UNIVERSIDADE DE SOROCABA PRÓ-REITORIA ACADÊMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Salvador Mangini Filho

USO DA TÉCNICA DA MICROTOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA PARA ANÁLISES NÃO DESTRUTIVAS DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS E EXCIPIENTES

Sorocaba/SP 2012 Salvador Mangini Filho

USO DA TÉCNICA DA MICROTOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA PARA ANÁLISES NÃO DESTRUTIVAS DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS E EXCIPIENTES

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. José Martins de Oliveira Junior

Sorocaba/SP 2012

Ficha Catalográfica

	Mangini Filho, Salvador
M243u	Uso da técnica da microtomografia computadorizada para análises não
	destrutivas de formas farmacêuticas sólidas e excipientes / Salvador Mangini
	Filho Sorocaba, SP, 2012.
	89 f. : il.
	Orientador : Prof. Dr. José Martins de Oliveira Junior.
	Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de
	Sorocaba, Sorocaba, SP, 2012.
	Inclui bibliografia.

Salvador Mangini Filho

USO DA TÉCNICA DA MICROTOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA PARA ANÁLISES NÃO DESTRUTIVAS DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS E EXCIPIENTES

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba.

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA:

Presidente Prof. Dr. José Martins Oliveira Junior Universidade de Sorocaba

1° Examinador:

Prof. Dr. Marco Antônio Proença Vieira de Moraes Universidade de Sorocaba

2° Examinador:

Profa. Dra. Marta Maria Duarte Carvalho Vila Universidade de Sorocaba

Aos meus pais Salvador e Ignêz (in memória) À minha esposa Rosana E às minhas filhas Gabriela e Giovana

AGRADECIMENTOS

A Deus pela força constante.

Aos meus Pais Salvador e Ignêz, que me fizeram perceber os melhores caminhos a seguir.

A minha esposa Rosana, pelo expressivo incentivo, amor e carinho.

Ao Prof. Dr. José Martins Oliveira Júnior pela orientação, compreensão, disponibilidade e incentivo em todos os momentos.

Aos professores doutores Marco Antônio Proença Vieira de Moraes e Marta Maria Duarte de Carvalho Vila, pela participação em minha banca de qualificação e dissertação.

À Valéria de Campos Orsi, pela grande contribuição na realização de testes no Laboratório de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba.

RESUMO

A tomografia computadorizada é uma técnica de ensaio não destrutivo que permite a visualização de estruturas internas de objetos. O objetivo deste trabalho foi o de testar o tomógrafo computadorizado da Universidade de Sorocaba, no estudo de formas farmacêuticas sólidas e gelatinosas, bem como no estudo de propriedades físicas de excipientes e fármacos, na forma de pós ou grânulos, usados pela indústria farmacêutica. Foram conduzidos estudos envolvendo situações estáticas e dinâmicas através do uso de imagens tomográficas geradas pelo tomógrafo da Uniso. Utilizando-se imagens tomográficas é possível conduzir estudos de porosidade, densidade, testes de dissolução e estudos morfológicos. Foi analisado o mecanismo de liberação de fármaco em comprimidos fabricados com a tecnologia denominada OROS, comercializados com o nome Adalat Oros®. Os testes de dissolução foram feitos usando-se metodologia tradicional e via cálculo de áreas através do uso de imagens tomográficas. Os resultados dos testes de dissolução obtidos via dissolutor e via cálculo das áreas foram comparados entre si e com dados disponíveis na literatura. Os resultados dos testes de dissolução indicam que a técnica de imagens tomográficas pode ser usada em estudos dinâmicos, para obtenção da quantidade de fármaco dissolvido. Mostramos pela qualidade das imagens tomográficas obtidas neste trabalho, que o tomógrafo de 3^a geração, está apto a ser usado em estudos envolvendo formas farmacêuticas.

Palavras Chave: Tomografia computadorizada, Formas farmacêuticas sólidas, Adalat Oros®, Imagens tomográficas, Excipientes.

ABSTRACT

Computed tomography is a nondestructive testing technique that allows visualization of internal structures of objects. The objective of this study was to test the computer tomograph of University of Sorocaba (Uniso) in the study of solid dosage forms, as well as the study of the physical properties of drug and excipients in the form of powders or granules, used by the pharmaceutical industry. Studies were conducted involving static and dynamic situations through the use of tomographic images generated by the scanner of Uniso. Using tomographic images it is possible to conduct studies of porosity, density, dissolution tests and morphological studies. We investigated the mechanism of drug release from tablets made with the technology called OROS, marketed under the name Adalat Oros ®. The dissolution tests were made using the traditional methodology and by calculation of areas through the use of tomographic images. The results of dissolving tests obtained by use of dissolution apparatus and by calculation of the areas were compared among themselves and with data available in literature. The results of the dissolution tests indicate that the technique of tomographic images can be used in dynamic studies in order to obtain the amount of dissolved drug. Taking in account the quality of tomographic images obtained in this work, using the 3rd generation CT scanner, it was shown that this equipment is able to be used in studies involving dosage forms.

Keywords: Computed tomography, Solid dosage forms, Adalat Oros®, Tomographic images, excipient.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Quantidade de trabalhos publicados, que usaram a técnica da tomografia		
	computadorizada por transmissão de raios X ou gama, na análise de		
	excipientes farmacêuticos na forma de pós ou grânulos ou formas		
	farmacêuticas sólidas, por ano em que a publicação apareceu nas revistas		
	especializadas, desde 200322		
Figura 2	Espectro eletromagnético e suas divisões25		
Figura 3	Espectro típico de um tubo de raios X com alvo de tungstênio em função		
	da tensão aplicada26		
Figura 4	Tubo de Coolidge. Esquema da produção de raios X por desaceleração de		
	elétrons		
Figura 5	Desenho esquemático mostrando a produção de raios X27		
Figura 6	Representação esquemática do efeito fotoelétrico, mostrando um elétron		
	sendo ejetado depois de absorver a energia do fóton incidente29		
Figura 7	Representação esquemática do espalhamento compton		
Figura 8	Representação esquemática da produção de pares		
Figura 9	Esquema de atenuação de um feixe de raios X ou gama monoenergético,		
	incidente em uma amostra de densidade ρ e espessura x31		
Figura 10	Sistema de coordenadas usado na obtenção das projeções num sistema		
	tomográfico de primeira geração		
Figura 11	Representação esquemática do sistema tomográfico de primeira geração35		
Figura 12	Representação esquemática do sistema tomográfico de segunda geração36		
Figura 13	Representação esquemática do sistema tomográfico de terceira geração37		
Figura 14	Representação esquemática do sistema tomográfico de quarta geração38		
Figura 15	Desenho esquemático mostrando a imagem tomográfica de um círculo,		
	antes de se efetuar a filtragem das projeções40		
Figura 16	Desenho esquemático mostrando a operação de filtragem41		
Figura 17	Desenho esquemático mostrando a imagem tomográfica de um círculo		
	depois de efetuada a filtragem das projeções42		
Figura 18	Desenho esquemático mostrando a área a ser reconstruída dividida em um		
	número finito de células (pixels), cada uma tendo área A=xy43		

Figura 19	Matriz contendo valores dos coeficientes de atenuação convertidos para a	
	escala de tons de cinza (escala entre 0 e 255)44	
Figura 20	Fotografia da fonte de raios X47	
Figura 21	Parâmetros utilizados nas especificações dos fotodiodos48	
Figura 22	Fotografia do conjunto de diodos contendo cada um 128 diodos sensíveis	
	raios X	
Figura 23	Circuito C9118-01, que faz o processamento do sinal emitido pelos	
	fotodiodos49	
Figura 24	Leitura das tensões dos fotodiodos sem feixe (radiação de fundo)51	
Figura 25	Leitura das tensões dos fotodiodos com feixe livre51	
Figura 26	Leitura das tensões dos fotodiodos com objeto cilíndrico na frente do	
	feixe	
Figura 27	Fotografia dos sistemas de detecção usados no tomógrafo da Uniso52	
Figura 28	Fotografia dos sistemas de detecção coberto com proteção contra luz53	
Figura 29	Tela principal da interface homem-máquina de controle do tomógrafo da	
	Uniso	
Figura 30	Fotografia do tomógrafo da Uniso55	
Figura 31	Desenho esquemático da montagem experimental, mostrando fonte de raios	
	X, objeto e detectores e suas respectivas posições	
Figura 32	Imagem tomográfica de um conjunto de tubos de vidro, tendo 1mm de	
	diâmetro interno cada tubo, antes do tomógrado ser calibrado59	
Figura 33	Imagem tomográfica de um conjunto de tubos de vidro, tendo 1 mm de	
	diâmetro interno cada tubo, após o tomógrafo ter sido calibrado60	
Figura 34	Mostra o artefato denominado anel ou círculo61	
Figura 35	Fotografia do equipamento de dissolução da Uniso63	
Figura 36	Fotografia do equipamento espectrofotômetro da Uniso63	
Figura 37	Imagem tomográfica de grânulos de celulose microcristalina, tendo diâmetro	
	médio de 1 mm66	
Figura 38	Imagem tomográfica de grânulos de celulose microcristalina, mostrando	
	partículas com diâmetros médios de: "a" 1000 µm, "b" 700 µm e "c" 500	
	μm, respectivamente67	
Figura 39	Imagem tomográfica de comprimidos de uma formulação experimental	
	obtidos usando-se forças de compactação diferentes	

Figura 40	Imagem tomográfica de um comprimido formado por duas camadas,	
	comercializados com o nome de Engov®70	
Figura 41	Cápsula de gelatina comercializada pela empresa Wyeth Indústria	
	Farmacêutica Ltda., com o nome comercial de Advil®71	
Figura 42	Imagem tomográfica de um comprimido comercial contendo o fármaco	
	paracetamol71	
Figura 43	Imagem de um comprimido comercial contendo o fármaco paracetamol	
	mostrando em "a" uma trinca e em "b" o comprimido sem defeito72	
Figura 44	Comprimido Adalat Oros® de 30 mg de nifedipino73	
Figura 45	Fotografia em tamanho real do comprimido Adalat Oros® de 30 mg74	
Figura 46	Imagem tomográfica de um comprimido de Adalat Oros®7	
Figura 47	7 Imagem tomográfica de um comprimido de Adalat Oros®, obtida após o	
	mesmo ficar imerso em água durante um período de 12h e seco em	
	temperatura ambiente	
Figura 48	Curva analítica da concentração de fármaco dissolvido em função da	
	absorbância77	
Figura 49	Nifedipino dissolvido em função do tempo78	
Figura 50 Imagens tomográficas de uma seção de comprimidos de Adalat Oros@		
	secos e após ficarem imersos em água, conforme descrito no texto, durante:	
	t=4h, 8h, 12h, 16h e 24h, respectivamente79	
Figura 51	Código número da imagem tomográfica do comprimido de Adalat Oros®,	
	após ficar imerso em água durante t=12h80	
Figura 52	Nifedipino dissolvido em função do tempo, obtido através do cálculo da	
	área	
Figura 53	Quantidade de nifedipino dissolvida em função do tempo82	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ART:	Técnica da Reconstrução Algébrica
Angstron:	Å (10 ⁻¹⁰ m)
c:	velocidade de propagação da luz = $3 \times 10^8 \text{ m/s}$
Capes:	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
°C:	grau Celsius
E:	energia
F:	frequência
h:	constante de Plank
HCL:	ácido clorídrico
LAFINAU:	Laboratório de Física Nuclear Aplicada da Universidade de Sorocaba
λ:	comprimento de onda
m:	metro
M:	Fator de Magnificação
MEV:	Microscopia Eletrônica de Varredura
MeV:	megaeletron volt
MTF:	Função de transferência de modulação
μTC:	micro tomografia computadorizada
PDA:	Arranjo de Fotodiodo
Re:	resolução espacial
rpm:	rotação por minuto
S:	segundo
SciELO:	Scientific eletronic library online
TC:	Tomografia Computadorizada
Uniso:	Universidade de Sorocaba
UT:	Unidade Tomográfica
TRF:	Técnica da Retroprojeção Filtrada
2D:	Duas dimensões
3D:	Três dimensões

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	
2 REVISÃO DA BIBLIOGRAFIA	
3 OBJETIVO	
4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	
4.1 Radiação eletromagnética	
4.1.1 Raios X	
4.1.2 Espectro típico de um tubo de raios X	
4.2 Interação da radiação com a matéria	
4.2.1 Efeito Fotoelétrico	
4.2.2 Efeito Compton	29
4.2.3 Produção de Pares	30
4.3 Atenuação da Radiação – A Lei de Lambert-Beer	30
4.4 Tomografia Computadorizada (TC)	33
4.4.1 Tomógrafo e suas gerações	
4.4.1.1 Tomógrafo de primeira geração	34
4.4.1.2 Tomógrafo de segunda geração	
4.4.1.3 Tomógrafo de terceira geração	
4.4.1.4 Tomógrafo de quarta geração	
4.5 Técnicas de reconstrução de imagem	
4.5.1 Método da Retroprojeção Filtrada – RTF	39
4.5.2 Método da Reconstrução Algébrica – ART	43
5 MATERIAL E MÉTODOS	
5.1 Material	46
5.2.1 Fontes de raios X	
5.1.2 Sistema de detecção	47
5.1.3 Sistema de posicionamento das amostras e aquisição de dados	53
5.1.4 Resolução espacial de uma imagem tomográfica	55
5.2 Métodos	57
5.1.1 Resolução espacial de imagens tomográficas	57
5.2.2 Resolução em densidade de uma imagem tomográfica	58
5.2.3 Calibração do sistema	58

5.2.4 Artefatos de imagens tomográficas	60
5.2.5 Ensaio de dissolução	62
5.2.6 Determinação espectrofotométrico de Nifedipino	63
5.2.7 Análises quantitativas das imagens em 2D	64
5.2.8 Ensaio dissolução usando imagens tomográficas	64
5.2.9 Limiar para detecção do fármaco dissolvido	65
6. RESULTADOS E DISCUSSÕES	66
6.1 Imagens tomográficas de pós e grânulos	66
6.2 Imagens tomográficas de formas farmacêuticas sólidas	68
6.2.1 Análise da densidade ou porosidade	68
6.2.2 Detecção de camadas	69
6.2.3 Detecção de defeitos	70
6.2.4 Estudo de características morfológicas de comprimidos	
6.2.5 Estudo dinâmico no processo de dissolução	
6.2.5.1 Ensaio de dissolução usando dissolutor	77
6.2.5.2 Ensaio de dissolução usando imagens tomográficas	78
7 CONCLUSÕES	83
REFERÊNCIAS	85

1 INTRODUÇÃO

A descoberta dos raios X em 1895 por Wilhelm Conrad Röentgen deu início a uma nova era nas mais variadas áreas das ciências, com impacto maior na medicina. Tal descoberta proporcionou o desenvolvimento e a construção de sofisticados aparelhos de visualização do interior de objetos, minimamente invasivos, culminando na década de 1970, com a construção do primeiro tomógrafo médico, equipamento este, que revolucionou a área de diagnóstico médico.

A partir dessa época, o uso da técnica de Tomografia Computadorizada (TC) começou a se disseminar para outras áreas das ciências, como na Zoologia, Botânica, Agricultura, Geologia, Metalografia, Eletromecânica e, mais recentemente, nas Ciências Farmacêuticas.

O conceito que sustenta a técnica da TC baseia-se no uso de uma fonte de radiação ionizante (raios X ou gama) e um detector de radiação. Posicionando o objeto em análise entre a fonte e o detector e medindo-se a quantidade de radiação que atravessa uma determinada seção do corpo, obtém-se o que se convencionou chamar de projeção.

