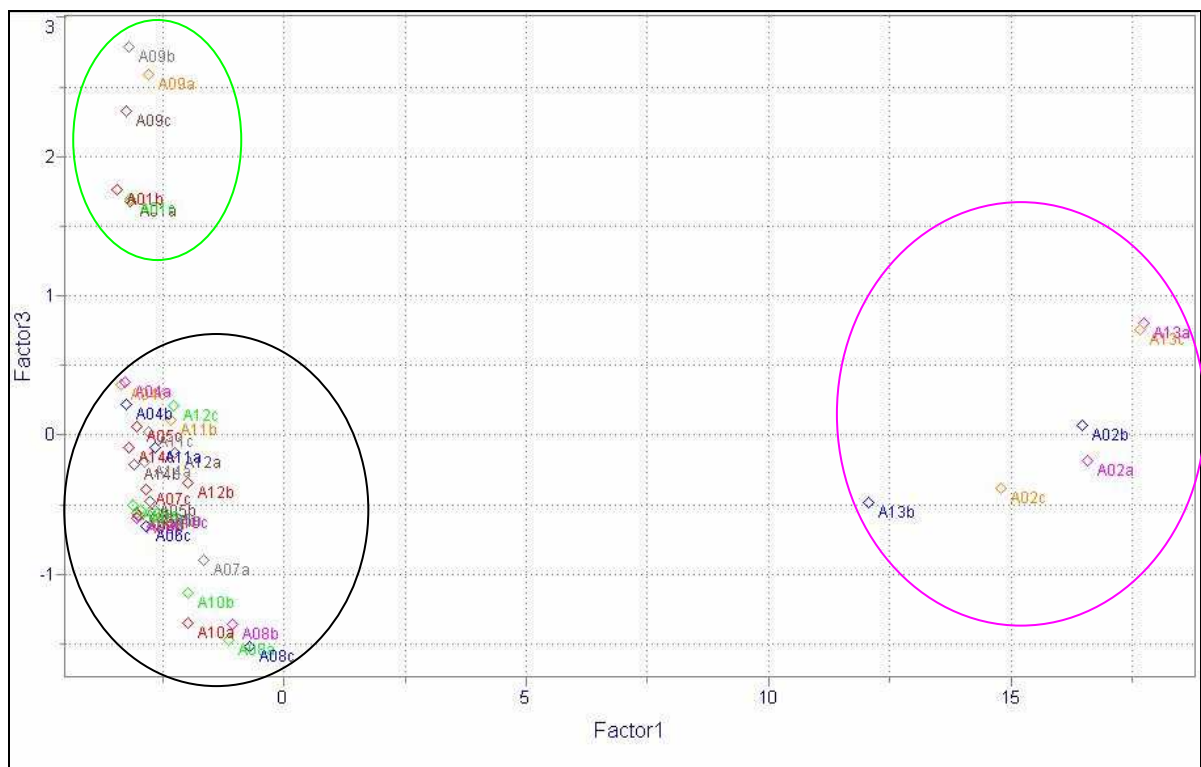


Figura 33 – Scores $CP_1 \times CP_3$ para a PCA dos espectros DRIFTS das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra de cloridrato de metformina.

Fonte: Elaborado pela autora.

Podemos dizer inicialmente que os medicamentos argentinos (A12 e A14) se distribuíram junto aos medicamentos nacionais, confirmando as suas similaridades, mostrando que não há diferença entre as formulações. Mas nada pode ser generalizado em relação a essas amostras, pois somente duas foram utilizadas nesse estudo.

É necessário destacar que uma dessas amostras argentinas apresenta grande semelhança a uma amostra de referência fabricada no Brasil. Nesta formulação, podem estar presentes os mesmos excipientes, nas mesmas proporções da amostra do medicamento de referência nacional.

Uma importante evidência mostra que ambos os medicamentos, genéricos e similares, reúnem-se no mesmo grupo, indicando que não há uma formulação básica para esses tipos de medicamentos. Entretanto, está claro que, independente do medicamento ser genérico ou similar, os medicamentos fabricados no mesmo laboratório apresentam composições similares e, geralmente, são do mesmo grupo.

Nesse ínterim, cabe uma reflexão, pois os medicamentos genéricos necessitam de testes de biodisponibilidade para sua comercialização, podendo resultar em maiores custos. Uma vez que a composição é praticamente a mesma entre os genéricos e similares de um mesmo Laboratório Farmacêutico, pode-se levantar a hipótese de que as empresas acabam buscando inserção em ambos os mercados; seja ele de similares ou genéricos, comercializando a mesma formulação.

Finalmente, os diferentes lotes de um mesmo medicamento ficaram aglomerados (A05 e A07), sendo que os medicamentos contendo cloridrato de metformina (A02 e A13) de diferentes laboratórios ficaram num mesmo grupo, que foi esperado para validar esta avaliação.

7.3 Análise Exploratória (HCA e PCA) para os espectros ATR

A análise hierárquica de agrupamentos (HCA) permitiu também a identificação de 4 grupos constituídos no dendrograma por espectros DRIFTS, conforme Figura 31 da amostra estudada, porém ocorrendo a mudança de uma

amostra de um determinado grupo para outro de acordo com as suas similaridades, tal como apresentado no dendrograma dos espectros ATR na Figura 34.

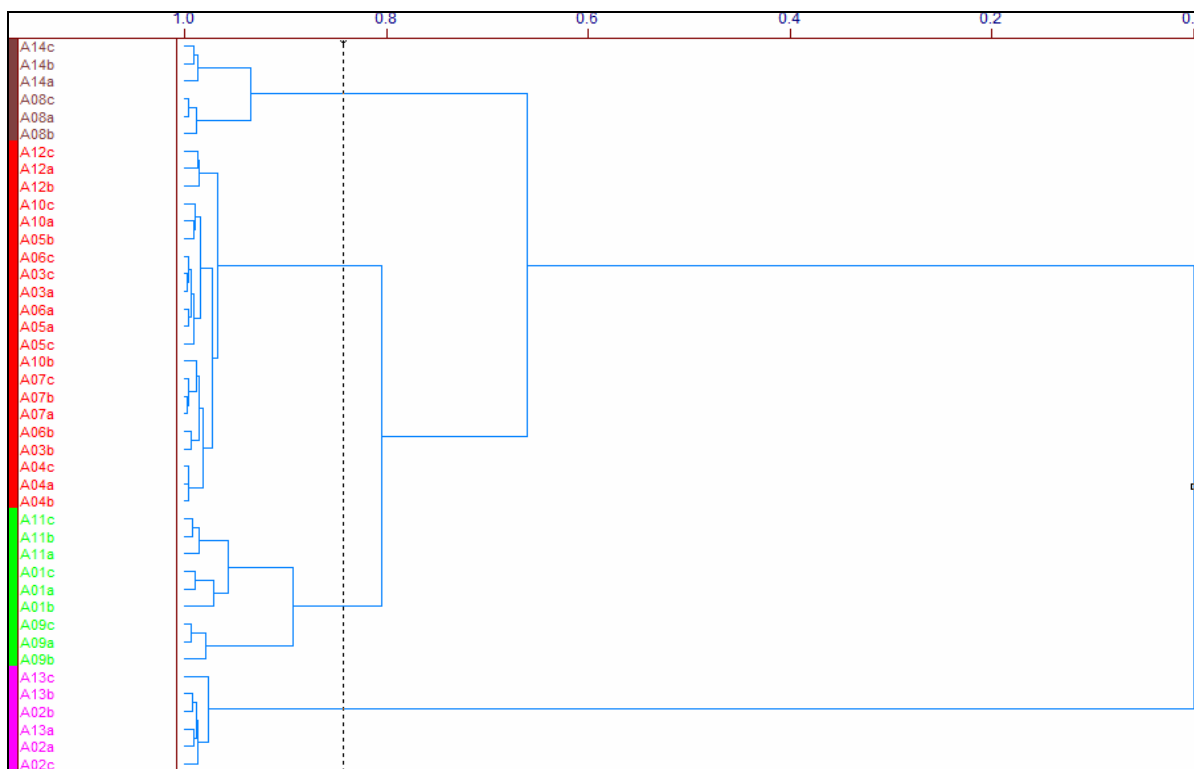


Figura 34 – Dendrograma resultante dos sinais dos espectros ATR das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra contendo somente cloridrato de metformina.

Fonte: Elaborado pela autora.

O primeiro grupo, que corresponde ao grupo marrom na Figura 34, é formado pelas mesmas amostras encontradas no dendrograma dos espectros DRIFTS, contendo as amostras A14 (que corresponde a um medicamento de referência argentino) e A08 (que consiste em um dos medicamentos nacionais similares analisados).

O segundo grupo, que corresponde ao grupo vermelho na Figura 34, é formado por A10 amostra (que corresponde a um medicamento de similar nacional), A07, A06, A05, A04, e A03 amostras (corresponde a cinco medicamentos genéricos nacionais a partir de quatro diferentes laboratórios), e A12 amostra (o que corresponde a outro medicamento de referência argentino analisado).

O terceiro grupo, que corresponde ao grupo verde na Figura 34, evidenciou a inclusão da amostra A11 (que corresponde a um medicamento similar nacional),

mantendo as demais amostras iguais ao dendrograma dos espectros DRIFTS, além das amostras A09 (que corresponde a um medicamento similar nacional) e A01 (que consiste em um medicamento de referência nacional).

Finalmente, o quarto grupo, que corresponde ao grupo rosa na Figura 34, é formado pelas amostras A02 (que corresponde a um medicamento de referência nacional que contém glibenclamida e cloridrato de metformina) e A13 (que corresponde a um medicamento genérico nacional que contém somente cloridrato de metformina). Este grupo se separou dos demais devido à presença do composto metformina, confirmando sua similaridade também no dendrograma por espectros ATR.

Na análise por componentes principais (PCA), a seleção do número de fatores representativos para o conjunto de dados foi verificada com base na variância acumulada. São suficientes 3 componentes principais para descrever 99,25% da informação global do conjunto de dados modelados que identificou os mesmos 4 grupos encontrados pela técnica HCA, conforme apresentado nas Figuras 35 e 36. O destaque com um círculo rosa apresenta um medicamento comercial que contém cloridrato de metformina e glibenclamida, a amostra (A02) um medicamento genérico que contém somente cloridrato de metformina, a amostra (A13). Estes (A02 e A13) são amostras que contém cloridrato de metformina e se separaram das demais amostras segundo a CP_1 . Já um segundo grupo, contendo uma amostra de medicamento similar (A08) e uma amostra argentina (A14), se separaram das demais de acordo com a diferente composição da formulação do medicamento, segundo a CP_2 . E, num terceiro grupo, a informação da CP_3 foi responsável pela separação da amostra do medicamento de referência (A01), uma amostra nacional de um medicamento similar (A09), e ocorreu a inclusão de uma amostra nacional de um medicamento similar de diferente laboratório (A11). As demais amostras formaram um grande grupo devido à elevada similaridade entre suas formulações farmacêuticas (substância ativa e excipientes).

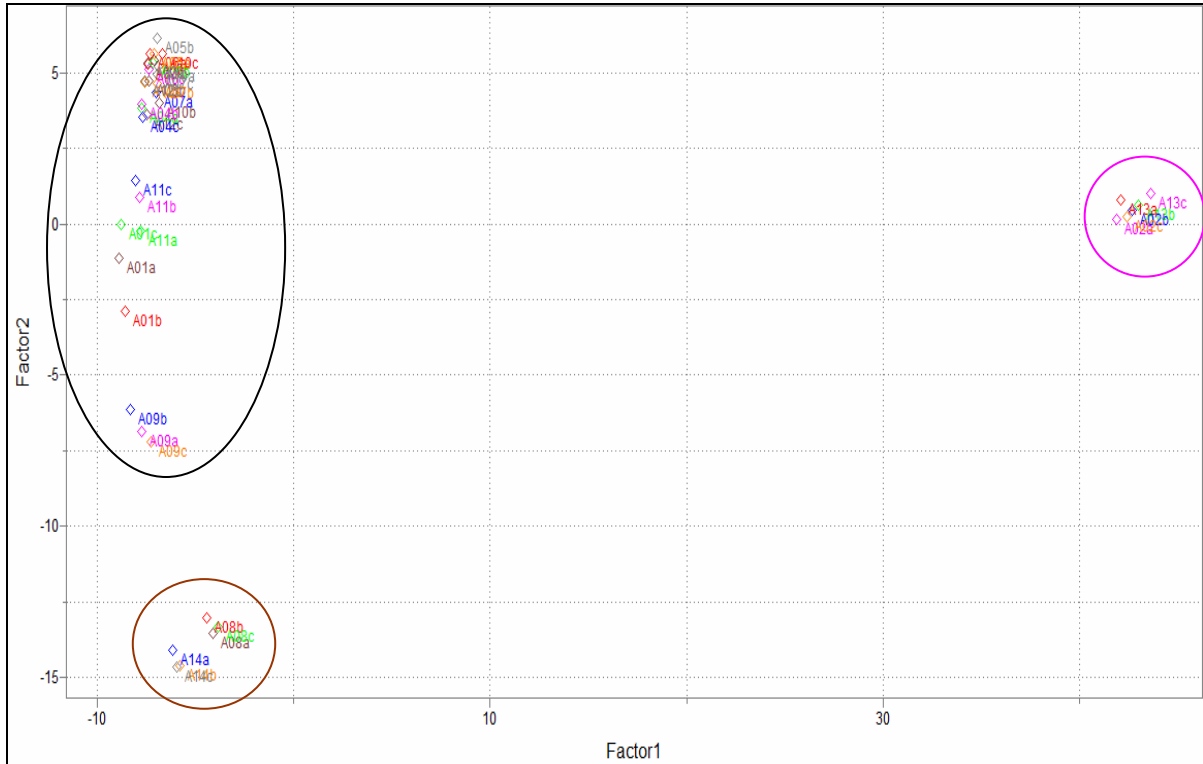


Figura 35 – Scores $CP_1 \times CP_2$ para a PCA dos espectros ATR das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra de cloridrato de metformina.

Fonte: Elaborado pela autora.

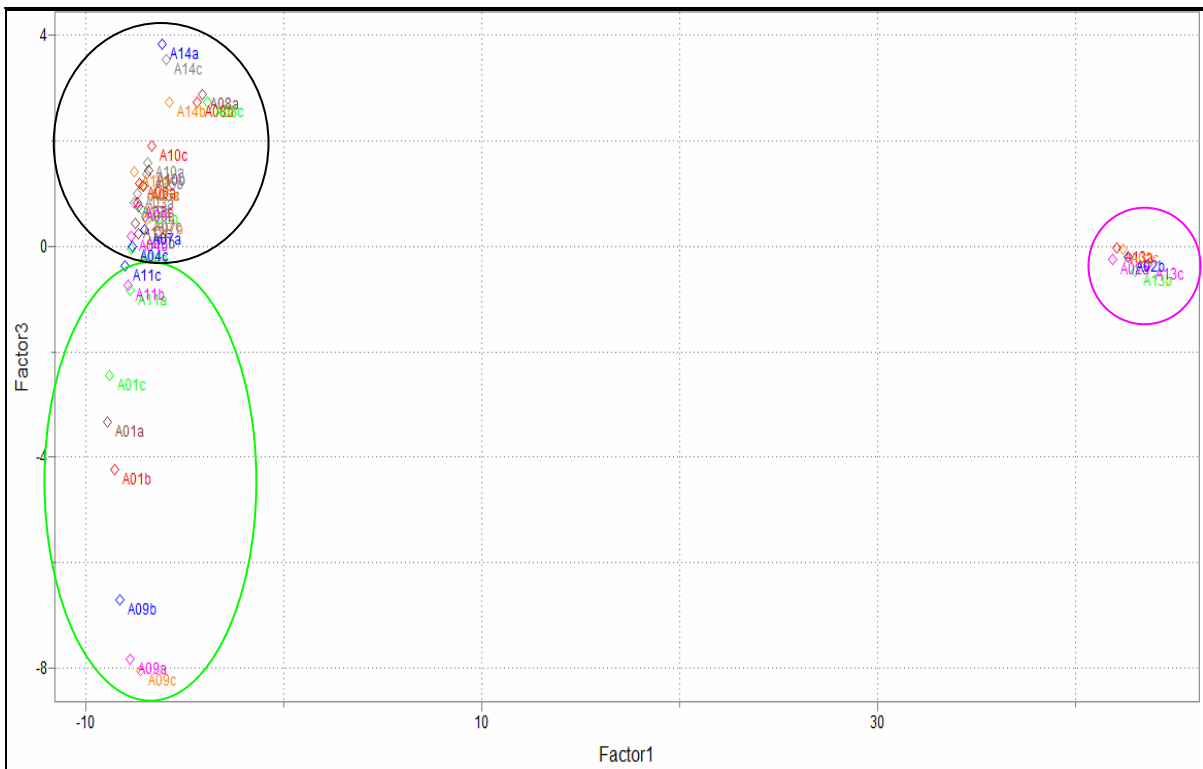


Figura 36 – Scores $CP_1 \times CP_3$ para a PCA dos espectros ATR das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra de cloridrato de metformina.

Fonte: Elaborado pela autora.

Assim como foi verificado para os espectros DRIFTS na análise dos espectros por ATR, verificou-se que os lotes diferentes do mesmo medicamento ficaram aglomerados (A05 e A07), e que os medicamentos contendo cloridrato de metformina (A02 e A13) de diferentes laboratórios ficaram num mesmo grupo. Os medicamentos argentinos (A12 e A14) se distribuíram junto aos medicamentos nacionais, confirmando as suas similaridades, mostrando que não há diferença entre as formulações, que foi esperado para validar esta avaliação e que mantiveram suas separações por substância ativa (GLIB e/ou MET) e por similaridade de formulação e excipientes durante a técnica de reflexão total atenuada.

7.4 Análise Exploratória (HCA e PCA) para a primeira, segunda e terceira decomposição dos espectros DRIFTS

A técnica de Análise Hierárquica de Agrupamentos (HCA), para a primeira, segunda e terceira decomposição, permitiu as mesmas identificações dos 4 grupos constituídos no dendrograma por espectros DRIFTS, conforme Figura 31 da amostra estudada, tal como apresentado no dendrograma das Figuras 37 e 40. Na terceira decomposição dos espectros DRIFTS, ocorreu uma mudança de relação de similaridade entre os grupos, conforme Figura 43.

Mantiveram-se os mesmos grupos com as mesmas amostras separadas num primeiro grupo, que corresponde ao grupo marrom, um segundo grupo, que corresponde ao grupo vermelho, um terceiro grupo, que corresponde ao grupo verde, e um quarto grupo, que corresponde ao grupo rosa, conforme Figuras 38, 39, 41, 42, 44 e 45.

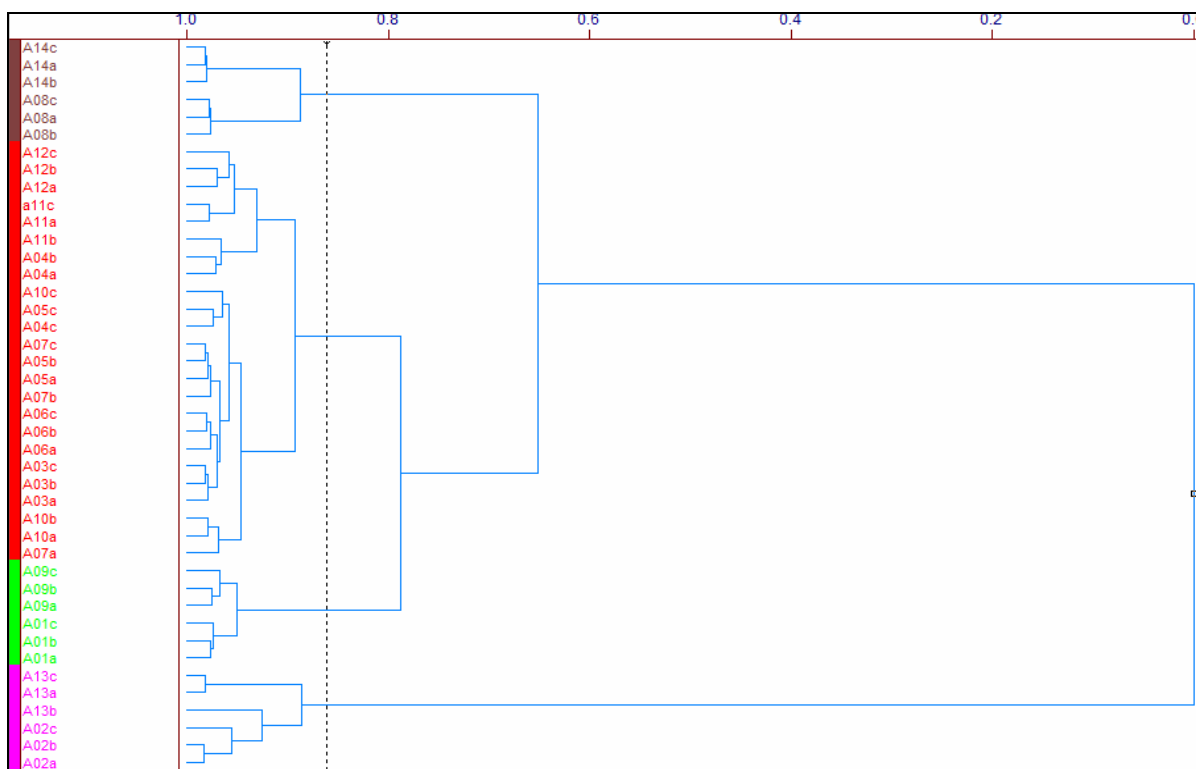


Figura 37 – Dendrograma resultante da primeira decomposição dos sinais dos espectros DRIFTS das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra contendo somente cloridrato de metformina.

Fonte: Elaborado pela autora.

Na análise por componentes principais (PCA), se identificou os mesmos 4 grupos, conforme apresentado nas Figuras 38 e 39. Destacou-se com um círculo rosa aquele que apresenta a amostra (A02), um medicamento comercial que contém cloridrato de metformina e glibenclamida, e a amostra (A13), um medicamento genérico que contém somente cloridrato de metformina. Estes (A02 e A13) são amostras que contém cloridrato de metformina e se separaram das demais amostras, segundo a CP_1 . Já um segundo grupo, contendo uma amostra de medicamento similar (A08) e uma amostra argentina (A14), se separaram das demais de acordo com a diferente composição da formulação do medicamento, segundo a CP_2 . Ainda, um terceiro grupo foi responsável pela separação da amostra (A01), um medicamento de referência, e uma amostra nacional (A09) de um medicamento similar, conforme a informação da CP_3 . As demais amostras formaram um grande grupo devido à elevada similaridade entre suas formulações farmacêuticas (substância ativa e excipientes).

Sendo assim, mantiveram-se as mesmas evidências anteriores referentes às Figuras 32 e 33.

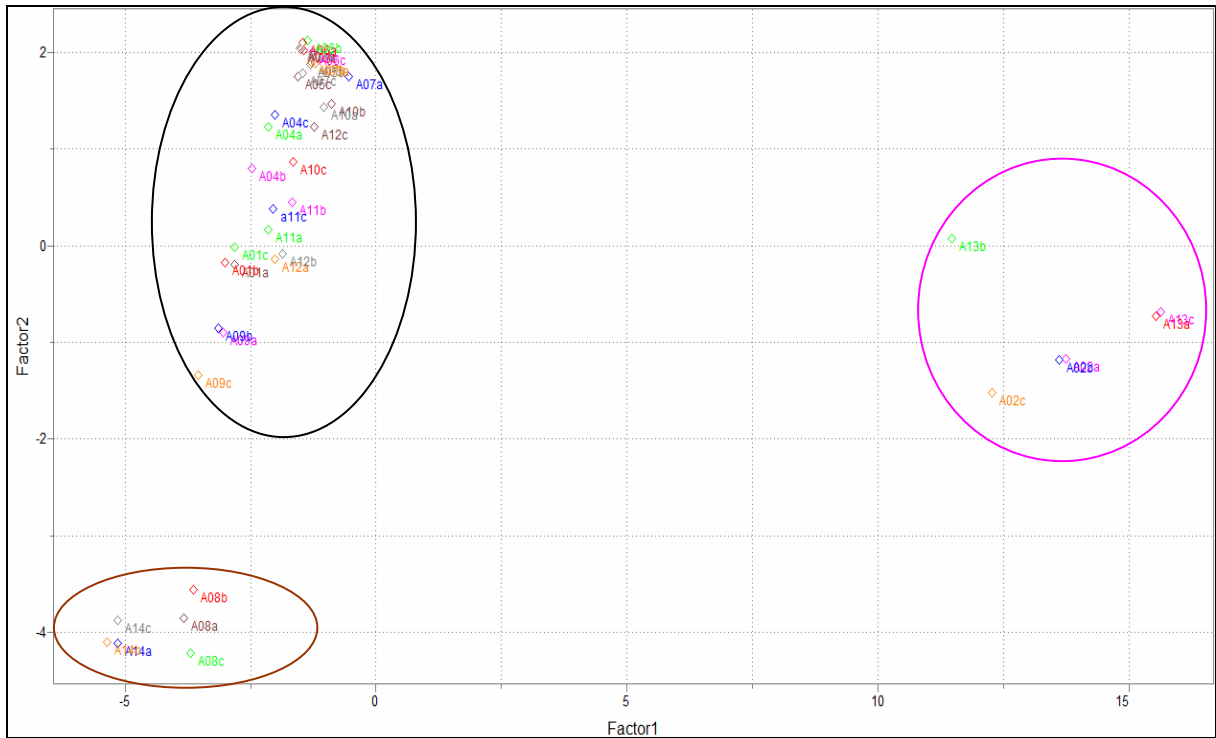


Figura 38 – Scores $CP_1 \times CP_2$ para a PCA da primeira decomposição dos espectros DRIFTS das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra de cloridrato de metformina.

