

**Universidade de Brasília - UnB**  
**Faculdade UnB Gama - FGA**  
**Curso de Engenharia Eletrônica**  
Ênfase em Engenharia Biomédica & Engenharia de Produto

***L-eaves*: Rede neural artificial MLP especialista na  
predição do perfil físico-químico de nanopartículas  
lipídicas sólidas aplicadas no tratamento de câncer**

**Autor: David Dobkowski Marinho**  
**Orientador: Dra. Lourdes Mattos Brasil (FGA)**  
**Coorientador: Dr. João Paulo Figueiró Longo (IB)**

**Brasília, DF**  
**2017**



**DAVID DOBKOWSKI MARINHO**



**L-EAVES: REDE NEURAL ARTIFICIAL MLP ESPECIALISTA NA PREDIÇÃO DO  
PERFIL FÍSICO-QUÍMICO DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS  
APLICADAS NO TRATAMENTO DE CÂNCER**

Monografia submetida ao curso de graduação em Engenharia Eletrônica da Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Engenharia Eletrônica, ênfase em Engenharia Biomédica e Engenharia de Produto.

Orientadora: Profa. Dra. Lourdes Mattos Brasil

Coorientador: Dr. João Paulo Figueiró Longo

**Brasília, DF  
2017**

# ***L-eaves*: Rede neural artificial MLP especialista na predição do perfil físico-químico de nanopartículas lipídicas sólidas usadas no tratamento de câncer**

## **CIP – Catalogação Internacional da Publicação\***

Marinho, David D.

*L-eaves*: Rede neural artificial MLP especialista na predição do perfil físico-químico de nanopartículas lipídicas sólidas usadas no tratamento de câncer.

/ David Dobkowski Marinho. Brasília: UnB, 2016. 62 p. :  
il. ; 29,5 cm.

Monografia (Graduação) – Universidade de Brasília  
Faculdade do Gama, Brasília, 2016. Orientação: Lourdes  
Mattos Brasil.

1. Nanopartículas Lipídicas Sólidas. 2. Redes Neurais Artificiais  
3. Fármacos. 4. MLP. 5. *L-eaves* I. Dobkowski, David. II. *Back-  
propagation*.

CDU Classificação

**L-EAVES: REDE NEURAL ARTIFICIAL ESPECIALISTA NA PREDIÇÃO DO  
PERFIL FÍSICO-QUÍMICO DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS USADAS  
NO TRATAMENTO DE CÂNCER**

**David Dobkowski Marinho**

Monografia submetida como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Engenharia Eletrônica da Faculdade UnB Gama - FGA, ênfase em Engenharia Biomédica e Engenharia de Produto, da Universidade de Brasília, em 27/07/2017 apresentada e aprovada pela banca examinadora abaixo assinada:

---

**Profa. Dra. : Lourdes Mattos Brasil, UnB/ FGA**  
Orientadora

---

**Profa. Dr. : João Paulo Longo, UnB/ IB**  
Coorientador

---

**Profa. Dra. : Glécia Virgolino da Silva Luz, UnB/ FGA**  
Membro convidado

**Brasília, DF**  
**2017**

*Dedico esse trabalho a todas e todos os homenageados nos agradecimentos que se seguem. Em especial ao meu colega falecido, mas eternizado em memória Allan Saliba, que deixa muitas saudades. E também à minha heroína, minha mãe, Terezinha Dobkowski.*

## **AGRADECIMENTOS**

Na conquista de um objetivo particular é notável que todo o mérito recebido é do conquistador, no caso com o título de bacharel. Entretanto não há dúvidas que cada pessoa que passou pelo meu caminho, de forma a construir um bloco que seja à minha frente para que eu não carecesse de me aventurar em caminhos tortuosos, desnivelados ou sórdidos, merecem um agradecimento nominal neste trabalho, mesmo que curto por conta da limitação do documento, por ser o auge do meu desempenho acadêmico, profissional e como cidadão após essa fase maravilhosa de um pouco mais de seis anos de universidade. Para tal, não colocarei em ordem de prioridades os agradecimentos, uma vez que o agradecimento é uniforme, sincero, e deve partir da alma na íntegra, sem valor mensurável ou palpável, uma simples, porém pura, gratidão eterna, independente de passado ou futuro.

Agradeço imensuravelmente à minha orientadora, Dra. Lourdes Brasil, pela paciência, dedicação, cuidado, e toda a qualidade que esperamos em um educador de verdade. Não há dúvidas que o seu carinho, mesmo quando sobre muita inserção de pressão, permitiram ser criado o último fator para que o diamante, que é este trabalho, pudesse ser lapidado. Serei eternamente honrado em possuir a assinatura de uma das maiores especialistas em redes neurais artificiais que eu tive o privilégio de trabalhar em conjunto, no primeiro documento final do ensino superior da minha vida. É uma honra.

Não há também como se esquecer do meu coorientador, não só pela paciência e didática, mas principalmente pela confiança, uma vez que conectadas engenharia e biologia em um seminário simples, a convite de minha irmã, permitiu conhecer o professor que futuramente seria meu principal apoio na parte biomédica. Agradeço ao Dr. João Longo por cada segundo dedicado em meio a tanta pesquisa e por acreditar no projeto. Obrigada.

Agradeço a algumas amigas que nos segundos finais, foram aquelas pessoas que quando você está sucumbindo em um desmoronamento do monumento que você tenta construir com tanto esforço, seguram seus braços fraquejados, para que por minutos você possa respirar, e retomar forças, concretizando a magnífica monografia que vem a seguir.

Karolyne Ramos, colega de curso, sem dúvidas, a pequena grande pessoa que basicamente conseguiu quebrar a barreira pessoal do meu ser, e permitiu ser minha válvula de escape nos momentos mais conturbados. Como pensar neste trabalho, sem lembrar das desavenças seguidas de retomadas de amizade com muito carinho, que construíram a minha gratidão por ti. Mas afinal, sobre fogo, marretadas e água para esfriar que são forjadas as melhores lâminas, e não atoa a nossa amizade.

A bióloga Letícia Alves, parceira desde sempre, e uma das poucas e verdadeiras demonstrações de carinho, de alguém que não compartilha seu sangue, que fui agraciado pelo destino. Como não me lembrar das mensagens diárias praticamente perguntando se eu estava bem, ou fazendo alguma brincadeira cotidiana da nossa amizade boba e sincera. Fostes como uma irmã que não escolhi ter, que você se pois a ser para mim, obrigado pelos cuidados e carinhos.

Sobre o tempo, essa dimensão gigante e minúscula ao mesmo tempo, e sobre a possibilidade de surgir grandes pessoas na sua vida e entrarem com uma força em uma velocidade absurda, deixo o agradecimento à Vitória Arruda, a rainha da comunicação, aturando as minhas piadas mais tolas, mas se pondo a ser uma fiel amizade. Não há dúvidas que apesar do curto tempo, sua demonstração de felicidade ao estarmos próximos sempre que possível, mostra como todo carinho é sincero, obrigado pelo companheirismo verdadeiro.

Apesar da alta volatilidade de amizades, algumas outras apesar de afastados pela distância ou tempo, sempre permanecem no fundo do coração pela lealdade e carinho que temos. Obrigado meu companheiro de curso e semestre eterno Adam Ritzmann, jamais esquecerei de cada um dos momentos mais divertidos que possui na vida dentro da universidade, de alguém que não esperava me aproximar nunca, sem dúvida um dos três irmãos que não pude escolher mas que muito me é grato por ter o conhecido; Na mesma linha, Klísthene Machado, o garoto misterioso que escolhi acolher na amizade, e hoje, mesmo militar sério mantém o mesmo coração fiel e no fundo frouxo quando o conheci. Tantas árvores escaladas, mergulhos na piscina, idas e vindas de ônibus para a escola, e eu me prolongaria em mais de uma década e meia de amizade que nunca se desfez neste texto se possível. Sinto uma gratidão enorme meu irmão de espírito; E ainda uma surpresa, um colega que sinto muita falta pela correria do cotidiano, mas sem dúvidas outro amigo daqueles que gostaríamos de ter como irmão, obrigado Bruno Bragança, pelo companheirismo, e ser em todos os momentos meu fiel escudeiro nas aventuras de universidade, e apesar da distância, saibas que a gratidão será eterna pela marca que propiciou em minha vida.

Agora sobre os irmãos de sangue, na verdade apenas irmãos por eu ter sido agraciado como homem único dessa família de grandes mulheres, começo pela mais velha, Carla Schneider, minha inspiração de como ser irmão mais velho por compartilhamos apenas meio sangue, mas o coração e alma inteiros. Minha referência de força, de mãe, e inspiração de sabedoria em muitos momentos da vida. Obrigado pelos cuidados, amor, e força que permitiram esse título.

Minha segunda irmã, Karin Schneider, minha referência de tamanho por uns bons anos, minha parceira de momentos divertidos no computador jogados no escritório de meu pai, minha professora de educação física e grande chefe de restaurante. Gratidão é pouca irmã, muito obrigado pelo seu eterno feliz jeito de ser que me apoiaram a cada dia.