A projeção nada mais é do que a medida da quantidade de radiação que saiu da fonte radioativa e conseguiu chegar ao detector, sem ser absorvida pelo corpo. Repetindo tal procedimento em diferentes ângulos, de um mesmo plano da amostra, ou seja, obtendo-se diferentes projeções, é possível reconstruir a imagem do interior daquele plano (imagem 2D). De posse de várias imagens 2D, obtidas em planos consecutivos do corpo e, através do uso de técnicas apropriadas, é possível fazer uma reconstrução tridimensional do objeto em estudo (imagem 3D).

Levando-se em consideração que a TC é uma técnica minimamente invasiva e não destrutiva e que pode gerar imagens 2D ou 3D, a princípio, de qualquer objeto, com qualquer formato, dimensões ou constituição o Grupo de Física Nuclear Aplicada da Uniso, recentemente projetou, construiu e testou um tomógrafo computadorizado de 3ª geração e considerando-se que o uso da TC na área farmacêutica é incipiente e pouco conhecida, decidimos desenvolver um trabalho nessa área

O foco principal deste trabalho é a utilização da técnica tomográfica a partir de informações obtidas na transmissão de raios X em formas farmacêuticas sólidas, como isso, verificamos o desempenho do tomógrafo da Uniso na análise de propriedades físicas de excipientes, na forma de pós ou grânulos (aglomerado de partículas individuais) e de formas

farmacêuticas sólidas ou gelatinosas, testando o uso da técnica da TC, na análise dinâmica de dissolução de formas farmacêuticas sólidas de liberação controlada.

Este trabalho foi elaborado de modo a garantir no segundo capítulo uma revisão bibliográfica referente ao tema tratado, com ênfase especial aos trabalhos que fizeram uso da técnica da tomografia computadorizada por transmissão de raios X ou gama, na análise de formas farmacêuticas sólidas ou gelatinosas e em insumos utilizados pela indústria farmacêutica, em especial aqueles na forma de pós ou grânulos. No terceiro capítulo apresentamos os objetivos deste trabalho. No quarto capítulo apresentamos a discussão teórica dos principais tópicos usados neste trabalho, ou seja: atenuação da radiação eletromagnética com a matéria e a física das radiações ionizantes, a técnica da tomografia computadorizada, os tomógrafos e suas gerações e os principais algoritmos usados na reconstrução de imagens tomográficas. No quinto capítulo discutimos o tomógrafo da Uniso, incluindo fontes de raios X, detectores de radiação e sistema de aquisição de dados. No sexto capítulo apresentamos os resultados e procedemos à discussão dos mesmos. Finalmente no sétimo capítulo apresentamos nossas conclusões.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os raios X se tornaram uma valiosa ferramenta na pesquisa atômica e uma grande soma de informações a respeito da estrutura atômica foi obtida dos estudos de espalhamento e absorção de raios X por átomos. Na engenharia e na medidina. Os raios X propiciaram uma ferramenta muito útil pela sua capacidade de atravessar materiais densos. Esta propriedade põe a técnica de inspeção por raios X como uma das técnicas mais utilizadas nos ensaios não destrutivos (OLIVEIRA, 2002).

A Tomografia Computadorizada (TC) usando como fonte de energia raios X ou raios- γ em escala milimétrica ou micrométrica tem sido utilizada em muitas áreas, desde o seu desenvolvimento para diagnóstico médico na década de 1970. O princípio fundamental da técnica da TC, também conhecida como técnica de reconstrução de imagens por projeções foi proposto por Radon em 1917. Outras importantes contribuições que devem ser citadas, até o desenvolvimento do primeiro tomógrafo comercial, são as contribuições de Comarck (1963, 1964), Bracewell e Riddle (1967), Derosier e Klug (1968) e Ramachandran e Lakshminarayanan (1971). Uma das várias técnicas utilizadas na reconstrução de imagens tomográficas, denominada Técnica da Reconstrução Algébrica foi proposta por GORDON et al. (1970). O primeiro tomógrafo comercial foi desenvolvido em 1971 no "Central Research Laboratories of Electro-Musical Instruments, Ltda. (EMI)" para realizar tomografías da cabeça de seres humanos, descrevendo o sistema e suas aplicações clínicas, o estudo foi publicado em 1973 por Hounsfield e Ambrose, respectivamente.

Os primeiros tomógrafos construídos tinham resolução espacial da ordem de milímetros, ou seja, a menor porção espacial identificável no objeto era da ordem de milímetros. Com os avanços tecnológicos, novos detectores e fontes de raios X surgiram, com isso houve um incremento na resolução espacial dos tomógrafos. Não existe uma distinção clara entre tomografia computadorizada (TC) e micro tomografia computadorizada (μ TC), porém geralmente usa-se o termo micro tomografia para imagens obtidas por tomógrafos que possuem resolução espacial melhor que 100 µm (ELLIOTT; DOVER, 1982).

Em contraste ao encontrado nos tomógrafos médicos, onde para se obter uma imagem tomográfica a fonte de radiação e os detectores giram ao redor do paciente de forma sincronizada, fazendo medidas da quantidade de radiação que atravessa o corpo do paciente em diferentes ângulos (projeções), nos tomógrafos comerciais, tanto fonte quanto detectores, permanecem fixos e o que gira é o objeto em estudo. Existe atualmente uma série de modelos de tomógrafos comerciais disponíveis no mercado, com resolução espacial chegando a casa dos nanômetros, com preços podendo chegar a centenas de milhares de dólares.

A partir da construção do primeiro tomógrafo dedicado a área médica, observa-se um crescimento no uso de equipamentos desse tipo também em outras áreas. Pode-se citar como exemplos de aplicações em outras áreas: a) aplicações nas ciências agrárias e estudo de solos (PETROVIC et al., 1982; CRUVINEL et al., 1990), b) estudos da qualidade do pavimento asfáltico, através de testes de fadiga (BRAZ et al., 1999), c) estudo da estrutura porosa de materiais amorfos (APPOLONI et al., 2004), d) estudos envolvendo argamassas usadas na construção civil (OLIVEIRA JUNIOR et. al, 2004, 2008), entre outros. Recentemente, a área farmacêutica descobriu a tomografia computadorizada, como mais uma ferramenta de análise, somando-se a outras já utilizadas, como a Microscopia Eletrônica, a Ressonância Magnética Nuclear, dentre outras. A grande vantagem da técnica da tomografia computadorizada, quando comparada a outras, reside no fato de podermos utilizá-la para visualizar não apenas a superfície, mas o interior de objetos de tamanhos, formatos e densidades variadas, sem destruí-los.

As primeiras aplicações da TC na área farmacêutica são relatadas a partir de 2003, com os trabalhos de Farber e outros (2003) e Ozeki e outros (2003). Farber e outros (2003) usando a TC para estudar a porosidade e morfologia de grânulos usados pela indústria farmacêutica, onde medidas da porosidade global bem como do tamanho e da distribuição espacial dos poros no interior dos grânulos foram conduzidas. Estudos de porosidade geralmente eram conduzidos usando-se técnicas de adsorção gasosa ou porosimetria por mercúrio. Os resultados obtidos por Farber e outros (2003) para a porosidade foram comparados aos obtidos pelas metodologias tradicionais. Alguns problemas inerentes ao uso da técnica da TC foram levantados, como o baixo contraste entre poros e o material em análise, uma vez que os excipientes típicos usados pela indústria farmacêutica possuem baixa densidade. Os autores concluíram que o método da TC para se obter o tamanho dos poros é inferior àquele obtido via porosimetria à mercúrio, porém relata que o técnica da TC possibilita a obtenção de parâmetros adicionais como morfologia, distribuição espacial e conectividade dos poros.

Oseki e outros (2003) usaram a TC para comparar propriedades físicas de comprimidos revestidos, obtidos por compressão direta empregando metodologia tradicional e metodologia própria. Oseki e outros (2003) demonstraram que a distribuição interna de densidade em ambos os comprimidos foi similar.

Ansari e Stepanek (2006) usaram a técnica da TC para estudar as propriedades físicas de grânulos. Imagens tomográficas dos grânulos foram usadas para se obter uma correlação entre as dimensões das partículas do material usado como ligante no processo de granulação, com o tamanho e a estrutura interna dos grânulos. Como o processo de granulação tem por objetivo formar grandes partículas a partir da junção de partículas muito finas (pó), usando para isso algum tipo de material ligante, o trabalho de Ansari e Stepanek (2006) demonstra que existe uma forte correlação entre o tamanho das partículas presentes no material ligante com o tamanho final dos grânulos obtidos no processo. Baseados nesses resultados propuseram um modelo matemático para ajudar no entendimento do processo de granulação.

Yang e Fu (2004) propuseram impregnar a substância farmacêutica em estudo com algum material que aumentasse o contraste da substância, aos raios X, tornando-a mais visível nas imagens tomográficas. Usando esta ideia, os autores impregnaram celulose microcristalina com acetato tri-hidratado de chumbo, com o objetivo de tornar as partículas de celulose rastreáveis, pois o chumbo (número atômico 82) é conhecido ser um bom absorvedor de raios X. As partículas após serem impregnadas foram colocadas numa matriz de compressão e suas posições, antes e após o processo de compressão foram analisadas através do uso de imagens tomográficas.

Sinka e outros (2004) usaram a técnica da TC para medir variações de densidade no interior de comprimidos. A distribuição de densidade no interior de um compacto é geralmente heterogênea, pois a densidade é afetada pelo atrito entre partículas e com as paredes da matriz de compressão. Sendo assim, conhecer a distribuição de densidades, pode trazer informações relevantes sobre as propriedades mecânicas do comprimido, tanto para o processo de pós-compactação, como no empacotamento, armazenagem e dissolução. Busignies e outros (2006) conduziram estudos semelhantes aos feitos por Sinka e outros (2004), porém mediram a distribuição de densidade de comprimidos feitos com diferentes pressões de compactação. Variações de densidade acima de 10% puderam ser detectadas usando-se um mapa de cores e foi constatado que os comprimidos são mais densos na superfície do que no centro, devido ao atrito com as paredes da matriz de compressão, durante o processo de compressão.

Hancock e Mullarney (2005) fizeram uso da TC para estudar uma grande gama de formas farmacêuticas sólidas e gelatinosas. Os autores propõem o uso da TC, para obtenção de informações morfológicas de formas farmacêuticas sólidas ou gelatinosas, de regiões que não são facilmente acessíveis usando-se equipamentos tradicionais. Por exemplo, é possível determinar a espessura do revestimento ou das camadas de comprimidos feitos com muitas camadas. Pode-se também utilizar imagens tomográficas para investigar a espessura e a integridade da camada usada para revestir cápsulas gelatinosas.

Em comprimidos que tem seu funcionamento baseado no aumento da pressão osmótica interna para expelir o fármaco, é possível usar imagens tomográficas para analisar a distribuição dos diferentes componentes da formulação, bem como suas dimensões, a localização e o diâmetro do furo que libera o fármaco e a espessura da camada interna de material que após o contato com os líquidos do aparelho gastrointestinal, irá se expandir aumentando a pressão osmótica no interior do comprimido e forçando o fármaco a ser liberado pelo orifício.

Ainda segundo Hancock e Mullarney (2005), pode-se usar imagens tomográficas para determinar a distribuição dos diferentes componentes no interior de uma formulação, desde que estes sejam radiopacos, ou usar as imagens para se descobrir falsificações ou a presença de impurezas provenientes do processo de fabricação, tais como pedaços de metal que podem se desprender do maquinário, devido ao desgaste.

Oliveira Junior e Martins (2010) conduziram uma série de testes usando o tomógrafo projetado pelo grupo do Laboratório de Física Nuclear Aplicada da Universidade de Sorocaba, gerando imagens tomográficas de formas farmacêuticas sólidas e gelatinosas que corroboram os resultados obtidos por Hancock e Mullarney (2005).

Traini e outros (2008) enfatizam que os principais métodos usados para se caracterizar o interior de formas farmacêuticas sólidas é o uso das técnicas de porosimetria a mercúrio e adsorção gasosa. Porém, deixam claro, que se o objetivo é conduzir estudos dinâmicos, ou seja, acompanhar mudanças na estrutura interna dos comprimidos como alterações na porosidade durante o processo de dissolução, as técnicas de porosimetria citadas acima, não podem ser usadas, uma vez que são técnicas destrutivas, inviabilizando o uso da amostra em mais do que uma análise.

Técnicas de ensaios não destrutivos são as ideais, quando se deseja conduzir ensaios dinâmicos. Analisando os avanços tecnológicos introduzidos pela indústria farmacêutica na produção de novas formas de liberação de princípios ativos por via oral, através do uso de tecnologias que permitem a liberação controlada do fármaco, por longos períodos, como, por exemplo, a proposta pela empresa Alza Corporations OROS Technology, (Alza California, USA), que usa um sistema de liberação osmótica conhecido pela sigla OROS® (Osmotic Release Oral System).

Tais comprimidos têm o seu princípio de funcionamento baseado na liberação do fármaco por pressão osmótica através de um pequeno orifício. O comprimido é revestido por uma membrana semipermeável, que ao permitir a entrada de líquidos gastrointestinais, aciona um dos seus compartimentos que contém um polímero (óxido de polietileno) misturado a cloreto de sódio, que se expande e força a liberação do fármaco. Como pode-se perceber, novas tecnologias requerem novos meios de análise dos processos físicos e químicos envolvidos na liberação do fármaco.

Tendo isso em vista, Traini e outros (2008) propõem o uso de imagens tomográficas para estudar a dinâmica de liberação do fármaco em comprimidos feitos com base na tecnologia OROS®. Nesse estudo, os autores analisam comprimidos de Adalat Oros® contendo 60 mg de nifedipino, fabricados pela Bayer Australiana, secos após terem ficado em contado com água durante 14h e 24h. O teste não representa fielmente a estrutura interna dos comprimidos após o molhamento de 14h e 24h, porque antes de se efetuarem as imagens tomográficas, os mesmo passaram por um período de 1h secando a 50°C. Apesar deste detalhe, e dos autores não terem feitas medidas quantitativas, é possível, pela analise das imagens tomográficas em 3D, entender como ocorre o processo de erosão e liberação do fármaco.

Li e outros (2012) também propõem o uso da técnica da TC, para o estudo de processos de liberação do fármaco, usando imagens tomográficas em 3D e raios X provenientes de luz sincrotron.

O primeiro trabalho de mapeamento *in situ¹* de uma forma farmacêutica sólida durante o processo de dissolução foi reportado no trabalho de Karakosta e outros (2006). Nesse trabalho o autor estuda o comportamento de bolhas de ar durante o processo de dissolução do comprimido. Usando imagens tomográficas obtidas em diferentes instantes de tempo, durante o processo de dissolução, foi possível quantificar a distribuição das bolhas de ar no interior da amostra.

Já Inmam e outros (2007) usaram a técnica da TC combinada com outras para estudar comprimidos feitos com mais de uma camada. Devido ao processo de produção das camadas, os comprimidos têm a tendência de apresentar problemas de fraturas causados pelas tensões internas que se acumulam durante a compressão. Tendo por objetivo entender melhor tais mecanismos, imagens tomográficas dos mesmos foram feitas e as conclusões indicam que o

¹ Expressão latina que significa no lugar.

processo de relaxação das tensões internas ocorre preferencialmente na direção radial após a ejeção dos comprimidos da matriz, contribuindo assim para o aparecimento de trincas entre as camadas.