Fonte: Elaborado pela autora.

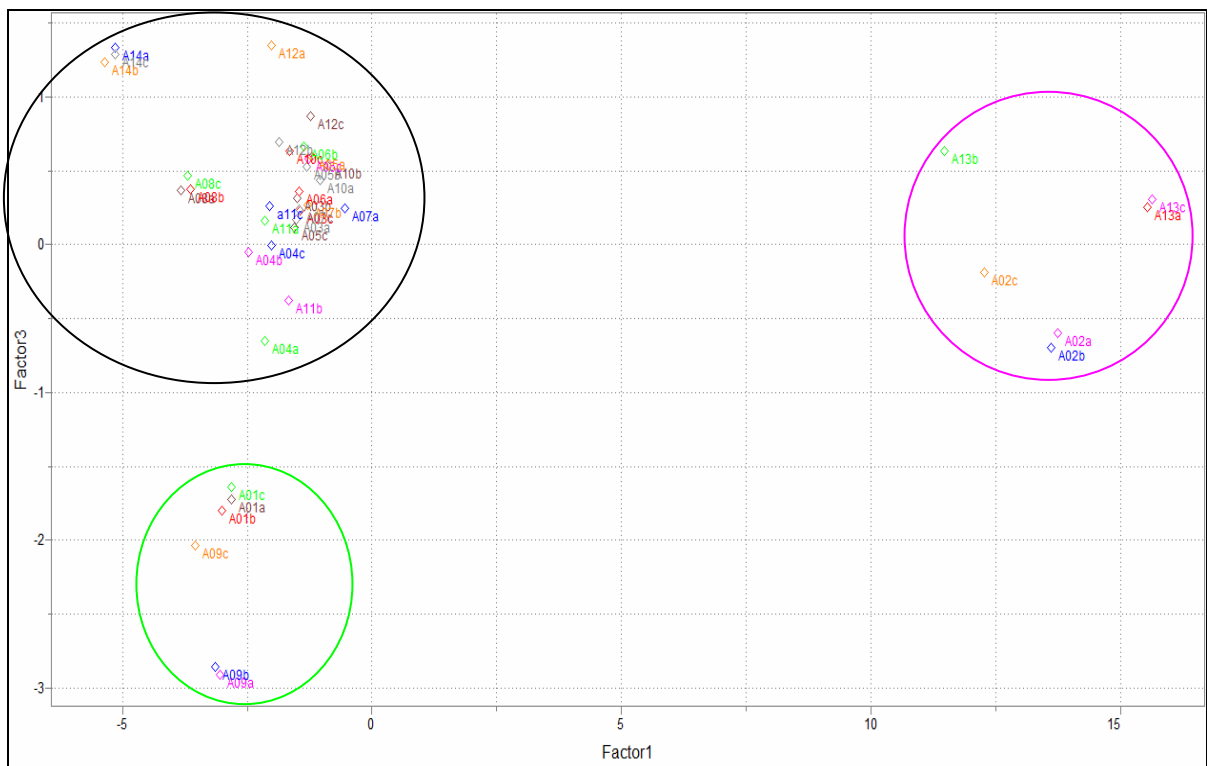


Figura 39 – Scores $CP_1 \times CP_3$ para a PCA da primeira decomposição dos espectros DRIFTS das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra de cloridrato de metformina.

Fonte: Elaborado pela autora.

Após a segunda transformada, a matriz de dados foi submetida à HCA e PCA, sendo estes resultados apresentados nas Figuras 40, 41 e 42. Observa-se que os mesmos grupos descritos para a 1ª transformada se manteve, concluindo que houve retenção das informações químicas contidas nos espectros.

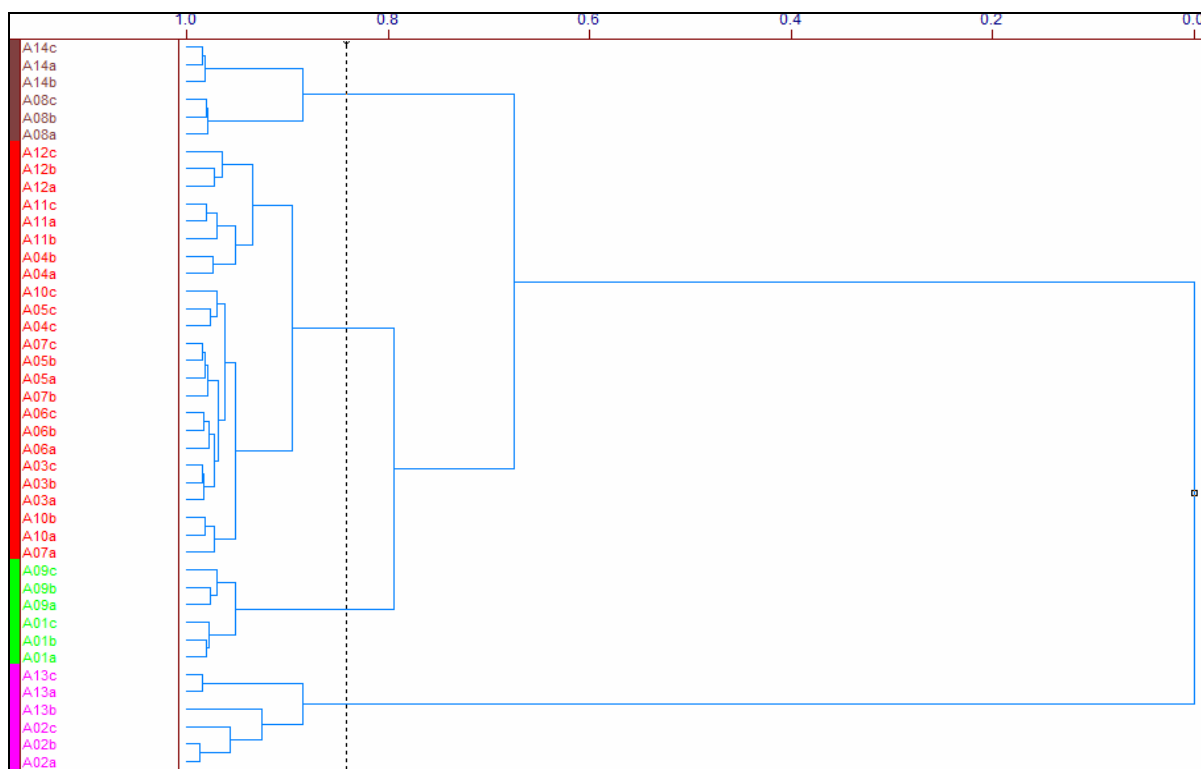


Figura 40 – Dendrograma resultante da segunda decomposição dos sinais dos espectros DRIFTS das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra contendo somente cloridrato de metformina.

Fonte: Elaborado pela autora.

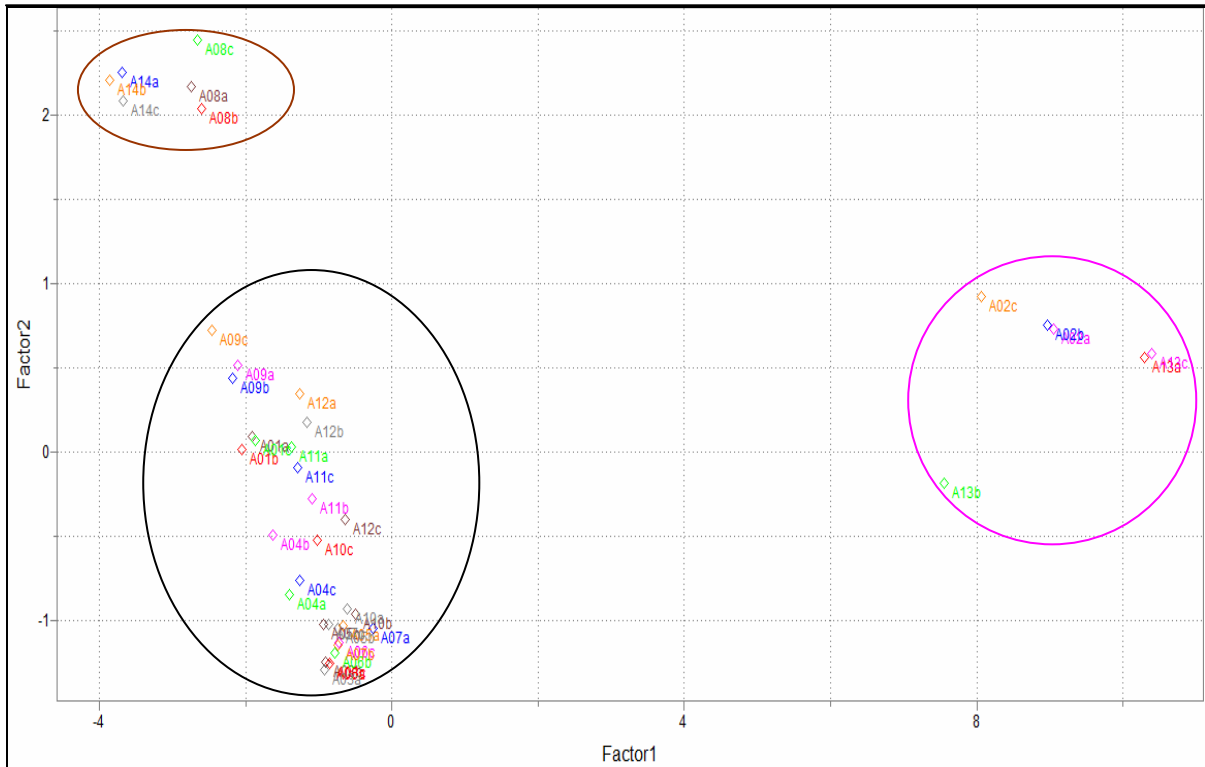


Figura 41 – Scores $CP_1 \times CP_2$ para a PCA da segunda decomposição dos espectros DRIFTS das 13 amostras de glibenclamide e 1 amostra de cloridrato de metformina.

Fonte: Elaborado pela autora.

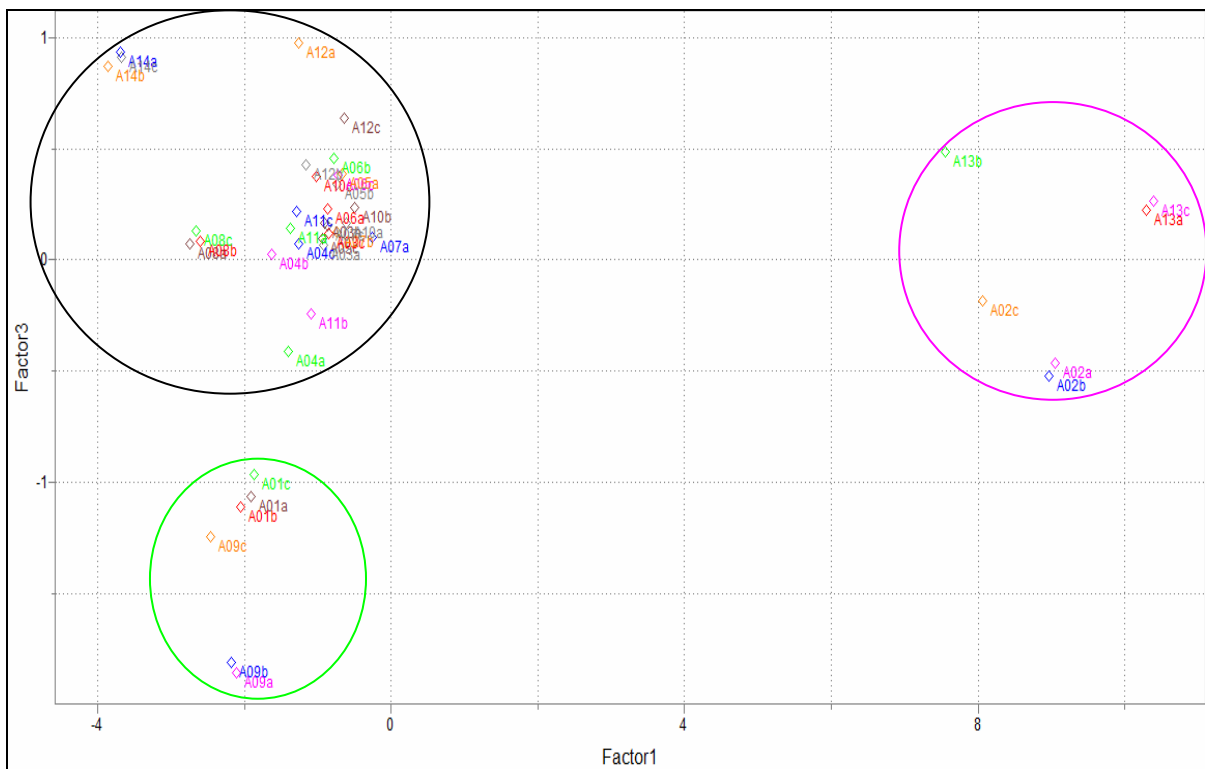


Figura 42 – Scores $CP_1 \times CP_3$ para a PCA da segunda decomposição dos espectros DRIFTS das 13 amostras de glibenclamide e 1 amostra de cloridrato de metformina.

Fonte: Elaborado pela autora.

Na terceira decomposição dos espectros DRIFTS, ocorreu uma mudança de relação de similaridade entre os grupos. Esse resultado pode ser um indicativo de que o 3º nível de decomposição da transformada wavelet modificou o sinal, não sendo adequado à utilização de níveis superiores de decomposição para o estudo em questão, conforme Figura 43.

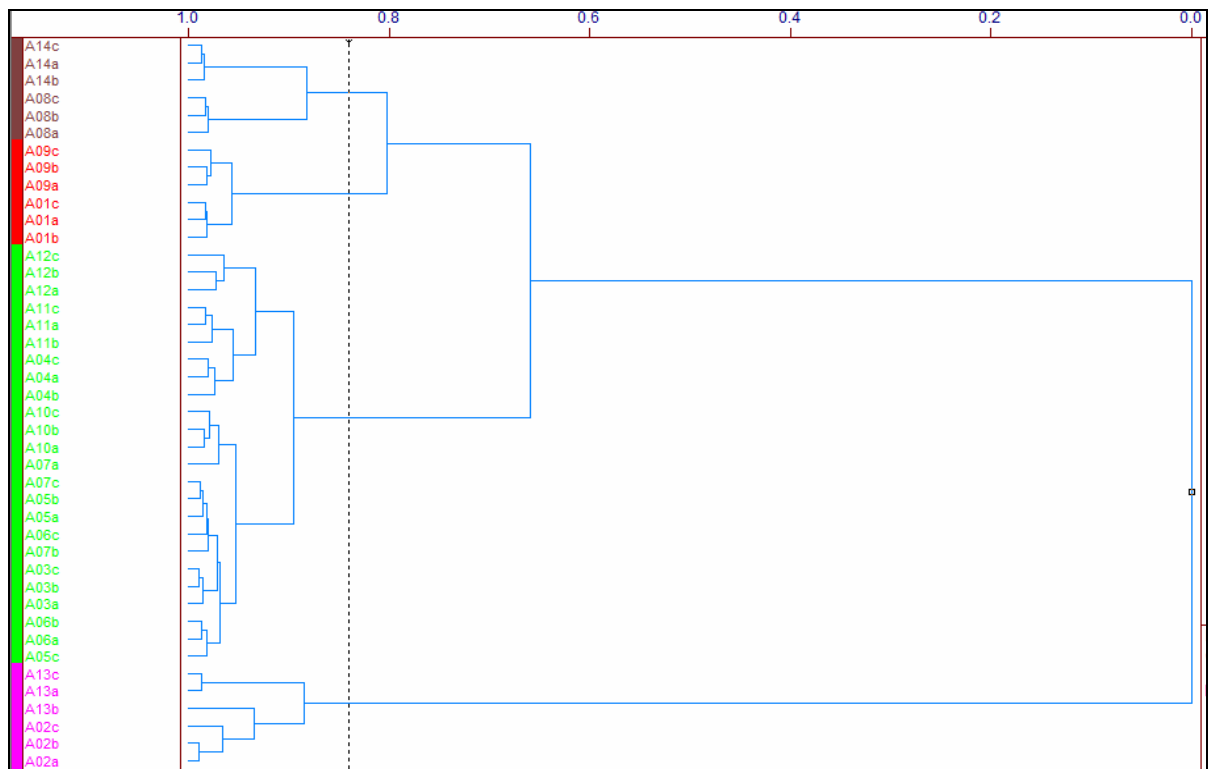


Figura 43 – Dendrograma resultante da terceira decomposição dos sinais dos espectros DRIFTS das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra contendo somente cloridrato de metformina.

Fonte: Elaborado pela autora.

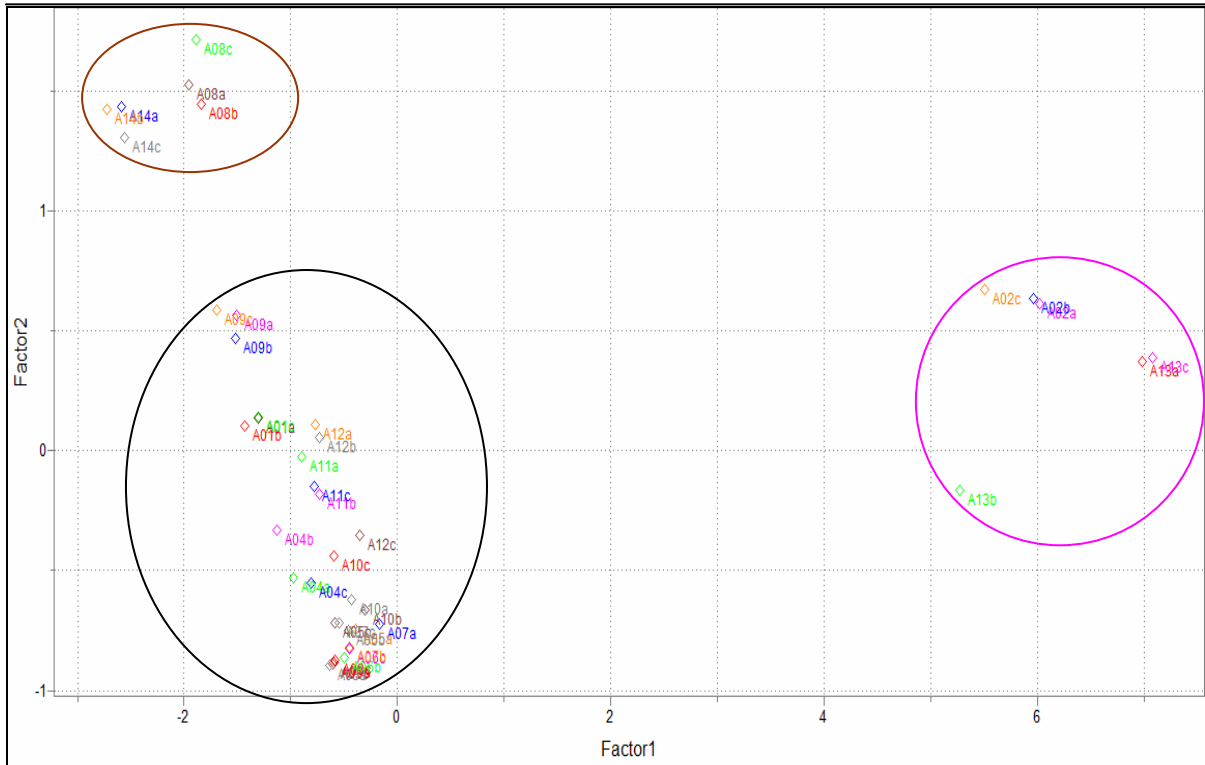


Figura 44 – Scores $CP_1 \times CP_2$ para a PCA da terceira decomposição dos espectros DRIFTS das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra de cloridrato de metformina.

Fonte: Elaborado pela autora.

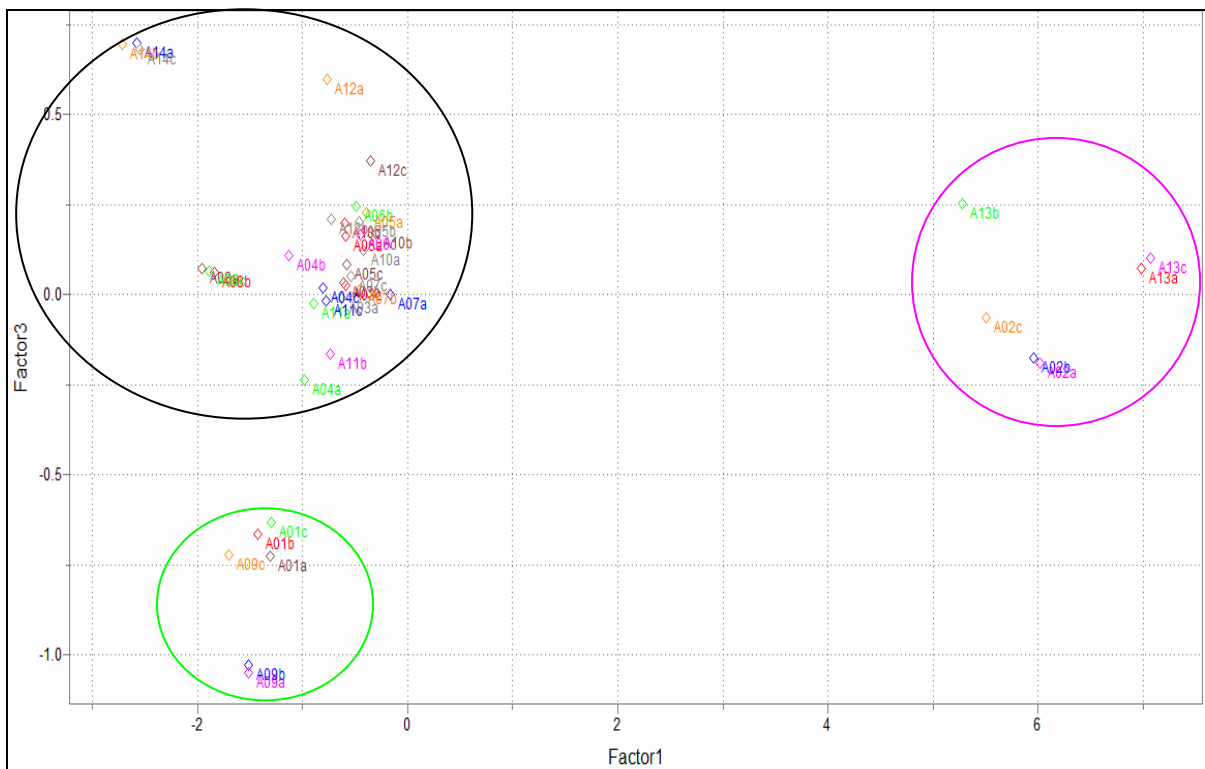


Figura 45 – Scores $CP_1 \times CP_3$ para a PCA da terceira decomposição dos espectros DRIFTS das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra de cloridrato de metformina.

Fonte: Elaborado pela autora.

7.5 Análise Exploratória (HCA e PCA) para a primeira, segunda e terceira decomposição dos espectros ATR

Na técnica de Análise hierárquica de agrupamentos (HCA), para a primeira e segunda decomposição, foram observados os mesmos 4 grupos constituídos no dendrograma por espectros ATR, conforme Figura 34 da amostra estudada, porém, com a inclusão de uma amostra, a A11, no grupo principal, tal como apresentado no dendrograma na Figura 46.

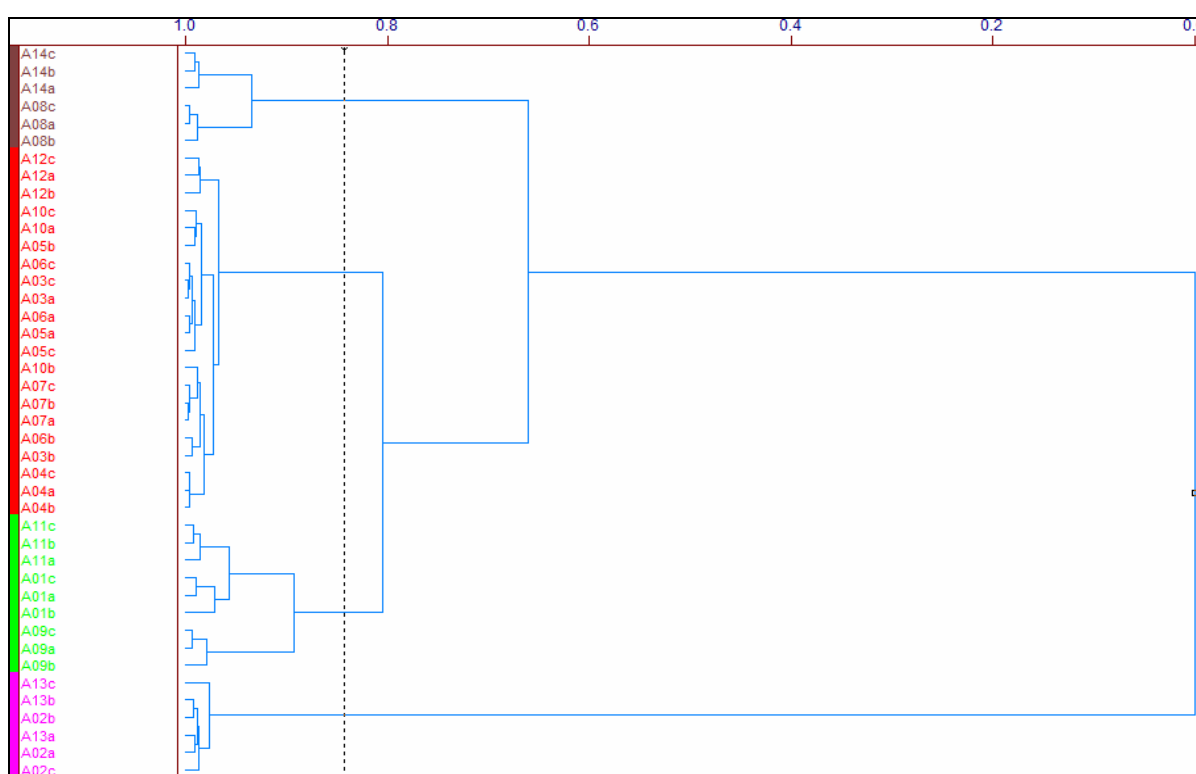


Figura 46 – Dendrograma resultante da primeira decomposição dos sinais dos espectros ATR das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra contendo somente cloridrato de metformina.