Claro, a caçula por ser mais nova a última, mas que resplandece tudo o que eu conheço verdadeiramente como amor. Não sou pai ainda, mas acredito que a semelhança de amor que sinto por ti é muito similar. Obrigado Sarah Dobkowski por ser a outra metade da minha alma, e único motivo além do amor pela minha vida, que me permite seguir cada dia com mais força e vontade de fazer das nossas vidas cada dia melhor. Sou grato por ter te tido ao meu lado em todas as fases da minha vida, e ter tido a responsabilidade de ser seu protetor, referência e irmão para todo o sempre. Você foi fundamental para este título.

Existem educadores, o que considero uma escala muito acima daquela aplicada quando cito professores. Educadores são únicos, e apesar da relação profissional, chega muito próxima da linha tênue da amizade, pelo carinho e respeito que sentimos por esses. Uma das maiores educadoras que tive o prazer de ser discípulo, educadora Fabiana Mendes, é o significado mais claro quando me refiro a não conseguir refletir em palavras a tradução gratidão. Inspirou-me a ser um líder nos projetos, inspirou o lado engenheiro das coisas, o apoio moral para a possibilidade de ser um professor um dia, e sem dúvidas muitas risadas com brincadeiras “nerds” que todo engenheiro dever ter usando Star Wars e outras referências maravilhosas, sem contar o treinamento com línguas estrangeiras e possibilidades de viagens que eram sonhos apenas. Muito obrigado por ser minha referência.

Uma outra pessoa comum, não tão próximo no sentido de comunicação, mas sem dúvida tradução nata do que é se ter respeito por um professor, educador Leonardo Aguayo. Um dos mais inspiradores engenheiros que tive o prazer de

possuir como mestre acadêmico, com sua didática, cuidado com o aluno, inspiração em aulas, sem perder a rigorosidade nas avaliações necessárias à um engenheiro, você foi sem dúvida minha referência. Deixo minha gigantesca gratidão, principalmente por despertar um dos conhecimentos que é ênfase desta monografia, Engenharia de Produto. Lembro como se fosse ontem, que sua disciplina não só me manteve no curso, como além mais, me despertou a real visão do que é ser engenheiro e de como todo aquele conhecimento me torna feliz no que faço pela primeira vez. O senhor foi inspirador, obrigado.

Claro, como não me referir aos dois professores que auxiliei como escudeiro em cada momento político de luta da nossa faculdade, professor Augusto Brasil e Alessandro Borges. Mas acima de tudo, referências de paciência, lucidez e sabedoria estratégica, principalmente para aguentar pressões e dificuldades, características mais do que frequentes na vida de um engenheiro. Inspiração para a possibilidade de ser um professor e/ou administrador público um dia, e diria principalmente, que me semearam a cultura de que apesar de todo o desgaste que passamos na vida, o fruto final, ao receber um simples gesto de gratidão, deve superar muito este desgaste, servindo de motivo para permanecermos em eterno progresso na vida. Obrigado pelos momentos de experiência.

Obrigado claro a cada professor que passou por essa fase de universidade, não há dúvidas que vocês foram fundamentais, independente de terem sido excelentes ou péssimas experiências, não deixaria de agradecer a esta fonte de educação fornecida pela Universidade. Espero que a cada dia possamos ter mais educadores, ao invés de simples professores, nesta entidade de referência internacional de excelência acadêmica.

Sou grato a Universidade de Brasília sem dúvidas, pelas oportunidades únicas que me fizeram escolher ficar inclusive um tempo a mais na mesma, para aproveitar e absorver toda a experiência possível. Gosto de me referir à UnB como um casulo, onde podemos sair esplendorosas borboletas cobiçadas, ou mariposas que geram repulsa por sua toxicidade. Tudo dependendo do que absorveu e construiu dentro da UnB. Foram tantos os envolvimento: acadêmicos com artigos internacionais e nacionais, equipe de competição; movimento estudantil, que me possibilitou criar o primeiro Diretório Acadêmico na história desta universidade, além de permitir trabalhar com administração pública, movimento Empresa Junior, e aprender a lidar com pessoas; me permitiu ainda a possibilidade de fazer parte das decisões da mesma, tendo sido parte de diversos conselhos, câmaras, colegiados superiores, que gigante oportunidade de crescimento e networking; movimento atlético, esse fascinante universo de simulação de empresas; e é pouca ainda a referência. O fato é que essa primeira permite o surgimento de grandes personalidades e cidadãos.

Obrigado por cada pessoa conhecida dentro da Universidade, independente de experiência, como é interessante conhecer esse turbilhão de culturas e personalidades, e dos lugares menos esperado, você conhece pessoas que permitem o destino convergir para uma boa vida. Cito o meu veterano referência de curso sempre, Felipe Emídio, pela referência e oportunidade na Agência Nacional de Telecomunicações, e por ter se mostrado essa pessoa cativante de alegria e parceria a cada dia.

Sou grato ao movimento estudantil, por ter mostrado a real política, e a sua politicagem também, que me serviram de inspiração para querer uma mudança constante no meu país, e ter servido de teste para nunca sucumbir a qualquer interesse corrupto ou soberbo. Obrigado pelas grandes personalidades que conheci de todos os lados, que me construíram uma pessoa central, sempre propondo o



diálogo entre todas as polarizações, colega Pedro Ivo e João Marcelo de luta, magníficos reitores e vice-reitora Ivan Camargo e Sônia Bao pelo apoio em cada momento, prof. Pasquetti pelo auxílio a cada dia deste ano pela excelência em assessoria, e muitas outras fortes personalidades, desde técnicos administrativos a deputados, todos veemente importantes para o conhecimento da política que tanto me atrai. Em especial, ao Diretório Acadêmico das Engenharias, DAEng, e a nossa gestão eterna pela eficiência e profissionalismo como administradores públicos devem ser, acreditem, é difícil citar cada nome após tantos anos liderando esse projeto maravilhoso, cito apenas um, mas todos, sem exceção, que passaram pela casa, tem meu agradecimento e entenda que seu nome venho a minha mente neste momento. Só deixo um agradecimento em especial ao meu primeiro vice-presidente, falecido, mas o espelho do que é ser amado por todos, Allan Saliba, pela falta que você faz amigo principalmente pela sua alegria contagiante. Independente de tudo, como nas leis de Darwin, a evolução é constante, e eterna, e que assim sejam o futuro de cada uma das pessoas que por essa gestão passam, pois tenho certeza que dos movimentos voluntários é que saem os melhores profissionais.

Obrigado a todas as equipes esportivas que tive o prazer de jogar e competir, como propiciaram maravilhosos momentos de união, disputa, que nos unimos em prol da universidade. Sou grato aos jogadores de basquete que possibilitaram as minhas melhores tocos; aos entrosamentos de handebol que me deram os gols mais disputados; ou ainda o folego para aguentar as provas de natação; além dos bloqueios de vôlei surpreendentes; enfim, obrigado a cada uma das equipes e esportes que me acolheram e serviram para curar a saúde mental durante a pressão acadêmica.

Deixo meu agradecimento aos meus mestres de Taekwondo, pela disciplina imensurável que me forneceram, pelo controle de espírito e energia, e pela possibilidade de ser um educador dentro de uma arte marcial milenar. Nas suas palavras, faixa preta não é apenas um pedaço de tecido na cintura, mas sim um estado de espírito e mente que somente alguns são realmente merecedores. Obrigado pela educação e disciplina que foi refletida neste trabalho.

Obrigado por fim a Liga das Associações Atléticas da Universidade de Brasília, projeto que tive a oportunidade de fundar, e me abriu um leque de áreas do conhecimento da universidade para conhecer. São tantos líderes e pessoas carismáticas que passaram, e permitem que o movimento cresça no Distrito Federal. Obrigado por terem me dado a oportunidade de liderá-los, lado a lado, e criar em conjunto, um desporto melhor na universidade, além de profissionalizar estudantes.

Independente de nomenclatura, ritual ou credo, sei que há uma entidade maior, um Deus maior, que possibilitou estar aqui hoje escrevendo cada linha deste trabalho, e por ele me é possibilitado gerar alguma mudança nesse mundo, seja com esse trabalho, sejam por outros meios. Sou humildemente grato.

Agradeço a toda a base de conhecimento para a universidade propiciado por meu pai, Edjelson Marinho, por todos os princípios e valores morais positivos que consegui absorver, me tornando o profissional, cidadão, homem que sou hoje. Que esse trabalho reflita os resultados da sua atuação como pai, e que todo o sacrifício realizado para a formação de um filho tenha seu valor agregado, como o primeiro filho de uma família pobre a se formar em uma universidade federal, em um curso de difícil mantimento e formação. Obrigado por possibilitar e trilhar para esse caminho.

Por último deixo o meu diploma, e não só o agradecimento, nas mãos de minha mãe, Terezinha Dobkowski Marinho, sem dúvidas a protagonista que possibilitou toda a minha graduação com o tanto de experiências, privilégios, oportunidades que fiz parte. Folhas não resumiriam minha gratidão, mas a sua luta

dia a dia, para com apenas a quarta série do ensino primário, um empresa para cuidar, e muita, mas muita força de lutar e ver os filhos formarem, foram sem dúvidas o que possibilitaram este trabalho. Obrigado mãe, que eu possa retribuir ao menos metade do sacrifício que a senhora exerceu todos esses anos, sem me deixar faltar do bom e do melhor, mesmo com tantas adversidades que passamos. Obrigado por ser minha amiga verdadeira.