O trabalho de Kak e Slaney (1988) faz uma discussão completa sobre tomografia computadorizada, incluindo os cálculos matemáticos e uma discussão detalhada das principais técnicas usadas no processo de reconstrução de imagens através do uso de projeções. Os autores ainda sugerem como implementar os principais algoritmos usados na reconstrução de imagens tomográficas, como as técnicas da Reconstrução Algébrica (ART) e da Retroprojeção Filtrada (TRF).

O trabalho de revisão feito por Robb (1982), intitulado "X-ray computed tomography: an engineering synthesis of multiscientific principles" também merece ser citado, pois traz uma discussão aprofundada de toda a história da tomografia computadorizada, técnicas de reconstrução de imagens, detectores de radiação, artefatos produzidos nas imagens tomográficas, e aplicações clínicas da técnica.

O trabalho de Zeitler e Gladden (2008) traz as principais contribuições do uso da Tomografia Computadorizada (com raios X) na área farmacêutica, além de discutir outras técnicas de imagens usadas na análise de formas farmacêuticas sólidas, tais como: Ressonância Magnética Nuclear, Imagens feitas com radiações na frequência de Terahertz (Terahertz Espectroscopia) e Tomografia Óptica Coerente.

Analisando-se o uso da técnica da TC por transmissão de raios X ou gama nas ciências farmacêuticas, verifica-se que a técnica começou a ser usada muito recentemente, isto é, no ano de 2003 e poucos trabalhos foram feito até a presente data, como mostra a figura 1.

Dessa forma, acreditamos que podemos contribuir para a área farmacêutica, com a abordagem feita neste trabalho, mostrando aplicações da TC no estudo de excipientes na forma de pós ou grânulos ou ainda na análise de formas farmacêuticas sólidas e gelatinosas.

Neste trabalho foi usado um equipamento projetado, construído e testado pelo grupo de Física Nuclear Aplicada da Universidade de Sorocaba (LAFINAU), que possui resolução micrométrica, usa fonte de raios X microfoco e arranjo contendo 512 fotodiodos sensíveis a raios X de até 100 KeV de energia, como detectores (OLIVEIRA JUNIOR; MARTINS, 2009).

Figura 1- Quantidade de trabalhos publicados, que usaram a técnica da tomografia computadorizada por transmissão de raios X ou gama, na análise de excipientes farmacêuticos na forma de pós ou grânulos ou formas farmacêuticas sólidas, por ano em que a publicação apareceu nas revistas especializadas, desde 2003



As informações foram encontradas através de buscas nas seguintes bases de dados: Google, SciElo e CAPES.

3 OBJETIVO

Este trabalho teve por objetivo verificar o desempenho do tomógrafo da Uniso, quando aplicado ao estudo de formas farmacêuticas sólidas e gelatinosas e no estudo de excipientes e fármacos na forma de pós ou grânulos usados pela indústria farmacêutica, bem como testar o uso da técnica da µTC em estudo dinâmico de formas farmacêuticas sólidas de liberação controlada.

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 Radiação Eletromagnética

Uma das primeiras descoberta após a identificação dos elétrons foi a dos raios X, por Wilhelm Conrad Roentgen, em 1895 (WATSON, 1945). Essa tem sido considerada a pedra fundamental que leva a física clássica, à física de nossos dias. Röentgen observou a produção de um novo tipo de radiação quando um feixe de elétrons incidia num alvo sólido. Ao investigar suas propriedades, verificou que atravessava substâncias como vidro, papel e madeira, e chamou esses raios de raios X, pelo total desconhecimento de suas caraterísticas.

As radiações eletromagnéticas mais conhecidas nos dias de hoje são: as ondas de rádio (AM, FM e Radar), microondas, luz visível, infravermelho, ultravioleta, raios X e raios gama.

As propriedades das radiações eletromagnéticas são dependentes de seu comprimento de onda (λ), energia (*E*) ou frequência (*f*), conforme mostram as equações 4.1 e 4.2.

$$\lambda f = c$$
 4.1

sendo c a velocidade de propagação da luz, cujo valor no vácuo é de 3×10^8 m/s.

$$E = hf 4.2$$

sendo *h* a constante de Plank cujo valor é 6.63×10^{-34} J.s

Portanto, o que define o tipo de radiação, é seu comprimento de onda, energia ou frequência. As radiações eletromagnéticas, com seus respectivos intervalos de comprimento de onda são mostradas na figura 2.

f (Hz) 10 10 ²	10 ³ 10 ⁴ 10 ⁵ 10 ⁶ 10 ⁷ 10 ⁸ 10 ⁹ 10 ONDAS DE RÅDIO	¹⁰ 10 ¹¹ 10 ¹² 10 ¹³ 10 ¹⁴ INFRAVERMELHO	⁴ 10 ¹⁵ 10 ¹⁶ 10 ¹⁷ 10 ¹⁸ ULTRAVIOLETA	10 ¹⁹ 10 ²⁰ 10 ²¹ 10 ²² RAIOS GAMA
	MICROO T V	NDAS LU	JZ RAI	DS X
10 ⁷ 10 ⁶ λ (m)	$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	DAR 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁴	⁵ 10 ⁻⁶ 10 ⁻⁷ 10 ⁻⁸ 10 ⁻¹	⁹ 10 ⁻¹⁰ 10 ⁻¹¹ 10 ⁻¹² 10 ⁻¹³

Figura 2 - Espectro eletromagnético e suas divisões.

Disponível em: <http://amperesautomation.hd1.com.br/temp.html> Acesso em: 13 fev. 2012.

4.1.1 Raios X

Os raios X assim como os raios gama são definidos como uma energia radiante, sob a forma de uma onda eletromagnética, com comprimento de onda pequeno, na ordem de 1 Å, classificados como radiação ionizante. Os raios gama diferem dos raios X, apenas quanto a sua origem, pois enquanto os raios gama se originam no interior do núcleo atômico, os raios X provêm da parte externa dos núcleos. Os raios X produzem ionização nos gases que atravessam, apresentam trajetória retilínea e não se desviam pela ação de campo elétrico ou magnético, sendo, portanto, neutros. O fato de não possuirem carga elétrica, confere aos raios X grande poder de penetração na matéria. Os raios X podem sofrer reflexão, refração e difração, fenômenos caraterísticos e observados para todos os tipos de radiações eletromagnéticas (ROENTGEN, 1895; 1898).

4.1.2 Espectro típico de um tubo de raios X

Os fenômenos envolvidos na geração dos raios X dão origem a uma radiação que possui energias, dentro de um limite mínimo e um máximo. Isto caracteriza um espectro de emissão contínua, nesse intervalo, conforme mostra a figura 3.



Figura 3 – Espectro típico de um tubo de raios X com alvo de Tungstênio em função da tensão aplicada.

Figura retirada de VINEGAR e WELLINGTON (1987).

Os raios X são gerados numa ampola de vidro, denominada tubo de Coolidge (Figura 4), que possui duas partes distintas: o ânodo e o cátodo.



Figura 4 - Tubo de Coolidge. Esquema da produção de raios X por desaceleração de elétrons

Disponível em: <http://profs.ccems.pt/PauloPortugal/CFQ/Fsica_Moderna/RaiosX.htm> Acesso em: 13 fev. 2012.

O ânodo e o cátodo são submetidos a uma tensão elétrica da ordem de milhares de volts, sendo o pólo positivo ligado ao ânodo e o negativo ao cátodo. O ânodo é constituído de uma pequena parte fabricada em tungstênio, também denominada alvo, e o cátodo de um pequeno filamento, tal qual uma lâmpada incandescente, por onde passa uma corrente elétrica. Quando o tubo é ligado, a corrente elétrica aquece o filamento que passa a emitir espontaneamente elétrons, que são atraídos e acelerados em direção ao alvo. Nesse processo de aceleração e interação (desaceleração) dos elétrons com os átomos de tungstênio ocorre transformação de energia cinética em radiação eletromagnética, isto é, raios X. Outros fenômenos de interação dos elétrons acelerados com as camadas eletrônicas dos átomos de tungstênio, também são responsáveis pela emissão dos raios X, conforme mostra a figura 5.



Figura 5 – Desenho esquemático mostrando a produção de raios X.

Disponível em: http://www.fisica.net/nuclear/radiologia_industrial.pdf Acesso em: 07 fev. 2012.

Os raios X são gerados nas camadas eletrônicas dos átomos por variados processos físicos e caracterizam-se por apresentar um espectro contínuo de emissão. Em outras palavras, os raios X emitidos pelo aparelho apresentam uma variedade muito grande de comprimento de onda. Os elétrons sofrem espalhamento e redução da velocidade devido à atração da carga do núcleo e a repulsão dos elétrons dos átomos do material alvo. Por isso, esse tipo de radiação é também denominado de radiação de freamento ou "Bremsstrahlung" (TAUHATA et al., 2003).

Um átomo é excitado quando um elétron de uma das camadas mais internas (K ou L) é arrancado do mesmo, deixando uma vacância. A desexcitação ocorre quando outro elétron de uma camada mais externa preenche essa vacância e emite um raios X de energia igual à diferença de energia de ligação entre as duas camadas (NAGATA, 2010).

Os raios X se tornaram uma valiosa ferramenta na pesquisa atômica e uma grande soma de informações a respeito da estrutura atômica foi obtida dos estudos de espalhamento e absorção de raios X por átomos. Na engenharia e na medicina, os raios X propiciaram uma ferramenta útil pela sua capacidade de atravessar materiais densos. Esta propriedade põe a técnica de inspeção por raios X, como uma das técnicas mais utilizadas quando existe a necessidade de se fazer inspeções não destrutivas.

4.2 Interação da radiação com a matéria

Quando a radiação eletromagnética interage com a matéria, certo número de processos podem ocorrer, sendo os três mais representativos, o efeito fotoelétrico, o espalhamento Compton e a produção de pares (TAUHATA et al., 2003). Todos os processos de interação produzem uma transferência completa ou parcial da energia do fóton gama para um elétron do material absorvedor. Esses processos ocasionam o desaparecimento do fóton (absorção) ou o seu espalhamento para fora da direção de interesse. Qual processo irá predominar depende essencialmente da energia da radiação e do meio absorvedor no qual a radiação incide.

4.2.1 Efeito Fotoelétrico

O efeito fotoelétrico é caracterizado pela transferência total da energia de um fóton por um elétron orbital, com a ejeção subsequente do elétron do átomo, conforme mostra a figura 6 (TAUHATA et al., 2003).

O efeito fotoelétrico ocorre principalmente com elétrons da camada K ou L, que são as mais internas e as que possuem maior energia de ligação. A ejeção do elétron dessas camadas causa um rearranjo na eletrosfera, ocasionando a emissão de raios X. O efeito fotoelétrico se torna importante quando os fótons são de baixa energia e quando os elementos presentes na amostra possuem elevado número atômico Z, sendo o efeito fotoelétrico proporcional a Z^5 e decrescendo rapidamente com o aumento da energia.



Figura 6– Representação esquemática do efeito fotoelétrico, mostrando um elétron sendo ejetado depois de absorver a energia do fóton incidente.

Disponível em: <http://www.oocities.org/tomografiademadeira/interacao.html> Acesso em: 29 fev. 2012.

4.2.2 Efeito Compton

O efeito Compton é a interação entre o fóton e um elétron pouco ligado ou livre (PEREIRA, 2006). Considera-se elétron livre quando a energia do fóton é muito maior que a energia de ligação do elétron no átomo. O espalhamento Compton começa a ter importância à medida que a energia dos fótons aumenta e ocorre a consequente diminuição do efeito fotoelétrico.

No espalhamento Compton, o fóton incidente cede ao elétron uma parte de sua energia, arrancando-o, e sofrendo um desvio na sua trajetória inicial (espalhamento). Assim, a energia do fóton é menor que a energia incidente. A figura 7 mostra um esquema do espalhamento Compton em um átomo.





Disponível em: <http://www.oocities.org/tomografiademadeira/interacao.html> Acesso em: 29 fev. 2012.

4.2.3 Produção de Pares

A produção de pares consiste na colisão de um fóton de alta energia com um núcleo, resultando na geração de um par elétron-pósitron (TAUHATA et al., 2003). A figura 8 mostra, de forma esquemática, esse fenômeno.



Disponível em: http://www.oocities.org/tomografiademadeira/interacao.html Acesso em: 29 fev 2012.

A energia mínima necessária para que o fóton se transforme num par elétron-pósitron é de 1,022 MeV. O pósitron, após transmitir, por colisões, sua energia cinética ao meio ambiente, volta a se combinar com um elétron e dá origem a dois fótons, cada um com energia de 0,511 MeV, energia equivalente à massa em repouso do elétron. O processo de produção de pares trata-se de uma transformação de energia em matéria, de acordo com a fórmula de equivalência de Einstein ($E=mc^2$).

4.3 Atenuação da radiação X – A Lei de Lambert-Beer

A interação dos raios X com a matéria, em termos gerais é regida pela lei de Lambert-Beer (SIEGBAHN, 1979). Lambert estudou a transmissão de luz por sólidos homogêneos. Beer estendeu o trabalho de Lambert ao estudo de soluções. É possível apresentar as conclusões dos dois pesquisadores na forma de uma lei conhecida como a Lei de Lambert-Beer. Quando a radiação eletromagnética monoenergética (isto é, raios X contendo um único comprimento de onda ou energia) incide sobre um material de espessura x, parte da radiação é espalhada e parte é absorvida pelos processos já descritos. Uma fração da radiação atravessa o material sem interagir. A intensidade I do feixe emergente está associada à intensidade I_0 do feixe incidente pela lei de Lambert-Beer, ou seja:

$$I = I_0 e^{-\mu x} \tag{4.3}$$

onde *x* é a espessura do material (cm), μ o coeficiente de atenuação linear (cm⁻¹), I_0 é a intensidade do feixe de raios X incidente na amostra e *I* é a intensidade do feixe emergente da amostra. As intensidades são dadas em quantidade de fótons por unidade de tempo. A figura 9 ilustra as variáveis presentes na lei de Lambert-Beer.





Figura retirada de ANGIOLUCCI (2010).

O coeficiente de absorção linear varia consideravelmente para diferentes materiais absorvedores. Uma vez que, a absorção de raios gama é primariamente uma função da massa do absorvedor, ao se relacionar o coeficiente de absorção linear com a densidade do material, é possível se obter valores mais comparáveis do coeficiente de absorção para diferentes materiais absorvedores. Então, é usual definir um novo coeficiente de absorção, chamado de coeficiente de absorção de massa (μ_m), que é o coeficiente de absorção linear μ dividido pela densidade do absorvedor ρ , ou seja:

$$\mu_m = \frac{\mu}{\rho} \tag{4.4}$$

sendo μ_m o coeficiente de atenuação de massa (cm²/g) e ρ a densidade do material absorvedor (g/cm³). Pela Equação 4.3 é possível observar que a intensidade dos raios X decai exponencialmente com a espessura do absorvedor e como o produto μx deve ser adimensional, x é expresso em cm e μ expresso em cm⁻¹. O valor numérico de μ depende da energia dos raios gamas e das características do material absorvedor. Quanto maior for o número atômico do material absorvedor, maior será o valor do coeficiente de atenuação.

Em um caso usual, a densidade do objeto ao longo do caminho percorrido pelo feixe de dos raios X, não é uniforme, indicando que para cada posição no interior do objeto, podese ter um valor diferente de coeficiente de atenuação.