Fonte: Elaborado pela autora.

Na análise por componentes principais (PCA), se identificou os mesmos 4 grupos com as mesmas amostras separadas num primeiro grupo, que corresponde ao grupo marrom, um segundo grupo, que corresponde ao grupo vermelho, um terceiro grupo, que corresponde ao grupo verde, e um quarto grupo, que corresponde ao grupo rosa, conforme Figuras 47, 48, 50, 51, 53 e 54.

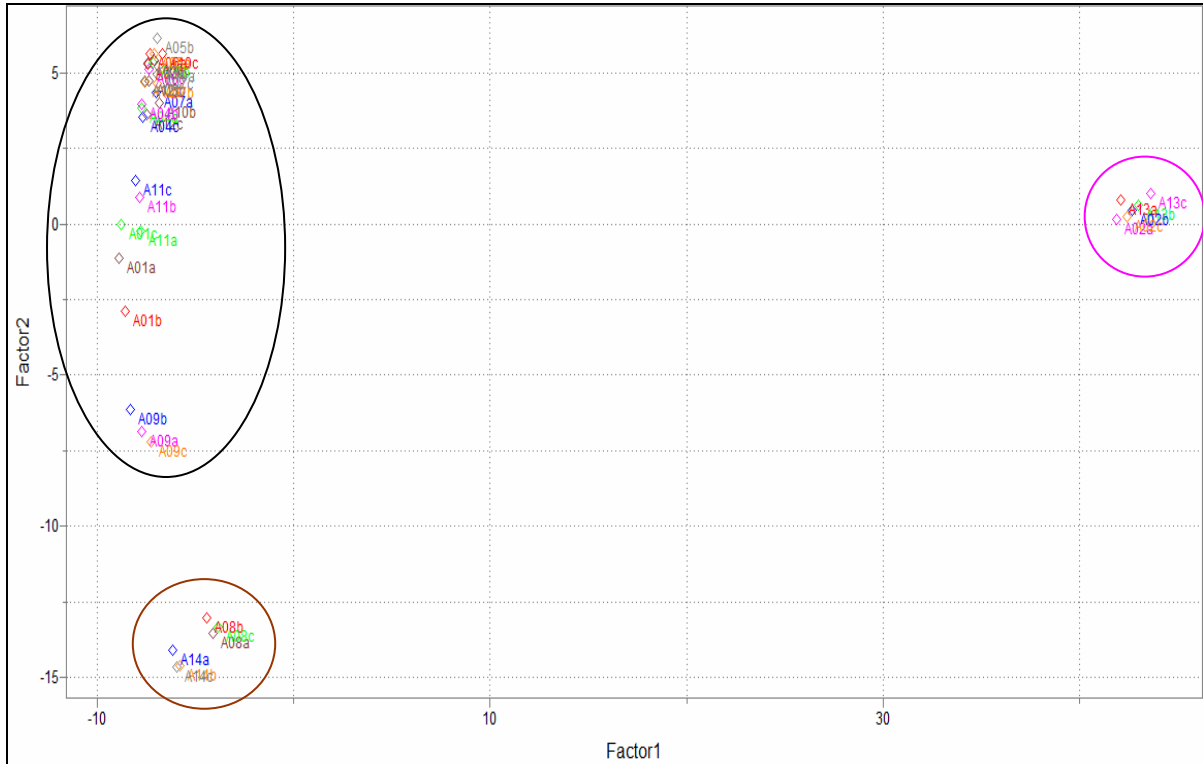


Figura 47 – Scores $CP_1 \times CP_2$ para a PCA da primeira decomposição dos espectros ATR das 13 amostras de glibenclamide e 1 amostra de cloridrato de metformina.

Fonte: Elaborado pela autora.

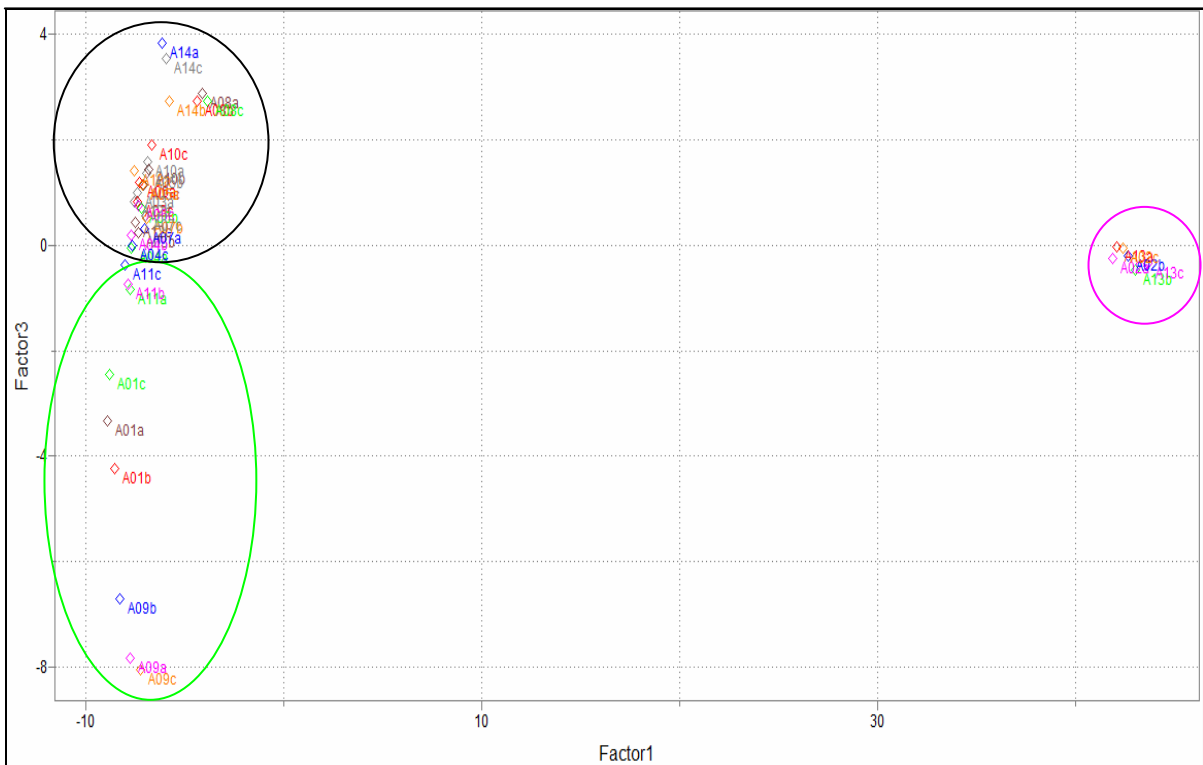


Figura 48 – Scores $CP_1 \times CP_3$ para a PCA da primeira decomposição dos espectros ATR das 13 amostras de glibenclamide e 1 amostra de cloridrato de metformina.

Fonte: Elaborado pela autora.

Após a segunda decomposição dos espectros ATR, ocorreu uma troca em relação de similaridade entre os grupos, porém mantendo a inclusão da uma amostra, a A11, no grupo principal, tal como apresentado no dendrograma na Figura 49.

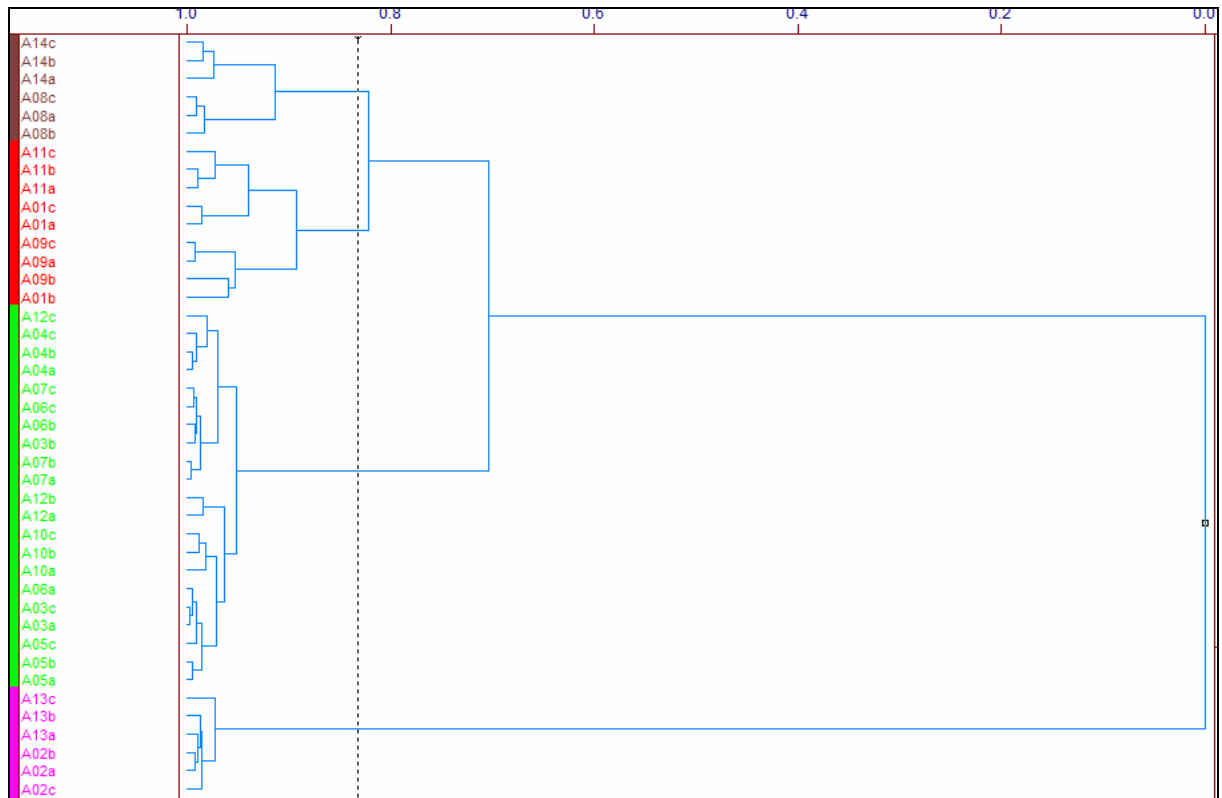


Figura 49 – Dendrograma resultante da segunda decomposição dos sinais dos espectros ATR das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra contendo somente cloridrato de metformina.

Fonte: Elaborado pela autora.

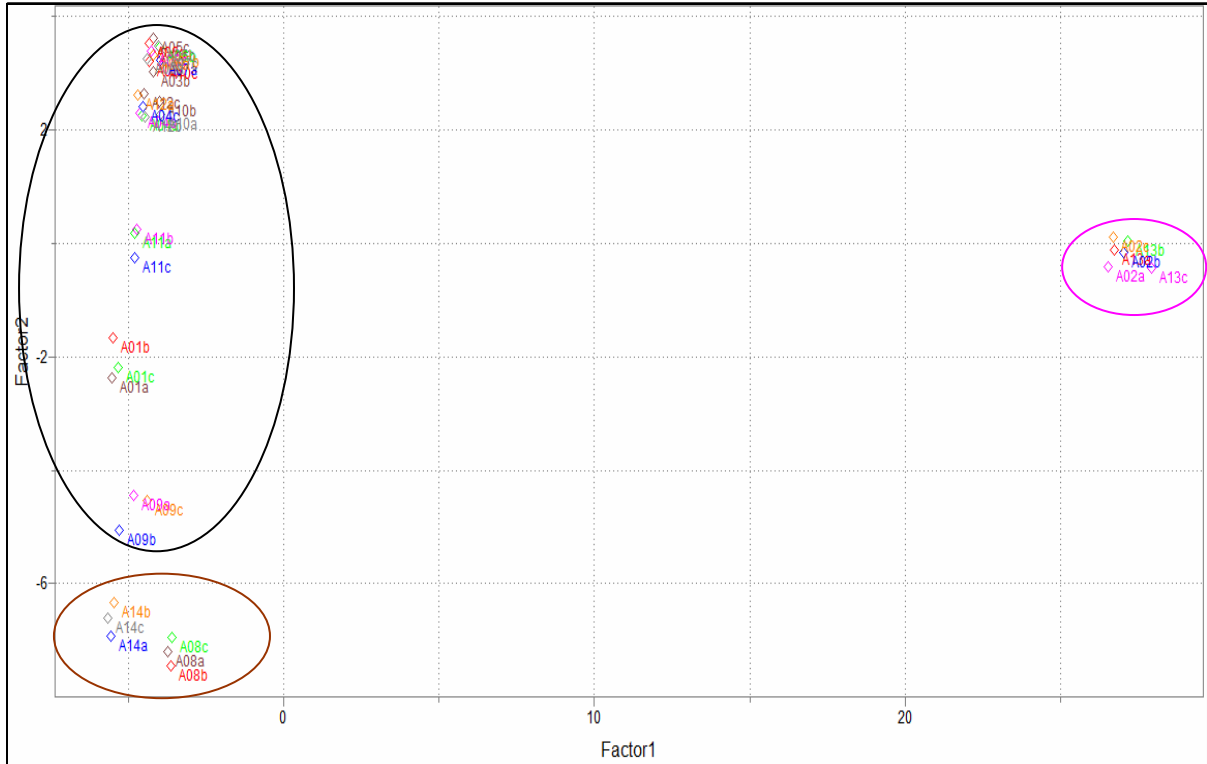


Figura 50 – Scores $CP_1 \times CP_2$ para a PCA da segunda decomposição dos espectros ATR das 13 amostras de glibenclamide e 1 amostra de cloridrato de metformina.

Fonte: Elaborado pela autora.

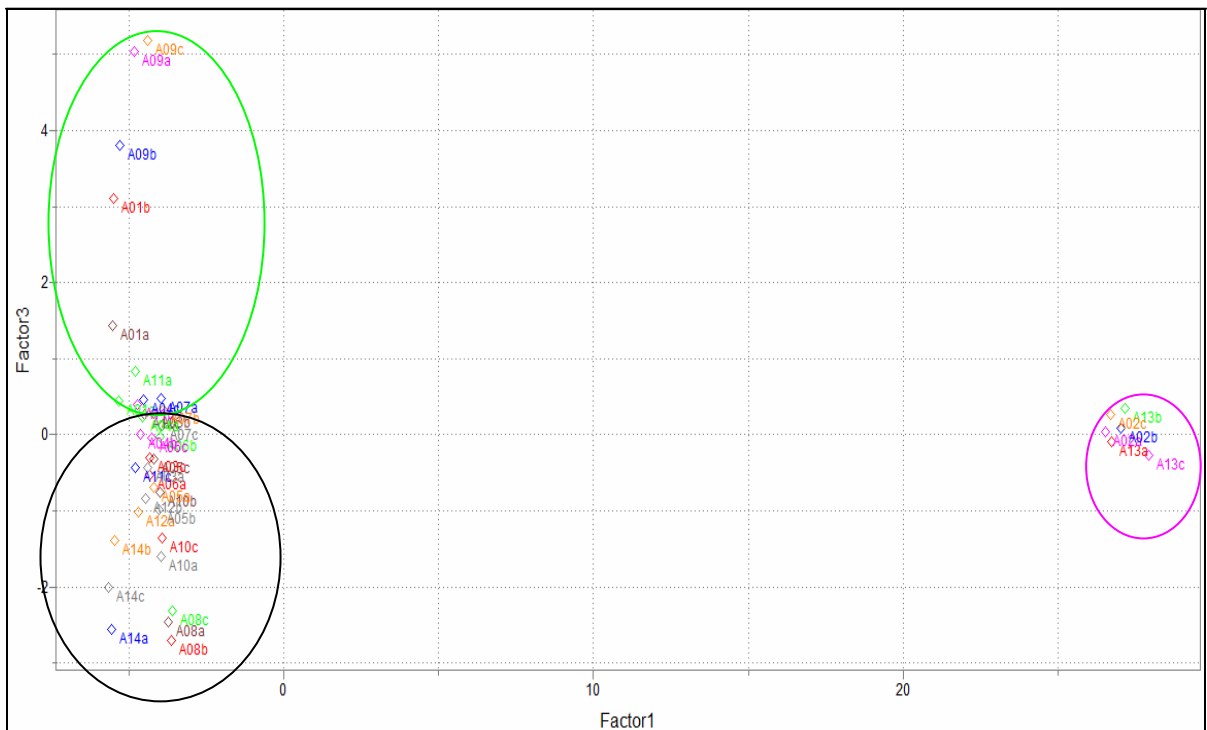


Figura 51 – Scores $CP_1 \times CP_3$ para a PCA da segunda decomposição dos espectros ATR das 13 amostras de glibenclamide e 1 amostra de cloridrato de metformina.

Fonte: Elaborado pela autora.

Para a terceira decomposição, as triplicatas das amostras ficaram dispersas em distintos grupos, indicando uma perda de informação original. Isso sugere que não é adequado usar mais níveis superiores de decomposição.

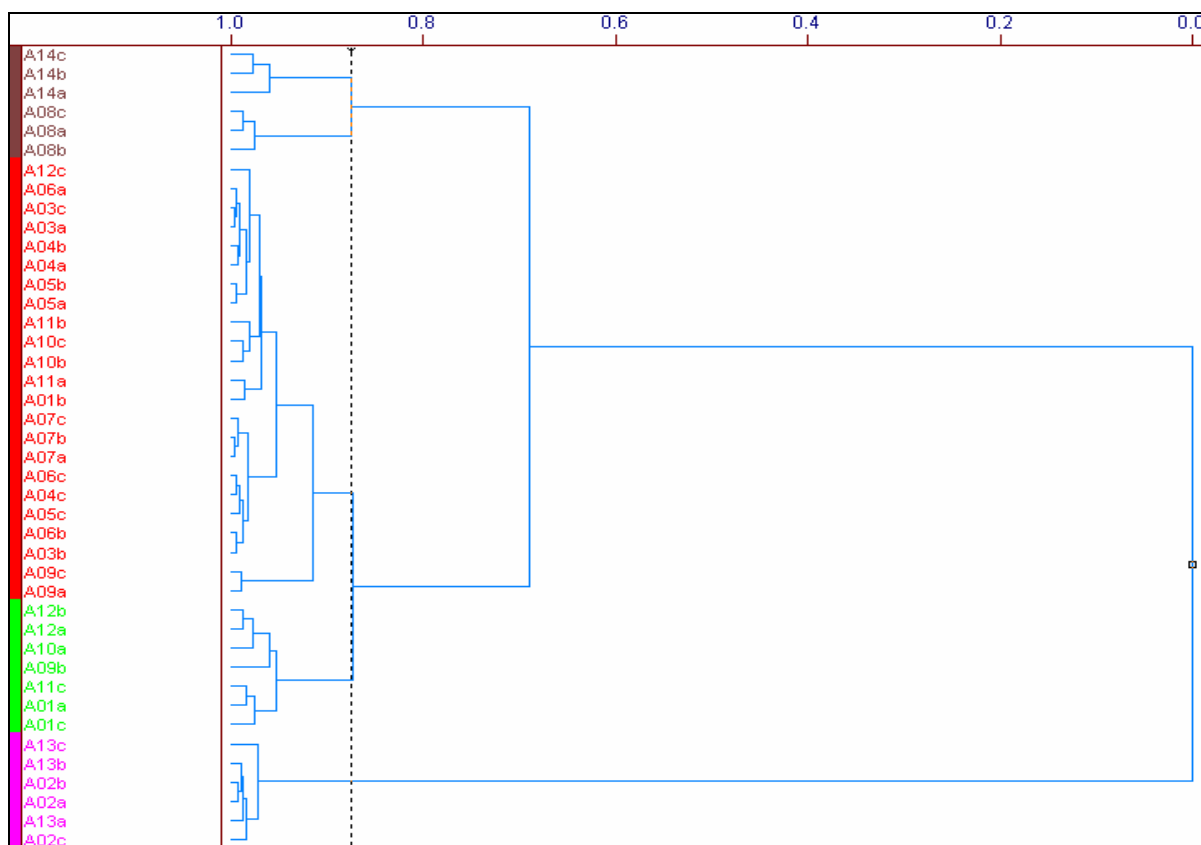


Figura 52 – Dendrograma resultante da terceira decomposição dos sinais dos espectros ATR das 13 amostras de glibenclamida e 1 amostra contendo somente cloridrato de metformina.

Fonte: Elaborado pela autora.

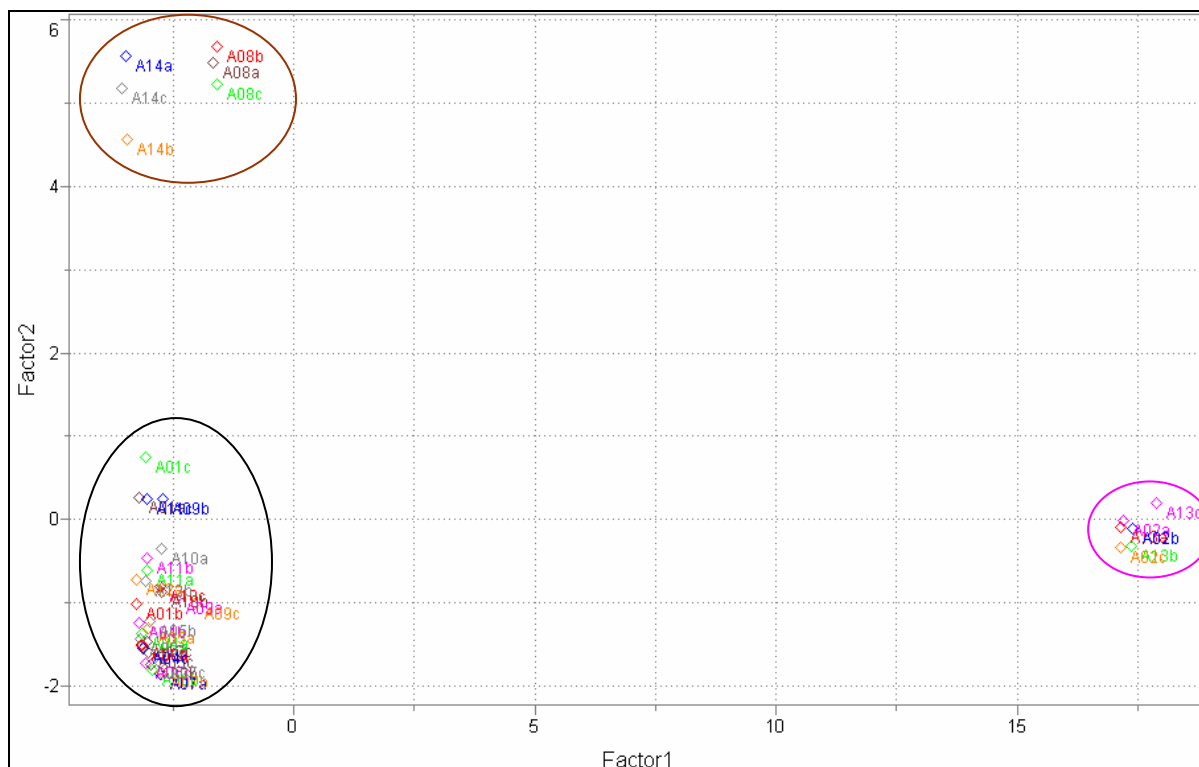


Figura 53 – Scores $CP_1 \times CP_2$ para a PCA da terceira decomposição dos espectros ATR das 13 amostras de glibenclâmida e 1 amostra de cloridrato de metformina.

Fonte: Elaborado pela autora.