*“Mil cairão ao teu lado, e dez mil à tua direita, mas não chegará a ti (...), porque aos seus anjos dará a ordem a teu respeito, para te guardarem em todos os seus caminhos...”*

(Salmo 91, Bíblia cristã)

*“Antes louco do que falso, e assim se deve viver a vida, intensamente!”*

(Dobkowski, David)

## **RESUMO**

A Rede Neural Artificial *L-eaves* criado nesta monografia abre a possibilidade de simulação de qualquer processo industrial que exija gastos com insumos, recursos

humanos, e outros derivados, em formulações diversas, sendo uma solução de contorno bem quista pela sua versatilidade e custo-benefício agregado. Além da redução de tais fatores, há a possibilidade de redução do tempo gasto com pesquisa e produção de inovação. Neste intuito, com foco na produção de Nanopartículas Lipídicas Sólidas, aplicadas com veemência no tratamento clínico de neoplasias, foi criada esta possibilidade de simulação. O intuito foi comprovar que há como reproduzir o perfil físico-químico final do preparo de nanopartículas, para reduzir todas as formas de gastos no processo de inovação e testes no setor industrial ou outro que convenha. Nesta vertente foi criado todo o protótipo de rede neural artificial *Multilayer Perceptron* com algoritmo *Back-Propagation*, adaptada com o auxílio de especialistas na produção de nanopartículas. Reproduzindo via simulação todo o processo de preparação real final da nanopartícula com precisão aceitável. Há possibilidade então, para a otimização da pesquisa na área industrial de fármacos, uma vez que a *L-eaves* foi criada de forma genérica, de forma que possam existir outras aplicações com diferentes entradas e saídas desejadas. A Rede Neural Artificial *L-eaves* foi ainda embasada por dinâmicas de análise dos riscos durante sua concepção, de forma a assegurar maior confiabilidade na previsão do perfil físico-químico, sendo então um produto promissor à Indústria Farmacêutica.

**Palavras-chave:** Nanopartículas lipídicas sólidas. Redes neurais artificiais. Fármacos. Perfil físico-químico. *L-eaves*.

## ABSTRACT

The Artificial Neural Network *L-eaves* created in this monograph opens a possibility of simulation of any industrial process that requires expenditures with inputs, human resources and other derivatives, in diverse formulas, being a contour solution well for

its own versatility and cost-benefit aggregate. Besides the reduction of factors, there is a possibility of reducing the time spent with research and innovation production. In this sense, focusing on the production of Solid Lipid Nanoparticles, applied with vehemence without clinical treatment of neoplasias, was created in this possibility of simulation. The intention was to prove that there is a way to reproduce the final physical-chemical profile of the preparation of nanoparticles, to reduce all forms of spending in the process of innovation and testing in the industrial sector or other that suits. In this section, the entire prototype Multilayer Perceptron artificial neural network was created with Back-Propagation algorithm, adapted with the help of specialists in the production of nanoparticles. Reproducing via simulation the entire final real preparation process of the nanoparticle with acceptable accuracy. There is an offer, therefore, for an optimization of research in the industrial area of pharmaceuticals, since it is an L-eaves was created in a generic way, so that it is a possibility other applications with different inputs and outputs desired. The Artificial Neural Network L-eaves was also based on dynamics of risk analysis during its design, so that the company had greater reliability in the prediction of the physical-chemical profile, being a promising product to the Pharmaceutical Industry.

**Keywords:** Solid lipid nanoparticles. Artificial neural networks. Drugs. Physicochemical profile. L-eaves

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquemático em diagrama da NLS carregada com DOX e Ceramida. Sua matriz lipídica está associada a oligonucleotídeos (MBO-asGCS)..... 19

Figura 2. Demonstração da atuação da NLS em tecido tumoral.....	21
Figura 3. Esquemático demonstrando a diferença de potencial gerada pelo acúmulo de íons nas camadas. ....	23
Figura 4. Demonstração da janela principal do software <i>Malvern Zetasizer Software</i> ®, com todas as amostras que foram classificadas no projeto. ....	24
Figura 5. Estrutura de um neurônio biológico. As terminações do axônio em contato com o dendrito de outro neurônio é o que chamamos de sinapse, sendo justamente o causador da transmissão de impulsos. ....	27
Figura 6. Representação gráfica do potencial de ação de um neurônio de forma dinâmica.....	27
Figura 7. Representação fiel do neurônio booleano implementado ao final na RNA.....	28
Figura 8. Diagrama de funcionamento do barramento de dados implementado na programação da <i>L-eaves</i> durante a Fase 1.....	30
Figura 9. Janela principal do app da plataforma <i>Matlab</i> ® que permite a implementação direta de RNA, para classificação de atributos.....	44
Figura 10. Fluxograma das fases da metodologia aplicada. ....	45
Figura 11. Passo-a-passo com precisão de cada etapa realizada durante a formulação e caracterização das amostras de NLS. ....	49
Figura 12. Diagrama de relação entradas/saídas implementadas na RNA <i>L-eaves</i> , seguindo escopo. ....	50
Figura 13. Ficha técnica da RNA <i>L-eaves</i> com todo o seu perfil detalhado. ....	50
Figura 14. Amostra na aba de Intensidade do <i>Malvern Zetasizer Software</i> ®, demonstrando Tamanho e PDI. ....	51
Figura 15. Amostra na aba de Potencial <i>Zeta</i> do <i>Malvern Zetasizer Software</i> ®. ....	52
Figura 16. Gráfico quantitativo de classificação feita pelo autor para as amostras de NLS caracterizadas, dependendo do desvio padrão das informações de uma mesma amostra. ....	53
Figura 17. Arquitetura inicial da RNA <i>L-eaves</i> para o escopo principal.....	54
Figura 18. Primeiro gráfico gerado pela <i>L-eaves</i> após processamento de dados da NLS em situação ideal, sem <i>zoom</i> , mostrando as saídas de tamanho, PDI e Potencial <i>Zeta</i> , em azul, laranja e amarelo respectivamente. ....	57
Figura 19. <i>Zoom</i> intermediário no gráfico descida. ....	58
Figura 20. <i>Zoom</i> claro do gráfico descida, círculos indicam cada época realizada...58	58
Figura 21. Gráfico de perseguição do valor calculado ao desejado na saída do tamanho da NLS (eixo das ordenadas em nanômetros). ....	59
Figura 22. Gráfico de perseguição do valor calculado ao desejado na saída do PDI. ....	60
Figura 23. Gráfico de perseguição do valor calculado ao desejado na saída do Potencial <i>Zeta</i> (eixo das ordenadas em <i>milivolts</i> ). ....	60
Figura 24. Demonstração para as três saídas, de forma discreta para cada amostra de validação, o quão disperso está o valor previsto do valor real (eixo das abscissas). ....	61
Figura 25. Demonstração dos acertos na etapa de validação para 15 amostras na saída do tamanho da NLS (eixo das ordenadas em nanômetros). ....	62
Figura 26. Demonstração dos acertos na etapa de validação para 15 amostras na saída do PDI.....	63
Figura 27. Demonstração dos acertos na etapa de validação para 15 amostras na saída do Potencial <i>Zeta</i> (eixo das ordenadas em <i>milivolts</i> ).....	63
Figura 28. São projetados, da esquerda para a direita, os percentuais de erro proporcional para o tamanho, PDI e Potencial <i>Zeta</i> .....	64

Figura 29. Diagrama FFBD Parte A: Camada núcleo, centro da essência da RNA <i>L-eaves</i> .....	66
Figura 30. Diagrama FFBD Parte B: Camada polpa, camada intermediária e principal via de interação entre funções. ....	68
Figura 31. Diagrama FFBD Parte C: Camada casca, centro da essência da RNA <i>L-eaves</i> .....	69

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Proporção base de reagentes para a formulação da NLS proposta pelo projeto. ....	25
--	----

Tabela 2. Legendas escolhidas por brainstorming pelo autor para a FMEA. ....	41
Tabela 3. Formulações e propriedades físicas aplicadas a cada uma das 16 amostras.....	48
Tabela 4. Dados coletados da RNA <i>L-eaves</i> após aprendizagem. ....	56

## **LISTA DE SIGLAS**

AGP – Ácidos Graxos Poliinsaturados  
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
ApNS – Aprendizado Não-Supervisionado