Considerando que a direção do feixe de raios X é a do eixo x do sistema de coordenadas no plano cartesiano, e que o feixe é monoenergético, a Lei de Lambert-Beer, neste caso deve ser escrita como:

$$I = I_0 e^{-\int_0^x \mu'(x) dx}$$
(4.5)

sendo $\mu'(x)$ o coeficiente de atenuação linear em cada ponto atravessado pelo feixe de radiação e x a espessura da amostra (geralmente considera-se esta espessura, a distância entre a fonte de raios X e o detector). Conhecendo-se os valores de I, I₀ e x, o valor do coeficiente de atenuação linear total (μ) ao longo do caminho percorrido pelo feixe de raios X pode ser obtido, isto é:

$$P = \mu = \int_0^x \mu'(x) dx = \frac{1}{x} \ln\left(\frac{l_0}{l}\right)$$
(4.6)

sendo P denominado projeção, ou seja, a medida da quantidade de raios X que atravessou o objeto, num determinado ângulo (θ) e posição (r), conforme mostra a figura 10. Na prática tanto μ ' como P são funções ou das coordenadas (r, θ), se considerarmos que a região em análise é um plano e que estamos usando o sistema de coordenadas polar, ou das coordenadas (x,y) se adotarmos o sistema de coordenadas do plano cartesiano.

Figura 10– Sistema de coordenadas usado na obtenção das projeções num sistema tomográfico de primeira geração. A fonte de raios X e o detector movimentam-se de forma sincronizada ao longo do plano do objeto de largura D. O objeto é dividido em uma grade de N×N células de dimensões d×d, denominadas pixels (picture elements). O coeficiente de atenuação dentro de cada célula é considerado uniforme de valor u'. Cada projeção P(r, θ) medida pelo detector pode ser definida em coordenadas polares, sendo r a distância que cada projeção esta do centro da grade e θ o ângulo que a projeção forma com o eixo x do sistema de coordenadas cartesiano.



Figura adaptada de ROBB (1982).

4.4 Tomografia Computadorizada (TC)

Tomografia é um termo originado do grego "*tomo graphein*" que significa a escrita ou conteúdo presente em um corte ou secção. Assim, refere-se à imagem de uma secção transversal de um corpo, obtida após o conhecimento das projeções.

As projeções por sua vez, são obtidas fazendo-se o objeto em análise girar e/ou transladar (dependendo do tipo de tomógrafo) em frente ao sistema formado pela fonte de raios X e detector (no caso dos tomógrafos médicos, o que gira em torno do plano que está sendo analisado é o sistema formado pela fonte de raios X-detector). De posse das projeções é possível, usando-se técnicas matemáticas, reconstruir o mapa de coeficientes de atenuação linear do plano em estudo, os quais podem ser transformados em um mapa de cores, com diferentes tonalidades (níveis de cinza) e apresentados como uma imagem. Cada nível de cinza na imagem é proporcional a um valor de coeficiente de atenuação linear.

4.4.1 Tomógrafos e suas gerações

Dependendo da quantidade de detectores utilizados, da fonte de raios X e da geometria do sistema, os tomógrafos podem ser classificados em diferentes tipos. Os tipos mais comuns são descritos abaixo.

4.4.1.1 Tomógrafo de primeira geração

A TC por transmissão foi desenvolvida por Godfrey N. Hounsfield em 1972 (HOUNSFIELD, 1973), o que lhe rendeu o prêmio Nobel de medicina em 1979.

Esta geração de tomógrafos usa uma fonte de raios X ou gama e um único detector (ROBB, 1982), portanto a aquisição de dados (obtenção das projeções) é muito lenta. Imagine um objeto (plano) com dimensões de 10 mm \times 10 mm, do qual desejamos obter uma imagem com resolução espacial de 1mm² (tamanho de cada pixel da imagem). Como temos 100 pixels desconhecidos, necessitamos de no mínimo 100 projeções para conseguir resolver o problema matemático e gerar o mapa de coeficientes de atenuação linear que irão formar a imagem. Para isso, necessitamos fazer sucessivas medidas em diferentes posições e ângulos, até se obter a quantidade mínima de projeções. Considerando-se que a medida de cada projeção pode levar um tempo da ordem de alguns segundos, ou até minutos, dependendo da intensidade da fonte de radiação, é possível prever o tempo decorrido para se obter os dados necessários para a reconstrução da imagem de um plano do objeto usando-se um tomógrafo de primeira geração. A figura 11 mostra, num desenho esquemático, o sistema de operação de um tomógrafo de primeira geração.



Figura 11 - Representação esquemática do sistema tomográfico de primeira geração. A fonte radioativa e o detector, em movimentos sincronizados de translação e rotação, são usados para se obter as projeções

Figura adaptada de ROBB (1982).

4.4.1.2 Tomógrafo de segunda geração

O primeiro tomógrafo da segunda geração foi lançado em 1974 pela Ohio Nuclear (CENTRO DE DIAGÓSTICO POR IMAGEM, 2012).

Nessa geração de tomógrafos, o feixe deixa de ser colimado e passa a assumir o formato de um leque, com abertura entre 3° e 10° e o sistema de detecção passa a ser formado por um número maior de detectores (entre 5 e 50 detectores), resultando numa aquisição de dados mais rápida, no entanto, ainda não é possível dispensar os movimentos de translação na obtenção das projeções (ROBB, 1982). A figura 12 mostra num desenho esquemático, o sistema de operação de um tomógrafo de segunda geração.
Figura 12 - Representação esquemática do sistema tomográfico de segunda geração. Nesta geração usa-se um feixe em forma de leque e um conjunto de detectores. As projeções são obtidas com movimentos de translação e



Figura adaptada de ROBB (1982).

4.4.1.3 Tomógrafo de terceira geração

Na terceira geração de tomógrafos, o intuito era eliminar os movimentos de translação na obtenção das projeções (ROBB, 1982). Para isso, era necessário cobrir toda a seção transversal do corpo, o que foi conseguido alargando-se o feixe em leque e usando um número maior de detectores. Os tomógrafos de terceira geração empregam atualmente algo em torno de 512 a 1024 detectores, com feixe em leque e com ângulo de abertura chegando a 50°. Esta mudança, fez com que o tempo para se obter as projeções que irão gerar a imagem tomográfica diminuísse significativamente. Esses equipamentos foram colocados em prática em 1975 pela GE² e posteriormente, em 1977 pela empresa Philips, que contribuiu para o desenvolvimento dos TC de alta resolução subsequentes. A figura 13 mostra num desenho esquemático, o sistema de operação de um tomógrafo de terceira geração.

² General Eletric Company.

Figura 13 - Representação esquemática do sistema tomográfico de terceira geração. Nesta geração usa-se um feixe em forma de leque com grande abertura angular e um conjunto de detectores em número suficiente para se eliminar os movimentos de translação



Figura adaptada de ROBB (1982).

4.4.1.4 Tomógrafo de quarta geração

É um sistema composto por uma circunferência de detectores, com a fonte de raios X colocada no seu interior (ROBB, 1982). Assim, basta rotacionar a fonte ao redor do objeto para coletar os dados.

A vantagem de empregar esse arranjo circular de detectores, em comparação com o arranjo usado nos tomógrafos de terceira geração, é que, para cada posição da fonte, um conjunto diferente de detectores realizará a aquisição da projeção. Dessa forma, se um detector estiver em mau funcionamento ou não estiver funcionando sua contribuição não aparecerá na forma de um artefato nas imagens reconstruídas. Esse tipo de arranjo elimina também um tipo de artefato muito comum nos tomógrafos de terceira geração, conhecido como artefato anel ou do inglês "ring artifact". São círculos concêntricos que aparecem devido ao mau funcionamento de determinado detector ou conjunto de detectores e, pelo fato

de nos tomógrafos de quarta geração cada projeção ser obtida com um conjunto diferente de detectores, esse tipo de artefato geralmente não aparece.

O tempo de aquisição das projeções nos equipamentos de quarta geração é muito rápido. A figura 14 mostra num desenho esquemático, o sistema de operação de um tomógrafo de terceira geração.

Figura 14 - Representação esquemática do sistema tomográfico de quarta geração. Nesta geração usa-se um feixe em forma de leque e um anel de detectores, com a fonte de raios X realizando apenas movimentos de rotação no interior do anel.



Figura adaptada de ROBB (1982).

Tomógrafos de quinta e sexta geração têm sido propostos, porém com pouca mudança em relação aos anteriores. Os de quinta usam um feixe de elétrons que ao serem desacelerados em alvos fixos produzem os raios X, eliminando-se com isso o movimento de rotação da fonte. Os de sexta geração através de movimentos helicoidais geram imagens tridimensionais do objeto em estudo.

4.5 Técnicas de reconstrução de imagens

O princípio matemático envolvido na reconstrução de uma imagem tomográfica consiste em determinar o mapa bidimensional de coeficientes de atenuação do plano em estudo, conhecendo-se um número finito de projeções unidimensionais daquele plano.

Dentre os muitos métodos disponíveis para reconstrução de imagens, o mais utilizado é conhecido por Algoritmo da Retroprojeção Filtrada (KAK e SLANEY, 1999).

4.5.1 Método da Retroprojeção Filtrada - TRF

Considerando-se que os coeficientes de atenuação são independentes da energia dos fótons de raios X ao longo do percurso do feixe da fonte até o detector, podemos escrever a Lei de Lambert Beer como:

$$P(r,\theta) = \int_{-\infty}^{+\infty} \mu(x,y) dl = \ln\left(\frac{I_0}{I}\right),$$
(4.7)

sendo $P(r,\theta)$ a projeção numa determinada posição e ângulo escrita em função das coordenadas polares, $\mu(x,y)$ é o valor do coeficiente de atenuação na posição (x,y) do sistema de coordenadas cartesiano, dl é o comprimento infinitesimal ao longo do caminho L percorrido pelo feixe de raios X desde a fonte até o detector e I_0 e I (fótons por unidade de tempo e por unidade de área) são as quantidades de fótons de raios X que saíram da fonte e chegaram no detector, respectivamente. O problema básico em tomografia é resolver a equação 4.7 e encontrar os valores de $\mu(x,y)$, conhecendo-se um número finito de projeções.

As bases para se obter uma imagem de um plano do objeto, usando-se o método da retroprojeção filtrada, consistem em:

a) para o conjunto de células atravessado pelo feixe de raios X (veja figura 9), num determinado ângulo e posição, assumir como valores de $\mu(x,y)$, para aquelas células, o valor da projeção $P(r,\theta)$ medida naquele ângulo e posição;

b) somar ou sobrepor ao valor de $\mu(x,y)$ de cada célula, os valores das respectivas projeções que cruzam a célula, até que todas as projeções tenham sido usadas, procedimento este conhecido como retroprojeção.

Este procedimento simples irá formar uma imagem do objeto, porém, um borrão ou artefato conhecido como efeito estrela irá aparecer na imagem, conforme ilustra de forma esquemática a figura 15.



Figura 15 – Desenho esquemático mostrando a imagem tomográfica de um círculo, antes de se efetuar a filtragem das projeções

Figura adaptada de ROBB (1982).

Para evitar o efeito estrela na imagem, as projeções antes de serem retroprojetadas necessitam de um tratamento, que consiste em multiplicá-las ou convoluí-las por uma função filtro. Se a operação for feita no domínio das frequências (espaço de Fourier) a operação que deve ser feita é uma simples multiplicação da projeção pela função filtro, porém se a operação for feita no domínio espacial então devemos realizar a filtragem através de uma operação de convolução. A filtragem introduz nas projeções valores negativos, que após retroprojetados cancelarão os artefatos ao redor do objeto, diminuindo os "borrões" da imagem. A figura 16 mostra de forma esquemática como é feita a filtragem.



Figura 16 – Desenho esquemático mostrando a operação de filtragem.

Figura adaptada de ROBB (1982).

Geralmente os pesquisadores preferem fazer a operação de filtragem das projeções, usando a operação de multiplicação em lugar da convolução. Para se fazer isso o procedimento matemático é o seguinte: a) faz-se a Transformada de Fourier das projeções; b) no espaço de Fourier multiplica-se cada projeção pela função filtro e c) finalmente retorna-se ao domínio espacial fazendo a Transformada Inversa de Fourier das projeções filtradas.

No domínio espacial a operação utilizada na filtragem é a convolução, que pode ser escrita como:

$$P^*(r,\theta) = \int_{-\infty}^{+\infty} P(r,\theta) \cdot h(r-r) dr', \qquad (4.8)$$

onde P^* denota a projeção convoluída e h(r) é denominado núcleo (Kernel) da convolução. Os valores de $\mu(x,y)$ podem ser obtidos, integrando-se (somando-se) as projeções filtradas para todos os ângulos medidos (operação conhecida como retroprojeção filtrada), conforme mostra a equação 4.9.

$$\mu(x, y) = \int_{0}^{\pi} P^{*}(x\cos\theta + y\sin\theta, \theta)d\theta$$
(4.9)

Geralmente as projeções são obtidas no intervalo de 0° a 180° ou de 0° a 360°, com passo angular definido pelo usuário, dependendo da precisão requerida na medida.

A figura 17 mostra de forma esquemática o resultado da imagem de um objeto circular, obtido após a filtragem das projeções (compare com a figura 15, obtida antes da filtragem das projeções).



Figura 17 – Desenho esquemático mostrando a imagem tomográfica de um círculo, depois de efetuada a filtragem das projeções.

Figura adaptada de ROBB (1982).

Segunda Retro-Projeção

Na prática uma série de considerações são feitas, a fim de reduzir a quantidade de informações e simplificar a implementação computacional, como por exemplo, trocar as integrais que aparecem nas equações por somas e realizar o processo de convolução apenas das projeções medidas.

4.5.2 Método da Reconstrução Algébrica - ART

A técnica da reconstrução algébrica divide o espaço a ser reconstruído em um número finito de células, não superpostas, como mostra a figura 18.

Figura 18 – Desenho esquemático mostrando a área a ser reconstruída dividida em um número finito de células (pixels), cada uma tendo área A=xy



Figura de GORDON, 1974

Uma estimativa dos valores do coeficiente de atenuação linear de cada célula pode ser feita, desde que medidas da atenuação do feixe de radiação seja obtido em diferentes posições, de tal forma que de posse de um conjunto finito de projeções possamos estimar os valores de f_1 , f_2 , f_N . Estes valores são proporcionais aos valores dos coeficientes de atenuação linear da respectiva célula. Colocando em bases matemáticas mais sólidas, temos um conjunto de M equações lineares (projeções), com N constantes desconhecidas (coeficientes de atenuação linear), ou seja:

$$P_{j} = \sum_{i=1}^{N} W_{i,j} f_{j} \qquad j = 1, M$$
(4.10)

sendo P_j as projeções nas determinadas posições, f_j uma quantidade desconhecida, cuja intensidade é proporcional ao coeficiente de atenuação linear da célula e W_{ij} uma função que pode assumir os valores 0 ou 1, dependendo se o feixe de raios X cruzou ou não determinada célula. *Wij* assume o valor zero se o feixe de raios X *j* não cruza a célula *i* e o valor 1 quando o feixe de raios X *j* cruza determinada célula *i*.

Resolvendo-se o conjunto de M equações lineares é possível estimar os valores dos N coeficientes de atenuação lineares desconhecidos e, após transformá-los num código de cor (tons de cinza), reconstruir a imagem tomográfica do objeto. Na prática N pode ser tão grande quanto 1.048.576 (imagem com 1024×1024 pixels), o que nos leva a ter um número de projeções desta mesma ordem de grandeza, do contrário, o sistema de equações lineares não pode ser resolvido. O problema é que um sistema com mais de 1 milhão de equações lineares não pode ser resolvido pelos métodos tradicionais de inversão de matriz. Métodos iterativos especiais precisam ser usados como o proposto por KACZMARZ (1937).