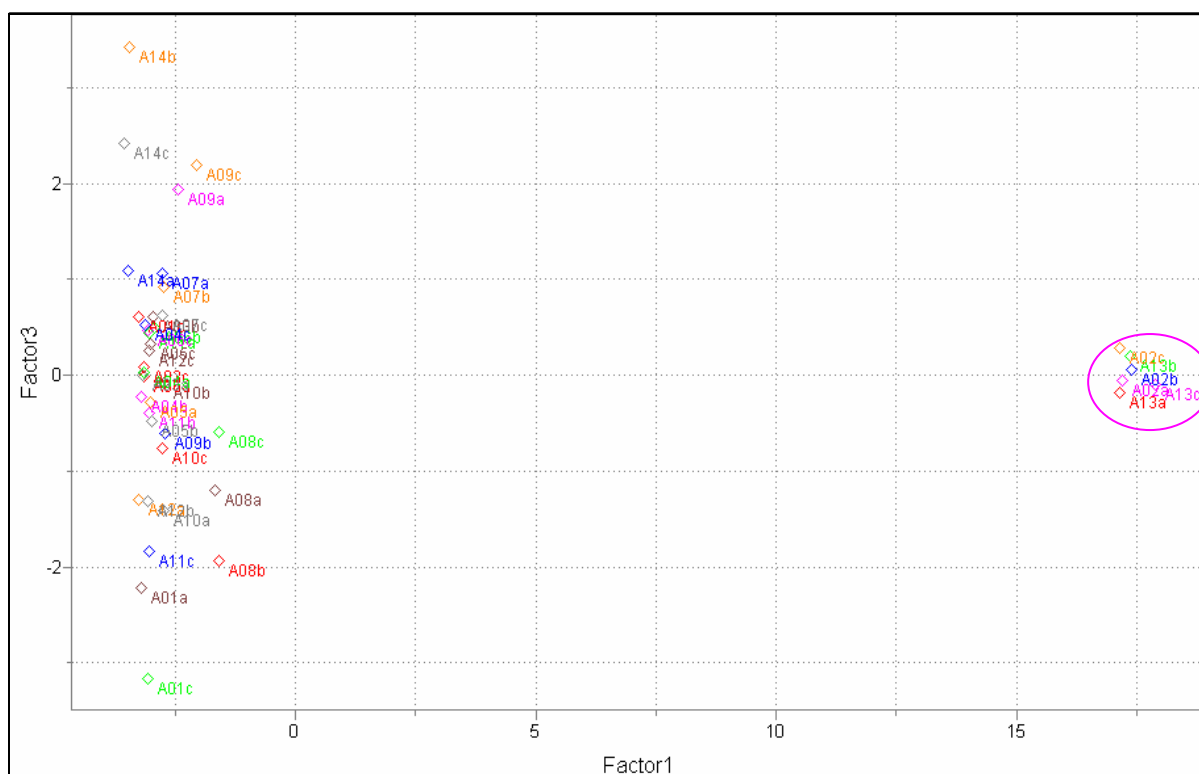


Figura 54 – Scores $CP_1 \times CP_3$ para a PCA da terceira decomposição dos espectros ATR das 13 amostras de glibenclâmida e 1 amostra de cloridrato de metformina.

Fonte: Elaborado pela autora.

De acordo com a Figura 54, é possível observar que o fator 3 não apresenta mais a separação nítida das amostras referidas, sendo mais uma classe indicativa que a partir do terceiro nível de compactação perdemos algumas informações do sistema.

O estudo até aqui realizado permite que os espectros por reflexão no infravermelho, após compactados pela TWD, podem ser analisados através da PCA e/ou HCA não só para produtos acabados, mas principalmente para a avaliação das etapas do processo produtivo. O estudo da qualidade dos produtos finais também pode ser desta forma avaliado, buscando inferir sobre as similaridades dos lotes, podendo-se, assim, estabelecer um processo decisório.

Foi possível observar que mediante as técnicas quimiométricas HCA e PCA, demonstraram - se equivalentes. Portanto os espectros DRIFTS e ATR são equivalentes.

8 RESULTADOS MEDIANTE IMPLEMENTAÇÃO EM COMUNICAÇÕES DO TIPO REDES-EM-CHIP

Mediante os resultados adquiridos dos espectros, foi construído um banco de dados formado pelos subsinais A3 dos espectros no infravermelho, compactado mediante as Wavelets, sendo que isto foi implementado pelo programa computacional Maple. Este banco de dados foi tratado pelo software Sun VirtualBox para avaliar a conveniência de usar redes-em-chip no processamento com o objetivo de melhorar o desempenho computacional bem como o consumo de energia tendo em vista a perspectiva de desenvolver um equipamento móvel de avaliação de espectro.

Para a implementação no software Sun VirtualBox, foi necessário converter o tamanho do arquivo de cada espectro em quantidades de pacotes a serem processados ou transmitidos pela rede-em-chip, conforme o seguinte esquema:

$$\begin{array}{l} 1 \text{ Byte} \longrightarrow 8 \text{ Bits} \\ 8 \text{ Byte} \longrightarrow 64 \text{ Bits} \end{array}$$

Exemplo 1: Se o tamanho do arquivo é 44Kb, deve-se transformar em bits da seguinte maneira:

- Multiplica-se por mil;
- Multiplica-se por 8;
- Dividi-se por 64;
- O resultado final é dividido por 10 para poder inseri-lo no programa computacional.

$$44 .000 \times 8 = 352 .000 \rightarrow \frac{352 .000}{64} = 5 .500 \rightarrow \frac{5 .500}{10} = 550$$

Após a transferência desses dados para o software, alterou-se o tamanho da rede, buffer de entrada e permaneceu o mesmo buffer de saída, conforme as tabelas 4 e 5.

¹ (Márcio Eduardo Kreutz,) criador do software Sun VirtualBox.

Tabela 4 – Resultados mediante o software Sun VirtualBox para um tamanho de Rede igual a 9.

	Tamanho da Rede	Buffer de Entrada	Buffer de Saída	Performance	Consumo Total
ATR A1	9	4	4	37,2539	8895,52
	9	8	4	35,5435	8917,19
	9	12	4	35,5526	8917,7
ATR A2	9	4	4	37,2402	4448,81
	9	8	4	35,5375	4459,19
	9	12	4	35,5327	4459,61
ATR A3	9	4	4	37,2439	2215,68
	9	8	4	35,5243	2221,29
	9	12	4	35,5343	2221,29
DRIFTS A1	9	4	4	37,2595	4642,54
	9	8	4	35,5503	4654,45
	9	12	4	35,5377	4654,18
DRIFTS A2	9	4	4	37,2439	2215,68
	9	8	4	35,5243	2221,29
	9	12	4	35,5343	2221,29
DRIFTS A3	9	4	4	37,2596	1212,36
	9	8	4	35,5438	1215,52
	9	12	4	35,5432	1215,57

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 5 – Resultados mediante o software Sun VirtualBox para um tamanho de Rede igual a 12.

	Tamanho da Rede	Buffer de Entrada	Buffer de Saída	Performance	Consumo Total
ATR A1	12	4	4	37,2421	8895,53
	12	8	4	35,5305	8917,33
	12	12	4	35,5328	8917,71
ATR A2	12	4	4	37,2475	4449,18
	12	8	4	35,5335	4459,86
	12	12	4	35,5295	4460,2
ATR A3	12	4	4	37,2599	2215,44
	12	8	4	35,5331	2221,3
	12	12	4	35,5543	2221,1
DRIFTS A1	12	4	4	37,2432	4643,27
	12	8	4	35,5159	4654,44
	12	12	4	35,5308	4654,2
DRIFTS A2	12	4	4	37,2599	2215,44
	12	8	4	35,5331	2221,3
	12	12	4	35,5543	2221,1
DRIFTS A3	12	4	4	37,252	1212,61
	12	8	4	35,5303	1215,71
	12	12	4	35,5262	1215,61

Fonte: Elaborado pela autora.

De acordo com a tabela 4, trabalhou-se com os espectros ATR e DRIFTS, mantendo o tamanho da rede em 9, buffer de entrada variando entre 4, 8 e 12, e buffer de saída em 4, conforme figuras 55 e 56.

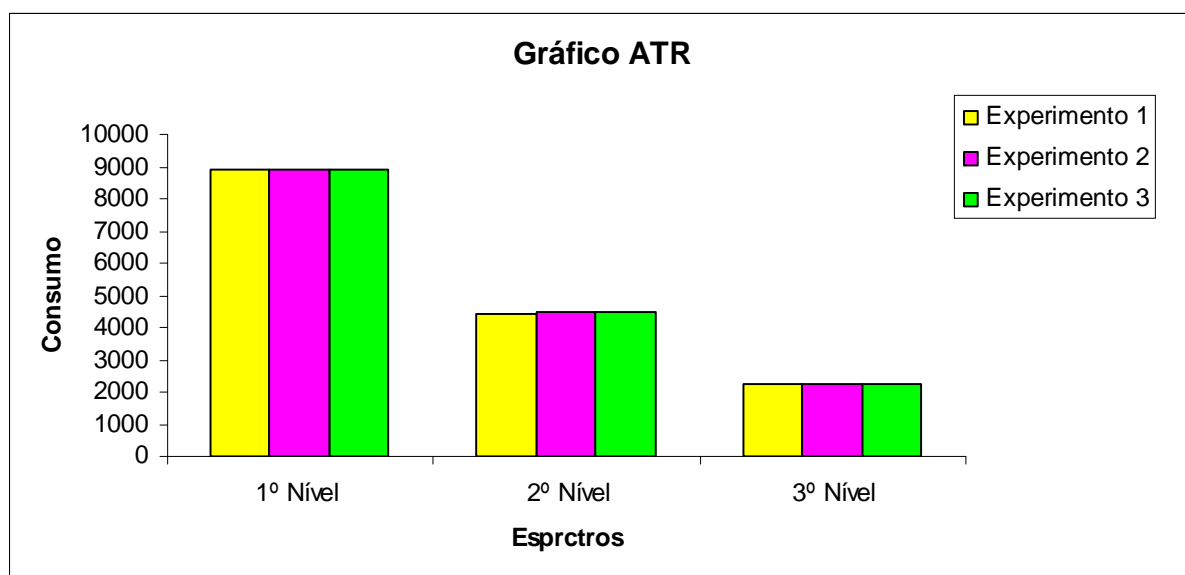


Figura 55 – Gráfico resultante do consumo total em relação à performance para os espectros ATR.
Fonte: Elaborado pela autora com base nos resultados adquiridos pelo software Sun VirtualBox.

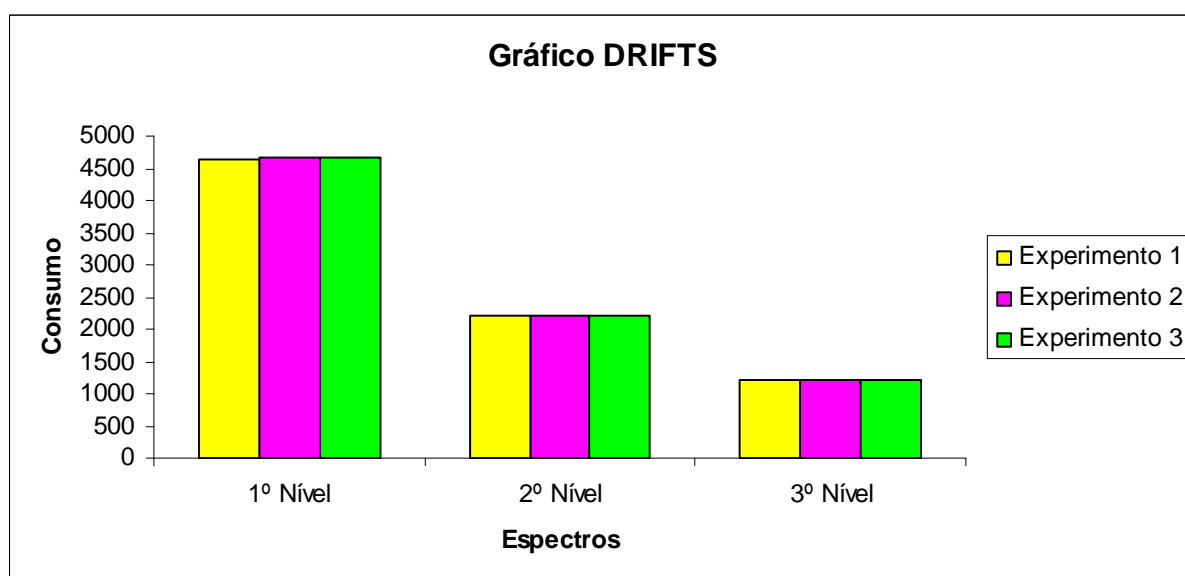


Figura 56 – Gráfico Resultante do consumo total em relação à performance para os espectros DRIFTS.
Fonte: Elaborado pela autora com base nos resultados adquiridos pelo software Sun VirtualBox.

Já para a tabela 5, trabalhou-se com os mesmos espectros ATR e DRIFTS, porém, alterando o tamanho da rede para 12, buffer de entrada variando entre 4, 8 e 12, e buffer de saída em 4, conforme figuras 57 e 58.

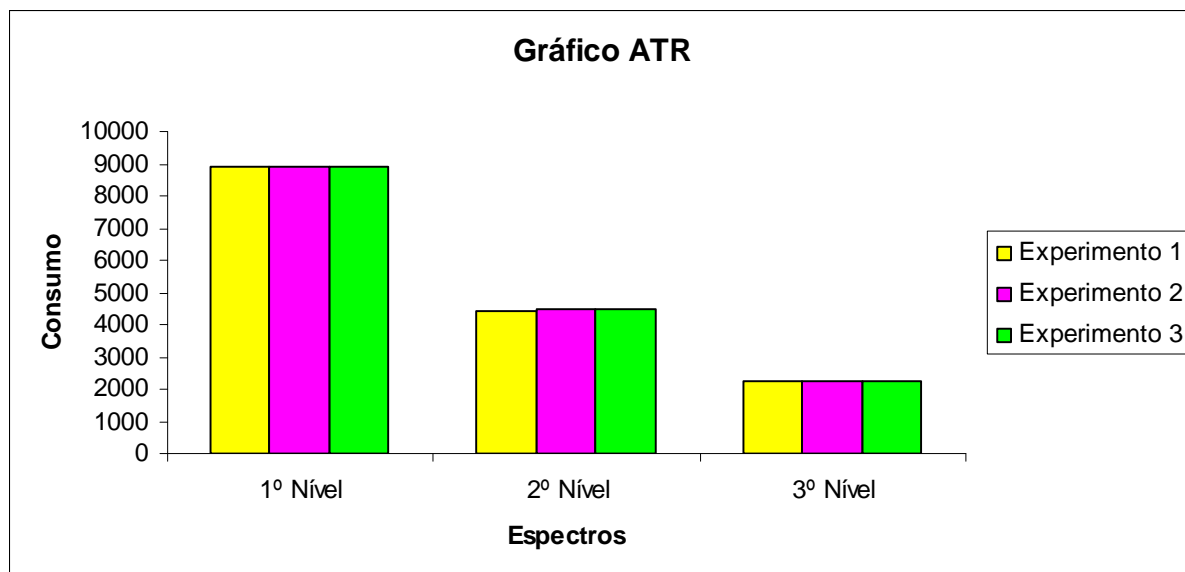


Figura 57 – Gráfico resultante do consumo total em relação à performance para os espectros ATR.
Fonte: Elaborado pela autora com base nos resultados adquiridos pelo software Sun VirtualBox.

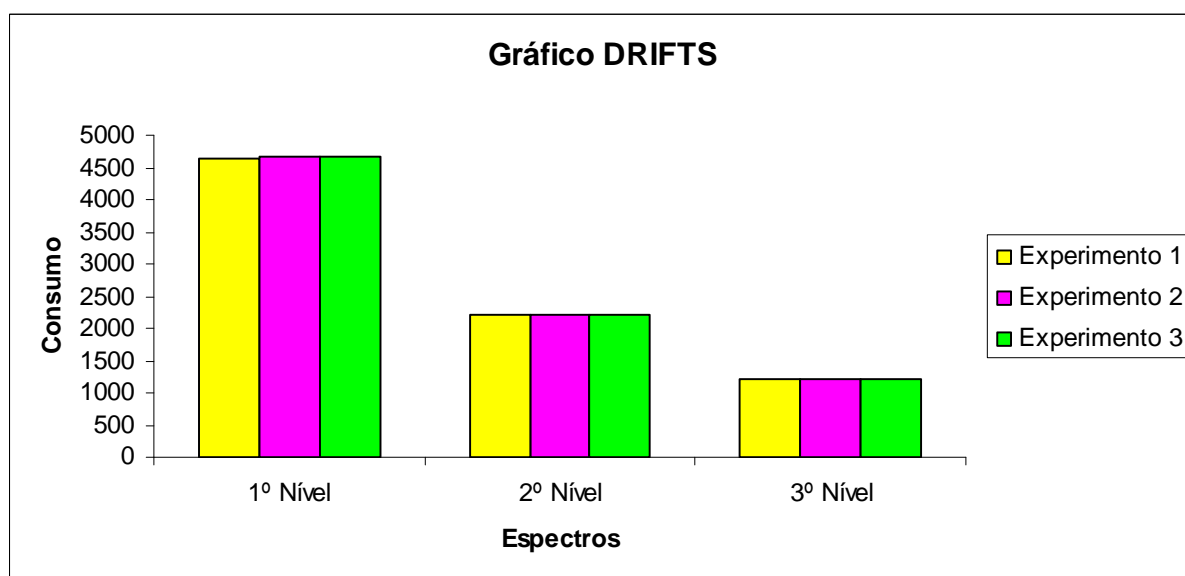


Figura 58 – Gráfico resultante do consumo total em relação à performance para os espectros DRIFTS.

Fonte: Elaborado pela autora com base nos resultados adquiridos pelo software Sun VirtualBox.

De acordo com os resultados adquiridos, pode-se concluir que o tamanho da rede não influencia no consumo total e na performance. Percebeu-se que quanto mais compactado for o espectro, menor será o consumo total. Em relação à diferença de tamanho entre os gráficos ATR e DRIFTS, é que os espectros ATR tem aproximadamente o dobro do número de onda da matriz em relação aos espectros DRIFTS.

CONCLUSÕES

Este trabalho teve o propósito de pesquisar e desenvolver métodos de identificação de similaridades entre os fármacos, sendo este o objetivo alcançado através de análise multivariada juntamente com o método de decomposição TWD.

Ambas as técnicas, Análise dos Componentes Principais (PCA) e Análise dos Agrupamentos Hierárquicos (HCA), serviram como classificadoras das amostras e possibilitaram verificar o agrupamento das mesmas amostras, separando-as por substância ativa (GLIB e/ou MET) e por similaridade de formulação e excipientes. Pode-se dizer também que uma amostra argentina é muito semelhante a uma amostra similar nacional, pois agrupou-se a esta, podendo-se, então, concluir que existem medicamentos de diferentes países do Mercosul que são análogos.

A aplicação do HCA e PCA na análise multivariada, junto aos dados obtidos com a utilização de TWD para a identificação dos espectros de infravermelho por reflexão difusa no infravermelho médio com transformada de Fourier (DRIFTS) e reflexão total atenuada (ATR) das amostras de fármacos antidiabéticos, demonstrou-se eficaz no cumprimento de seu objetivo. Estas técnicas foram eficientes para desenvolver uma metodologia simples, rápida e não destrutiva para a análise de comprimidos contendo glibenclamida comercializados no Brasil e na Argentina, destacando a potencialidade dessa técnica, no controle e inspeção de medicamentos industrializados. A TWD D4 foi útil no sentido de reduzir o custo computacional, formando, assim, um banco de dados compacto e de análise mais acessível.

Com base neste estudo, podemos concluir que um método que seja capaz de selecionar as variáveis espectrais de forma eficiente pode auxiliar na redução da complexidade dos modelos e torná-los mais precisos em relação à propriedade que se deseja prever.

Mediante a implementação do software Sun VirtualBox para avaliar a conveniência de usar redes-em-chip no processamento, conclui-se que os testes realizados nos espectros demonstraram que o processamento ocorreu de maneira

rápida e a um baixo consumo de energia. No entanto, mais testes são necessários para comprovar a possibilidade de desenvolvimento de um equipamento móvel para a avaliação de espectros, o que deverá ser realizado em trabalhos futuros.

Também, como trabalhos futuros, esta metodologia pode ser continuada, novos experimentos podem ser realizados com outros parâmetros, não só na forma qualitativa, mas também na forma quantitativa para a determinação da substância ativa.

O presente estudo pode ser estendido visando o controle de processos, assim como Sulub *et al* (2008), que propunham a determinação da uniformidade de conteúdo de comprimidos farmacêuticos usando quase cinco espectrômetros de reflectância de infravermelho, uma tecnologia de processo analítico (PAT), utilizando uma abordagem de algoritmos de transferência de calibração multivariada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2004/071204.htm>. Acesso em: 06 de agosto de 2009.

ALSBERG.K. WOODWARD.A. KELL.D. *An introduction to Wavelet Transforms for chemometricians: A time frequency approach*. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, vol.37, p. 215 - 239, 1997.

ANSEL,H.C.;POPOVICH,N.G.; ALLEN, L. V. *Farmacotécnica-Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos*, 6º ed.; São Paulo; Editorial Premier, p. 77 - 88 , 2000.

BARBOSA,Luiz.C.*Espectroscopia no Infravermelho na Caracterização de Compostos Orgânicos*. Viçosa: UFV, 2007.

BACHMANN, G.; NARACI I.; BECKENSTEIN E. *Fourier and Wavelet Analysis*; New York; Springer, 2000.

BERG J.C. van den. *Wavelets in Physisc*. Cambridge Press, 1999.

BELARDI,A.;CARDOSO, J. R.;SARTORIA, F. *Contribuição a aplicação das wavelets na eletrostática*. Controle & Automação, vol.16, p.34 – 43, 2005.

CAVALLI, V. L.; SORDI, C.; TONINI, K.; GRANDO, A.; MUNERON, T.; GUIGI, A.; ROMAN, W. *Avaliação in vivo do efeito hipoglicemiante de extratos obtidos da raiz da folha de bardana *Arctium mnus* (Hill)*. Revista Brasileira de Farmacognosia, vol.17, p. 64 - 70, 2007.

CASELE, M.; SINELLI, N.; OLIVERI, P.; EGIDIO, V.; LANTERI, S. *Chemometrical strategies for feature selection and data compression applied to NIR and MIR spectra of extra virgin olive oils for cultivar identification*. Talanta, vol.80, p.1832 - 1837, 2009.

CHALUS, P.; WALTER,S.; ULMSCHNEINDER,M *Combined wavelet ransform–artificial neural network use in tablet active content determination by near- infrared spectroscopy*. *Analytica Chimica Acta* , vol.591, p. 219 – 224, 2007.

CLAUHAN,B.;SHIMPI,S.;PARADKAR,A.*Preparation and evaluation of glibenclamide-polyglycolized glycerides solid dispersions with silion dioxide by dryng technique*. *Pharmaceutical Sciences*, vol. 26, p. 219 - 230, 2005.

CULLER, D.; SINGH, J. P. *Parallel Computer Architecture: a Hardware Software Approach*. Los Altos, California: Morgan Kaufmann, p. 1100.1999.

DA SILVA,F.B. *Otimização de métodos de regressão multivariada para quantificação de sulfametoxazol e trimetoprima em medicamentos*. Tese de Doutorado. UFSM, Santa Maria, 2008.

DE SOUZA,J.S.; FERRÃO,M.F.; PARISOTTO,G.; FURTADO,J.C. *Análise de medicamentos antiinflamatórios não esteroidais manipulados empregando espectroscopia de reflexão difusa no infravermelho com transformada de Fourier (DRIFTS)*. *Revista Ciências Farmacêuticas*, vol. 25, nº 2, p.91 - 98, 2004.

DUATO, J.; YALAMANCHILI, S.; NI, L. *Interconnection Networks: An Engineering Approach* . Los Alamitos, California : IEEE Computer Society Press, p. 515, 1997.

FARIAS, R. P. *Emprego de ferramentas quimiométricas para avaliar a qualidade das gasolinas comum e aditivada dos postos de Santa Cruz do Sul*. Relatório de Estágio Supervisionado II (Curso de Química Industrial) – Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, 2003.

FERRÃO, Marco.F. *Aplicação de Técnicas Espectroscópicas de Reflexão no Infravermelho no Controle de Qualidade de Farinha de Trigo*. Tese de Doutorado. UNICAMP, Campinas, 2000.

FERRÃO, Marco. F. *Técnicas de Reflexão no Infravermelho Aplicadas na Análise de Alimentos*. *Tecno-lógica*, vol.5, nº 1, p.65-85, 2001.

GELADI,P.; MACDOUGALL,D.; MARTENS,H. *Linearization and scatter-correction for near-infrared reflectance spectra of meat*. Appl.Spectrosc.,vol.39, p.491- 500, 1985.

GELADI, P.; KOWALSKI, B.R. *Partial least-squares regression*. In: Anal.Chim. Acta. vol,185. p.1-17, 1986.

GELADI, P.; GRAHN. H. *Multivariate Image Analysis*; Jonh Wiley & Sons, Chichester, 1996.

GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. *Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*.1.ed. São Paulo: Atheneu, 2001.

HAALAND, D.M. *Multivariate Calibration Methods Applied to Quantitative FT-IR Analysis*. In: FERRARO, J. R; KRISHMAN, K. *Practical Fourier transform Infrared Sptroscopy: Industrial and laboratory chemical analysis*. San Diego: Academic, 1990.

HARRIS, D. C., *Análise Química Quantitativa*, 6 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2005.

HARVEY, R. A.; CHAMPE, P. C.; MYCEK, M. J. *Farmacologia Ilustrada*. 2º ed. Porto Alegre: Artmed, p. 255–262., 1998.

HELPER,G.A. ; FERRÃO,M.F. ; FERREIRA,C.V. ; HERMES,N. *Aplicação de métodos da análise multivariada no controle qualitativo de essências alimentícias empregando espectroscopia no infravermelho médio*. Revista Ciência Tecnológica Alimentos, vol. 26, n.4, p. 779 - 786, 2006.

INFOMETRIX, INC., PIROUETTE 2.70, WOODINVILLE, WA, 1999.

KREUTZ, M. E. *Método para a otimização de Plataformas Arquiteturais para Sistemas Multiprocessadores Heterogêneos*. Tese de Doutorado. UFRGS, Porto Alegre, 2005.