ApR – Aprendizado por Reforço  
ApS – Aprendizado Supervisionado  
CLN – Carreadores Lipídicos Nanoestruturados  
D - Detecção  
DHA – Ácido Docosaheptaenóico  
DMA – Desvio Médio Absoluto  
DNA – Ácido Desoxirribonucleico  
DOX – Doxorrubicina  
EDL – Espalhamento Dinâmico de Luz  
ERQM – Raiz do Erro Quadrático Médio  
FFBD – *Functional Flow Block Diagram*  
FMEA – *Failure mode and Effects Analysis*  
IA – Inteligência Artificial  
IB – Instituto Ciências Biológicas UnB  
LM – Algoritmo de *Levenberg-Marquardt*  
LMS – *Leans Means Square*  
MLP – *Perceptron* Múltiplas Camadas  
NASA – *National Aeronautics and space administration*  
Net – Neurônio  
NLS – Nanopartículas Lipídicas Sólidas  
O - Ocorrência  
PBS – Solução tampão fosfato-salina  
PDI – Índice de polidispersão  
QFD – *Quality Function Deployment*  
R<sup>2</sup> - Coeficiente de Determinação  
RH – Recursos humanos  
RNA – Rede Neural Artificial  
S - Severidade  
TCC – Trabalho de Conclusão de Curso  
EUA – Estados Unidos da América  
WTA – Modelo *Winner Takes All*

## LISTA DE SÍMBOLOS

$D$	Coeficiente de difusão média
$k_b$	Constante de Boltzmann
$T$	Temperatura
$\pi$	Constante $\pi$
$\mu$	Viscosidade da fase aquosa
$\Theta$	Limiar de aprendizagem (bias)
$\phi$	Função de transferência
$\mathbb{R}$	Conjunto dos números reais
$\mathbb{N}$	Conjunto dos números naturais
$[W_{ij}]$	Matriz de sinapses/pesos
$x_i$	Dado amostral na camada de entrada
$h_i$	Dado calculado na camada oculta
$o_i$	Dado calculado na camada de saída
$y_i$	Dado amostral na camada de saída
$i$	Neurônio de origem
$j$	Neurônio de destino
$\delta_i$	Erro do gradiente descendente
$\Delta W_{ij}$	Ajuste na sinapse/peso
$\eta$	Coeficiente de aprendizado
$\alpha$	Momento
$E$	Erro calculado

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>16</b>
1.1 OBJETIVO DO TRABALHO	17
1.2 JUSTIFICATIVA DO TRABALHO	17
1.2.1 Aplicabilidade real da proposta	17
1.3 ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO	18
<b>2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>18</b>
2.1 NANOPARTÍCULAS	18
2.1.1 Aplicação biomédica de NLS	19
2.1.2 Caracterização de NLS	21
2.1.3 Formulação e caracterização do experimento	24
2.2 INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL (IA)	25
2.2.1 Redes Neurais Artificiais (RNA)	25
2.3 CONCEPÇÃO DE PRODUTO	39
2.3.1 FFBD	39
2.3.1 FMEA	40
<b>3. TECNOLOGIAS UTILIZADAS</b>	<b>42</b>
3.1 IKA®	42
3.2 MALVERN®	43
3.3 MATHWORKS®	43
3.4 FERRAMENTA COMPUTACIONAL	44
<b>4. METODOLOGIA</b>	<b>45</b>
4.1 DETALHAMENTO DA METODOLOGIA	46
4.2 DETALHAMENTOS DO PROTOCOLO DA FORMULAÇÃO	47
4.3 DETALHAMENTOS DA PROGRAMAÇÃO	49
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÕES</b>	<b>51</b>
<b>6. CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS</b>	<b>70</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>72</b>
<b>APÊNDICE</b>	<b>75</b>
APÊNDICE A – TABELA SEM TRATAMENTO COM TODOS OS DADOS DA ABA DE INTENSIDADE	75
APÊNDICE B – TABELA SEM TRATAMENTO COM TODOS OS DADOS DA ABA DE POTENCIAL ZETA	77
APÊNDICE C – TABELA FINAL COM MÉDIAS, CLASSIFICAÇÃO E RELAÇÃO ENTRADA-SAÍDA	79
APÊNDICE D – ANÁLISE FMEA DA RNA L-EAVES	80

## 1. INTRODUÇÃO

As Redes Neurais Artificiais (RNA) são ferramentas computacionais que permeiam uma série de aplicações dentro da engenharia, não impedindo, porém, a sua expansão para aplicações em outras áreas do conhecimento. Exemplos destas são a classificação de dados de um problema não linear, ou ainda a predição de valores futuros de um determinado processo (KOVÁCS, 2006).

Tendo em mente as possibilidades de aplicação supracitadas, foram direcionados estes recursos para o processo industrial de produção fármacos, em especial Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS), visando a aplicação biomédica. Esta escolha se deve principalmente pelo crescimento ávido da área, para criação de fármacos com maior poder de vetorização, aumento ou redução de citotoxicidade, dentre outros quesitos que necessitem novas aplicações para fármacos (MUSSI, 2013).

Apesar da possibilidade de se utilizar RNA pré-moldadas por *tool-boxes*, foi escolhida como opção a criação desta de forma original, utilizando-se o *software Matlab®* (MATHWORKS, 2017). A escolha do software se deve a familiaridade e todo o seu potencial matemático/gráfico, já a escolha pela originalidade, por conta do usuário especialista, que poderá moldar a rede com os critérios e variáveis que mais se adequam para o seu caso, desde a inicialização dos processamentos.

O protótipo foi criado com a arquitetura *Multilayer Perceptron* (MLP) acompanhada de aprendizado supervisionado, tendo sua convergência para valores desejados ou predições através do aprendizado por regra Delta Generalizada, com algoritmo *Back-Propagation* (BRAGA, 2007). Os neurônios são do modelo *Booleano*, e são totalmente conectados utilizando para tal uma única camada oculta, com número de unidades variáveis, dependendo da aplicação escolhida pelo usuário especialista.

Assim sendo, é possível otimizar o processo de pesquisa da indústria de fármacos, reduzindo drasticamente o gasto com todo gênero de recursos que envolvem esta linha de atuação. Para isso foi feita ainda toda a construção de técnicas de Engenharia de Produto, como a *Failure Mode and Effects Analyses* proposta por Sakurada (2001), para definição dos principais riscos que embarcam a construção do protótipo e a fase de testes com a nanopartículas, que foi analisada.

Com isso, tem-se ao final um produto preparado para simular e prever o perfil físico-químico de nanopartículas.

## 1.1 OBJETIVO DO TRABALHO

Este trabalho teve por objetivo prototipar uma RNA utilizando regra delta generalizada e Algoritmo *back-propagation* para simular o perfil físico químico de fármacos, em especial NLS.

Como objetivos específicos têm-se:

- Realizar ensaios com NLS (apenas encapsulamento);
- Criação do protótipo da RNA de forma original e independente;
- Análise de Engenharia de Produto no protótipo;
- Ajuste dos melhores parâmetros para simular o perfil físico-químico adequado do problema apresentado.

## 1.2 JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

Este escopo permite, por fim, a análise do perfil físico-químico final de NLS através de simulação computacional, utilizando uma RNA para tal. É esta, uma ferramenta sem custos elevados quando comparados aos insumos, recursos humanos, problemáticas com biossegurança, dentre outros que são gastos na pesquisa de novos fármacos.

Além disto, o processo pode fornecer novas combinações para a manipulação de reagentes na síntese das nanopartículas, de forma que novas abordagens possam ser feitas como tratamento. Tal medida agiliza o processo de criação de novas soluções via fármacos para o tratamento de moléstias.

### 1.2.1 Aplicabilidade real da proposta

Tendo a Universidade Federal como referência, onde os insumos não são vastos, e o investimento escasso em alguns casos, a simulação via *software* pode ser uma solução de contorno para estas problemáticas. Ainda benéfica seria a redução de riscos, sejam a quem manipula ou ao meio ambiente visto o descarte.

Já para a indústria farmacêutica, que seria uma segunda, porém principal interessada, o campo da pesquisa poderia ser agilizado e otimizado quanto a gastos drasticamente, criando ou modificando formulações que progridam conforme bactérias se tornam resistentes, por exemplo.

### 1.3 ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO

A organização do trabalho foi feita através de capítulos e itens, de forma síncrona a permitir o embasamento para o TCC. O primeiro capítulo teve por fim esclarecer resumidamente o trabalho e os objetivos com o mesmo.

Durante o segundo capítulo foi abordada toda a fundamentação teórica necessária para a compreensão de como são adotados os critérios para a formulação da nanopartícula, assim como do protótipo de RNA e, ainda, da dinâmica de produto final. Tendo como referências diversos artigos, teses e afins para embasar o conteúdo.

No terceiro capítulo são apresentadas as principais tecnologias utilizadas durante o projeto, seguidas no quinto capítulo, referente a metodologia aplicada neste trabalho científico.

Já no capítulo 4 são apresentados os resultados em conjunto com as discussões finais do projeto. No capítulo 5 tem-se as conclusões e os possíveis trabalhos futuros a serem feitos em relação a esta proposta inicial.

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Com o intuito de criar fundamentos teóricos que facilitem a leitura, foram definidos três principais assuntos com importância no que tange conceituação, e que serão explicados de forma concisa e direta, apenas no que foi palpado pelo escopo desta monografia.

### 2.1 NANOPARTÍCULAS

Atualmente, não se tem uma definição concreta para o termo nanopartículas, apesar de poder generalizar por terminologia que se trata de partículas na escala nanométrica, mas definição certa não existe, apesar de ser usual a referência dada

pela Especificação Pública da União Europeia PAS71 como partículas inferiores em diâmetro a 100nm (LQES, 2005).