Independentemente do método utilizado na reconstrução, o resultado final será uma matriz de dados, com cada pixel dessa matriz proporcional ao coeficiente de atenuação linear na posição do pixel. Esses coeficientes podem assumir quaisquer valores, nem sempre números inteiros, podendo inclusive ser negativos. Para se obter uma imagem, esses valores precisam ser convertidos numa escala de tons de cinza, sendo o tom preto definido como 0 e o branco como 255, com os valores intermediários entre 0 e 255, fornecendo as demais tonalidades de cinza. Uma vez feito tal procedimento obtemos uma matriz como a mostrada na figura 19, que poderá ser convertida numa imagem digital.

•••	•••	•••	•••	•••	•••
6	36	126	120	18	•••
4	54	142	134	20	•••
2	68	102	108	60	•••
0	1	2	3	4	•••

Figura 19 – Matriz contendo valores dos coeficientes de atenuação convertidos para a escala de tons de cinza (escala entre 0 e 255)

Procedimento análogo ao descrito acima para se obter uma imagem em tons de cinza, pode ser feito para outras cores do espectro eletromagnético. Sendo assim, para facilitar a visualização de partes de um objeto numa imagem tomográfica é comum utilizar mais do que uma cor na sua composição.

5 MATERIAL E MÉTODOS

O tomógrafo utilizado neste trabalho consiste de um equipamento de 3º geração, que foi projetado, construído e testado pelo Grupo de Física Nuclear Aplicado da Uniso-LAFINAU (OLIVEIRA JUNIOR; MARTINS, 2009). O equipamento foi originalmente concebido para efetuar tomografia de objetos maiores (até 150 mm de diâmetro aproximadamente) quando comparados às dimensões de uma forma farmacêutica sólida típica, sendo sua resolução espacial obtida para a configuração de aproximadamente 661 µm. Testes com esse equipamento usando formas farmacêuticas sólidas foram feitos em 2010 por OLIVEIRA JUNIOR e MARTINS, (2010) mostrando a viabilidade do uso do mesmo para estudo de formas farmacêuticas sólidas e gelatinosas. Tendo em vista o desempenho do equipamento na análise de pequenos objetos, o elevado custo para se adquirir um equipamento comercial similar e levando-se em consideração à quantidade reduzida de trabalhos nesta área, decidimos melhor avaliar o uso deste equipamento nas ciências farmacêuticas, em especial, em estudos envolvendo propriedades físicas e morfológicas de formas farmacêuticas sólidas, tanto em condições estáticas como dinâmicas.

5.1 Material

Tomógrafo é constituído basicamente de três partes principais: a) a fonte de raios X; b) o sistema de detecção e c) o sistema de posicionamento das amostras e aquisição de dados, os quais são apresentados na sequência.

5.1.1 Fontes de raios X

A fonte de raios X utilizada no tomógrafo da Uniso é do tipo microfoco, com abertura focal de 8 μ m, com feixe em leque de 39° de abertura. A fonte foi fabricada pela empresa Hamamatsu Corporation, sendo do modelo L-6731-01. A fonte possui funcionamento contínuo com refrigeração a ar, podendo trabalhar na faixa de 20 keV até 80 keV de energia com intensidade máxima de 100 μ A de corrente. Esse tipo de equipamento é muito apropriado para se obter imagens com alto poder de magnificação e consequentemente maior resolução. Os raios X são gerados pela fonte, após o choque dos elétrons com um alvo de tungstênio. A figura 20 mostra uma fotografia da fonte de raios X.



Figura 20 - Fotografia da fonte de raios X

Figura do manual do Microfocus L-6731-01

5.1.2 Sistema de detecção

O sistema de detecção pode ser considerado a parte mais importante do sistema tomográfico. Sua escolha envolve não apenas aspectos técnicos, mas também de ordem financeira, devido ao elevado custo de alguns modelos. Sendo assim, optamos por um sistema de baixo custo e que apresenta boa resolução espacial. O sistema de detecção consiste de um conjunto de fotodiodos de silício (PDA) fabricados pela empresa Hamamatsu modelo S8865-128G. Estes PDAs para se tornarem sensíveis na detecção de raios X, na faixa de energia de 30 keV até 100 keV, recebem uma cobertura de oxisulfídeo de gadolíneo dopado com térbio (Gd2O2S:Tb). Os fotodiodos vêm montados em conjuntos contendo 128 fotodiodos cada e são acoplados a um sistema de processamento de sinais, também fabricado pela Hamamatsu, modelo C9118-01, que permite a ligação em série ou paralela entre os diferentes conjuntos de PDAs, simplificando a eletrônica de controle. Os fotodiodos possuem as seguintes especificações mostradas na tabela 5.1 e na figura 21.





Tabela 1. Especificações dos fotodiodos modelo S8865-128G

Parâmetro	Símbolo	Fotodiodos	Unidade
Passo entre fotodiodos	Р	0.4	mm
Largura de difusão do fotodiodo	W	0.3	mm
Altura	Н	0.6	mm
Comprimento total de um conjunto com 128 diodos (PDA)	L	51.2	mm

A figura 22 apresenta a fotografia de um conjunto de fotodiodos com 128 diodos. O tomógrafo da Uniso opera com 4 conjuntos ligados em série, totalizando 512 fotodiodos, formando uma linha de detectores com comprimento total de 204,8 mm.

Figura. 22-. Fotografia do conjunto de diodos contendo cada um 128 diodos sensíveis a raios X.



A figura 23 mostra o circuito de processamento C9118-01. O comprimento da área ativa do PDA é igual à largura da placa do circuito C9118-01 onde o PDA será encaixado. Dispondo uma placa ao lado da outra, pode-se formar a linha de detectores. O PDA S8865-128G inclui um registrador de deslocamento, circuito de amostragem e armazenamento e um arranjo de amplificadores de carga. As correntes de cada fotodiodo, proporcionais à intensidade de radiação incidente, fluem para o arranjo de amplificadores de carga, conectados a cada elemento, onde são convertidas em tensões. São realizadas amostras das tensões, as quais são armazenadas e finalmente lidas pelo registrador de deslocamento formando um sinal de vídeo composto de amplitudes de tensões dos fotodiodos. A tensão de cada fotodiodo é obtida através do método de armazenamento de carga, portanto o sinal de saída é proporcional ao produto entre a intensidade de radiação incidente e o tempo de integração.

O circuito de interface C9119-01, controla os PDAs através dos sinais de entrada denominados M-CLK e M-Reset, mais um sinal de alimentação de +5V. É possível usar também um sinal lógico para alteração do ganho dos PDAs. O circuito de processamento tem como sinais de saída, um "trigger" (gatilho), um sinal de fim de leitura denominado L-EOS e o sinal de vídeo que contém as tensões de cada conjunto de PDA, que formam a linha de detectores.



Figura. 23. Circuito C9118-01, que faz o processamento do sinal emitido pelos fotodiodos.

O sinal de entrada M-CLK é um sinal de tempo que deve ser gerado na faixa de frequência de 40 kHz até 4000 kHz e fornece a base de tempo que irá sincronizar todos os outros sinais. O sinal de entrada M-Reset é usado pelo circuito C9119-01 para controlar o tempo de exposição dos diodos ao feixe de radiação e para liberar o sinal de saída de vídeo.

Enquanto M-Reset estiver no estado lógico "alto" o circuito estará ativo e integrando a radiação incidente em cada fotodiodo. Ao colocar M-Reset no estado lógico "baixo", o circuito gera o sinal de vídeo analógico entre 18,5 a 20 intervalos de tempo após M-Reset ter sido colocado no estado baixo. Uma vez iniciado o sinal de vídeo, cada diodo tem o seu sinal lido sequencialmente a cada quatro intervalos de tempo, até o último diodo, quando um sinal lógico de fim de leitura é gerado, indicando que o processo foi completado.

Para se gerar os sinais necessários para o funcionamento do circuito C9118-01, utilizase uma placa de aquisição de dados, fabricado pela National Instruments, modelo PCI-6251, mais o "software" LabView. Esta placa possui conversor analógico digital de 16 bits de resolução e pode gerar ou receber sinais analógicos e digitais. Todos os sinais de entrada e saída da placa são controlados e visualizados através do programa LabView.

Os PDAs são extremamente sensíveis a luz, portanto todo o conjunto composto pelos 4 PDAs, foram acoplados a uma placa de acrílico para efeito de alinhamento e depois a mesma foi envolta em papel opaco para evitar a entrada de luz. O ruído de fundo dos fotodiodos manteve-se em torno de -0,7 V (tensão negativa) e a tensão de saturação ocorre em torno de +4,5 V.

As figuras 24, 25 e 26 demonstram a interface homem e máquina em relação às tensões lidas nos fotodiodos em três situações distintas. As medidas foram feitas com o mesmo tempo de integração de 0,2 s, tensão na fonte de raios X de 60 KV e corrente de 30 μ A. Na figura 24 temos apenas as tensões lidas sem radiação incidente (radiação de fundo); na figura 25 temos as tensões com feixe livre; e na figura 26 as tensões com um objeto cilíndrico de 28 mm de diâmetro preenchido com água colocado entre a fonte de raios X e a linha de detectores. Como pode ser observado na figura 26, na qual temos tensões menores no centro onde o objeto cilíndrico atenua a radiação incidente.

Figura 24 - Leitura das tensões dos fotodiodos sem feixe (radiação de fundo).



Figura 25. Leitura das tensões dos fotodiodos com feixe livre





Figura 26. Leitura das tensões dos fotodiodos com objeto cilíndrico na frente do feixe

A figura 27 mostra uma fotografia do conjunto de fotodiodos (4 conjuntos) ligados em série através do circuito de processamento C9118-01. Este conjunto, após ser recoberto por uma proteção contra luz (Figura 28), forma o sistema de detecção do tomógrafo da Uniso.



Figura 27 - Fotografia dos sistemas de detecção usados no tomógrafo da Uniso.



Figura 28 - Fotografia dos sistemas de detecção coberto com proteção contra luz.

5.1.3 Sistema de posicionamento das amostras e aquisição de dados

O posicionamento das amostras, bem como os movimentos necessários para se realizar uma tomada dos dados tomográficos, são controlados por 3 motores de passo de alta precisão. Esses motores permitem que a amostra seja movimentada nas direções horizontal e vertical e que também realize movimentos de rotação necessários para a geração da imagem tomográfica.

A distância fonte-objeto-detector pode variar em um intervalo de 12 mm a 400 mm, dependendo do tamanho e resolução requerida na tomografia. A escolha correta da resolução espacial garante uma melhor visualização da microestrutura da amostra. Para tanto, não existe um método padrão. Neste trabalho escolhemos posicionar a amostra a 42,4 mm da fonte de raios X e a 303,4 mm do detector, de tal forma que a resolução espacial calculada foi de 32,78 µm.

Uma vez posicionada a amostra sobre a mesa tomográfica, uma tomografia pode ser iniciada. A escolha do tempo de integração em que a radiação irá incidir no detector, junto com o conjunto de ângulos a ser medido, definirá o tempo da tomografia. Trabalhando com um tempo de integração em torno de 1,4 s por projeção, com 3 tomadas de dados por projeção (para que uma tomada média possa ser feita) e considerando-se uma tomografia com 500 posições angulares (360 projeções) espaçadas de 0,72° cada, o tomógrafo da Uniso leva algo em torno de 40 minutos para gerar uma imagem tomográfica.

A tela principal que faz a interface homem-máquina no controle do tomógrafo é mostrada na figura 29.



Figura 29 - Tela principal da interface homem-máquina de controle do tomógrafo da Uniso.

Na figura 30 (fotografia do tomógrafo da Uniso) se pode identificar a fonte de raios X à direita, o conjunto de fotodiodos à esquerda e entre ambos o porta amostra.



Figura 30- Fotografia do tomógrafo da Uniso

Fotografia e adaptações do autor

5.1.4 Amostras

Foram feitas imagens tomográficas de uma série de formas farmacêuticas sólidas e gelatinosas, bem como de insumos utilizados pela indústria farmacêutica na forma de pós ou grânulos. A tabela 2 traz especificações de cada uma das amostras utilizadas neste estudo.

Amostras	Indicações	Laboratório:	Lote
a) Tipo	Descrição Resumida	Fabricante ou	Validade
b) Nome comercial		distribuir/importador	
c) Fármaco			
a) Comprimido	Comprimido de duas	Merkel indust.	A10J0242F
b) Engov	camadas usado para		09/2014
c) Ácido	ressaca, enxaqueca e		
Acetilsalicílico,	enjôo		
Maleato de			
Mepiramina,			
Hidróxido de			
alumínio			
a) Comprimido	Hipertensão Arterial	Bayer	BB1020X
b) Adalat Oros®	Doença Arterial		02/2012
c) nifedipina	Coronária		BXFG003
	Angina do Peito Crônica		11/2013
a) Cápsula	Cápsulas para dor de	Wyeth	114464
Gelatinosa	cabeça, costas e		11/2012
b) Advil®	muscular, enxaqueca,		
c) Ibuprofeno	cólica menstrual		
a) Comprimido			
b) Formulação	Tratamento da AIDS	&	&
Experimental			
c) Zidovudina			
a) Comprimido	Analgésico e antipirético		
b) Genérico	no combate à dor e febre	*	*
c) Paracetamol			
a) Grânulo	Excipiente	Glatt Pharmaceutical	03116503
b) Cellets®			06L0041
c) Celulose			06L0042
Microcristalina			
(diâmetro médio das			
partículas: 1000 µm,			
700 μm e 500 μm)			

Tabela 2. Especificações das amostras usados neste estudo e que foram geradas imagens tomográficas.

*omitido por conveniência. & Formulação experimental produzida na Uniso.

5.2 Métodos

5.2.1 Resolução espacial de imagens tomográficas

Os microtomógrafos e os tomógrafos industriais possibilitam a opção de escolha da resolução da imagem. Uma vez conhecidas as dimensões do plano do objeto que será tomografado pode-se calcular a resolução teórica que a imagem terá através do ajuste da posição do objeto entre a fonte de raios X e o sistema de detecção. A figura 31 mostra o desenho esquemático da montagem experimental, as distâncias envolvidas no posicionamento do objeto entre a fonte de raios X e o detector.





A magnificação é a menor razão entre o tamanho da imagem pelo tamanho da amostra, e que, portanto, modifica as dimensões da imagem. Quando o fator de magnificação for igual a 1 a imagem será apresentada na sua dimensão normal de aquisição. Fatores maiores que 1 mostram uma imagem ampliada em relação a original.

Define-se o fator de magnificação (M) como:

$$\mathbf{M} = \frac{a+b}{a} \tag{5.1}$$

sendo <u>a</u> é a distância entre a fonte de raios X e a amostra e <u>b</u> a distância a amostra e o sistema de detecção.

A resolução espacial (R_e) teórica da imagem tomográfica pode ser estimada através da Equação 5.2.

$$\operatorname{Re} = \frac{\Delta X}{M}_{Pixel}$$
(5.2)

sendo *M* o fator de magnificação e ΔX_{Pixel} a distância entre dois fotodiodos consecutivos.

Para estimar de forma precisa a resolução espacial do sistema tomográfico, deve-se construir uma função denominada "Função de Transferência de Modulação (Modulation Transfer Function - MTF)" e através desta, pode-se obter de forma precisa a resolução espacial do tomógrafo. A MTF deve ser construída para uma determinada geometria, ou seja, posição do objeto em relação à fonte de raios X e detectores. Nesse trabalho não foi construída a MTF, porém, para este equipamento, usando outra geometria, a MTF foi construída (OLIVEIRA JUNIOR; MARTINS, 2009).