KOROLKOVAS,A.;FRANÇA, F. A. *Dicionário terapêutico Guanabara*. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

LIMA, P. C. *Wavelets: uma introdução*. Matemática Universitária, vol.33, n.4, p.1- 25, 2003.

MALLAT,S. *A Wavelet Tour of Signal Processing*. In: Academic Press, San Diego, 1998.

MALINOWSKI, F.; HOWERY, D. *Factor Analysis in Chemistry*; Wiley. New York,1980.

MATOS,G.D.; PEREIRA,E.R.; POPPI,R.J.; ARRUDA,M.A. *Análise exploratória em Química analítica com emprego de quimiometria: PCA e PCA de imagens*. Revista Analítica, vol. 6, p.38 – 50, 2003.

MARTENS, H.; NAES, T. *Multivariate Calibration*, John Wiley & Sons, Chichester, 1991.

MARTENS, H.; NAES, T. *Multivariate Calibration*, John Wiley & Sons, Chichester, 1993.

MELLO, A.; MÖLLER, L. *Arquitetura Multiprocessada em SoCs: Estudo de Diferentes Topologias de Interconexão*. Trabalho de Conclusão de Curso. FACIN, PUCRS, 2003.

MOITA, N. J.; MOITA, G. C. *Uma Introdução à Análise exploratória de Dados Multivariados*. Química Nova, vol.21 n.4, p. 467 - 469 1998.

MUÑIZ, Graciela.Inez B. *Propriedades Químicas e Físicas da Polpa e Papel KRAFT por Espectroscopia no Infravermelho Próximo (NIR)*. Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Engenharia Florestal. UFPR, Curitiba, 2008.

NEGRI, Giuseppina. *Diabetes Mellitus: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes*. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, vol.41, n.2, p.121-142, 2005.

NERY,C.G.; PIANETTI, G.A.; PIRES,M.A.; CAMPOS,L.M.; SOARES,C.D. *Teste de dissolução para avaliação de liberação de glibenclamida em comprimidos*. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, vol.43, n.3, p. 413-419, 2007.

NERY,C.;PIRES,M.A.; PIANETTI,G.A.;CAMPOS,L.M.;SOARES,C.D. *Caracterização do fármaco hipoglicemiante glibenclamida*. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, vol.44, n.1, p. 61-73, 2008.

NEUMANN,L.G.; FERRÃO,.F.; PARISOTTO,G.; DE SOUZA,J.S.; KONZEN,P.H.; JUNIOR,V.B.; FURTADO,J.C. *Algoritmo genético empregado na otimização de HCA de espectros por reflexão difusa no infravermelho de medicamentos anti-inflamatórios*. Tecno-lógica, vol.8, n.2, p. 09-28, 2004.

OLIVEIRA, Hélio.M. *Análise de Sinais para Engenheiros. Uma Abordagem via Wavelets*. Rio de Janeiro: Brasport, 2007.

PALMA, JOSÉ.C. *Reduzindo o Consumo de Potência em Networks-on-Chip através de Esquemas de Codificação de Dados*. (Tese Apresentada ao Programa de Pós - Graduação em Computação, Universidade Federal do Rio Grande do Sul PPGC-UFRGS). Porto Alegre, 2007.

PAZOS, Rubén E. Panta. *Teoria wavelets e suas aplicações*. XXV Colóquio de Matemática. Sociedade Matemática Peruana, Lima, 2007.

PARISOTTO,G.; DE SOUZA,J.S.; FERRÃO,.F.; FURTADO,J.C.; MOLZ,R.F. *Análise exploratória aplicada no estudo de medicamentos contendo piroxicam*. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, vol.41, n. 4, p. 499-505, 2005.

PARISOTTO,G.; MARQUES,M.; HERMES,A.L.; FLORE,É.M.; FERRÃO,M.F. *Desenvolvimento de metodologias no infravermelho aplicadas para a quantificação*

de cloridrato de metformina em formulações farmacêuticas. *Orbital The Electronic Journal of Chemistry*, vol.1, p.38 – 48, 2009.

PATTERSON,D.; HENNESSY,J.L. *Computer architecture a quantitative approach*. San Francisco: Morgan Kaufmann, 2003.

PEREIRA, J. C. *Análise de dados qualitativos: estratégias metodológicas para as ciências da saúde, humanas e sociais*. 2. ed. São Paulo: Edusp 1999.

PIFER, A.C; CAMPOS, C.F.; CAMPOS,A.L. *Aplicação de Wavelets para remoção de ruídos em sinais unidimensionais*. *Holos*, vol. 1. p.131 – 140, 2008.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER,J. M. *Farmacologia*. Tradução de Amaury José da Cruz Junior, Fernando Diniz Mundim, Diuseppe Taranto, Maria A. dos santos e Ricardo Veiga Oliveira.4ºed.; Rio de Janeiro; Guanabara Koogan, p. 318 – 329, 2001.

REIS, A. J.; SILVA, A. P. *Aplicação da transformada wavelet discreta na previsão de carga a curto prazo via redes neurais*. *Revista Controle & Automação*, vol.15, p.101–108, 2004.

REGO, R. *Projeto e Implementação de uma Plataforma MP-SoC usando System*. Universidade Federal do rio Grande do Norte, Natal, 2006.

SABIN, J.G.; BANET, E.V.; FERRÃO, M.F. *Análise exploratória aplicada na identificação de fármacos antidepressivos*. Parte I: Análise hierárquica de agrupamentos. *Tecno-lógica.*, vol.7, p.69 - 88, 2003.

SABIN, J.G.; FERRÃO, M.F.; FURTADO, J.C. *Análise multivariada aplicada na identificação de fármacos antidepressivos* . Parte II: Análise por componentes principais (PCA) e o método de classificação SIMCA. *Tecno-lógica*, vol.40, p.387-396, 2004.

SAMISTRARO, G. *Propriedades químicas e físicas da polpa e papel kraft por espectroscopia no infravermelho próximo (NIR)*. (Dissertação Apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Engenharia Florestal, Área de concentração em Tecnologia e Utilização de Produtos Florestais, Departamento de Engenharia Florestal e Setor de Ciências Agrárias – Mestrado. Universidade Federal do Paraná), Curitiba, 2008.

SENA, M.M.; CHAUDHRY, Z.F.; COLLINS, C.H.; POPPI, R.J. *Direct determination of diclofenac in pharmaceutical formulations containing B vitamins by using UV spectrophotometry and partial least square regression*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, vol.36. p.743 - 749, 2004.

SILVA, J.C.; BERTINI, A.M.; TABORDA, W.; BECKER, F.; BEBBER, F.R.; AQUIM, G.M.; VIESI, J.M. *Glibenclamida no tratamento da Diabetes Mellitus Gestacional em Estudo Comparado à Insulina*. Arq. Bras Endocrinol Metab, vol.51, p. 541-546. 2007.

SILVERSTEIN, R.W.; WEBSTER, F.X. *Identificação Espectrométrica de Composto Orgânicos*. 6ªed. Rio de Janeiro: JC, 2007.

SKOOG, D.A.; HOLLER, F.J.; NIEMANN, T.A. *Princípios de Análise Instrumental*. 5 ed. Porto Alegre: Bookman. 2002.

SOUZA, J. S.; FERRÃO, M. F. *Aplicação da espectroscopia no infravermelho no controle de qualidade de medicamentos contendo diclofenaco de potássio. Parte I: Dosagem por regressão multivariada*. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas vol.42, p.437 – 445, 2006.

SULUB, Y.; LOBRUTTO, R.; VIVI LECCHIA, R.; WABUYELE, B. *Content uniformity determination of pharmaceutical tablets using five near-infrared reflectance spectrometers: A process analytical technology (PAT) approach using robust multivariate calibration transfer algorithms*. Analytica Chimica Acta, vol.611, p.143-150. 2008.

VAN DE VOORT, F. R. *Fourier Transform Infrared Spectroscopy Applied to Food Analysis*. Food Research International, vol.25, p.397-403, 1992.

WANG,Z.; XIANG,B. *Application of artificial neural network to determination of active principle ingredient in pharmaceutical quality control based on near infrared spectroscopy*. Analytica Chimica Acta, vol.89, p. 52–57. 2008.

WERLANG,M.; RIZZI,M.; THEISEN,E.M.; FENNER,G.; FERRÃO,M.F.;GERBASE,A. E.; PAZOS,R.P. *Avaliação do desempenho de ondaletas para a construção de modelos de regressão multivariada empregando dados de espectroscopia no infravermelho*. Tecno-lógica, vol.12, n. 1, p. 07-13, 2008.

WAVELETS. Disponível em: <http://www.rpanta.com>. Acesso em: 14 de maio de 2009.

WIBERG,K.; ANDERSSON, M.; HAGMAN,A.; JACOBSSON,S.P. *Use of control sample for estimation of prediction error in multivariate determination os lidocaine with non-column chromatographic diode array UV spectroscopy*. Pharmaceutical Biomedical Analysis, vol.33, p. 859 - 869, 2003.

WIBERG,K.H.; HULTIN,U.K. *Multivarita chemometric approach to fiber-optic dissolution testing*. Analytical Chemistry, vol.78, nº 14, p. 5076-5085, 2006.

WHITBECK,M.R.*Second derivative infrared spectroscopy*. Applied Spectros Lopy, vol.35, p.93 - 95, 1981.

ZAMORA,P.P.; PONCE,L.C.; NAGATA,N.; POPPI,R.J. *Alternativas quimiométricas para a resolução de problemas analíticos clássicos. Determinação espectrofométrica de misturas de zircônio háfnio*. Química Nova, vol.20, nº5. p.469 – 474, 1997.

ZANINI, A. C.; OGA,S. *Farmacologia Aplicada*. 5ªed. São Paulo: Atheneu, p. 49 -54 e p. 614 – 616, 1994.

ZEFERINO, C. A. *Redes-em-Chip: Arquiteturas e Modelos para Avaliação de Área e Desempenho*. (Tese Apresentada ao Programa de Pós - Graduação em Computação, Universidade Federal do Rio Grande do Sul PPGC-UFRGS). Porto Alegre, 2003.

ZIMMERMANN, C.M.; GUIMARÃES, O.M.; ZAMORA, P.G. *Avaliação da qualidade do corpo hídrico do rio Tibagi na região de ponta grossa utilizando análise de componentes principais (PCA)*. Quimica Nova, vol. 31, nº. 7, p.1727 - 1732, Curitiba, 2008.

ANEXO A – RESULTADOS PARCIAIS DESTE TRABALHO FORAM APRESENTADOS NOS SEGUINTE EVENTOS:

Eventos	Títulos	Autores
XV EREMAT SUL	Método Enxame de Partículas num Sistema de Computação Algébrica	Muriel Linhares Silveira e Rubén Panta Pazos
8 th DINCON	Application of Wavelets in the Construction of Models for Glibenclamide Quantification Pharmaceutical Formulations	Muriel Silveira Bovolini Ruben E. Panta Pazos Marco Flôres Ferrão
XXXII CNMAC	Construção de Modelos para Quantificação de Cloridrato de Metformina usando Wavelets nos Espectros no Infravermelho	Muriel Silveira Bovolini Ruben Edgardo Panta Pazos Marco Flores Ferrão
XV ICIEOM	Infrared Spectroscopy Applied to Developed of Clean Technologies to Analyze Hyperglycemic Drugs	Muriel Silveira Bovolini Mariela de Souza Viera Marco Flôres Ferrão João Carlos Furtado Rubén Edgardo Panta Pazos
15 ^o ENQA	Análise Exploratória de Formulações Comerciais Contendo Glibenclamida Utilizando Espectros por Reflexão Difusa (DRIFTS)	Muriel S. Bovolini Ruben E. Panta Pazos Carine L. Hemes Marco F. Ferrão
XV Seminário de Iniciação Científica	Identificação Quimiométrica de Fármacos Antidiabéticos Contendo Glibenclamida Associados a Métodos Matemáticos Como Wavelets	Muriel Silveira Bovolini Ruben Edgardo Panta Pazos

ANEXO A1 – XV EREMATSUL

**MÉTODO ENXAME DE PARTÍCULA NUM SISTEMA DE COMPUTAÇÃO
ALGÉBRICA**

Muriel Linhares Silveira¹ e Rubén Panta Pazos²

1. murielsilveira@hotmail.com, 2. rpazos@unisc.br

Universidade de Santa Cruz do Sul^{1e2}

RESUMO: Este trabalho utiliza a técnica meta-heurística do enxame de partícula (PSO – do inglês *Particle Swarm Optimization*) visando otimizar uma função discreta (denominada *função objetivo*), ou seja verificar a melhor partícula, que mais se desenvolveu durante o espaço de busca à procura de uma solução apropriada para um determinado problema, mostrando a viabilidade do algoritmo como ferramenta de otimização na busca por soluções.

O método de Enxame de Partículas foi desenvolvido por Kennedy e Eberhart, em 1995, direcionada ao comportamento social entre indivíduos (partículas) e de um grupo (enxame), através do trabalho realizado pelo biólogo Frank Heppner, que observou o comportamento de um grupo de pássaros a procura de um lugar para construir os seus ninhos e da busca pelo alimento de uma determinada região. Este método é bem eficiente para otimizar funções de várias variáveis, sem precisar o conhecimento de gradientes o de impor a condições se a função objetivo for contínua.

Conforme Maurice Clerc (2006), o tamanho do enxame é constante. Intuitivamente, pode-se acreditar que com um número maior de partículas na busca, seja mais rápida, em termos de números de interações. No entanto, a contagem das iterações não é um critério relevante. O importante é o número de vezes que a função a ser minimizada ou maximizada deve ser avaliada, na maior parte dos problemas reais. Esta avaliação requer um tempo considerável. E como em cada interação, o número de avaliações é igual ao número de partículas, caso fosse desejado reduzir o número total de avaliações para obter uma solução, poderia diminuir-se o tamanho do enxame.

No algoritmo de enxame de partícula, há uma população de indivíduos, ou partículas, que representam candidatos como pontos no espaço de solução num problema que são

avaliados a cada interação de acordo com a função objetivo que esteja trabalhando. Cada indivíduo representa um vetor de números de dimensão igual à dimensão do espaço de busca.

O algoritmo guarda consigo a melhor posição já alcançada pelo enxame. A cada interação os indivíduos da população são avaliados e as melhores posições de cada indivíduo e do enxame é atualizado. Assim os indivíduos do enxame se movem pelo espaço de busca procurando dessa forma atingir o máximo e o mínimo global tanto individual como do grande grupo.

Entretanto, na otimização por enxame de partículas, cada indivíduo tem uma velocidade, responsável pela exploração do espaço (evolução) e uma memória, para guardar a melhor posição já visitada Eberhart *et al*, (1996).

PALAVRA CHAVE: Otimização, enxame de partículas e meta-heurística.

1. INTRODUÇÃO:

O método de otimização por enxame de partículas (*Particle swarm Optimization – PSO*) foi desenvolvido por Kennedy e Eberhart, em 1995, a partir do trabalho do biólogo Frank Heppner, que analisou o comportamento de um grupo de pássaros a procura de alimento ou de um lugar para construir o ninho. Na natureza, esse comportamento pode ser observado em bandos de pássaros, enxames de abelhas e cardumes de peixes, por exemplo, nas figuras 01 e 02. O modelo computacional é baseado na população, onde os agentes, chamados de partículas, mudam sua posição (estado) no espaço de busca, de acordo com a própria experiência e a experiência das partículas vizinhas que constituem o enxame.

O método faz uma simulação do “comportamento social” dos pássaros, ou seja, quando um pássaro encontra o alimento, por exemplo, todos os demais passam a encontrá-lo também, mais rapidamente. O que acontece é um aprendizado por parte do bando no momento que um dos pássaros adquire determinado conhecimento Gomes, (2004). Prado e Saramago (2005) chamam esse processo de “inteligência social”.



Figura 01 – Representação do método Enxame de Partículas
Fonte: www.petfriends.com.br/images/news/bird-v.jpg

O mesmo pode ocorrer com os cardumes de peixes conforme Figura 02.

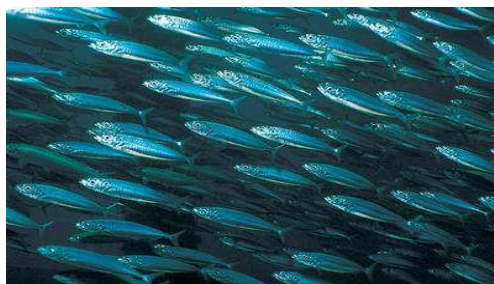


Figura 02 - Representação do comportamento de um cardume de peixes.

Fonte: www.petfriends.com.br/images/news/cardume%201.jpg

Enxame de partículas é similar aos métodos de computação evolucionária em que, uma população (enxame), formada por indivíduos (partículas) vasculha o espaço de busca à procura de uma solução apropriada para um determinado problema. Entretanto, na otimização por enxame de partículas, cada indivíduo tem uma velocidade, responsável pela exploração do espaço (evolução) e uma memória, para guardar a melhor posição já visitada Eberhart *et al*, (1996). Além disso, o algoritmo considera também, a melhor posição encontrada pela população.

Segundo Parsopoulos e Vrahatis (2002), cada partícula é tratada como um ponto dentro do espaço de busca, que ajusta seu próprio “vôo” de acordo com sua própria experiência, bem como a experiência do “vôo” de outras partículas. Enxame de Partículas é um algoritmo estocástico de conceito simples, fácil implementação, robustez para controlar parâmetros e eficiência computacional durante o processo de otimização. Park *et al*, (2005).

2. O ALGORITMO DE OTIMIZAÇÃO POR ENXAME DE PARTÍCULAS

Considerando um espaço bidimensional, cada partícula possui uma posição no espaço de soluções (x e y) e uma velocidade que permite a ela percorrer esse espaço. A cada iteração, e para cada partícula, a velocidade v_i é atualizada, conforme Equação 01, de acordo com a velocidade anterior v_i somada à parte cognitiva da fórmula ($c_1 * rand() * (pbest_i - x_i)$), que representa o conhecimento, e à parte social ($c_2 * rand() * (gbest_i - x_i)$), que representa a colaboração entre as partículas. A nova posição da partícula é determinada pela soma da sua posição atual e a nova velocidade Eberhart *et al*, (1996), de acordo com a Equação 02.

$$v_i^{it+1} = v_i^{it} + (c_1^{it} * rand()^{it} * (pbest_i^{it} - x_i^{it})) + (c_2^{it} * rand()^{it} * (gbest^{it} - x_i^{it})) \quad (01)$$

$$x_i^{it+1} = x_i^{it} + v_i^{it+1} \quad (02)$$

Onde:

v_i – velocidade atual da partícula i

c_1, c_2 – parâmetros de confiança

$rand()$ – função aleatória

$pbest_i$ – melhor posição que a partícula i já obteve durante a busca

$gbest$ – melhor posição encontrada pelas partículas no enxame

x_i – posição atual da partícula i

it – iteração atual

As equações 01 e 02 definem a primeira versão do algoritmo de otimização por enxame de partículas. O algoritmo armazena as velocidades num vetor $v_i = (v_1, v_2, \dots, v_n)$, assim como as posições das partículas $x_i = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ e as melhores posições já encontradas pelas partículas $pbest_i = (pbest_1, pbest_2, \dots, pbest_n)$.

2.1. PARÂMETROS DE CONFIANÇA

Propostos por Shi e Eberhart (1998), os parâmetros de confiança indicam quanto uma partícula confia em si (c_1) e no enxame (c_2). Os valores dessas variáveis dependem muito do problema em questão e são previamente conhecidos, podendo ser fixos ou variar a cada iteração do algoritmo.

Em seus estudos, os autores utilizaram $c_1 = c_2 = 2$. No entanto, Kennedy (1998) constatou que $c_1 = c_2 = 0,5$ produz resultados melhores.

Ratnaweera *et al.* (2004) propuseram as equações 03 e 04 para variar os parâmetros de confiança a cada iteração do algoritmo:

$$c_1^{it} = (c_{1fin} - c_{1ini}) \frac{it}{R} + c_{1ini} \quad (03)$$

$$c_2^{it} = (c_{2fin} - c_{2ini}) \frac{it}{R} + c_{2ini} \quad (04)$$

Onde:

c_{1ini} = valor inicial para o parâmetro de confiança cognitivo

c_{1fin} = valor final para o parâmetro de confiança cognitivo

c_{2ini} = valor inicial para o parâmetro de confiança social

c_{2fin} = valor final para o parâmetro de confiança social

R = Número de iterações

it = iteração atual

2.2. ACELERAÇÃO POR DISTÂNCIA

A equação que atualiza a velocidade da partícula é composta por dois termos de aceleração por distância: $(pbest_i - x_i)$ e $(gbest - x_i)$, no qual o primeiro representa a distância entre a melhor posição já encontrada pela partícula i e a sua posição atual, e o segundo termo representa a distância entre a melhor posição encontrada pelo enxame e a posição atual da partícula i .

2.3. IMPLEMENTAÇÃO DO ALGORITMO

O processo original para implementação da versão global do algoritmo de otimização por enxame de partículas está descrito a seguir Eberhart *et al*, (1996):

1. Inicializar a população de partículas com posições e velocidades aleatórias no espaço n dimensional;

2. Para cada partícula:

Calcular a função objetivo;

Comparar o valor obtido da partícula i com $pbest$. Se o valor for melhor, atualizar $pbest$ com o novo valor;

Comparar o valor obtido com o melhor valor global $gbest$. Se for melhor, atualizar $gbest$ com o novo valor;

Alterar a velocidade e a posição da partícula;

3. Repetir os passos anteriores até que o critério de parada seja satisfeito, sendo este, normalmente definido pelo número de iterações.

Na Figura 03 estão representadas duas partículas, 1 e 2, no espaço bidimensional (x, y) . Cada partícula possui uma posição no espaço, determinada pelas coordenadas, (x_1, y_1) e (x_2, y_2) uma velocidade, v_1 e v_2 , e a melhor posição já encontrada, p_1 e p_2 , respectivamente.

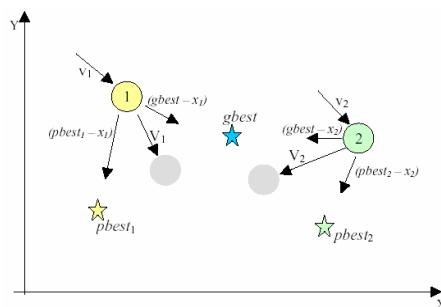


Figura 03 - Comportamento das partículas no espaço de busca bidimensional conforme processo original de otimização por enxame de partículas.

Fonte: Prado e Saramago, (2005).


Precisamente em relação à Figura 03, descreve-se:


$pbest_i$ – melhor posição da partícula

$gbest$ – melhor posição de todas as partículas no enxame

$(pbest_i - x_i)$ – distância entre a melhor posição da partícula e sua posição atual.

$(gbest - x_i)$ – distância entre a melhor posição de todas as partículas no enxame e sua posição atual:

 – posição atual

 – próxima posição

A posição na qual a partícula se encontra foi calculada mediante as equações 01 e 02 e, para o cálculo da nova posição, indicada pelo círculo sombreado, as mesmas equações são utilizadas, levando-se em consideração a velocidade anterior da partícula, v a sua posição atual, (x, y) a melhor posição que essa partícula já ocupou até o momento, $pbest$ e a melhor posição de todas as partículas no enxame, $gbest$, conforme mostra a Figura 03.

2.4. LIMITADOR DA VELOCIDADE

Quando criada a primeira versão do algoritmo de otimização por enxame de partículas verificou-se a necessidade de se controlar a velocidade da partícula, já que um valor muito alto pode fazer com que a partícula ultrapasse uma posição ótima e um valor muito baixo pode ser insuficiente para alcançar o ótimo. Foi estabelecido, então, o parâmetro $vmax$ como limite máximo da velocidade.

Segundo Kennedy *et al* (2001), o valor de $vmax$ é especificado pelo usuário de acordo com o problema, normalmente entre $[-4, 4]$, ou seja, se a nova velocidade (v_i) for superior a 4,

a ela é atribuído valor 4. Caso a velocidade encontrada for inferior a -4, seu valor passará a ser -4.

Segundo Angeline (1998), o limitador de velocidade, apesar de importante, resulta numa baixa eficiência do algoritmo de otimização por enxame de partículas se comparada a outros métodos de Computação Evolucionária. E ainda, apesar de localizar a área do ótimo muito mais rápido que os demais métodos, uma vez na região próxima do ótimo, o algoritmo de otimização por enxame de partículas pode não continuar ajustando sua velocidade na tentativa de encontrar uma solução melhor. Para resolver estas questões, foi indicada a utilização de dois parâmetros, utilizados separadamente, junto à equação da velocidade: o componente inercial e o fator de constrição Shi e Eberhart, (1998).

2.5. COEFICIENTE DE CONSTRIÇÃO

O coeficiente de constrição possui a característica de impedir a explosão do sistema e auxiliar na convergência do mesmo. A fórmula de velocidade do PSO deve ser alterada para:

$$v_i = k_r [v_i + c_{1r} * \text{rand}() * (pbest_i - x_i) + c_{2r} * \text{rand}() * (gbest - x_i)] \quad (05)$$

onde K é dado por:

$$k_r = \frac{2}{|2 - \varphi - \sqrt{\varphi^2 - 4\varphi}|} \quad (06)$$

Onde φ deve ser igual à soma de c_1 e c_2 , e maior ou igual à 4.