Uma das grandes e importantes características quando se trabalha com a escala nanométrica é o aumento de área superficial, que é conseqüentemente um dos principais fatores que atribuem novas propriedades ao material da sua escala macroscópica (QUINA, 2004). Além das propriedades, tem-se um aumento da cinética da nanopartícula, permitindo-a atingir áreas anteriormente dificultada ou inacessível, e, em alguns casos, a biodegradação do material de forma mais ampla, o que sustentavelmente torna a ideia mais atraente ainda, apesar de variar muito da aplicação e sintetização da nanopartícula.

As NLS são, de forma geral, sistemas que atuam como capsulas para um composto oleoso e circundado por uma parede polimérica (MUSSI, 2013). O ideal para aplicações médicas e cosméticas é que esta rede de polímeros que circunda as nanopartículas seja biodegradável e biocompatível, a fim de preservar o meio ambiente, e serem aplicáveis em experimentos *in vivo* (apesar de depender muito da demanda para a nanopartícula). A Figura 1 mostra um diagrama de como é concebida a ideia de uma NLS carregada com Doxorubicina (DOX) e Ceramida.

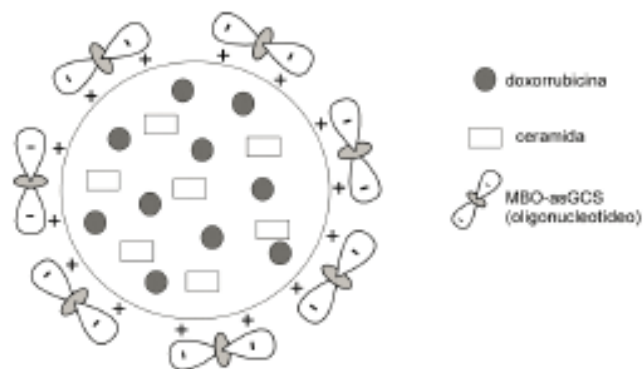


Figura 1. Esquemático em diagrama da NLS carregada com DOX e Ceramida. Sua matriz lipídica está associada a oligonucleotídeos (MBO-asGCS).

Fonte: MUSSI, 2013.

### 2.1.1 Aplicação biomédica de NLS

Dentro do constante avanço tecnológico que se vive nos tempos hodiernos, a medicina é um expoente em acompanhar esta evolução, e não diferente, também permite a aplicação de nanotecnologia, ao exemplo disso, tem-se biossensores, biomarcadores e imagens moleculares (SAHOO et al., 2003). Contudo, a principal

aplicação é utilizar nanopartículas na técnica de *drug delivery*, ou carreamento de fármacos para o tratamento de neoplasias. Podem ser citadas como propriedades que interessam diretamente a este trabalho/aplicação, as seguintes propriedades e possibilidades de feitos inerentes as nanopartículas:

- O seu tamanho é fundamental para que sejam aplicadas com a devida vetorização no que tange o carreamento pelo sistema circulatório do paciente, incrementado pela não uniformidade dos tumores, que geram fenestrações suscetíveis a determinado tamanho de partícula (OLIVEIRA et al., 2012).
- O índice de polidispersão das amostras realizadas, já que em uma mesma produção de NLS obviamente não existe um tamanho único para todas as partículas, existindo então uma distribuição de dimensões. Sendo interessante então que a produção seja realizada com a máxima uniformidade possível (ZETASIZER, 2009).
- A distribuição de cargas é a principal propriedade pela série de fatores que influencia. A primeira delas também está relacionada a vetorização já que o potencial das cargas na superfície de uma NLS sofrem atração por determinados meios. Assim no caso de tumores, onde o pH é ligeiramente mais ácido que o meio fisiológico, a disposição dessas cargas é interessante que haja o controle das amostras através do potencial *zeta* (TREDAN et al. 2007); Ainda sobre o potencial, a sua disposição de cargas está relacionada com estabilidade, já que devido ao efeito de *Ostwald*, há uma tendência de aglutinação das nanopartículas no meio, o que não é interessante justamente por conta da dimensão e suas propriedades inerentes de nanopartículas. Assim o controle do potencial *zeta* é importante.

O não controle dos fatores citados acima tem como principal consequência o gasto exacerbado com recursos humanos, insumos, dentre outros. Contudo, há também a não apropriada vetorização do fármaco, avidamente presente no tratamento comum utilizado nos tempos hodiernos, como exemplos: perda de cabelo, destruição do sistema imunológico, deterioração a longo prazo dos tecidos cardíacos, dentre outros. Sendo então, segundo Mussi (2013), importante o estudo



adequado destas propriedades das NLS para que haja uma eficiente entrega e aplicação do fármaco sem ávidos danos colaterais, como demonstradas na Figura 2.

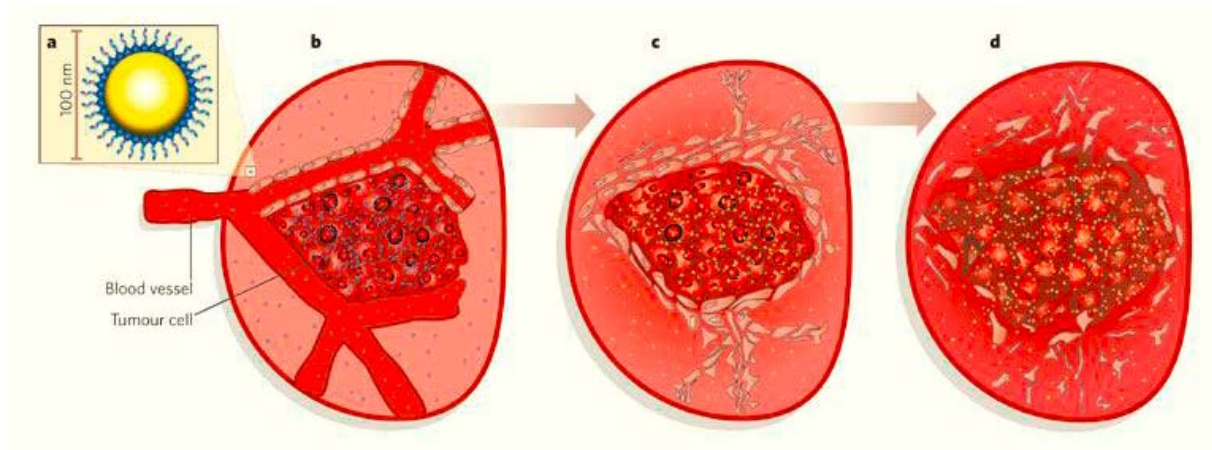


Figura 2. Demonstração da atuação da NLS em tecido tumoral. A) NLS; B) Direcionamento e acúmulo da NLS na região tumoral por vetorização passiva e/ou ativa; C) Início da liberação de fármaco dentro das células doentes; D) Morte celular das células tumorais causando morte do tecido.

Fonte: MUSSI, 2013.

### 2.1.2 Caracterização de NLS

Como qualquer produto industrial, é interessante analisar e estudar as características importantes das NLS, a fim de serem criados critérios eficientes para determinada aplicação, ou ainda, qualificação da nanopartícula por algum parâmetro. Sendo assim, são principais características/propriedades das NLS que interessam a este trabalho.

#### Dimensionamento

O tamanho médio da NLS é realizado utilizando-se a técnica de Espalhamento Dinâmico de Luz (EDL), e é uma mensuração realizada de forma indireta uma vez que está associada a outras propriedades. O dimensionamento ( $d$ ; diâmetro hidrodinâmico de partícula) é feito baseada na Equação 1, denominada equação de *Stokes-Einsten*, onde tem-se  $D$  como coeficiente de difusão médio (determinado pelo equipamento);  $k_b$  é a constante de *Boltzmann*;  $T$  é a temperatura em escala *Kelvin*; e, por fim,  $\mu$  que é a viscosidade da fase aquosa (OLIVEIRA et al., 2012).

$$D = \frac{k_b \cdot T}{3 \cdot \pi \cdot \mu \cdot d} \quad (1)$$

A técnica de EDL é feita utilizando equipamento especializado para tal, que será melhor especificado no capítulo de tecnologias utilizadas. Mas basicamente se trata de um feixe de laser aplicado e contabilizado por um fotomultiplicador, após se espalhar pela amostra bem diluída, no caso deste trabalho, em água destilada (URBAN et al., 2002).

A distribuição do diâmetro como já dito, possui um desvio atrelado as diversas dimensões de cada nanopartícula, e segue uma distribuição Gaussiana onde o valor médio é centrado por ser o de maior frequência, sendo levado em consideração pelo equipamento.

### **Potencial Zeta**

Este fator é importante, segundo Trierweiler (2009), por definir o nível de interação entre nanopartículas, uma vez que a disposição de cargas em suas superfícies (íons) pode variar arbitrariamente o que gera a formação da camada externa de forma diferenciada em cada uma. O potencial *zeta* é então um dos principais mediadores de interações interpartículas e auxiliam as partículas a se repelirem e evitar o efeito de *Ostwald* quando possuem mesmo potencial e sinal de carga. Além disto, alto potencial *zeta* em partícula de baixa densidade e tamanho confere estabilidade (também no sentido de evitar o efeito de *Ostwald*).