5.2.2 Resolução em Densidade de Imagens Tomográficas

A resolução em densidade está diretamente ligada a capacidade do sistema tomográfico em discriminar as menores diferenças de densidade ou coeficientes de atenuação linear (OLIVEIRA JUNIOR; MARTINS, 2009).

A resolução em densidade está relacionada à quantidade de radiação ou dose, usada na tomografia. A princípio, quanto maior a dose melhor a resolução em densidade. Na prática, a resolução em densidade está correlacionada com uma série de fatores que, somados, definirão a resolução do equipamento.

5.2.3 Calibração do Sistema Tomográfico

A maioria das imagens tomográficas obtidas nos materiais utilizados neste trabalho foram realizadas usando-se as condições experimentais assim especificadas: energia e corrente da fonte de raios X fixados em 35 keV e 70 µA respectivamente, 500 projeções, passo angular igual a 0.72° e resolução espacial de 32,78 µm aplicando a técnica da retroprojeção filtrada na reconstrução das imagens.

O sistema tomográfico foi calibrado a fim de evitarmos artefatos provenientes de problemas de alinhamento envolvendo a fonte de raios X, o porta objetos e o sistema de detecção. Essa calibração foi conduzida após a escolha da resolução espacial de trabalho (definição das distâncias a e b, mostradas na figura 31) e fazendo-se imagens tomográficas de um conjunto de tubos capilares de vidro, com 1 mm de diâmetro interno cada, até que as imagens tomográficas mostrassem nitidamente as estruturas dos tubos de vidro. A figura 32 mostra uma imagem tomográfica dos tubos de vidro, antes do sistema ser calibrado e a figura 33 mostra o mesmo objeto com o sistema já calibrado. Como pode-se observar na imagem da figura 33, após a calibração os tubos de vidro aparecem muito mais nítidos. Para a construção das imagens das figuras 32 e 33, foi utilizada condições experimentais com maior poder de penetração devido o material ser de densidade diferente aos materiais deste trabalho.

Figura 32- Imagem tomográfica de um conjunto de tubos de vidro, tendo 1 mm de diâmetro interno cada tubo, antes do tomógrafo ter sido calibrado. A imagem tomográfica foi obtida usando-se as seguintes condições experimentais: energia e corrente da fonte de raios X fixados em 60 KeV e 40µA respectivamente, 90 projeções, passo angular igual a 4º, resolução espacial de 100 µm usando a técnica da retroprojeção filtrada na reconstrução da imagem.



Figura 33- Imagem tomográfica de um conjunto de tubos de vidro, tendo 1 mm de diâmetro interno cada tubo, após o tomógrafo ter sido calibrado. A imagem tomográfica foi obtida usando-se as seguintes condições experimentais: energia e corrente da fonte de raios X fixados em 60 KeV e 40µA respectivamente, 90 projeções, passo angular igual a 4°, resolução espacial de 100 µm usando a técnica da retroprojeção filtrada na reconstrução



Uma vez feita a calibração (geométrica) do sistema, imagens de fundo foram obtidas, para posteriormente serem utilizadas no processo de subtração, a fim de eliminarmos o artefato anel ou círculo das imagens.

5.2.4 Artefatos em imagens tomográficas

A qualidade de uma imagem tomográfica é influenciada por outros fatores além da resolução espacial e densidade. Esses fatores fazem surgir na imagem aquilo que convencionou-se chamar de artefatos. Os artefatos estão relacionados ou com o sistema tomográfico ou com o objeto em análise. Artefatos relacionados com o sistema tomográfico, geralmente aparecem devido a problemas de calibração do sistema, alinhamento entre porta amostra, fonte de raios X e detectores ou a falhas no funcionamento de um ou mais detectores do sistema de detecção. Artefatos relacionados aos objetos, geralmente aparecem devido a movimentos inesperados da amostra (quando se está tomografando um ser vivo ou por problemas mecânicos) ou devido à presença de partes muito densas no objeto em análise.

Nos tomógrafos de 3º geração, como é o caso do tomógrafo da Uniso, existe um artefato conhecido como "anel ou círculo" que geralmente aparece nas imagens tomográficas. Esse artefato é produzido pelo funcionamento irregular de um ou mais detectores que formam o sistema de detecção.

Quando um detector apresenta algum tipo de defeito, como por exemplo, baixa sensibilidade na detecção dos raios X em comparação com os demais, irá aparecer um anel na imagem, relacionado diretamente ao detector que apresentou funcionamento irregular. Como na obtenção das projeções o objeto é girado em frente ao sistema de detecção, se ocorre uma falha sempre no mesmo detector, o resultado final deste processo quando a imagem é reconstruída, é um artefato na forma de um círculo na imagem tomográfica, conforme mostra a figura 34 a.

Figura 34- Mostra o artefato denominado Anel ou Circulo. Imagem tomográfica do comprimido de nome comercial Engov®.



Existem vários métodos propostos para se tentar eliminar o artefato anel da imagem final, os mais comuns envolvem a aplicação de filtros. Utilizamos neste trabalho, um método que combina a aplicação de filtros e a subtração da imagem final do objeto de uma imagem de fundo, feita nas mesmas condições, porém, sem o objeto. Esta imagem de fundo usada na subtração geralmente é obtida a partir de um objeto homogêneo, que pode ser o próprio ar, mas também pode ser utilizado água ou alumínio. O resultado após a subtração pode ser visto na imagem "b" da figura 34, onde subtraiu-se uma imagem tomográfica de fundo obtida usando-se água como objeto.

5.2.5 Ensaio de Dissolução

Como um dos objetivos deste trabalho é testar a técnica da TC na análise de situações dinâmicas de liberação de fármacos, escolhemos fazer um estudo da taxa de liberação do fármaco nifedipino, presente nos comprimidos de liberação controlada, que usam a tecnologia denominada OROS, da marca Adalat Oros®. O Ensaio de dissolução foi usado como parâmetro de cálculo da quantidade de fármaco liberado, no instante de tempo em que as imagens tomográficas foram feitas.

O estudo de dissolução neste trabalho foi realizado obedecendo-se as condições Sink³. Alíquotas de 5 ml foram retiradas do meio de dissolução e analisadas usando-se um espectrofotômetro no comprimento de onda de 340 nm. Essa metodologia foi baseada na Farmacopéia Brasileira (2010).

Com o auxílio da curva de calibração da concentração de fármaco dissolvido em função da absorbância foi possível determinar a concentração do fármaco dissolvido (nifedipino), nos mesmos intervalos de tempo em que foram feitas as análises tomográficas.

A figura 35 mostra o dissolutor modelo LAB A utilizado no Laboratório de Ciências Farmacêutico da Uniso. O meio de dissolução utilizado foi de 900 ml de solução de HCl a 0,1 M (massa molar), a uma temperatura de 37 °C, com aparato de pás numa rotação de 50 rpm.

³ A condição Sink se refere a um meio de dissolução com concentração do fármaco equivalente a até 10% da concentração de saturação.

Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/1843/NCFA-

⁷D3MEN/1/disserta_o_mestrado_final_pendrive_.pdf>. Acesso em: 01 abr. 2012.



Figura 35 – Fotografia do equipamento de dissolução da Uniso.

Foram retiradas amostras para construção do perfil de liberação do fármaco nifedipino em 5 cubas. Para cada retirada de alíquotas, foi reposto o meio através de outra cuba com a solução de HCl a 0,1 M (massa molar). Foi analisada a concentração das amostras retiradas nos mesmos intervalos de tempo em que foram feitas as imagens tomográficas.

5.2.6 Determinação espectrofotométrico de Nifedipino

As amostras foram lidas em um espectrofotômetro mostrado na figura 36 com comprimento de onda ajustado para 340 nm (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).



Figura 36 – Fotografia do equipamento espectrofotômetro da Uniso.

O princípio de funcionamento do espectrofotômetro UV-VIS Multispec 1501 fabricado pela empresa Shimatzu está relacionado com as transições eletrônicas em átomos e moléculas. O espectro é produzido quando as moléculas se movem de um nível de energia menor para outro de maior energia. A energia absorvida é igual ao intervalo entre os dois níveis.

Dentro de um espectrômetro UV existem duas fontes de luz, sendo uma de lâmpada halógena de 20 W, como uma lâmpada de carro, para a região visível e outra de lâmpada de deutério que emite luz no comprimento de onda ultravioleta.

Um espelho direciona a luz para o monocromador para que seja separada nos seus respectivos comprimentos de onda. Os diferentes comprimentos de onda correspondem a cores diferentes. O vermelho corresponde a 700 nm e o azul a 400 nm. Comprimentos de onda menores que 350 nm são denominados luz ultravioleta.

Para se obter informação sobre a absorção da amostra, inseri-se a mesma no caminho óptico do aparelho. Então, a luz UV de comprimento de onda 340 nm é passada pela amostra. O espectrofotômetro é capaz de medir o quanto de luz foi absorvido pela amostra. O logaritmo dessa taxa nos dá a quantidade denominada absorbância, que nada mais é do que a medida de quantidade de luz absorvida pela amostra, nesse comprimento de onda.

5.2.7 Análise quantitativa das imagens em 2D

A atribuição da UT foi realizada definindo-se uma área retangular no centro de cada imagem e calculando-se o valor do pixel médio e seu respectivo desvio padrão, com os pixels que estavam no interior desta área.

5.2.8 Ensaio de dissolução usando imagens tomográficas

O técnica consiste em fazer imagens tomográficas de comprimidos de nifedipino, seco e imerso em água em diferentes intervalos de tempo. Como pode ser visto na figura 47, após os comprimidos ficar imersos em água por tempos pré-estabelecidos, o nifedipino começa a ser expulso, devido ao aumento da pressão osmótica dentro do comprimido. Calculando-se a área dissolvida em cada comprimido, em função do tempo que o mesmo permaneceu imerso em água, obter-se-á um perfil de dissolução dos comprimidos. O procedimento foi feito em três etapas: a) selecionamos seis comprimidos de Adalat Oros®, um foi mantido seco e os demais foram colocados imersos em água e retirados após certos intervalos de tempo, definidos para coincidirem com aqueles definidos para o dissolutor, ou seja: t = 0 h, 4 h, 8 h, 12 h, 16 h e 24 h; b) os comprimidos foram secos em temperatura ambiente, todos com o orifício virado na posição para cima, durante sete dias, aproximadamente; c) para cada comprimido foi feita uma imagem tomográfica de uma seção próxima ao centro do comprimido e as imagens obtidas foram analisadas.

5.2.9 Limiar para detecção do fármaco dissolvido

A partir da matriz de dados numéricos com o valor de cada pixel em unidades tomográficas (UT), pode-se separar os pixels que formam a imagem em dois grupos, definindo um valor como limiar de separação. Ao grupo de pixels que ficou abaixo do valor limiar, atribui-se o valor zero em UTs e ao grupo acima do valor limiar é feita nova renormalização, colocando-os no intervalo de cores entre 0 e 255.

O valor do limiar foi escolhido fazendo-se uma análise visual da região que continha o fármaco, a fim de definir um padrão nas imagens como tendo ou não fármaco na região analisada. O valor definido para o limiar foi de 55 UT para todas as imagens.

6. RESULTADOS E DISCUSSÕES

6.1 Imagens tomográficas de pós e grânulos

O estudo da microestrutura de grânulos usados pela indústria farmacêutica pode ser feito por diferentes técnicas, dentre as mais utilizadas podemos citar a adsorção gasosa e a porosimetria por mercúrio (RAHMANIAN et al., 2009). Ambas as técnicas são destrutivas e não conseguem fornecer imagens dos grânulos, sendo geralmente utilizadas na determinação da porosidade. Outra técnica empregada no estudo de pós e grânulos é a Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), que pode fornecer imagens detalhadas apenas da superfície externa dos objetos.

A TC passou a ser utilizada para análises morfológicas de pós e grânulos, porque permite a visualização não apenas da parte externa, mas também do interior dos grânulos, fornecendo informações qualitativas e quantitativas do objeto em análise e, por ser uma técnica não destrutiva, permite o uso das amostras em outros ensaios (FARBER et al., 2003).

A figura 37 mostra uma imagem tomográfica de grânulos de celulose microcristalina, tendo as partículas, segundo o fabricante, diâmetro médio de 1 mm.

Figura 37 – Imagem tomográfica de grânulos de Celulose Microcristalina, tendo diâmetro médio de 1 mm. A imagem tomográfica foi obtida usando-se as seguintes condições experimentais: energia e corrente da fonte de raios X fixados em 35 KeV e 70 μA respectivamente, 1000 projeções, passo angular igual a 0.36°, 36 μm de resolução espacial e usando a técnica da retroprojeção filtrada na reconstrução da imagem.



Figura de OLIVEIRA JUNIOR; MARTINS, 2010.

Observando a disposição dos grânulos no interior da cápsula na imagem maior na figura 37 (OLIVEIRA JUNIOR; MARTINS, 2010), é possível estudar o empacotamento dos grânulos e com isso obter informações sobre as dimensões que a cápsula deverá ter, a fim de acomodar determinada quantidade de grânulos, com certo diâmetro, para que os mesmos possam transportar determinada quantidade de fármaco, para o interior do corpo. Na imagem expandida de uma porção dos grânulos, verifica-se que os mesmos não são sólidos, tendo alta porosidade, e que poderia ser quantificado através da imagem em questão.

Verifica-se na imagem da figura 38 do nosso trabalho (imagem de três cápsulas preenchidas com grânulos de celulose microcristalina de diferentes diâmetros médios, sendo: imagem "a" diâmetro médio das partículas de 1000 μ m, imagem "b" o diâmetro médio é de 700 μ m e imagem "c" o diâmetro médio é de 500 μ m), como o grau de empacotamento aumenta conforme diminui a diâmetro dos grânulos, ou seja, com a diminuição da porosidade.

Figura 38 – Imagem tomográfica de grânulos de Celulose Microcristalina, mostrando partículas com diâmetros médios de: "1000 μm, "b" 700 μm e "c" 500 μm, respectivamente. A imagem tomográfica foi obtida usando-se as seguintes condições experimentais: energia e corrente da fonte de raios X fixados em 35 KeV e 70μA respectivamente, 500 projeções, passo angular igual a 0.72° e resolução espacial 32,78 μm usando a técnica da retroprojeção filtrada na reconstrução da imagem.



6.2 Imagens tomográficas de formas farmacêuticas sólidas

Imagens tomográficas de formas farmacêuticas sólidas podem ser usadas para se avaliar propriedades físico-químicas, tais como: densidade ou porosidade, força de compressão, características morfológicas e ainda no estudo dinâmico de processos como a dissolução (HANCOCK et al., 2005).

6.2.1 Análise da densidade ou porosidade

Pode-se usar uma imagem tomográfica na análise da densidade ou porosidade de uma forma farmacêutica sólida. A produção de uma forma farmacêutica sólida envolve a aplicação de uma força de compressão, num sistema particulado bifásico (pó ou grânulos e gás), forçando a redução dos espaços vazios até a obtenção do comprimido. A porosidade ou densidade final do compacto interfere na velocidade em que o princípio ativo é liberado, ou seja, na dissolução do compacto. A figura 39 mostra duas formas farmacêuticas sólidas obtidas usando-se diferentes forças de compactação.

Figura 39 - Imagem tomográfica de comprimidos de uma formulação experimental obtida usando-se forças de compactação diferentes. A imagem tomográfica foi obtida usando-se as seguintes condições experimentais: energia e corrente da fonte de raios X fixados em 50 KeV e 40µA, respectivamente, 500 projeções, passo angular igual a 0.72°, 32,78 µm de resolução espacial e usando a técnica da retroprojeção filtrada na reconstrução da imagem.