2.6. COEFICIENTE DE INÉRCIA

A maior dificuldade do método Enxame de Partículas é convergir para o ótimo nas iterações finais. Shi e Eberhart (1998) propuseram outra alternativa para melhorar a performance do método Enxame de Partículas que consiste na criação do coeficiente de inercial na equação que atualiza a nova velocidade da partícula conforme Equação 07:

$$v_i^{it+1} = w^{it} * v_i^{it} + c_1^{it} * \text{rand}()^{it} * (pbest_i^{it} - x_i^{it}) + c_2^{it} * \text{rand}()^{it} * (gbest^{it} - x_i^{it}) \quad (07)$$

Em 2000, Eberhart e Shi, propuseram que o valor de w variasse a cada iteração do algoritmo e, para isso, criaram a seguinte Equação:

$$w^{it} = (w_{ini} - w_{fin}) \frac{(R - it)}{R} + w_{fin} \quad (08)$$

Onde:

w_{ini} = valor inicial para o coeficiente de inércia

w_{fin} = valor final para o coeficiente de inércia.

Para Shi e Eberhart (1998), o ideal é que w inicie em um valor alto e realizado um decréscimo em cada iteração para dar equilíbrio entre exploração global e local: um valor alto para w gera um comportamento mais global e um valor baixo, um comportamento mais local das partículas. Com isso é possível encontrar soluções mais refinadas, suficientemente ótimas, em um menor número de iterações. Em função disso, os autores propuseram a variação linear do coeficiente entre 0,9 e 0,4.

Parsopoulos e Vrahatis (2002) consideram uma boa escolha um valor inicial em torno de 1.2 e gradual declínio para 0. Chatterjee e Siarry (2006) apresentaram uma proposta de variação não-linear para o componente inercial, facilitando a convergência das partículas nas iterações finais, conforme a seguinte Equação:

$$w^{it} = \left\{ \frac{(R - it)^{nl}}{R^{nl}} \right\} * (w_{ini} - w_{fin}) + w_{fin} \quad (09)$$

Onde nl representa um coeficiente de não linearidade. Os valores inicial e final do componente inercial são definidos previamente e o comportamento dele, durante as iterações, dependerá do valor de nl . Prado e Saramago (2005) utilizaram $c_1 = c_2 = 2$ e $w_0 = 0.729$ para testar o método enxame de partículas e, a cada iteração, fizeram uso da Equação 10 para atualizar a inércia:

$$w_{now} = fw \cdot w_{old} \quad (10)$$

O fator de redução, fw é uma constante entre 0 e 1.

A seleção adequada do valor de w dá equilíbrio entre exploração global e local, e resulta em menos iterações para encontrar uma solução suficientemente ótima.

3. IMPLEMENTAÇÃO NUM SISTEMA DE COMPUTAÇÃO ALGÉBRICA

Foi empregado o sistema de computação algébrica Maple para o desenvolvimento computacional deste trabalho. O problema protótipo escolhido é o seguinte (de rápida implementação):

Etapa 01: Seja a função $f(x) = e^{-x^2}$, que representa a curva de Gauss:

> **f:=x ->exp(-x^2); plot(f(x),x= - 2..2);**

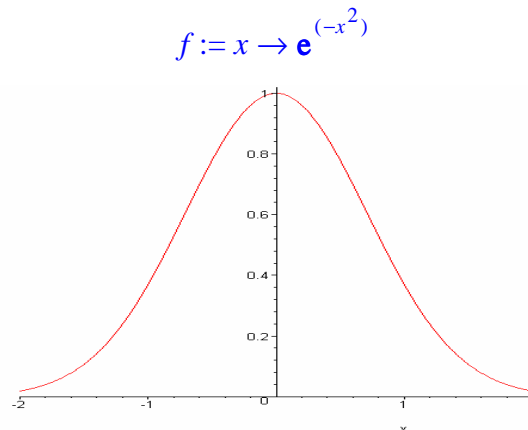


Figura 04 – gráfico da função dada.

A partir desta função, podemos introduzir parâmetros para escalar a altura (A), a localização (μ, ν) e a dispersão (σ). Ainda podemos definir para uma função de duas variáveis mantendo tais características.

Etapa 02: Aplica-se uma função genérica, visando gerar uma simulação computacional, para observar a altura, a média e a variância deste gráfico:

$$g := (A, \mu, \nu, \sigma, x, y) \rightarrow A e^{\left(-1/2 \frac{(x - \mu)^2 + (y - \nu)^2}{\sigma^2} \right)}$$

Onde:

A = altura;

μ, ν = Parâmetros de localização;

σ = Parâmetro de dispersão.

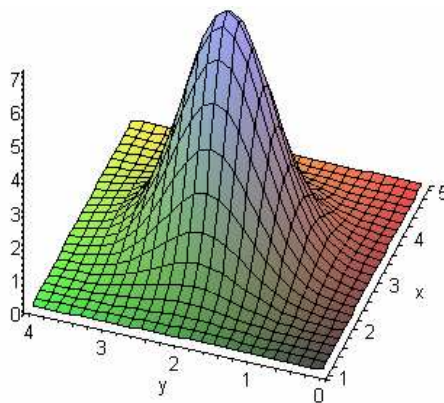


Figura 05 – Gráfico da altura (A), dispersão (σ) e médias (μ, ν).

Etapa 03: Discretização a partir de uma amostragem de uma função contínua.

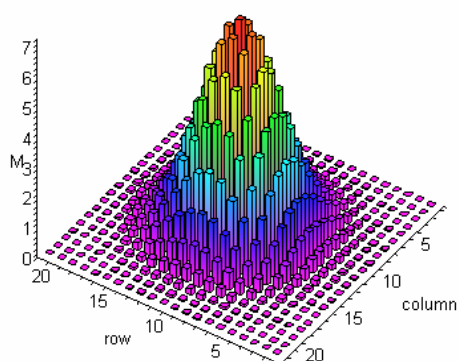


Figura 06 – Gráfico de discretização .

Agora, mostra-se o gráfico de outra função objetivo, conforme a Figura 07.

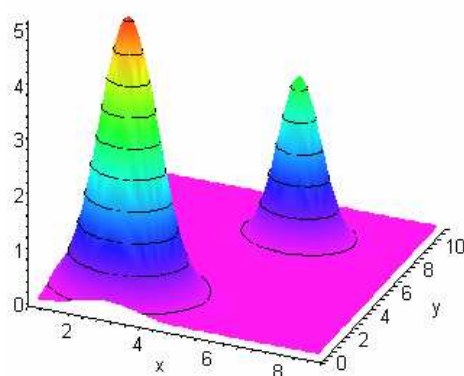


Figura 07 – Gráfico da função objeto.

Da mesma forma que no exemplo anterior se discretiza a segunda função objetivo a partir de uma amostragem de uma função também contínua.

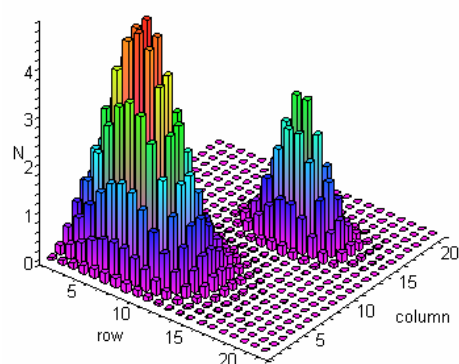


Figura 08 - Gráfico de discretização de uma outra função.

Nestes exemplos, através do método foi encontrado o valor máximo entre $x = 3$ e $y = 2$. Estes foram apenas ilustrativos para indicar como funciona o método de otimização enxame de partículas e demonstrar que pode ser usado em qualquer função discreta.

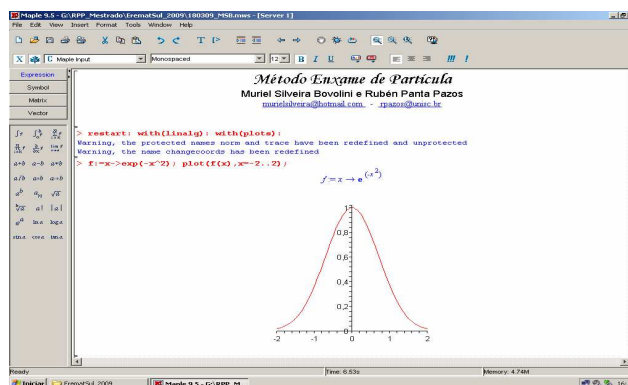


Figura 09 – Folha do trabalho em Maple, onde foram desenvolvidos exemplos ilustrativos.

4. CONCLUSÃO

Este trabalho propôs o uso do método Enxame de Partículas na otimização de uma função dada.

Na concepção original do algoritmo enxame de partículas, as partículas exploram o espaço de busca, guiadas pela sua própria experiência e pela partícula que atingiu a melhor posição no enxame como um todo, ou seja, aquela que está mais próxima da solução do problema.

A aplicação do uso de otimização, está sendo usado em várias áreas da ciência e da tecnologia, mas nesta oportunidade o interesse está orientado a um enfoque de encontrar o valor máximo ou mínimo de uma ou mais funções objetivas discretas. Descrevem-se alguns passos dado nesse sentido, além de incorporar resultados básicos com um sistema de computação algébrico.

REFERÊNCIAS

ANGELINE, P.J. A historical perspective on the evolution of executable structures. *Informaticae*, v. 36, p. 179-195,1998.

CHATTERJEE, A.; SIARRY, P. Nonlinear inertia weight variation for dynamic adaptation in particle swarm optimization. *Computers & OR*, nº 33, p. 859-871, 2006.

CLERC, M. Particle Swarm Optimization, Iste, London, UK, 2006.

EBERHART, R.C.; SIMPSON, P.K.; DOBBINS, R.W. *Computational Intelligence PC Tools*. Boston, MA: Academic Press Professional, 1996.

EBERHART, R.C.; SHI, Y. Comparing inertia weights and constriction factors in particle swarm optimization. *Proceedings of Congress on Evolutionary Computation*, San Diego: p. 84-88, 2000.

- GOMES, A.; CREÃO, D. Enxame de Partículas Evolucionários. In: MIRANDA, Vladimiro. *Computação Evolucionária Fenotípica*. Faculdade de Engenharia do Porto, 2004.
- KENNEDY, J.; EBERHART, R. C. *Particle Swarm Optimization*. In: The 1995 IEEE International Conference on Neural Networks, Perth, Australia, p.1942–1948, 1995.
- KENNEDY, J. *The behavior of particles*. In: Evolutionary Programming VII: Proceedings of the Seventh Annual Conference on evolutionary programming, San Diego, CA, p. 581-589, 1998.
- KENNEDY, J.; EBERHART, R.C.; SHI, Y. *Swarm intelligence*. San Francisco: Morgan Kaufmann Publishers, 2001.
- PRADO, J.R.do; SARAMAGO, S.F.P. Otimização por Colônia de Partículas. *FAMAT em Revista*, n. 04, abr. 2005.
- PARSOPOULO, K.E; VRAHATIS, M.N, *Particle Swarm Optimization Method in Multiobjective Problems*. In: Proceedings of the 2002, University of Patras, Greece, 2002.
- PARK, Jong-Bae; LEE, Ki-Song; SHIN, Joong-Rin; LEE, Kwang Y. A Particle Swarm Optimization for Economic dispatch with nonsmooth cost functions. *IEEE Transactions on Power Systems*, vol. 20, nº 1, February, 2005.
- RATNAWEERA, A; HALGAMUGE, S.K.; WATSON, H.C. *Self-Organizing Hierarchical Particle Swarm Optimizer With Time-Varying Acceleration Coefficients*. IEEE Transactions on Evolutionary Computation, vol. 8 p. 240-255, 2004.
- SHI, Y.; EBERHART, R.C. A modified particle swarm optimizer. *Proceedings of the IEEE International Conference on Evolutionary Computation*. Piscataway, NJ: IEEE Press, p. 69-73,1998.

ANEXO A2 - 8th DINCON

DINCON'09
8TH BRAZILIAN CONFERENCE ON DYNAMICS,
CONTROL AND APPLICATIONS
MAY 18-22, 2009



APPLICATION OF WAVELETS IN THE CONSTRUCTION OF MODELS FOR
GLIBENCLAMIDE QUANTIFICATION PHARMACEUTICAL FORMULATIONS

Muriel Silveira Bovolini¹, Ruben Edgardo Panta Pazos², Marco Flôres Ferrão³

University of Santa Cruz do Sul – UNISC,
96815-900.Avenue Independence, 2293 – RS

¹ muriel silveira@hotmail.com

² rpazos@unisc.br

³ ferrao@unisc.br

Abstract: In this paper, a method for the determination of the active principle glibenclamide is considered using spectra of diffuse reflection in the infra-red ray with Fourier transform (DRIFTS), with the help of the techniques of regression for partial least squares (PLS) and discrete wavelet transforms.

Keywords: Glibenclamide, Wavelets Transforms, DRIFTS.

1. INTRODUCTION

Today the challenge for the pharmaceutical industries is to increase its productivity and development to be able to capitalize the chances and to qualify themselves with the requirements of the world-wide market. The pharmaceutical industry advances following the global development in some areas. Synthesis of what is called advances in the industrial process, in chemistry, in theories, the chain of industrial automation, diverse areas of engineering and in computer science.

With the unified development of all the areas, appear new active principles of pharmaceutical products that also will go to contribute among others for new techniques that generate from the industrial research, biotechnology nanotechnology and others.

The objective is to develop a method of identification of antidiabetical medicines, from data in the infra-red spectroscopy, searching the degree of similarity between the studied samples, as well as quantifying the presence of the active principle glibenclamide with the help of mathematical methods such as the wavelets transforms.

The glibenclamide is a used medicine for patients characterized for the high presence of the glucose (sugar) in the blood above of the normal tax (hyperglycemy).

Generally the methods used to quantify and qualify the pharmaceutical products are based on techniques that represent disadvantages, such as: the destruction of the sample, sample preparation and delayed time analysis.

Therefore, the purpose of this paper is to study the use of *Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectroscopy* – DRIFTS. So it can be possible the study and medicine characterization of products with glibenclamide. The obtained spectra will be treated by the mathematical tools such as the wavelets transforms and methods of regression for partial least squares (PLS).

2. THEORETICAL BACKGROUND

2.1. Wavelet Transforms

The Wavelets are useful for signals and images analysis, for data compression of these signals and images, and can be employed for de-noising the signals. The wavelet transforms decompose the data in frequency components, and then each component will be studied with an adequate resolution with respect to its scale.

They have advantages in relation to the classical Fourier methods in order to analyze the physical situations where the signals have discontinuities and sharp points.

The Wavelets had been developed independently in the fields of the mathematics, the physics, engineering, among others areas.

The meaning comes from the English word *wavelet* meaning *little wave*. The wavelet transforms had been introduced by the French School (Morlet, Grossmann, Meyer, Battle, Lemarié, Cohen, Mallat, Coiffman, Rioul, etc), associated to studies of packages of acoustic seismic waves. The analysis process adopts a function Wavelet archetype, call of “analytical Wavelet” or Wavelet mother. The first mention on Wavelets appears in the appendix of the thesis doctorate of Alfred Haar (1909), where if it speaks in spaced out analysis (base of Haar), first family of Wavelet. At the beginning of the decade of 80, Alex Grossmann and Jean P. Morlet have introduced the concept of Wavelets while they analyzed geophysical signals for exploration and oil and gas and with abrupt variations of the signal; in this case the Fourier analysis was not efficient. In 1987, Stéphane Mallat, established the linking of this theory to the digital signal processing, specially with the adapted filters for piramidal quadrature algorithms. Yves Meyer constructed one of non trivial continuous differentiable Wavelets and Ingrid Daubechies constructed the most used ortogonal set of Wavelets with compact support.

A family of wavelets forms a functional class used to localize a function in the space and with scaling. Let be ψ a function of class $L_2(\mathfrak{R})$; it is called the generating function and can be defined Equation 01.

$$\psi_{a,b}(t) = \frac{1}{|a|^{1/p}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right) \text{ with } p > 0, a, b \in \mathfrak{R}, a \neq 0 \quad (01)$$

Also it can be the generating formula:

$$\psi_{j,k}(t) = 2^{j/2} \psi(2^j t - k), \text{ with } j, k \in \mathbb{Z} \quad (02)$$

2.1.1. Haar Wavelet transform

Alfréd Haar (1885-1933) discovered the so-called Haar functions around 1909, before the wavelets theory had been developed. These functions generate a complete orthogonal base.

Example 1: Let be the function $\psi(t) = x_{(0,1)}(2t) - x_{(0,1)}(2t - 1)$, where $x_{(0,1)}$ represents the characteristic function of the interval (0,1).

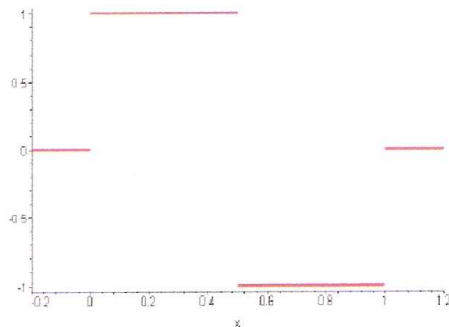


Figure 01 – The generating function of the Wavelets Haar.
 Source: Pazos, 2007.

The wavelets Haar family is defined by $\psi_{j,k}(t) = 2^{j/2} \psi(2^j t - k)$, with $j, k \in \mathbb{Z}$ forms an orthogonal base of $L_2(\mathbb{R})$. For $k=0$, it is obtained the family $\{\psi_{j,0} / j \in \mathbb{Z}\}$. It can be observed that much bigger j , lesser is the cozero set (the set of all the values of t , such that the value of the function is $\neq 0$), in this case $\left[0, \frac{1}{2^j}\right]$

Thus the correspondent Discrete Haar wavelet transform is defined in the following way: let be a discrete signal $s = [s_1, s_2, \dots, s_n]$ two sub signals of length $\frac{n}{2}$ are generated, called a_1 e d_1 in the following the Equations 03 and 04.

$$a_1 = \left[\frac{s_1 + s_2}{\sqrt{2}}, \frac{s_3 + s_4}{\sqrt{2}}, \dots, \frac{s_{n-1} + s_n}{\sqrt{2}} \right] \quad (03)$$

$$d_1 = \left[\frac{s_1 - s_2}{\sqrt{2}}, \frac{s_3 - s_4}{\sqrt{2}}, \dots, \frac{s_{n-1} - s_n}{\sqrt{2}} \right] \quad (04)$$

For a signal of 8 elements, the Haar matrix of order 8×8 is generated, which is a sparse matrix, because the zeros entries, represented in Figure 02.

$$\begin{bmatrix} \frac{\sqrt{2}}{2} & \frac{\sqrt{2}}{2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\sqrt{2}}{2} & \frac{\sqrt{2}}{2} & \frac{\sqrt{2}}{2} & \frac{\sqrt{2}}{2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\sqrt{2}}{2} & \frac{\sqrt{2}}{2} \\ \frac{\sqrt{2}}{2} & -\frac{\sqrt{2}}{2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\sqrt{2}}{2} & -\frac{\sqrt{2}}{2} & \frac{\sqrt{2}}{2} & -\frac{\sqrt{2}}{2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\sqrt{2}}{2} & -\frac{\sqrt{2}}{2} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Figure 02 - Haar matrix for a signal of 8 elements.
 Source: Pazos, 2007.

A visualization of the Haar Matrix (8), i.e. a graphical representation can be obtained with an computer algebraic system (such as Maple, Maxima or Matlab), where the heights (blocks with pink elements) are the values of the entry, in this case the top half (corresponding to superior rows of the matrix) is all positive, and in blue, when the values are negative, developed in the computer algebraic system Maple, as Figure 03 shows.

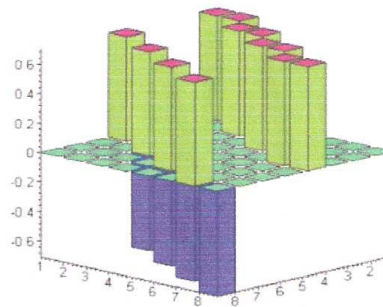


Figure 03 - Graphical representation of the Haar Matrix.
 Source: Pazos, 2007.

2.1.2 Daubechies Wavelet Transform

A wavelet transforms family that represents advantages on Haar was created by Ingrid Daubechies at the end of the decade of 80. Indeed, it is a family of Wavelets. Daub4 wavelet transform is generated in the following way:

$$T_1 = S_1\alpha_1 + S_2\alpha_2 + S_3\alpha_3 + S_4\alpha_4 \rightarrow (a_1)_1$$

$$T_2 = S_3\alpha_1 + S_4\alpha_2 + S_5\alpha_3 + S_6\alpha_4 \rightarrow (a_1)_2$$

$$T_3 = S_5\alpha_1 + S_6\alpha_2 + S_7\alpha_3 + S_8\alpha_4 \rightarrow (a_1)_3$$

$$T_4 = S_7\alpha_1 + S_8\alpha_2 + S_1\alpha_3 + S_2\alpha_4 \rightarrow (a_1)_4$$

$$T_5 = S_1\beta_1 + S_2\beta_2 + S_3\beta_3 + S_4\beta_4 \rightarrow (a_1)_5$$

$$T_6 = S_3\beta_1 + S_4\beta_2 + S_5\beta_3 + S_6\beta_4 \rightarrow (a_1)_6$$

$$T_7 = S_5\beta_1 + S_6\beta_2 + S_7\beta_3 + S_8\beta_4 \rightarrow (a_1)_7$$

$$T_8 = S_7\alpha_1 + S_8\beta_2 + S_1\beta_3 + S_2\beta_4 \rightarrow (a_1)_8$$

Being the low-pass filter represented by α and the high-pass filter by β :



DINCON'09

8th BRAZILIAN CONFERENCE ON DYNAMICS,
CONTROL AND APPLICATIONS
MAY 18-22, 2009



$$\alpha = \left[\frac{1+\sqrt{3}}{4\sqrt{2}}, \frac{3+\sqrt{3}}{4\sqrt{2}}, \frac{3-\sqrt{3}}{4\sqrt{2}}, \frac{1-\sqrt{3}}{4\sqrt{2}} \right] \quad (05)$$

$$\beta = \left[\frac{1-\sqrt{3}}{4\sqrt{2}}, \frac{-3+\sqrt{3}}{4\sqrt{2}}, \frac{3+\sqrt{3}}{4\sqrt{2}}, \frac{-1-\sqrt{3}}{4\sqrt{2}} \right] \quad (06)$$

The Figures 04, 05 and 06 give an idea of the sequence of three levels after the application of the Daub4 wavelet transform to the function $f(x) = 20x^2 \cdot (1-x)^4 \cdot \cos 12\pi x$.

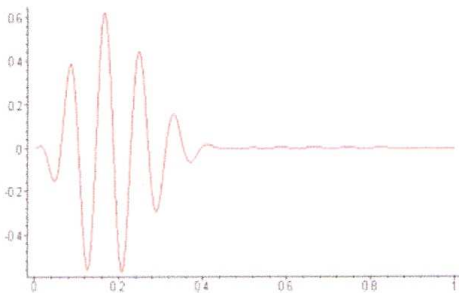


Figure 04 - First level of Daub4 wavelet transform applied to the function $f(x) = 20x^2 \cdot (1-x)^4 \cdot \cos 12\pi x$
Source: Pazos, 2007.

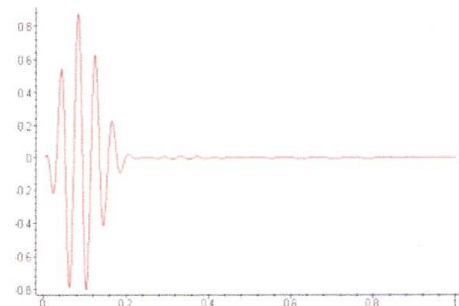


Figure 05 - Second level of Daub4 wavelet transform applied to the last function.
Source: Pazos, 2007.

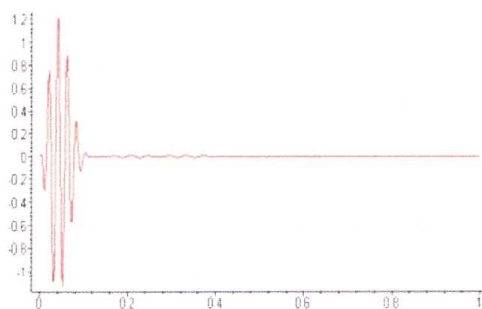


Figure 06 - Third level of Daub4 wavelet transform applied to the given function.
Source: Pazos, 2007.

2.2 Fourier Transform Infrared Spectroscopy

Fourier Transform Infrared Spectroscopy with Diffuse Reflection or the Infrared Spectroscopy with Attenuated Total Reflectance, allied with chemometry techniques, have an increasing using (FERRÃO, 2004).

In the development of this research will be applied methods in order to characterize the presence of the active principle, such as the use of the technique of discrete wavelets transforms (DWT) and multivariate regression techniques.

2.2.1 Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectroscopy (DRIFTS)

The diffuse reflection happens in surfaces not at all plain, being the substratum to be continuous or fragmented (in the dust form). In this process of reflection the beam of incident light penetrates the surface of the sample, interacting with the matrix, returning to the surface from the same one, after partial absorption and multiples scatterings (FERRÃO, 2001).

The technique of diffuse reflection is widely applied to the equipment that operates in the next infrared, or associated to that those operating in the region of the average infra-red, being known Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectroscopy (DRIFTS).

In the DRIFTS the infra-red ray is focused on a small area of the sample. The scattered radiation on the surface of the sample is collected by one or more mirrors around the sample (MÜLLER, 1999).

2.2.2 Regression for Partial Least Squares (PLS)

The technique of regression for Partial Least Squares, was developed by Herman. In this process, the spectral information and the concentrations are developed simultaneously in the calibration phase.