Para determinação do potencial *zeta* é necessário um método indireto, utilizando-se o mesmo equipamento do item anterior, foi diluída a amostra de NLS em água destilada e aplicadas cargas através de eletrodos com um diferencial de potencial. A Figura 3 demonstra o acúmulo de cargas em uma nanopartícula, um dos principais fatores de concepção do potencial *zeta*.

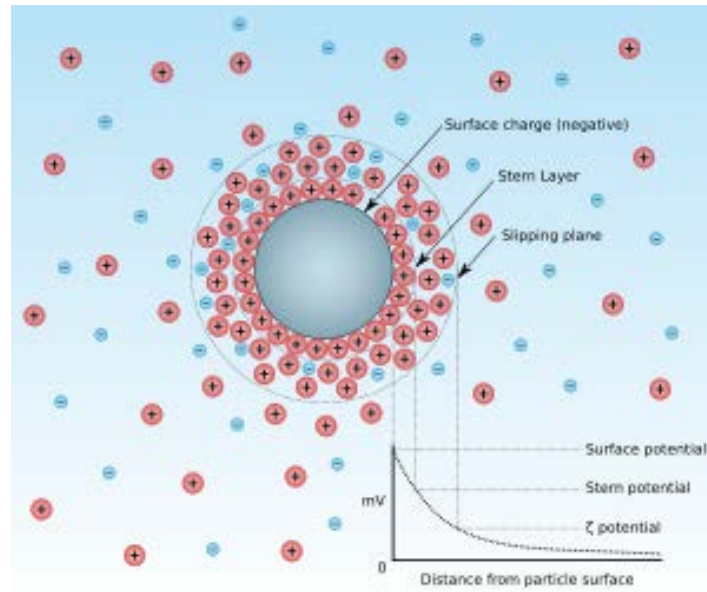


Figura 3. Esquemático demonstrando a diferença de potencial gerada pelo acúmulo de íons nas camadas.

Fonte: ZETASIZER, 2009.

### Índice de polidispersão (PDI)

Esta característica é importante por permitir que seja analisada a distribuição da família da amostra, em relação ao valor médio de dimensionamento mensurado, conforme visto no item 3.1.2. O índice está diretamente relacionado com a eficiência de determinado protocolo para produção de uma NLS, já que traz em forma de escala, a quantificação de nanopartículas de uma amostra que realmente estão no tamanho demandado pela aplicação (ZETASIZER, 2009).

O PDI também é mensurado com o mesmo equipamento dos itens anteriores, e amostrado via *software* com todas as famílias de distribuição de uma mesma amostra graficamente, como exemplificada em um dos casos utilizado, na Figura 4.

Record	Type	Sample Name	Measurement Date and Time	T	Z-Ave	PDI	Aggregation Index	ZP	Mob	MW	Cond	pH	IEP(s)	IEP Units	Result Origin
				°C	d.nm			mV	µmcm/Vs	kDa	mS/cm				
1	Size	1 20s 1	terça-feira, 23 de agosto de 2016 10:56	25.0	55.41	0.596							0.00		Nano series
2	Size	1 20s 2	terça-feira, 23 de agosto de 2016 10:58	25.0	57.07	0.522							0.00		Nano series
3	Size	1 20s 3	terça-feira, 23 de agosto de 2016 11:00	25.0	58.32	0.467							0.00		Nano series
7	Zeta	1 20s 1	terça-feira, 23 de agosto de 2016 11:17	25.0				0.0104	8.185e-4		0.00131	0.00			Nano series
8	Zeta	1 20s 2	terça-feira, 23 de agosto de 2016 11:22	25.0				0.0323	0.002534		2.79e-4	0.00			Nano series
9	Zeta	1 20s 3	terça-feira, 23 de agosto de 2016 11:28	25.0				-0.196	-0.01540		0.00190	0.00			Nano series
25	Size	1 60s 1	sexta-feira, 26 de agosto de 2016 17:01	25.0	73.77	0.524							0.00		Edited
26	Size	1 60s 2	sexta-feira, 26 de agosto de 2016 17:03	25.0	60.34	0.706							0.00		Edited
27	Size	1 60s 3	sexta-feira, 26 de agosto de 2016 17:05	25.0	56.91	0.642							0.00		Edited
28	Zeta	1 60s 1	sexta-feira, 26 de agosto de 2016 17:27	25.0				0.135	0.01058		0.00523	0.00			Nano series
29	Zeta	1 60s 2	sexta-feira, 26 de agosto de 2016 17:29	25.0				0.0426	0.003343		2.56e-4	0.00			Nano series
30	Zeta	1 60s 3	sexta-feira, 26 de agosto de 2016 17:30	25.0				-0.0666	-0.005218		0.00790	0.00			Nano series
37	Size	1 120s 1	sexta-feira, 26 de agosto de 2016 18:20	25.0	52.73	0.719							0.00		Nano series
38	Size	1 120s 2	sexta-feira, 26 de agosto de 2016 18:22	25.0	52.18	0.530							0.00		Nano series
39	Size	1 120s 3	sexta-feira, 26 de agosto de 2016 18:25	25.0	56.83	0.520							0.00		Nano series
40	Zeta	1 120s 1	sexta-feira, 26 de agosto de 2016 18:27	25.0				-0.00970	-7.605e-4		0.00125	0.00			Nano series
41	Zeta	1 120s 2	sexta-feira, 26 de agosto de 2016 18:30	25.0				-0.0604	-0.004737		3.25e-4	0.00			Nano series
42	Zeta	1 120s 3	sexta-feira, 26 de agosto de 2016 18:31	25.0				0.0448	0.003512		0.00190	0.00			Nano series
43	Size	2 20s 1	terça-feira, 30 de agosto de 2016 09:03	25.0	292.2	0.712							0.00		Nano series
44	Size	2 20s 2	terça-feira, 30 de agosto de 2016 09:05	25.0	670.2	0.979							0.00		Nano series
45	Size	2 20s 3	terça-feira, 30 de agosto de 2016 09:07	25.0	238.8	0.713							0.00		Nano series
46	Zeta	2 20s 1	terça-feira, 30 de agosto de 2016 09:10	25.0				0.0413	0.003239		3.41e-4	0.00			Nano series
47	Zeta	2 20s 2	terça-feira, 30 de agosto de 2016 09:12	25.0				0.188	0.01478		0.00464	0.00			Nano series
48	Zeta	2 20s 3	terça-feira, 30 de agosto de 2016 09:13	25.0				-0.0205	-0.001606		3.01e-4	0.00			Nano series
49	Size	2 60s 1	terça-feira, 30 de agosto de 2016 09:20	25.0	534.8	0.831							0.00		Nano series
50	Size	2 60s 2	terça-feira, 30 de agosto de 2016 09:22	25.0	348.7	0.805							0.00		Nano series
51	Size	2 60s 3	terça-feira, 30 de agosto de 2016 09:24	25.0	270.8	1.000							0.00		Nano series
52	Zeta	2 60s 1	terça-feira, 30 de agosto de 2016 09:28	25.0				-0.0304	-0.002383		0.00101	0.00			Nano series
53	Zeta	2 60s 2	terça-feira, 30 de agosto de 2016 09:30	25.0				-0.0405	-0.003173		2.67e-4	0.00			Nano series
54	Zeta	2 60s 3	terça-feira, 30 de agosto de 2016 09:31	25.0				-0.0982	-0.007699		0.00134	0.00			Nano series
55	Size	2 120s 1	terça-feira, 30 de agosto de 2016 09:41	25.0	401.9	0.783							0.00		Nano series
56	Size	2 120s 2	terça-feira, 30 de agosto de 2016 09:43	25.0	238.0	0.799							0.00		Nano series
57	Size	2 120s 3	terça-feira, 30 de agosto de 2016 09:45	25.0	242.7	0.601							0.00		Nano series
58	Zeta	2 120s 1	terça-feira, 30 de agosto de 2016 09:49	25.0				0.0666	0.004734		0.00790	0.00			Nano series
	Mean 30			25.0				-0.0666	-0.005218		0.00790	0.00			
	Std Dev														

Figura 4. Demonstração da janela principal do software *Malvern Zetasizer Software*®, com todas as amostras que foram classificadas no projeto.

### 2.1.3 Formulação e caracterização do experimento

Uma das principais técnicas do protocolo para formulação da NLS, e que foi utilizada nesta monografia, é a homogeneização à quente. Esta técnica consiste basicamente no derretimento da fase sólida da NLS, assim como o diluente separadamente (MUSSI, 2013). Em seguida, ambos são acrescidos em conjunto e aplicado o homogeneizador que fará com que ocorra a mistura entre as fases de forma a impedir a aglutinação.

A nanopartícula utilizada foi semelhante à proposta por Mussi (2013) em sua abordagem com DOX e Ácido Docosaheptaenóico. Dessa forma, tem-se a Tabela 1 como protocolo de formulação utilizado para a síntese da NLS, sofrendo variações em cima desse perfil.

Tabela 1. Proporção base de reagentes para a formulação da NLS proposta pelo projeto.  
Obs.: q.s.p. = quantidade suficiente para.