A porosidade de uma forma farmacêutica sólida pode ser obtida por diferentes técnicas, porosimetria a mercúrio, adsorção gasosa, atenuação da radiação gama ou X, etc. (OLIVEIRA JUNIOR et al., 2010). Analisando-se as imagens tomográficas mostradas na figura 39, é possível identificar diferenças na tonalidade das imagens e correlacioná-las às forças de compactação aplicadas na produção dos comprimidos ou às suas respectivas porosidades. Cada pixel que forma uma imagem está associado a uma cor, que por sua vez, pode ser associada a um número ou Unidade Tomográfica (UT). A partir de uma análise detalhada do valor dos pixels que compõem as imagens mostradas na figura 39, ou seja, transformando o valor dos pixels em Unidades Tomográficas (UT), pode-se calcular o valor médio em UTs e usá-lo como uma medida indireta da porosidade ou da intensidade da força aplicada no processo de compressão.

O valor médio encontrado para as imagens "a" e "b" da figura 39 foi 220±2 UT e 230±2 UT, respectivamente. A diferença de valores indica comprimidos com porosidades diferentes. Em resumo, quando usamos uma força de 0,5 ton. para formar um compacto, o valor médio em UTs é menor do que o obtido quando se aplica uma força de compressão de 7 ton., o que é corroborado, não só pela análise visual das imagens "a" e "b" da figura 39, como também pelos valores médios em UTs obtidos da análise quantitativa dessas imagens.

6.2.2 Detecção de camadas

Algumas formas farmacêuticas sólidas são produzidas compactando-se as diferentes formulações em camadas (HANCOCK et al., 2005). Para cada camada a matriz é preenchida com a formulação e na sequência aplica-se a força de compressão. Dependendo das características físico-químicas da formulação, o produto final obtido pode apresentar defeitos, como não uniformidade na espessura das camadas ou entre as camadas, podendo resultar numa frágil ligação entre as camadas, com consequente ruptura. A figura 40 mostra um comprimido (cujo nome comercial é Engov®) feito com duas camadas.

Figura 40– Imagem tomográfica de um comprimido formado por duas camadas, comercializado com o nome de Engov®, obtida usando-se as seguintes condições experimentais: energia e corrente da fonte de raios X fixados em 35 keV e 70µA respectivamente, 500 projeções, passo angular igual a 0.72°, e resolução espacial de 36,78 µm e reconstruídas através da técnica da retroprojeção filtrada.



Segundo o fabricante do comprimido Engov®, a sua formulação contém: maleato de mepiramina 15 mg, hidróxido de alumínio 150 mg, ácido acetilsalicílico 150 mg, cafeína 50 mg e excipientes. Como observado na imagem tomográfica é possível distinguir as duas camadas que compõem os comprimidos de Engov® e sua boa uniformidade.

A diferença de tonalidade vista na imagem da figura 40 é devida a diferenças na atenuação dos raios X, quando estes atravessam o comprimido. Sabe-se que o elemento químico Alumínio, por ter número atômico mais alto (Z=13) que os demais componentes da formulação irá atenuar mais os raios X incidentes, produzindo na imagem final, uma região mais escura, como mostra o lado esquerdo da imagem da figura 40.

Uma análise física mais detalhada das camadas que compõem o comprimido, pode ser feita calculando-se as UTs médias de cada camada que compõe a imagem do comprimido. Os valores em UTs obtidos para os lados esquerdo e direito da imagem mostrada na figura 40 foram 185±2 UT e 145±2 UT, respectivamente, mostrando que é possível quantificá-las.

6.2.3 Detecção de defeitos

Pode-se usar uma imagem tomográfica para verificar a integridade física de uma forma farmacêutica, ou seja, analisar suas características morfológicas. A figura 41 mostra a imagem tomográfica de uma forma farmacêutica gelatinosa, comercializada pela empresa Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda., com o nome comercial de Advil®. Segundo o fabricante, cada cápsula contém Ibuprofeno 400 mg e excipientes. Percebe-se pela análise da imagem que o invólucro que retém o gel no interior da cápsula, não apresenta defeitos, garantindo que o fármaco não irá escapar da cápsula. Também é possível verificar que a espessura da parede que reveste a cápsula é bastante uniforme.

Figura 41 – Cápsula de gelatina com o nome de comercial Advil®. Imagem obtida usando-se as seguintes condições experimentais: energia e corrente da fonte de raios X fixados em 35 KeV e 70µA respectivamente, 500 projeções, passo angular igual a 0.72°, e resolução espacial de 36,78 µm e reconstruídas através da técnica da retroprojeção filtrada.



A figura 42 mostra um comprimido genérico contendo como princípio ativo o fármaco paracetamol. Como pode ser observado na imagem, o comprimido não apresenta defeitos de fabricação.

Figura 42 – Imagem tomográfica de um comprimido comercial contendo o fármaco Paracetamol. Imagem obtida usando-se as seguintes condições experimentais: energia e corrente da fonte de raios X fixados em 35 KeV e 70μA respectivamente, 500 projeções, passo angular igual a 0.72°, e resolução espacial de 36,78 μm e reconstruídas através da técnica da retroprojeção filtrada.


A figura 43 mostra uma imagem tomográfica de um comprimido com defeito (a) e outro sem defeito (b). É um comprimido genérico, a base do princípio ativo paracetamol (o fabricante e a marca serão omitidos por conveniência). A trinca ocorreu no processo de retirada do comprimido da embalagem. A trinca pode ser vista claramente ao longo de toda a extensão do comprimido.

Figura 43 – Imagem de um comprimido comercial contendo o fármaco Paracetamol mostrando em "a" uma trinca e em "b" o comprimido sem defeito. Imagem obtida usando-se as seguintes condições experimentais: energia e corrente da fonte de raios X fixados em 35 KeV e 70μA respectivamente, 500 projeções, passo angular igual a 0.72°, e resolução espacial de 36,78 μm e reconstruídas através da técnica da retroprojeção filtrada.



As imagens tomográficas podem revelar detalhes muitas vezes imperceptíveis ao olho humano, ou por serem de tamanho reduzido ou por estarem ocultas no interior da forma farmacêutica. Essa característica torna a TC uma ferramenta útil na detecção de problemas de fabricação, podendo ainda ser usada na detecção de falsificações. Dificilmente um produto falsificado terá as mesmas características físicas e morfológicas de um produto verdadeiro e isso pode ser revelado por uma imagem tomográfica.

6.2.4 Estudo de características morfológicas de comprimidos

Atualmente novas tecnologias foram introduzidas na produção de formas farmacêuticas de liberação de princípios ativos por via oral. Essas tecnologias permitem a liberação controlada do fármaco, por longos períodos, como por exemplo, a proposta pela empresa Alza Corporations OROS Technology, (Alza california, USA), que usa um sistema de liberação osmótica conhecido pela sigla OROS (Osmotic Release Oral System – OROS). O mecanismo de liberação do fármaco nesses comprimidos se baseia no aumento da pressão osmótica no interior da cápsula devido à entrada de líquidos e a posterior expulsão do fármaco por um pequeno orifício. O comprimido é revestido por uma membrana semipermeável, que ao permitir a entrada de líquidos gastrointestinais, aciona um dos seus compartimentos que contém um polímero (oxido de polietileno) misturado a cloreto de sódio, que ao se expandir, força a liberação do fármaco através do orifício. É evidente que novas tecnologias requerem novos meios de análise dos processos físicos e químicos envolvidos na liberação do fármaco (TRAINI et al., 2008).

Uma forma de se analisar as características físicas e morfológicas de formas farmacêuticas como essa, que usam a tecnologia OROS, é através do uso de imagens tomográficas. A Figura 44 mostra uma fotografia ampliada de um comprimido de Adalat Oros® (30 mg nifedipino).



Figura 44 - Comprimido Adalat Oros® de 30 mg de nifedipino

Disponível em: <http://www.healthsquare.com/drugs/86696.htm> Acesso em: 29 fev. 2012.

Como descrito acima, uma camada de oxido de polietileno misturado a cristais de cloreto de sódio, com aproximadamente 1,5 mm de espessura, quando em contato com o suco gastrointestinal, expande-se forçando a saída do fármaco nifedipino, por um pequeno orifício situado do lado oposto da camada de cristais. O comprimido é concebido para que esse processo de liberação do fármaco ocorra lentamente, numa velocidade constante, durante um período de 24 horas.

A figura 45 mostra uma fotografia do comprimido Adalat Oros® contendo 30 mg de nifedipino em tamanho real, onde é possível observar na figura à direita, o pequeno orifício por onde o fármaco é expulso do comprimido.



Figura 45- Fotografia em tamanho real do comprimido de Adalat Oros® contendo 30 mg de nifedipino.

A figura 46 mostra uma imagem tomográfica de uma seção de um comprimido de Adalat Oros®, antes do mesmo entrar em contato com líquidos gastrointestinais, ou seja, um comprimido seco.

Figura 46 – Imagem tomográfica de um comprimido de Adalat Oros®. Imagem obtida usando-se as seguintes condições experimentais: energia e corrente da fonte de raios X fixados em 35 KeV e 65µA respectivamente, 500 projeções, passo angular igual a 0.72°, e resolução espacial de 50,40 µm e reconstruídas através da técnica da retroprojeção filtrada. O canto inferior esquerdo mostra uma fotografia do comprimido de Adalat Oros®.



Através da imagem tomográfica mostrada na figura 46 é possível analisar as características morfológicas do comprimido de Adalat Oros®, como espessura do revestimento da parede externa do comprimido, calcular a área da região que contém o fármaco e analisar a espessura da camada de cristais e o diâmetro do orifício por onde o fármaco é expulso, sem destruí-lo, permitindo o seu uso em outros ensaios.

6.2.5 Estudo dinâmico no processo de dissolução

Quando se deseja estudar processo de dissolução de formas farmacêuticas, que possuem mecanismos especiais de liberação do fármaco, como os fabricados usando-se a tecnologia OROS, a técnica da TC pode ser uma ferramenta útil. Usando-se imagens tomográficas é possível analisar o mecanismo de liberação do fármaco como um todo. Uma dúvida que surge, quando se estuda o processo de dissolução de comprimidos feitos com tecnologias diferentes (como as usadas na produção do Adalat Oros®), é como ocorre o processo interno de dissolução e expulsão do fármaco, uma vez que os comprimidos são revestidos por uma membrana de polietileno, não permitindo a visualização do seu interior, durante o processo de dissolução.

A figura 47 mostra uma imagem típica de um comprimido de Adalat Oros® que ficou imerso em água durante 12h, simulando o que ocorre no trato gastrointestinal de uma pessoa que usa este tipo de medicamento. A imagem tomográfica foi obtida, após o comprimido ser retirado do líquido e passar por um processo de secagem, durante uma semana, em temperatura ambiente. Esse tempo de secagem é necessário, pois observamos empiricamente que a umidade do comprimido comprometeu a qualidade de algumas imagens, o que também foi corroborado pelos estudo de TRAINI et al (2008).

Figura 47 – Imagem tomográfica de um comprimido de Adalat Oros®, obtida após o mesmo ficar imerso em água durante um período de 12h e seco em temperatura ambiente. Imagem obtida usando-se as seguintes condições experimentais: energia e corrente da fonte de raios X fixados em 35 KeV e 70µA respectivamente, 500 projeções, passo angular igual a 0.72°, e resolução espacial de 36,78 µm e reconstruídas através da técnica da retroprojeção filtrada.



Como pode ser observado na imagem da figura 47, os pontos mais escuros à esquerda da imagem correspondem à camada de cristais de cloreto de sódio, enquanto que na região central é possível observar claramente, que parte da forma farmacêutica foi liberada para o meio. Conhecendo-se a quantidade de fármaco presente no comprimido seco, através do cálculo da área da seção transversal da imagem tomográfica do comprimido, é possível utilizar o mesmo procedimento, para se obter a quantidade de fármaco que foi liberada, após o comprimido ficar imerso em água durante certo tempo. O procedimento descrito acima sugere

a possibilidade de se usar imagens tomográficas, para se conduzir estudos dinâmicos, envolvendo o processo de dissolução.

6.2.5.1 Ensaio de dissolução

De acordo com Lima (2005 apud ANGIOLUCCI, 2010), "entre os testes destrutivos e não destrutivos, o de dissolução pode ser considerado um dos mais importantes, pois avalia se o princípio ativo está sendo liberado no tempo correto previsto para a formulação". Os estudos de dissolução são utilizados para a orientação do desenvolvimento de novas formulações, na avaliação da influência de alterações no processo de produção e/ou na formulação, no controle de qualidade de cada lote de uma determinada especialidade e na avaliação da equivalência farmacêutica entre apresentações de diferentes fabricantes (RODRIGUES et al., 2006).

O termo liberação prolongada é aplicado às formas farmacêuticas sólidas desenvolvidas para liberarem o fármaco gradualmente, mantendo a concentração plasmática em níveis terapêuticos, por período de tempo prolongado. (COSTA; LOBO, 1999)

A figura 48 mostra a curva analítica obtida nesse trabalho relacionando a concentração (C) de nifedipino (mg/ml) em função da absorbância (ABS).





A quantidade de nifedipino liberado no teste tradicional de dissolução, conduzido usando-se 5 cubas, com 1 comprimido em cada cuba e calculando o valor médio obtido da concentração de nifedipino liberado nas 5 cubas, em diferentes intervalos de tempo é mostrado na figura 49. A sequência do tempo de amostragem obtida de comprimidos após ficarem imersos em água foi: 4 h, 8 h, 12 h, 14 h e 24 h.

Analisando-se os valores obtidos no teste de dissolução (Figura 49), verifica-se que nas primeiras 4 h não ocorre liberação de nifedipino, após 4h até aproximadamente 14h o nifedipino é liberado a um velocidade constante de 5,5±1 (mg/ml)/h, a partir desse ponto a curva de dissolução parece atingir um patamar e a velocidade de liberação cai praticamente a zero

Figura 49 – Nifedipino dissolvido em função do tempo.



6.2.5.2 Ensaio de dissolução usando imagens tomográficas

A figura 50 mostra uma sequência de imagens tomográficas, obtidas de comprimidos seco (t=0 h) e após ficarem imersos em água, conforme descrito acima, durante: t = 4 h, 8 h, 12 h, 16 h e 24 h, respectivamente.

A medida da quantidade de fármaco dissolvido obtido via dissolutor, descrito no item 6.2.5.1, para t = 14 h, não coincidiu no tempo em que foi feita a imagem tomográfica (t = 16 h).

Figura 50- Imagens tomográficas de uma seção de comprimidos de Adalat Oros®, seco e após ficarem imersos em água, conforme descrito no texto, durante: t = 4h, 8h, 12h, 16h e 24h, respectivamente. Imagem obtida usando-se as seguintes condições experimentais: energia e corrente da fonte de raios X fixados em 35 KeV e 70 μ A respectivamente, 500 projeções, passo angular igual a 0.72°, e resolução espacial de 36,78 μ m e reconstruídas através da técnica da retroprojeção filtrada.



De posse das imagens, as mesmas passaram por um processo conhecido por limiarização, ou seja, aos pixels que estiverem abaixo de 55 é atribuído o valor zero e os acima são renormalizados no intervalo de cores entre 0 e 255. O resultado típico de uma imagem após este processo pode ser visto na figura 50, obtida para um comprimido de Adalat Oros® que ficou imerso em água nos diferentes intervalos de tempo mostrados na figura.