The PLS method is based on the decomposition of the matrix of data X for diverse matrices M and a matrix of residues (that it corresponds to the error),

$$X = M_1 + M_2 + \dots + M_n + E \quad (07)$$

where:

n = corresponds to the number of latent variables or principal components;

M = principal components (or latent variables);

E = corresponds to the matrix of residues;

The PLS relates the spectral matrix of the standards (X) with the matrix of the data of the concentrations (Y), verifying this in Equations 08 and 09.

$$X = T P' + E \quad (08)$$

$$Y = U Q' + F \quad (09)$$

where:

X = matrix of the independent variables;

Y = matrix of the dependent variables;
 T and U = represent the scores;
 P and Q = are the weights;
 E and F = representing the errors of modeling.

To be valid the developed model, it has that to write in an efficient way to the real situation of what he is requested, remembering whenever it is necessary to take in consideration the biggest possible number of variations. From this, the correlation with the reference method is determined based on the coefficient of correlation and the calibration errors (RMSEC), validation (RMSEV) and forecast (RMSEP). The responsible calculation for these errors is in agreement Equation 10.

$$RMSEC, RMSEV, RMSEP = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n}} \quad (10)$$

3. DEVELOPMENT OF THE RESEARCH

Being thus, I left of the question that the spectrum contains information of the components of pharmaceutical formulations including the activity compound and excipientes, in this case I begin it glibenclamide.

Later, if it applies the transform Wavelets after to make some compacted and later if it searches a new boarding for the characterization of the studied pharmaceutical formulations.

3.1. Materials to be used in the development of the research

3.1.1. Reagents

Samples to be used during the process of analysis of the glibenclamide active principle.

Table 1 - Standards of the Brazilian Farmacopéia

Active Principle	Grade
Glibenclamide	Pure
Metformin Hydrochloride	Pure

3.1.2. Equipment

(A) - Gilbertini and 425-B Analytical Balance;
 (B) - Software OMNIC ESP - Nicolet (inp);
 (C) - FT-IR Great Nicolet 550 Spectrophotometer;
 (D) - Diffuse Reflectance Accessory (DRIFTS) - Pike Technologies;



(A)



(B e C)



(D)

The pure raw materials glibenclamide and metformin hydrochloride will be used, being its DRIFTS spectra carried through and presented already in Figures 07 and 08.

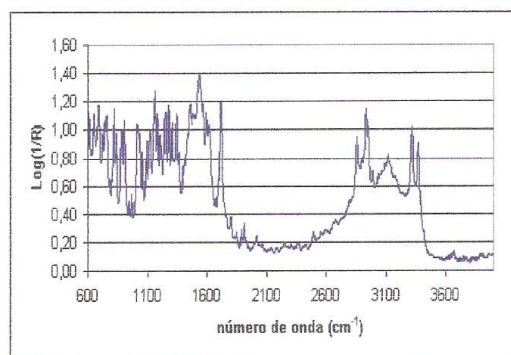


Figure 07 - DRIFT Spectrum of glibenclamide.

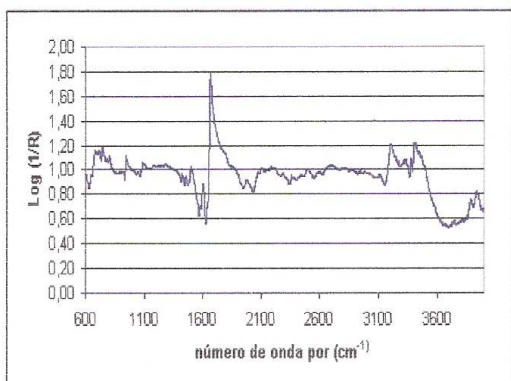


Figure 08 - DRIFT Spectrum of metformin hydrochloride.

4. USING DISCRETE TRANSFORM WAVELETS WITH THE MAPLE SOFTWARE.

The following samples of the pure active principle glibenclamide were implemented in the Maple software, in order to compact the spectral signal. The IR spectrum of the glibenclamide was compacted up the third level, as show the sequence of Figures 09, 10, 11 and 12.



DINCON'09
8th BRAZILIAN CONFERENCE ON DYNAMICS,
CONTROL AND APPLICATIONS
MAY 18-22, 2009

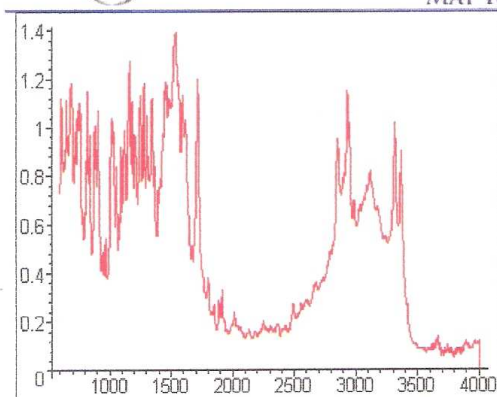


Figure 09 – IR Spectrum of the glibenclamide.

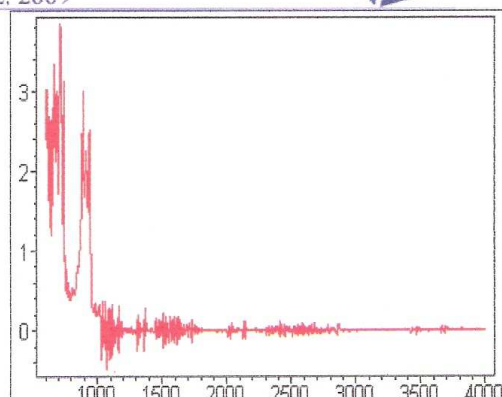


Figure 12 – Third level of Haar transform for the spectrum.

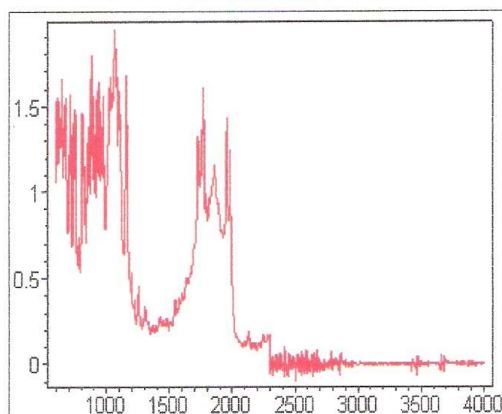


Figure 10 - Haar signal of first compact level.

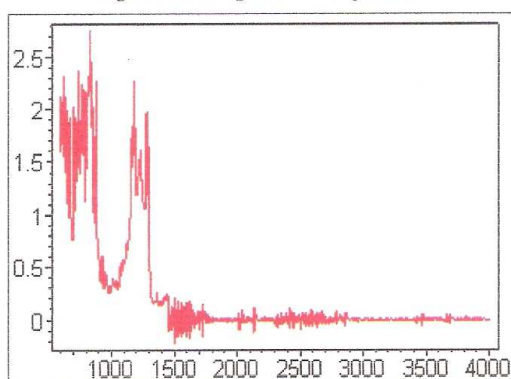


Figure 11 - Haar signal of second compact level.

The objective of the compacting in this work is to reduce the matrix dimension and, consequently, the number of the variables analyzed.

By means of the great variety that today is available in the pharmaceutical market, will be used more 11 samples of the pharmaceuticals formulations containing of the active principle glibenclamide of different laboratories to be analyzed and reducing of the spectral data matrix by means of the studied methodology.

3. CONCLUSION

In the global economy framework, the future of the exporting countries of raw materials results in uncertainty and insurance, because the production of aggregate value is the only viable way for the competitiveness of our products in the international markets. For this, the knowledge of technological development is indispensable and the domain of all the process from this knowledge to final product value is intrinsically constituent of this imperious necessity. Thus, science, technology and innovation are basic parts of this architecture that today binds the knowledge to the wealth of the nations, VOGT (2001).

Here, as in other areas of the knowledge, the technology and the innovation, the agility, the planning, the coherence and the objectivity of the actions are requisite basic to the great challenge of the definitive change of the enterprise culture, of the pharmaceutical industries.

In this context, the use of methods as the infrared spectroscopy assisted by the wavelets theory in order to determine the active principle is low cost and fast choice, such that the sample can be analyzed some times without the sample is destroyed.

It is a robust and efficient method with a good precision, without residues of analyzing, resulting preliminary and promising samples, guaranteeing the quality of the sample.

All this process of identification and applications implementing the control of medicines is used in a computer system that will be mapped and implemented in distributed architectures. This type of architecture is strongly based on

the communication between tasks using the optimization of architectures of communication of the type net-in-chip. This is an straightforward task.

ACKNOWLEDGMENTS

The three authors thank to *University of Santa Cruz do Sul* - UNISC for its remarkable support for this research. Furthermore, the first author expresses its recognition for the financial support of the CNPq.

REFERENCES

- [1] BARBOSA, Luiz.C. Espectroscopia no Infravermelho na Caracterização de Compostos Orgânicos. Viçosa: UFV, 2007.
- [2] FERRÃO, Marco. F. Técnicas de Reflexão no Infravermelho Aplicadas na Análise de Alimentos. In: Revista Tecno-lógica, Santa Cruz do Sul, vol.5, nº 1, p.65-85, jan./jun. 2001.
- [3] FERRÃO, Marco.F. et al. Determinação Simultânea dos Teores de Cinza e Proteína em Farinha de trigo Empregando NIR-PLS e DRIFT-PLS. In: Ciência e Tecnologia de Alimentos, Campinas, vol. 24, nº 3, p.333-340, jul./set. 2004.
- [4] HAALAND, D.M. Multivariate Calibration Methods Applied to Quantitative FT-IR Analysis. In: FERRARO, J. R; KRISHMAN, K. *Practical Fourier transform Infrared Spectroscopy: Industrial and laboratory chemical analysis*. San Diego: Academic, 1990.
- [5] KONZEN, P. H. A. et al. Otimização de métodos de controle de qualidade de fármacos usando algoritmo genético e busca tabu. In: Pesquisa Operacional, Rio de Janeiro - RJ, v. 23, n. 1, p. 189-207, 2002.
- [6] MÜLLER, E.I. Determinação dos Teores de Cinza e Proteínas em Farinha de Trigo Empregando Espectroscopia por Reflexão no Infravermelho Médio (MIRRS). Relatório de Estágio Supervisionado II (Curso de química Industrial) – universidade de Santa Cruz do Sul, 1999.
- [7] OLIVEIRA, Hélio.M. Análise de Sinais para Engenheiros. Uma Abordagem via Wavelets. Rio de Janeiro: Brasport, 2007.
- [8] PAZOS, R.E.P. Teoría de Wavelets y sus aplicaciones. XXV Coloquio de Matemática, Lima - Peru, 2007.
- [9] RANG, H. P.; DALE,.; RITTER,J. Farmacologia. Tradução de Amaury José da Cruz Junior, Fernando Diniz Mundim, Diuseppe Taranto, Maria A. dos santos e Ricardo Veiga Oliveira. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.
- [10] CLAUHAN, B.; SHIMPI, S.; PARADKAR, A. *Preparation and evaluation of glibenclamide-polyglycolized glycerides solid dispersions with silion dioxide by dryng technique*, In: Resvista Pharmaceutical Sciences, vol. 26, p. 219-230, agosto, 2005.
- [11] WIBERG, K.H.; HULTIN, U.K. *Multivarita chemometric approach to fiber-optic dissolution testing*, In: Resvista Analytical Chemistry, vol.78, nº 14, p. 5076-5085, maio, 2006.
- [12] VOGT Carlos, *Fármacos, Dependência e Inovação*. Disponível em: <http://www.comciencia.br/reportagens/farmacos/farma01.htm>. Acesso em: 02 de abril de 2009.

ANEXO A3 - XXXII CNMAC

Anais do CNMAC v.2

ISSN 1984-820X

Construção de Modelos para Quantificação de Cloridrato de Metformina usando Wavelets nos Espectros no Infravermelho

Muriel Silveira Bovolini

Programa de Pós Graduação em Sistemas e Processos Industriais
Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC,
96815-900, Santa Cruz do Sul, RS
E-mail: murielsilveira@hotmail.com

Ruben Edgardo Panta Pazos

Departamento de Matemática e Programa de Pós Graduação em Sistemas e Processos Industriais
Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC,
96815-900, Santa Cruz do Sul, RS
E-mail: rpazos@unisc.br

Marco Flores Ferrão

Departamento de Química e Física e Programa de Pós Graduação em Sistemas e Processos Industriais
Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC,
96815-900, Santa Cruz do Sul, RS
E-mail: ferrao@unisc.br

No presente trabalho, o objetivo foi desenvolver um método de identificação de fármacos antidiabéticos, a partir de dados da espectroscopia no infravermelho, buscando o grau de similaridade entre as amostras estudadas, bem como quantificar a presença do princípio ativo *metformina* com o auxílio de métodos matemático com as Transformadas Wavelets.

O fármaco escolhido para essa pesquisa é o cloridrato de metformina, um medicamento usado para pacientes caracterizados pela elevação da glicose (açúcar) no sangue acima da taxa normal (hiperglicemia). Geralmente os métodos utilizados na quantificação e qualificação de fármacos estão baseados em técnicas que representam desvantagens, tais como: a destruição da amostra, preparação da amostra e elevado tempo de análise.

Assim, propõe-se utilizar a espectroscopia por reflexão difusa no infravermelho médio com transformada de Fourier (*Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectroscopy* – DRIFTS) no estudo e caracterização de medicamentos contendo cloridrato de metformina. A espectroscopia por reflexão difusa no infravermelho médio com transformada de Fourier ou a espectroscopia com reflexão total atenuada, aliada as técnicas de quimiometria, vem sendo cada vez mais utilizadas (FERRÃO, 2004). A reflexão difusa ocorre em superfícies não totalmente planas, podendo o substrato ser contínua ou fragmentada (na forma de pó). Neste processo de reflexão o feixe de luz incidente penetra a superfície da amostra, interagindo com a matriz, retornando à superfície da mesma, após absorção parcial e múltiplos espalhamentos (FERRÃO, 2001). A técnica de reflexão difusa é amplamente aplicada aos equipamentos que operam no infravermelho próximo, ou associada àqueles que operam na região do infravermelho médio, sendo conhecida por espectroscopia por reflexão difusa no infravermelho médio com transformada de Fourier (DRIFTS).

Os espectros obtidos são tratados pelas seguintes ferramentas matemáticas: transformadas Wavelets e métodos de regressão por mínimos quadrados parciais (PLS).

As Wavelets são úteis para análise de sinais 1D e imagens, para comprimir dados desses sinais e imagens, para reduzir ou eliminar ruídos. As Transformadas Wavelets, dividem os dados em componentes de frequências, e depois cada componente será estudada com uma resolução adequada a sua escala. Têm vantagens sobre os métodos tradicionais de Fourier para analisar as situações físicas onde os sinais contem descontinuidade e pontos afiados.

Entre as transformadas wavelets destaca-se a família das Transformadas Daubechies, que representam vantagens sobre a Transformada Haar. A Transformada wavelet Daub4 foi criada por Ingrid Daubechies no final da década de 80. Uma transformada discreta wavelet, quando aplicada a um sinal, decompõem em duas sub sinais a_1 (onde se acumula a maior parte da energia do sinal original) e d_1 , mediante seus filtros de passa baixa e passa alta.

Para desenvolver a pesquisa, partiu-se do fato que o espectro registre os componentes de uma formulação farmacêutica incluindo o fármaco e excipientes, neste caso a substância ativa mais importante, cloridrato de metformina. Depois, se aplica a transformada Wavelets até vários níveis e assim buscar uma nova abordagem para caracterizar as formulações farmacêuticas estudadas. O material usado foi o reagente do padrão da Farmacopéia, o Cloridrato de Metformina puro. Os equipamentos utilizados foram a balança analítica Gilbertini E 425 – B, o software OMINIC ESP – Nicolet (inp), o espectrofotômetro FT-IR Nicolet Magna 550, o dispositivo de Reflectância Difusa (DRIFTS) – Pike Technologies e o sistema computacional Maple. O espectro DRIFTS do cloridrato de metformina é mostrado na Figura 01.

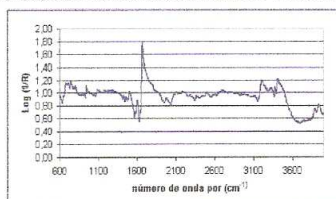


Figura 01 – Espectro DRIFT do princípio ativo puro cloridrato de metformina.

Na figura 02, se observa os diferentes níveis de frequência em forma interativa Daub4 que o fármaco gerou. O método foi implementado num sistema computacional algébrico MAPLE.

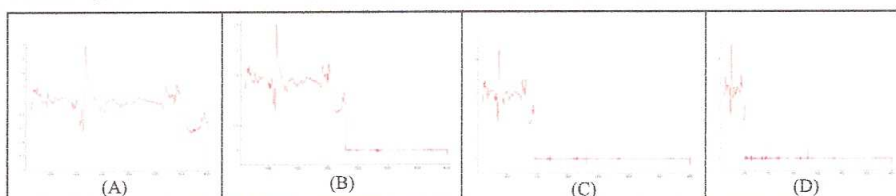


Figura 02 – Diferentes níveis da Transformada Daub4 do espectro do cloridrato de metformina. (A) Sinal original do fármaco cloridrato de metformina puro; (B) primeiro nível da Transformada Daub4; (C) segundo nível da Transformada Daub4; (D) terceiro nível da Transformada Daub4.

Neste trabalho se desenvolveu uma técnica visando reduzir o número de características dos espectros no infravermelho, para posterior identificação da substância ativa, e o uso da transformada wavelet Daub4. O objetivo da compactação dos sub sinais ou de comprimir o espectro em sub níveis neste trabalho é diminuir o número das características a ser analisadas.

Trata-se de um método eficaz e robusto, onde as amostras não são destruídas por reagentes químicos, e podem ser submetida a novas análises, tal como age a quimiometria moderna, fornecendo boa precisão, sem gerar resíduos nas análises, resultando amostras preliminares e promissoras, garantindo a qualidade do fármaco, sem ser destruído, nem contaminar a amostra.

Mediante a grande variedade disponível de medicamentos hipoglicêmico no mercado farmacêutico, estudou-se a substância ativa cloridrato de metformina, estudos paralelos sobre amostras contendo a substância ativa glibenclamida estão sendo realizados. Os resultados de tais experimentos serão de grande utilidade para a análise da qualidade na indústria farmacêutica.

Referências

- [1] FERRÃO, Marco. F. Técnicas de Reflexão no Infravermelho Aplicadas na Análise de alimentos. . In: Revista Tecno-lógica, Santa Cruz do Sul, vol.5, nº 1, p.65-85, jan./jun. 2001.
- [2] FERRÃO, Marco.F. et al. Determinação Simultânea dos Teores de Cinza e Proteína em Farinha de trigo Empregando NIR-PLS e DRIFT-PLS. In: Ciência e Tecnologia de Alimentos, Campinas, vol. 24, nº 3, p.333-340, jul./set. 2004.
- [3] OLIVEIRA, Hélio.M. Análise de Sinais para Engenheiros. Uma Abordagem via Wavelets. Rio de Janeiro: Brasport, 2007.

ANEXO A4 - XV ICIEOM

XV INTERNATIONAL CONFERENCE ON INDUSTRIAL
ENGINEERING AND OPERATIONS MANAGEMENT
The Industrial Engineering and the Sustainable Development: Integrating Technology and Management
Salvador, BA, Brazil, 06 to 09 October - 2009

INFRARED SPECTROSCOPY APPLIED TO DEVELOPED OF CLEAN TECHNOLOGIES TO ANALYZE HYPERGLYCEMIC DRUGS

Muriel Silveira Bovolini (UNISC)
murielsilveira@hotmail.com

Mariela de Souza Viera (UNISC)
marielasviera@gmail.com

Marco Flôres Ferrão (UNISC)
ferrao@unisc.br

João Carlos Furtado (UNISC)
jcarlosf@unisc.br

Rubén Edgardo Panta Pazos (UNISC)
rpazos@unisc.br



Infrared techniques, particularly infrared reflectance spectroscopy associated with multivariate analysis presents great potential to evaluate pharmaceutical formulations and permit to developed of technologies to analyze pharmaceutical prooducts for pharmaceutical industry, which has been trying to aggregate the advantages of the so called 'Green Chemistry' and the consequent decrease of pollutant emissions to the environment. In this work 11 glibenclamide samples were used and their spectra acquired in the 4000 - 650 cm⁻¹ range by Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectroscopy (DRIFTS). The multivariate analysis algorithms used were Hierarchical Cluster Analysis (HCA) and Principal Component Analysis (PCA). The HCA algorithm allowed the identification of 4 groups constituted by the sample spectra studied. The application of HCA and PCA multivariate analysis techniques to the data obtained by DRIFTS have been efficient to develop simpler, faster and non-destructive methodologies to analyze pharmaceutical tablets formulations containing glibenclamide, highlighting the potentialities of these techniques to control and inspect industrialized medicines.

Palavras-chaves: Clean Technologies, infrared, multivariate analysis, pharmaceutical formulations.



1. Introduction

Glibenclamide, whose chemical structure is presented in Figure 1, is a hyperglycemic drug. Sulfonylureas (red highlight) lower blood glucose in patients with type 2 diabetes by directly stimulating the acute release of insulin from functioning beta cells of pancreatic islet tissue by an unknown process that involves a sulfonylurea receptor on the beta cell. Sulfonylureas inhibit the ATP-potassium channels on the beta cell membrane and potassium efflux, which results in depolarization and calcium influx, calcium-calmodulin binding, kinase activation, and release of insulin-containing granules by exocytosis, an effect similar to that of glucose. Insulin is a hormone that lowers blood glucose and controls the storage and metabolism of carbohydrates, proteins, and fats. Sulfonylureas are effective only in patients whose pancreata are capable of producing insulin. The medicines containing this active principle have been produced in large scale by pharmaceutical industries, both as generic and similar medicines, and it is vital to develop efficient and fast methods for better quality control of commercialized medicines (RANG *et al.*, 1997).

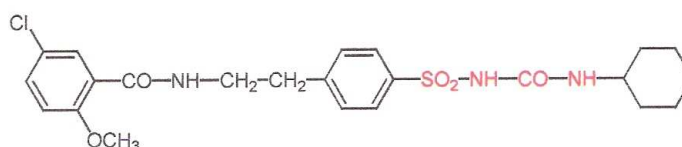


Figure 1 – Glibenclamide Structural Formula.

Therein, Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) associated with multivariate analysis methods has been widely used. This is because the infrared methodologies which were developed are non-destructive and cleaner methods than analytical techniques traditionally applied to the analysis of medicines. In a work carried out with samples containing the active principle piroxicam, Parisotto *et al.* (2005) demonstrate the potentiality of the technique to identify different formulations for this medicine, applying Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectroscopy (DRIFTS) in association with Hierarchical Cluster Analysis (HCA). In another work by the same group of authors (PARISOTTO *et al.* 2007), they demonstrate the technique capacity to quantify the active principle amoxicillin in pharmaceutical formulations, applying DRIFT spectra and Partial Least-Squares (PLS) Regression.

The present work has the objective of identifying different formulations of medicines containing glibenclamide, applying Spectroscopy Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectroscopy (DRIFTS) in association with Principal Component Analysis (PCA) and Hierarchical Cluster Analysis (HCA) techniques.

2. Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectroscopy (DRIFTS)

The diffuse reflection happens in surfaces not at all plain, being the substratum to be continuous or fragmented (in the dust form). In this process of reflection the beam of incident light penetrates the surface of the sample, interacting with the matrix, returning to the surface from the same one, after partial absorption and multiples scatterings (FERRÃO, 2001). The technique of diffuse reflection is widely applied to the equipment that operates in the near infrared, or associated to that those operating in the mid infrared, being known Diffuse



Reflectance Infrared Fourier Transform Spectroscopy (DRIFTS). In the DRIFTS the infrared radiation is focused on a small area of the sample. The scattered radiation on the surface of the sample is collected by one or more mirrors around the sample (MÜLLER, 1999).

3. Multivariate Analysis

The advances in microinformatics and instrumentation by the end of last century, together with Multivariate Analysis (MA) tools have made possible the manipulation of spectral absorbance data associated with more than one frequency at the same time. These methods have allowed modeling chemical and physical properties of simple or complex systems from their spectroscopic data, such as in the study of pharmaceutical formulations (GABRIELSSON, LINDBERG & LUNDSTEDT, 2002; PASQUINI, 2003; YOON *et al.*, 2004).

On the other hand, the Multivariate Analysis tools allow modeling systems where there is the sobreposition of spectral or chromatographic information from various components throughout various spectral regions selected for analysis (SABIN, BANET & FERRÃO, 2003; SABIN, FERRÃO & FURTADO, 2004). The data are represented by a matrix where lines correspond to the samples and columns to the variables (wavelengths) (LAVINE, 2002; SABIN, BANET & FERRÃO, 2003).

To extract the information from obtained signals more efficiently, such as the ones obtained by infrared techniques, it's possible to apply methods of dimensionality compression such as Principal Component Analysis (PCA), or simply calculate the n-dimensional distance between each matrix line (sample) applying the similarity concept (FERREIRA *et al.*, 2002; GABRIELSSON, LINDBERG, LUNDSTEDT, 2002; SILVA *et al.*, 2002).