<b>Fase oleosa (FO)</b>	<b>% p/v</b>	<b>Fase aquosa (FA)</b>	<b>% p/v</b>
Compitrol 888 ATO	1,0~5,0	-	-
Tween <sup>TM</sup> 80	1,0~5,0	-	-
-	-	Tampão PBS (q.s.p)	100,0

É importante notar que o diluente (PBS), que substituiu a água foi sempre mantido em uma proporção que completasse 100% (cem por cento) da amostra, com variação máxima dos outros reagentes em até 5% (cinco por cento) do peso total da amostra. Por fim após todas as amostras feitas, que exigiram certo período de tempo razoável de dias, esperou-se um repouso de sete dias até que as amostras se estabilizassem para verificar se não houve nenhuma problemática (aglutinação, por exemplo). Passado o intervalo então, iniciou-se o processo de caracterização das amostras de NLS.

A caracterização é a etapa, que é exige maior gasto operacional, e demandam que anteriormente as amostras sejam armazenadas em local adequada, assim como seja aguardado um período mínimo para que ocorra estabilização das amostras, no caso uma semana. Foram feitas as mensurações utilizando-se para a dimensão e PDI, cubetas universais de quartzo e, para o potencial zeta, a cubeta DTS 1060.

## 2.2 INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL (IA)

Na lista do paradigma conexionista de Inteligência Artificial (IA) é que se cria a linha de abordagem onde a reprodução do comportamento dos neurônios, através de entidades menores conectadas similares, mas eletrônicas ou computacionais, é o que permite a concepção de uma RNA (KOVÁCS, 2006). Isto feito com uma grande quantidade, em formato de rede, com várias conexões ponderadas, permite criar diversas soluções para classificação de dados e predições de processos industriais como os abordados nesta monografia.

### 2.2.1 Redes Neurais Artificiais (RNA)

Segundo Braga et al. (2007), RNA podem ser entendidas como sistemas para soluções de problemas matemáticos, composto por neurônios artificiais representados por unidades simples de processamento, que atuam de forma paralela, mas em conjunto. Podendo essa RNA possuir mais de uma camada de processamento interconectadas, e com conexões ponderadas dependendo da importância da informação e do neurônio para a tomada de decisão final. Assim sendo, Kovács (2006) infere que RNA é uma subárea da IA e, portanto, se trata de uma teoria para reprodução do sistema biológico humano (cérebro) e para soluções de complexos fenômenos, no caso processos de formulação de NLS.

### **Unidade básica – Neurônios**

Na tentativa de se replicar o órgão central de raciocínio humano, é importante que se compreenda a menor unidade deste processo complexo até que se tome uma decisão. Assim sendo, os neurônios são as unidades fundamentais para que se consiga replicar todo o processo que ocorre no cérebro ao se tomar uma decisão. Segundo Kovács (2006), o neurônio biológico pode ser esquematizado em três grandes áreas, onde se tem o Dendrito, que em estrutura de árvore podem vir a ser maior que o próprio corpo da célula, e realiza as conexões com outros neurônios; o Corpo Celular, também conhecido como Soma, onde ocorre toda a centralização dos processos metabólicos que permitem o impulso nervoso; e, por fim, o Axônio ou Fibra Nervosa, que indica o sentido de transmissão da informação, e por isso tem esse papel de conduzir o impulso. Ao entrar em contato com um dendrito, o axônio cria uma área, conhecida como sinapse, que são os agentes que possibilitam as RNA justamente de serem funcionais (BRAGA et al., 2007). A Figura 5 esquematiza um neurônio biológico e suas principais partes.

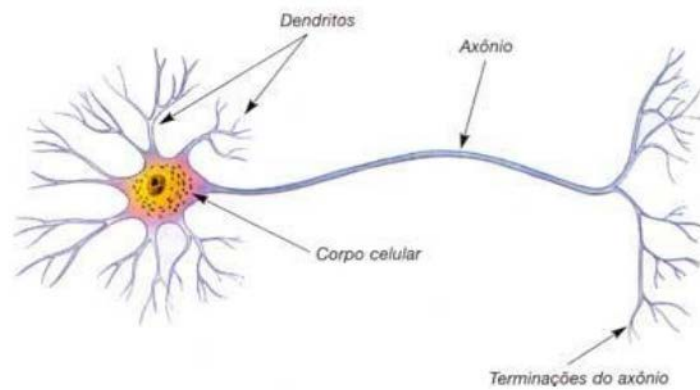


Figura 5. Estrutura de um neurônio biológico. As terminações do axônio em contato com o dendrito de outro neurônio é o que chamamos de sinapse, sendo justamente o causador da transmissão de impulsos.

Fonte: ENUCOMP, 2017.

Pode-se resumir o processo de transmissão de informação da seguinte maneira segundo os autores supracitados: é gerado um sinal pré-sináptico que serve como estímulo na região de sinapse, e transmitido para o corpo celular da célula pós-sináptico através de neurotransmissores (diferença de potencial); lá então somam-se esse estímulo a outros recebidos, comparados também, se esse estímulo é suficientemente alto; a célula então pode gerar um disparo de informação que percorre o axônio para a próxima sinapse, ou inibir a transmissão dependendo da interpretação que foi feita na etapa anterior. Uma análise melhor do potencial elétrico durante o processo acima pode ser visualizado na Figura 6, e o processo tem tempo de duração médio na casa de milissegundos e delimitado por um potencial de ação característico de cada célula (influenciado pela concentração de íons), segundo Kovács (2006).

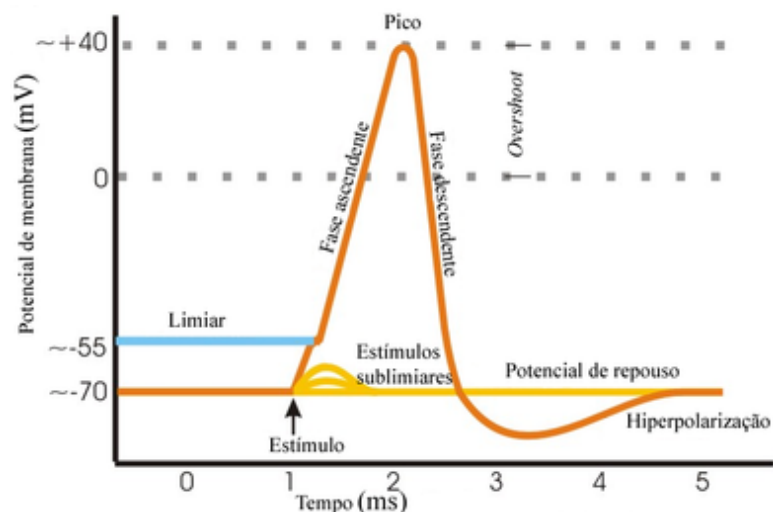


Figura 6. Representação gráfica do potencial de ação de um neurônio de forma dinâmica.

Fonte: MAGALHÃES, 2014.

Ao se tentar replicar de forma artificial essas unidades, foram propostos os neurônios artificiais de *McCulloch* e *Pitts* (BRAGA et al., 2007), que simplificam e neurônio biológico supra explicado para um modelo matemático, podendo ser chamados também de nós ou unidades de processamento. Este neurônio artificial é possível de ser visto na Figura 7, e possui o “mesmo” resultado que um neurônio biológico já explicado.

Nessa representação da Figura 7, tem-se que os sinais de entrada (vindos de outros neurônios pré-sinápticos) são representados por ' $x_n$ ' (dados); as ponderações, ou pesos sinápticos de cada entrada usam o símbolo ' $w_n$ ', e ditam a importância daquela informação; ao centro, onde seria o corpo celular, temos a função agregadora, que realiza um somatório de todas as entradas ponderadas, e faz o processamento da informação; agregado a esse somatório, tem-se o limiar de ativação ou *bias*, simbolizado por '*bias*' ou ' $\Theta$ ', que ponderado cria um limiar se o sinal será transmitido ou inibido; tem-se então a função de ativação ou de transferência, que pode ser encontrada na literatura como ' $f(\cdot)$ ' ou ' $\varphi(\cdot)$ ', e finaliza a análise se o sinal será disparado ou não, onde ' $y_n$ ' é o valor calculado na saída produzida por este neurônio (KOVÁCS, 2006).