Uma vez feita a limiarização, podemos transformar a imagem num código numérico, como mostrado na figura 51.

|--|--|--|

Figura 51- Código número da imagem tomográfica do comprimido de Adalat Oros®, após ficar imerso em água

durante t=12h

Após a limiarização e a transformação das imagens num código numérico, calculamos a perda de material no interior de cada comprimido, nos diferentes intervalos de tempo analisados. Isso equivale em avaliar a quantidade de zeros que aparece no interior da imagem, conforme mostra a figura 51. Essa análise foi feita primeiramente para o comprimido seco, que por não ter perdido material, consideramos como ponto de referência para a quantidade de nifedipino que um comprimido pode liberar, ou seja, serviu como ponto de calibração para as demais medidas.

A figura 52 mostra a curva de dissolução obtida por essa nova metodologia, ou seja, via cálculo das áreas, na região da imagem tomográfica, onde o fármaco estava armazenado.



Figura 52- Nifedipino dissolvido (%) em função do tempo (h), obtido através do cálculo da área.

Os dados obtidos para a quantidade de nifedipino dissolvido, considerando os desvios experimentais mostram boa concordância com os valores obtidos via dissolutor. Analisandose a quantidade de nifedipino dissolvido, verifica-se pelos dados provenientes do cálculo da área que já nos primeiros estágios (0h \leq t \leq 4h) foi detectada certa quantidade de nifedipino dissolvido, enquanto que nos dados obtidos via dissolutor, esse valor continuou sendo nulo. Outro detalhe é que a velocidade de liberação de nifedipino obtida via cálculo das áreas foi de 3,5 \pm 1 (mg/ml)/h, portanto, menor que a encontrada via dissolutor, porém considerando o desvio experimental, pode-se afirmar que são idênticos. A quantidade de nifedipino dissolvido em t=24 h, obtida via cálculo das áreas é maior que a encontrada via dissolutor.

Como forma de comparar os resultados do teste de dissolução, deste trabalho, usando dissolutor e via cálculo das áreas, com dados da literatura, mostramos na figura 53, os valores da quantidade de nifedipino dissolvido encontrados neste estudo, com os encontrados por TRAINI et al. (2008), que fez um estudo semelhante ao nosso, usando o mesmo tipo de comprimido (Adalat Oros®). TRAINI et al. (2008) usaram a curva de dissolução obtida em dissolutor, apenas para embasar a discussão dos seus resultados.

Figura 53 – Quantidade de nifedipino dissolvida em função do tempo. Círculos cheios correspondem aos dados deste trabalho obtidos via cálculo da área, círculos vazios correspondem aos dados deste trabalho obtidos via dissolutor e estrelas correspondem aos valores obtidos por TRAINI et al. (2008) via dissolutor.



Comparando-se os dados obtidos neste trabalho via cálculo da área com os obtidos via dissolutor, percebe-se a boa concordância entre eles, se considerarmos os desvios experimentais. Comparando os dados deste trabalho com os obtidos por TRAINI et al. (2008), também verifica-se concordância não apenas na tendência geral, mas também em valores absolutos, considerando-se os desvios experimentais.

7 CONCLUSÕES

Este estudo mostrou diversas possibilidades de uso da técnica da tomografia computadorizada aplicada às ciências farmacêuticas, mais especificamente, no estudo de formas farmacêuticas sólidas e gelatinosas e no estudo de pós e grânulos.

As informações provenientes de imagens tomográficas permitem analisar qualitativa e quantitativamente várias propriedades físicas. Foi possível correlacionar imagens tomográficas de comprimidos feitos com diferentes forças de compactação, com a porosidade ou densidade dos comprimidos.

O tomógrafo da Uniso pode ser usado na análise de formas farmacêuticas sólidas e gelatinosas, pois pode gerar imagens com resolução espacial e em densidade, suficiente para se conduzir testes usados pelas ciências farmacêuticas.

No estudo de dissolução, mostramos ser possível usar imagens tomográficas para se conduzir testes dinâmicos. Uma nova técnica foi proposta, na qual, pelo cálculo da área de uma imagem tomográfica, na região onde o fármaco está armazenado, pode-se obter a quantidade de fármaco liberado para o meio. O teste de dissolução foi conduzido usando comprimidos, comercializados com o nome de Adalat Oros® e, os dados obtidos via cálculo de áreas, foram correlacionados com os obtidos via metodologia tradicional, isto é, via dissolutor. Os dados obtidos pela metodologia tradicional (dissolutor) e os obtidas via cálculo da área, concordaram quando se comparam os valores da quantidade de nifedipino dissolvido. Os dados de dissolução obtidos pelas duas técnicas descritas neste estudo, também foram comparados a dados da literatura e, considerando-se os desvios experimentais, pode-se afirmar que os valores obtidos são idênticos.

Outra característica importante no método via cálculo de áreas é a determinação do fármaco liberado sem o uso de solventes, ou seja, com a técnica da µTC não há geração de resíduos químicos.

Características morfológicas, como espessura do revestimento da parede externa de comprimidos, dimensões e calculo da área da região que contém o fármaco foram analisadas usando-se imagens tomográficas. Todas as imagens foram geradas pelo tomógrafo da Uniso e devido a boa qualidade das mesmas, podemos afirmar que o equipamento é adequado para uso nas ciências farmacêuticas.

Para finalizar, enfatizamos que a tomografia computadorizada é apenas mais uma ferramenta de geração de imagens, que vem se somar a outras já existentes e com usos muito

bem estabelecidos pelas ciências farmacêuticas. A grande vantagem da TC é poder acessar estruturas internas dos objetos, sem destruí-los, permitindo o seu uso em outros ensaios. A importância do uso da TC nas ciências farmacêuticas deverá aumentar conforme novos produtos que utilizam mecanismos de liberação do fármaco não convencionais sejam lançados.

REFERÊNCIAS

ADALAT®Oros: cápsulas. Responsável técnico Bráulio Lordêllo. São Paulo: Bayer, 2011. Bula.

AMBROSE, J. Computerized transverse axial scanning (tomography). II. Clinical application, **Brit. J. Radiol.**, v. 46, p. 1034, 1973.

ANGIOLUCCI, T. Estudo de propriedades físico-químicas envolvidas no processo de densificação de comprimidos contendo Zidovudina. 2010. 85f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, Sorocaba, 2010.

ANSARI, M. A.; STEPANEK, F. Formation of hollow core granules by fluid bed in situ melt granulation: modelling and experiments, **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdan, v. 321 n. 1-2, p. 108–116, 2006.

APPOLONI, C.R. et al. Ceramic Foams Porous Microstructure Characterization By X-ray Microtomography, **Materials Research**, Londrina, v. 7, n. 4, p. 557-564, 2004.

BRACEWELL, R. N. ; RIDDLE, A. C. Inversion of fan-beam scans in radioastronomy. **Applied Radiation and Isotopes** v. 150, n. 2, p. 427, 1967.

BRAZ, D.; MOTTA, L. M. G.; LOPES, R. T. Computerized tomography in the fadigue test analysis of an asphaltic mixture, **Applied Radiation and Isotopes** v. 50, p. 661, 1999.

BUSIGNIES, V. et al. Quantitative measurements of localized density variations in cylindrical tablets using X ray microtomography, **Eur. J. Pharm. Biopharm**. v. 64, n.1, p. 38–50, 2006.

CENTRO DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEM – CETAC. Um pouco sobre as gerações dos tomógrafos. Disponível em: http://www.cetac.com.br/tc_geracao_tomografos.htm>. Acesso em: 11 abr. 2012

CORMACK, A. M. Representation of a function by its line integrals, with some radiological application, Part I, **Journal of Applied Physics**, v. 34, p. 2722-2727, 1963.

_____. Representation of a function by its line integrals, with some radiological application, Part II, **Journal of Applied Physics**, v. 35, 2908-2913, 1964.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Formas farmacêuticas de liberação modificada. **Rev. Port. Farm.**, Lisboa, v.49, n.4, p.181-190, 1999.

CRUVINEL, P. E. et al. X-ray and gamma-ray computerized minitomograph scanner for soil science. **IEEE Trans. Instrum. Meas.**, New York, v. 39, n. 5, p. 745-750, out./1990.

DEROSIER, D. J.; KLUG, A. Reconstruction of three-dimensional images from electron micrographs. **Nature,** London, v. 217, p. 130, 1968.

ELLIOTT, J. C.; DOVER, S. D. X-ray microtomography, **J. Microsc. Oxf.**, v. 126, p. 211–213, 1982.

FARBER, L.; TARDOS, G.; MICHAELS, J. N. Use of X-ray tomography to study the porosity and morphology of granules, **Powder Technology**, Amsterdan, v. 132 p. 57–63, 2003.

FARMACOPÉIA Brasileira. 5. ed. Brasília: ANVISA, v. 2, 2010.

GORDON, R. A tutorial on ART. IEEE Trans. Nucl. Sci., v. 21, p.78-93, 1974.

GORDON, R.; BENDER R.; HERMAN, G. T. Algebraic reconstruction techniques (ART) for three-dimensional electron microscopy and X-ray photography. **J. Theor. Biol.**, v. 29, p. 471, 1970.

HANCOCK, B. C.; MULLARNEY, M. P. X-ray microtomography of solid dosage forms. **Pharmaceutical Technology,** April, p. 92-100, 2005.

HARDMAN, J.; LIMBIRD, L. As bases farmacológicas da terapêutica. São Paulo: McGraw-Hill, 1996.

HOUNSFIELD, G. N. Computerized transverse axial scanning (tomography). I. Description of system. **British Journal of Radiology,** v. 46, n. 552, p. 1016-1022, 1973.

INMAN, S. J.; BRISCOE, B. J.; PITT, K. G. Topographic characterization of cellulose bilayered tablets interfaces. **Chemical Engineering Research and Design,** v. 85, p. 1005–1012, 2007.

KACZMARZ, S. Angenaherte auflosung von systemen linearer gleichungen. **Bull. Acad. Pol.** Sci. Lett. A, v. 6-8A, p. 355-357, 1937.

KAK, A.; SLANEY, M. **Principles of computerized tomographic imaging.** New York [s.l]: IEEE Press, 1999. Eletronic Copy. Disponível em: <<u>http://www.slaney.org/pct/pct-toc.html</u>>. Acesso em: 10 ago. 2011.

_____. Principles of Computerized Tomographic Imaging. New York: IEEE, 1988.

KARAKOSTA, E. et al. Observations of coarsening of air voids in a polymer-highly-soluble crystalline matrix during dissolution. **Physical Review E:** Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics, v.74, n. 1, p. 1-7, 2006.

LI, H. et al. Microstructural investigation to the controlled release kinetics of monolith osmotic pump tablets via synchrotron radiation X-ray microtomography. **International Journal of Pharmaceutics,** Amsterdan, v. 427, p. 270-275, 2012.

NAGATA, R. Determinação das propriedades microestruturas de espumas industriais de SIC por transmissão de raios gama e microtomografia de raios-X. 2010, 145 f. Dissertação (Mestrado em Física) – Programa de Pós Graduação em Física do Centro de Ciências Exatas da Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2010.

OLIVEIRA L.F. **Tomografia computadorizada tridimensional por transmissão de raios-X na análise e caracterização de objetos volumétricos**. 2002, Tese (Doutorado) – Programa de Pós Graduação em Engenharia Nuclear; COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, 2002.

OLIVEIRA JUNIOR, J. M.; MARTINS, A. C. G. Non-Conventional Applications of Computerized Tomography: Analysis of Solid Dosage Forms Produced by Pharmaceutical Industry. **AIP Conf. Proc.**, v. 1245, p. 153-159, 2010.

_____. Construction and Test of Low Cost X-Ray Tomography Scanner for Physical Chemical Analysis and Nondestructive Inspections. **AIP Conf. Proc.**, v. 1139, p. 102-105, 2009.

OLIVEIRA JUNIOR, J. M. et al. Caracterização de Materiais Usando Dados de Tomografia Computadorizada por Transmissão de Raios Gama. **Publ. UEPG Ci. Exatas Terra, Ci. Agr. Eng.**, Ponta Grossa, v. 14, n. 1, p. 7-15, 2008.

OLIVEIRA JUNIOR., J. M.; MARTINS, A. C. G.; MILITO, J. A. Analysis of Concrete Material through Gamma Ray Computerized Tomography. **Brazilian Journal of Physics**, v. 34, p. 1020-1023, 2004.

OZEKI, Y. et al. Comparison of the compression characteristics between new one-step drycoated tablets (OSDRC) and dry-coated tablets (DC), **International Journal of Pharmaceuticsnt**, Amsterdan, v. 259, p. 69–77, 2003.

PETROVIC, A. M.; SIEBERT, J. E.; RIEKE, P. E. Soil Sci. Soc. Amer. Proc. v. 46(3), p. 445, 1982.

PEREIRA, G. R. **Imagens de Distribuição Elementar por Microtomografia por Fluorescência de Raios X utilizando Radiação Síncrotron.** 2006. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós Graduação em Engenharia Nucelar; COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, 2006.

RADON, J. Über die Bestimmung von Funktionen durch ihre Integralwerte längs gewisser Mannigfaltigkeiten. **Berichte Saechsische Akademie der Wissenschaften**, v. 69, p. 262-277, 1917.

RAHMANIAN, N. et al. Characterisation of granule structure and strength made in a high shear granulator. **Powder Technology**, p. 184–194, 2009.

RAMACHANDRAN, G. N.; LAKSHMINARAYANAN, A. V. Three-dimensional reconstruction from radiographs and electron micrographs: application of convolutions instead of Fourier transforms. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, v. 68, N. 9, p. 2236, 1971.

ROBB, R. A. X-ray computed tomography: an engineering synthesis of multiscientific principles. **Critical Revviews of Biomedical Engineering,** v. 7, N. 4, p. 265-333, 1982.

RODRIGUES, P.O. et al. Equivalencia Farmacêutica entre Comprimidos de Propranolol Comercializados no Mercado Nacional. **Infarma,** Brasília, v.18, n. 3-4, p. 16-21, 2006

ROENTGEN, W. C. Ueber eine neue Art von Strahlen. Sitzungsberichte der physikalisch-medicinische Gesellschaft von Wirzburg, v. 132, n. 41, 1895

_____. Ueber eine neue Art von Strahlen. **Annalen der Physik und Chemie,** v. 64, p. 1-12, 1898.

SIEGBAHN, K. Alpha, beta and gamma-ray spectroscopy. Amsterdam; New York: Oxford North-Holland Publishing, p. 37-76, 1979.

SINKA, I. C. et al. Measurement of density variations in tablets using X-ray computed tomography, **International Journal of Pharmaceuticsnt**, Amsterdan, v. 271, n. 1-2, p. 215–224, 2004.

TAUHATA, L.; et al. **Radioproteção e dosimetria: fundamentos** – 5. revisão. Rio de Janeiro: IRD. 2003. Apostila

TRAINI, D. et al. X-ray computed microtomography for the study of modified release systems. **Microscopy and Analysis**, United Kingdom v. 22, n. 1, p.13-15, 2008.

VINEGAR, H. J.; WELLINGTON, S. J., Tomographic imaging of three-phase flow experiments. **Review of Scientific Instruments**, v. 58, n. 1, p. 96-107, January, 1987.

YANG, C. Y.; FU, X. Y. Development and validation of a material-labeling method for powder process characterization using X-ray computed tomography. **Powder Technology**, Amwsterdan, v. 146, n. 1-2, p. 10–19, 2004.

ZEITLER, J. A.; GLADDEN, LYNN, F. In-vitro Tomography and Non-Destructive Imaging at Depth of Pharmaceutical Solid Dosage Forms. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Amsterdan, v. 71, n. 1, p. 2-22, 2008.

WATSON, E. C. The discovery of X-rays. American Journal of Physics, v. 13, p. 281-291, 1945.