3.1. Hierarchical Cluster Analysis (HCA)

This method has the aim of verifying the similarity between the lines (samples) of a data matrix (spectra), calculating the distance in n-dimensional space (variables), most of time the Euclidian distance, according to equation 1:

$$d_{ab} = \sqrt{\sum_{i=1}^m (x_{ai} - x_{bi})^2} \quad (\text{Eq.1})$$

The result is presented in the graphic form denominated dendogram (FERREIRA, 2002; LAVINE, 2002; SABIN, BANET & FERRÃO, 2003) being similar to a tree-shaped structure, with d_{ab} corresponding to the distance between points a and b , and d_{max} representing the distance between any pair of points (samples), where the similarity is informed according to equation 2:

$$S_{ab} = 1 - \frac{d_{ab}}{d_{max}} \quad (\text{Eq.2})$$

Various methods are used to calculate the similarity between the samples. In the present study the incremental construction method was applied, being defined by equation 3 (INFOMETRIX, 1999).

$$d_{ab \Rightarrow c} = \frac{\left((n_a + n_c)d_{ac}^2 + (n_b + n_c)d_{bc}^2 - n_c d_{ab}^2 \right)^{1/2}}{n_a + n_b + n_c} \quad (\text{Eq.3})$$



3.2. Principal Component Analysis (PCA)

Principal Component Analysis (PCA) is one of the most commonly applied methods to analyze information (BROWN, 1995; FERREIRA, 2002, MANLY, 2008), being principally used for its capacity of data compression in function of the existence of correlation between various measured variables.

When we apply a PCA algorithm to a variable set, such as infrared spectra, the original set of these variables is replaced by a new set of variables denominated Principal Components (PC). The main characteristic of this new set is the orthogonality, but it is easily rebuilt from the linear combination of original variables (spectra). As an advantage the new set of variables (CP's) usually concentrate most part of the information (variance) in a few variables, thus decreasing the data dimensionality without significant loss of chemical information.

Most of available devices use the Singular Value Decomposition (SVD) technique to obtain the CP's, being the first principal component (CP₁) defined in the direction (axis) of the most variance of the original variable set. Decreasingly in terms of variance, the remaining principal components are defined, but they will always be orthogonal to CP₁ and to each other.

For example, a system which is reduced to 3 CPs (CP₁, CP₂ e CP₃) is similar to a cartesian coordinate system, in which all the axes are linearly independent, that is, orthogonal to each other. For the spectra sets the data matrix \mathbf{X} ($m \times n$) was initially considered, being m correspondent to the number of samples (spectra) and n the number of variables (spectrum frequencies) that can be decomposed into 3 other matrixes \mathbf{U} , \mathbf{S} e \mathbf{V} (FERREIRA, 2002), according to equation 4.

$$\mathbf{X} = \mathbf{U}\mathbf{S}\mathbf{V}' \quad (\text{Eq.4})$$

The columns \mathbf{U} and \mathbf{V} are orthogonal. Matrix \mathbf{V} is the weight matrix, in which the first column contains PC₁ weights and so on. The product $\mathbf{U} \times \mathbf{S}$ corresponds to the score matrix \mathbf{T} . Finally, \mathbf{S} is the diagonal matrix, whose elements (singular values) contain information about the variance quantity that each principal component describes. Matrix \mathbf{S} is important to determine the intrinsic dimensionality of the data matrix, being the analysts able to define how many CPs or factors must be used for further analyses. The autovalues which are small will be excluded and the relevant information can be somehow separated, thus eliminating experimental noise.

4. Materials and Methods

4.1. Sampling

For the development of this study 11 tablets samples containing glibenclamide were applied. These medicines were acquired in the national market (11 samples), being different concerning manufacturer, lot and classification (reference, generic and similar medicines).

For each used medicine a code which allows the identification of the manufacturer, the lot and the classification was adopted, as shown in Table 1.

Commercial samples were prepared by powder mixing in a cryogenic mill Spex Ceriprep (model 6750 Freezer Mill, Metuchen, EUA). A time period of 2 min was enough to mixing each samples, that was ground up to particle size less than 80 μm .



Code	Manufacturer	Lot
MU01(R)	A	I
MU02(R)	B	I
MU03(G)	C	I
MU04(G)	D	I
MU05(G)	E	I
MU06(G)	F	I
MU07(G)	E	II
MU08(S)	G	I
MU09(S)	H	I
MU10(S)	I	I
MU11(S)	J	I

Classification: R (reference), S (similar), G (generic)

Source: Elaborated by the authors

Table 1 – Sample codification of medicines containing glibenclamide

4.2 Acquisition of DRIFTS spectra

A Nicolet Magna 550FTIR spectrophotometer with a 4cm^{-1} resolution and 32 scans was used for the measurement of glibenclamide content in the samples. The spectra set were record by a Pike DRIFTS accessory (Figure 2). For each sample three very close copies were obtained, being each spectrum adjusted on scale.

4.3 Multivariate Analysis

The standard normal variate correction (SNV) was initially applied to the obtained spectra matrix. In sequence, the resulting matrix was centered on average for each of the obtained variables. For Principal Component Analysis (PCA) and Hierarchical Cluster Analysis (HCA) the spectral information was treated with the Infometrix software Pirouette®.

The regions in which little spectral information was found, as well as the ones with spectrum noise due to present water vapor and carbon dioxide were excluded. Therefore, the developed models were achieved in the following spectral regions: 785 to 1800 cm^{-1} , 2665 to 3700 cm^{-1} , as shown in Figure 2.

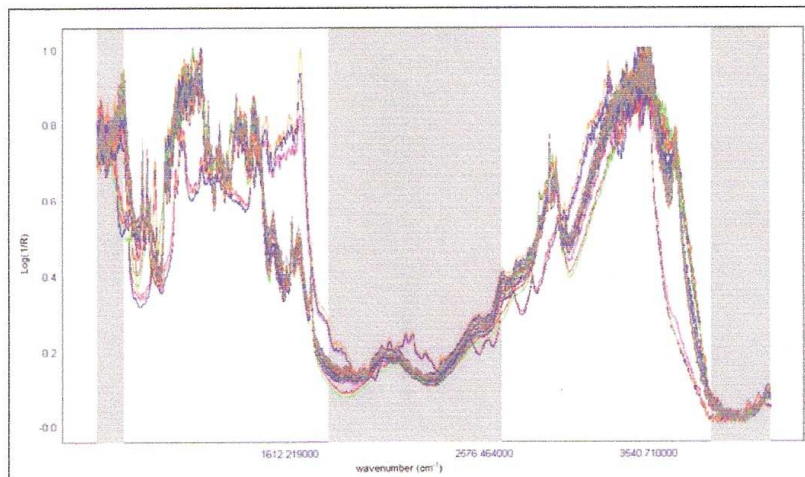


Figure 2 – Spectral regions from glibenclamide samples applied for HCA and PCA

5. Results and discussions

Hierarchical Cluster Analysis (HCA) allowed the identification of 4 groups constituted by the sample spectra studied, as presented in the dendrogram in Figure 3.

The first group, which corresponds to the brown group in Figure 3, is formed by MU05 and MU07 samples (which correspond to two different lots of generic medicines), MU03, MU04 and MU06 samples (which corresponds to three generic medicines from three different laboratories), MU10 and MU11 samples (which corresponds to two different similar medicines studied).

The second group, which corresponds to the red group in Figure 3, is formed by MU01 sample (which correspond to one of reference medicine), and MU09 sample (which corresponds to one of the similar medicine analyzed) from two different laboratories.

The third group, which corresponds to the green group in Figure 3, is formed by MU08 sample (which corresponds to one of the similar medicine).

Finally the fourth group, which corresponds to the pink group in Figure 3, is formed by MU02 sample (which corresponds to another reference medicine analyzed). This sample is the only commercial medicine acquired which containing metformin hydrochloride compound.

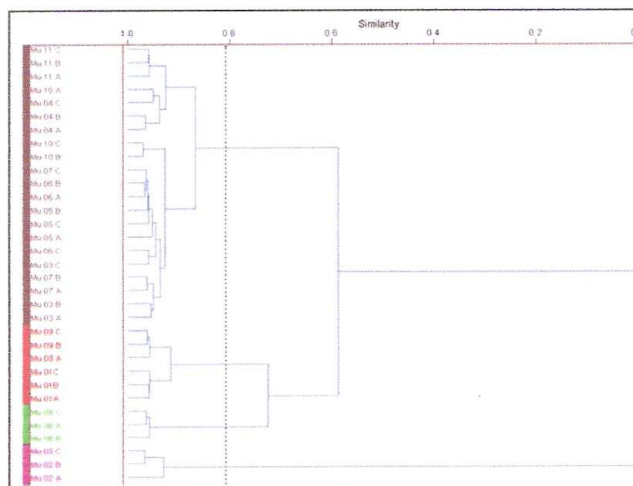


Figure 3 – Resulting dendrogram of spectrum signals from 11 glibenclamide samples

The PCA results presented in Figures 4 and 5 using the scores ($PC_1 \times PC_2$ and $PC_1 \times PC_3$) graphs confirm the four groups formed by medicines. In these groups we can highlight the one circled in pink which presents the only commercial medicine which containing metformin hydrochloride (MU02). This (MU02) sample in principal component one is related with the presence of the metformin (MU02) having separated the sample.

In principal component two, it is related with the different composition of the formulation of the medicine (MU08).

In principal component three, it is related with the characteristic formulation of the (MU01) medicine of reference of this class. However a similar sample is observed that presents the same pharmaceutical formulation of this (MU09) medicine of reference.

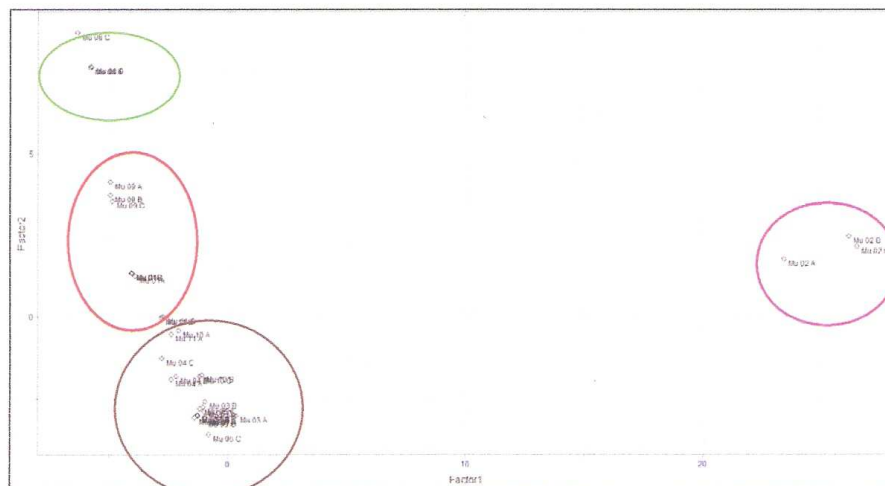


Figure 4 – Scores $PC_1 \times PC_2$ graph for PCA of 11 glibenclamide sample spectra.

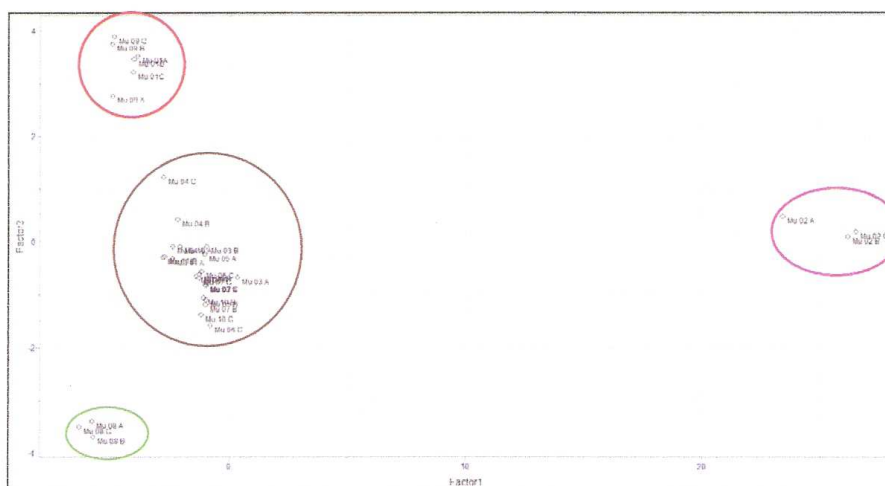


Figure 5 – Scores $PC_1 \times PC_3$ graph for PCA of 11 glibenclamide sample spectra.

An important evidence is that different lots from the same medicine got clustered (MU05 and MU07), which was expected to validate this evaluation.

6. Conclusions

The present work has demonstrated that Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectroscopy (DRIFTS) spectrum signs associated with Principal Component Analysis (PCA)



and Hierarchical Cluster Analysis (HCA) allows the identification of different formulations of medicines containing glibenclamide.

The application of HCA and PCA multivariate analysis techniques to the data obtained by spectroscopy (DRIFTS) has been efficient to develop simpler, faster and non-destructive methodologies for the analysis of tablets containing glibenclamide commercialized in Brazil, highlighting the potentiality of these techniques in the control and inspection of industrialized medicines in these countries.

References

- BORIN, A. & POPPI, R.J.** *Application of mid infrared spectroscopy and iPLS for the quantification of contaminants in lubricating oil.* *Vibrational Spectroscopy* Vol. 37, p. 27-32, 2005.
- BROWN, S.D.** *Chemical systems under indirect observation: Latent properties and chemometrics.* *Applied Spectroscopy* Vol. 49, n.12, p.14A-31A, 1995.
- FERRÃO, M.F.** *Aplicação de técnicas espectroscópicas de reflexão no infravermelho no controle de qualidade de farinha de trigo.* 219p. Tese (Doutorado em Ciências), Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2000.
- FERRÃO, M.F.** *Técnicas de reflexão no infravermelho aplicadas na análise de alimentos.* *Tecno-Lógica* Vol. 5, n. 1, p. 63-85, 2001.
- FERREIRA, E.C.; RODRIGUES, S.H.B.G.; FERREIRA, M.M.C.; NÓBREGA, J.A. & NOGUEIRA, A.R.A.** *Análise exploratória dos teores de constituintes inorgânicos em sucos e refrigerantes de uva.* *Eclética Química* Vol. 27, p. 77-90, 2002.
- FERREIRA, M.M.C.** *Multivariate QSAR.* *Journal of the Brazilian Chemical Society*, Vol. 13, n.6, p.742-753, 2002.
- GABRIELSSON, J.; LINDBERG, N.O. & LUNDSTEDT, T.** *Multivariate methods in pharmaceutical applications.* *Journal of Chemometrics* Vol. 16, n.3, p. 141-160, 2002.
- INFOMETRIX, Inc.** *Pirouette 2.70.* Woodinville, WA, 1999.
- KEENEY, R.E.; KIRK, R.E. & BRIGDEN, D.** *Acyclovir tolerance in humans.* *American Journal of Medicine* Vol. 72:1A, p. 176-181, 1982.
- LAVINE, B.K.** *Clustering and classification of analytical data.* In: MEYERS, R.A. (Ed.) *Encyclopedia of Analytical Chemistry.* Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. Vol. 16, p. 9689-9710, 2002.
- LASKIN, O.L.** *Acyclovir pharmacology and clinical experience.* *Archives of Internal Medicine* Vol. 144, p. 1241-1246, 1984.
- MANLY, B.J.F.** *Métodos Estatísticos Multivariados: Uma Introdução.* Porto Alegre: Bookman, 2008.
- MIRABELLA, F.M.Jr.** *Internal reflection spectroscopy.* *Applied Spectroscopy Reviews* Vol.21, p. 45-178, 1985.
- MÜLLER, E.I.** *Determinação dos Teores de Cinza e Proteínas em Farinha de Trigo Empregando Espectroscopia por Reflexão no Infravermelho Médio (MIRRS).* Relatório de Estágio Supervisionado II (Curso de química Industrial) – universidade de Santa Cruz do Sul, 1999.
- PARISOTTO, G.; SOUZA, J.S.; FERRÃO, M.F.; FURTADO, J.C. & MOLZ, R.F.** *Análise exploratória aplicada no estudo de medicamentos contendo piroxicam.* *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* Vol. 41, n. 4, p.499-505, 2005.
- PARISOTTO, G.; FERRÃO, M.F.; FURTADO, J.C. & MOLZ, R.F.** *Determination of amoxicillin content in powdered pharmaceutical formulations using DRIFTS and PLS.* *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* Vol. 43, n. 1, p. 89-96, 2007.
- PASQUINI, C.** *Near infrared spectroscopy: fundamentals practical aspects and analytical applications.* *Journal of the Brazilian Chemical Society* Vol. 14, n.2, p. 198-219, 2003.
- RANG, H. P.; DALE.,; RITTER,J.** *Farmacologia.* Tradução de Amaury José da Cruz Junior, Fernando Diniz



**XIV INTERNATIONAL CONFERENCE ON INDUSTRIAL
ENGINEERING AND OPERATIONS MANAGEMENT**

The Industrial Engineering and the Sustainable Development: Integrating Technology and Management
Salvador, BA, Brazil, 06 to 09 October - 2009

Mundim, Diuseppe Taranto, Maria A. dos santos e Ricardo Veiga Oliveira. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

SABIN, J.G.; BANET, E.V & FERRÃO, M.F. *Análise exploratória aplicada na identificação de fármacos antidepressivos. Parte I: Análise Hierárquica de Agrupamentos.* Tecno-Lógica Vol. 7, n.1, p. 69-88, 2003.

SABIN, J.G.; FERRÃO, M.F & FURTADO, J.C. *Análise multivariada aplicada na identificação de fármacos antidepressivos. Parte II: Análise por componentes principais (PCA) e o método de classificação SIMCA.* Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Vol. 40, n.3, p. 387- 396, 2004.

SILVA, F.V.; KAMOGAWA, M.Y.; FERREIRA, M.M.C.; NÓBREGA, J.A. & NOGUEIRA, A.R.A. *Discriminação geográfica de águas minerais do Estado de São Paulo através da análise exploratória.* Eclética Química Vol. 27, p. 91-102, 2002.

SULTAN, M. *Spectrophotometric determination of acyclovir in some pharmaceutical formulations.* Il Farmaco Vol. 57, p. 865-870, 2002.

YOON, W.L.; JEE, R.D.; CHARVILL, A.; LEE, G. & MOFFAT, A.C. *Application of near-infrared spectroscopy to the determination of the sites of manufacture of proprietary products.* Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis Vol. 34, n.5, p. 933-944, 2004.

ANEXO A5 – 15º ENQA

15º ENQA e 3º CIAQA 2009

Análise Exploratória de Formulações Comerciais Contendo Glibenclamida Utilizando Espectros por Reflexão Difusa (DRIFTS)

Muriel Silveira Bovolini¹(PG), Ruben Edgardo Panta Pazos¹(PQ), Carine Lima Hermes¹(IC),
Marco Flôres Ferrão¹(PG).
ferrao@unisc.br

¹ - Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC. 96815-900. Avenida Independência, 2293 – RS.

Palavras Chave: glibenclamida, DRIFTS, Análise por Componentes Principais, Análise Exploratória, antidiabético.

Introdução

Vários medicamentos estão hoje disponíveis para o tratamento da diabetes, sendo a glibenclamida (GLIB) uma sulfoniluréia de segunda geração. Já a metformina (MET) é uma das drogas antidiabéticas mais comumente prescritas no mundo, entretanto seu mecanismo de ação permanece desconhecido. O controle de diferentes formulações é realizado geralmente através da dosagem dos comprimidos, segundo a farmacopéia brasileira, por espectrofotometria no ultravioleta e por cromatografia líquida de alta eficiência, sendo estes realizados com 20 comprimidos finamente pulverizados. Neste trabalho, diferentes formulações comerciais dos medicamentos de referência, genérico ou similares, contendo glibenclamida, foram analisadas por espectroscopia por reflexão difusa no infravermelho com transformada de Fourier (DRIFTS) e os espectros comparados por técnicas multivariadas de análise exploratória.

Resultados e Discussão

Doze amostras contendo glibenclamida, uma contendo glibenclamida e cloridrato de metformina e, uma contendo somente cloridrato de metformina foram adquiridas no mercado nacional (12 amostras) e na Argentina (2 amostras) sendo estas de diferentes fabricantes, lotes e classificação (medicamento de referência, genérico e similar). As amostras foram pulverizadas em um moinho, criogênico Spex Ceriprep, durante 2 minutos atingindo granulometria inferior a 80 μm . Os espectros em triplicata foram adquiridos num espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier NICOLET Magna 550 acoplada num acessório DRIFTS Pike com resolução de 4 cm^{-1} e 32 varreduras, sendo corrigidos pela variação normal padrão (SNV). Os dados foram centrados na média. A faixa de 700-2270 cm^{-1} foi utilizada para a Análise por Componentes Principais (PCA) e Análise Hierárquica de Agrupamentos (HCA), usando o aplicativo Pirouette[®] 3.11 da Infometrix. A partir das amostras analisadas, foram identificados 4 grupos,

construídos pelos espectros destas, conforme apresentado no dendrograma da figura 01.

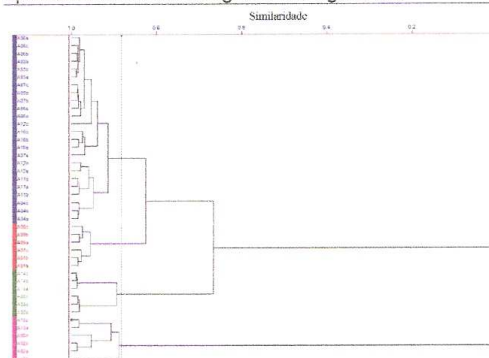


Figura 01. Dendrograma para as 14 amostras.

Na análise por componentes principais, onde as três primeiras componentes acumularam 97,62% da variância, identificou-se os mesmos 4 grupos. Sendo que as amostras contendo cloridrato de metformina se separaram segundo a CP_1 . Já um segundo grupo, contendo uma amostra de medicamento similar e uma amostra argentina se separaram das demais segundo a CP_2 . E num terceiro grupo, a informação da CP_3 foi responsável pela separação da amostra do medicamento de referência e uma amostra nacional de um medicamento similar. As demais amostras formaram um grande grupo devido a elevada similaridade entre suas formulações farmacêuticas (substância ativa e excipientes).

Conclusões

Em ambas as técnicas (PCA e HCA) foi possível verificar o agrupamento das mesmas amostras, separando-as por substância ativa (GLIB e/ou MET) e por similaridade de formulação e excipientes. Pode-se dizer também que uma amostra argentina é muito semelhante a uma amostra similar nacional, pois agrupou-se a esta, podendo-se então concluir que existem medicamentos de diferentes Países do Mercosul que são análogos.

Agradecimentos

15º Encontro Nacional de Química Analítica e 3º Congresso Iberoamericano de Química Analítica.

15º ENQA e 3º CIAQA 2009

Os autores agradecem a UNISC, a UFSM e ao CNPq pela bolsa para a realização deste trabalho.

ANEXO A6 – XV SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA



IDENTIFICAÇÃO QUIMIOMÉTRICA DE FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS CONTENDO GLIBENCLAMIDA ASSOCIADOS A MÉTODOS MATEMÁTICOS COMO *WAVELETS*

Participantes: MURIEL SILVEIRA BOVOLINI

Orientador(a): RUBEN EDGARDO PANTA PAZOS

A indústria farmacêutica avança mediante o desenvolvimento global em várias áreas. Síntese do que se chama avanço no processo industrial, na química, nas teorias, na cadeia de automação industrial, nas engenharias em geral e na informática. Com o desenvolvimento junto de todas as áreas, vão surgindo novos princípios ativos de fármacos que também irão contribuir para novas técnicas que se geram partindo da pesquisa industrial, da biotecnologia, da nanotecnologia e entre outras técnicas de espectroscopia por reflectância o infravermelho associada com a análise multivariada apresenta grande potencial para avaliar formulações farmacêuticas e de tecnologias desenvolvidas para permitir a análise de produtos farmacêuticos para a indústria farmacêutica. Neste sentido o presente trabalho tem o objetivo de empregar ferramentas analíticas para a caracterização de formulações contendo fármacos antidiabéticos, a partir de dados no infravermelho, buscando o grau de similaridade entre as amostras estudadas, bem como quantificar a presença da substância ativa glibenclamida com o auxílio de métodos matemático como as Transformadas *Wavelets*. Neste trabalho foram utilizadas 12 amostras contendo glibenclamida, uma contendo glibenclamida e cloridrato de metformina e, e uma outra amostra contendo somente cloridrato de metformina foi adquiridas no mercado nacional (12 amostras) e na Argentina (2 amostras) sendo estas de diferentes fabricantes, lotes e classificação (medicamento de referência, genérico e similar), seus espectros foram adquiridos na faixa de 700-2271cm⁻¹ por espectroscopia de reflexão difusa no infravermelho com transformada de Fourier (DRIFTS). Para a análise multivariada foi utilizada ferramentas quimiométricas de análise exploratória, como o método de agrupamento hierárquico (HCA) e análise de componentes principais (PCA), permitindo a identificação de 4 grupos constituídos por espectros das amostras estudadas. A aplicação das técnicas de análise multivariada, HCA e PCA, através de dados obtidos por DRIFTS foi eficiente para o desenvolvimento demonstrando-se mais simples, mais rápida e não-destrutivos para analisar as formulações farmacêuticas de comprimidos contendo glibenclamida, destacando as potencialidades destas técnicas para controlar e fiscalizar medicamentos industrializados. Portanto, neste trabalho, propôs estudar os espectros obtidos por métodos quimiométricos e tratá-los pelas ferramentas matemáticas com as Transformadas *Wavelets*.

Curso: MESTRADO EM SISTEMAS E PROCESSOS INDUSTRIAIS

Instituição: UNISC - SANTA CRUZ DO SUL/RS

Categoria do Trabalho: TRABALHOS DE PÓS-GRADUAÇÃO

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)