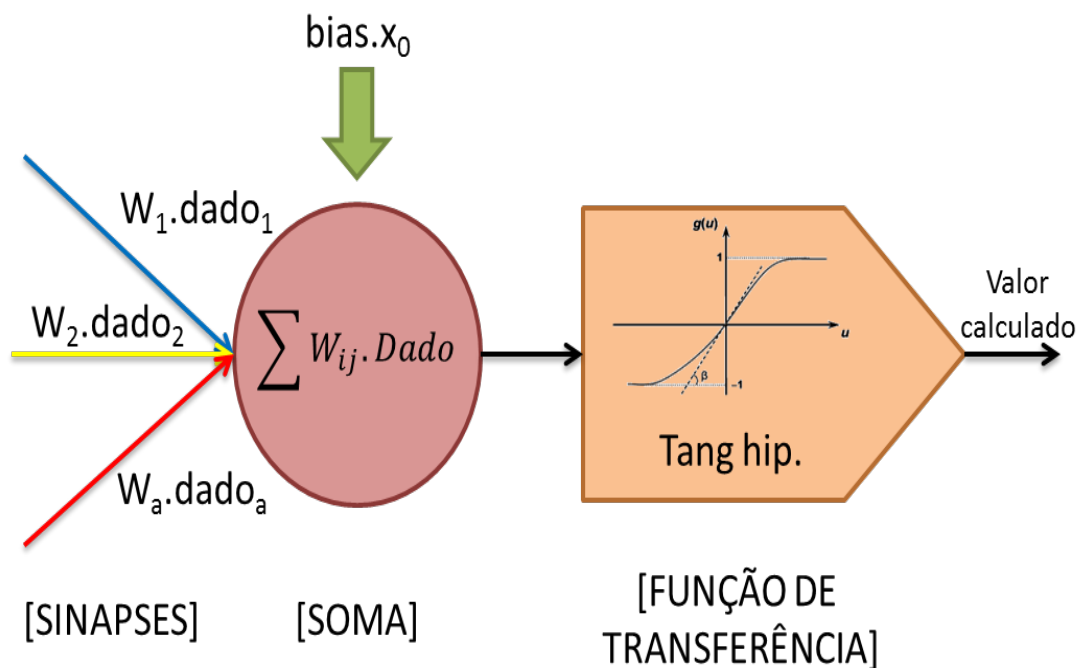


Figura 7. Representação fiel do neurônio booleiano implementado ao final na RNA.



## Arquitetando a RNA

Para a criação de um protótipo de RNA de forma genérica e dinâmica para embarcar diversas aplicações se necessário, são realizadas várias fases na programação, como propõe a RNA *L-eaves* desta monografia. Contudo, são duas as principais etapas de uma RNA, a aprendizagem e a validação de dados (AZEVEDO et al., 2000). São essas fases, tomando-se também como referência os materiais de Braga, et al. (2007) e Russel, et al. (2003), iniciando-se pelo aprendizado:

### a) Fase 0 – Dados iniciais e Base inserida pelo usuário

Esta é a fase extra de inicialização, necessária antes que qualquer outro comando ou lógica sejam feitos por ser a parte de aquisição de dados básicos, são eles: quantidade de neurônios nas camadas (entrada, oculta e saída), quantidade de amostras de aprendizado, e, por fim, o coeficiente de aprendizado ( $\eta$ ), que foi utilizado, podendo ser qualquer real não nulo no intervalo [0;1]. Além de realizar a apresentação da IA ao usuário.

É importante ressaltar que a quantidade de neurônios na camada oculta é dada pela Regra de *Ebehart*, que é descrita na Equação 2, e foi escolhida como a forma de determinar a quantidade de neurônios ( $net$ ) nesta camada seguindo a revisão bibliográfica.

$$Net_{hidden} = Net_{out} + \sqrt{Net_{in}} \quad (2)$$

### b) Fase 1 – Maleabilidade de escolhas pelo usuário

A grande característica desta fase está na criação de um barramento de dados, vetorial, que possibilita um *upgrade* gigantesco ao usuário no poder de escolha, tornando o perfil da RNA mais maleável. O barramento possui seis canais, onde cada um é responsável por uma opção ao usuário, o esquemático de funcionamento do mesmo é demonstrado na Figura 8.

É importante salientar que durante o processo de interação com o usuário onde são habilitadas, ou desabilitadas, algumas das funções da

RNA, foi criado um mecanismo de escolha com números, onde valores inferiores a 5 (cinco) são uma opção (geralmente, 'sim') e valores maiores que 6 (seis) são outra (geralmente, 'não'). Este mecanismo é uma forma de evitar erros de digitação do usuário por conta da proximidade dos número no teclado de um *notebook*.

Outra informação, é que o barramento possuía mais uma posição que direcionava o usuário se desejaria usar como função de ativação a função sigmoidal, ou a tangente hiperbólica. Após diversos testes, decidiu-se por desabilitar tal escolha, uma vez que a primeira opção não demonstrou êxito razoável durante os testes do '*toy-problem*', apesar de contar na ficha técnica da RNA caso futuramente se deseje habilitar novamente esta opção.

Existe ainda um teste na rotina, onde o usuário é obrigado a escolher um parâmetro de parada, seja por erro ou por quantidade de épocas, podendo ser habilitados os dois simultaneamente também.

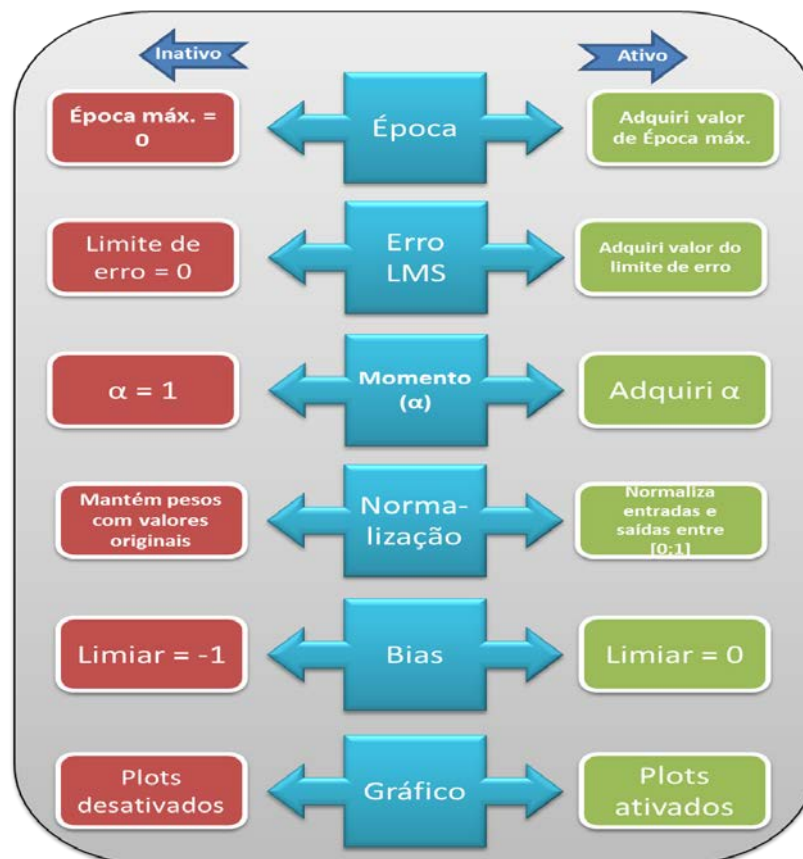


Figura 8. Diagrama de funcionamento do barramento de dados implementado na programação da L-eaves durante a Fase 1.

- c) Fase 2 – Gerar matrizes randômicas de sinapses/pesos e aquisição de dados de aprendizagem

Durante esta fase são geradas matrizes randômicas entre os valores reais  $[-2;2]$ , para todas as sinapses da RNA, inclusive para os limiares de ativação (*bias*) caso estejam habilitadas na fase anterior (se não tiverem a matriz é zerada para as *bias*). Tendo como referência **a** como sendo o número de net na entrada, **b** como os da camada oculta, e **c** como os da camada de saída, o arranjo das matrizes se dá conforme as Equações 3 e 4.

$$W1_{ij} = [M]_{axb} \quad W2_{ij} = [M]_{bxc} \quad (3)$$

$$bias1_{0j} = [V]_{1xb} \quad bias2_{0j} = [V]_{1xc} \quad (4)$$

‘*W1*’ é a matriz de sinapses entre a camada de entradas e a camada oculta, na mesma lógica, ‘*W2*’ é a matriz de sinapses entre a camada oculta e a camada de saídas. Tem-se ainda ‘*Bias1*’ e ‘*Bias2*’, que são respectivamente o vetor do net do limiar de ativação para a camada oculta, e o vetor do net do limiar de ativação para a camada de saída. Os índices ‘*i*’ e ‘*j*’ indicam os neurônios de origem e destino da sinapse, respectivamente.

Em seguida, são importados os dados de entrada e saída para a fase de aprendizagem da *L-eaves*, advindos de uma planilha definida do Microsoft Excel®, onde é importante selecionar a planilha interna adequada, assim como as células numéricas de interesse.

Capturados esses valores, o programa vai para a próxima fase, exceto caso a opção de normalização esteja habilitada. Esta opção é indicada quando os valores de entrada e saída não estão em uma escala muito próxima, e/ou não entorno do intervalo  $[-1;1]$ . Evita então que a dimensão de uma variável sobreponha a da outra, o que pode gerar um aprendizado estagnado. Por teste, no caso da NLS do escopo deste trabalho, habilitou-se tal opção, que utiliza o método do máximo-mínimo equalizado da Equação 5, normalizando todos os valores dentro do intervalo  $[0;1]$ .

$$Z'_i = \frac{Z_i - Z_{\min}}{Z_{\max} - Z_{\min}} \quad (5)$$

Sendo  $Z_i$  um número qualquer de uma determinada amostra de sinapses de um mesmo neurônio, encontramos o valor normalizado ( $Z'_i$ ) aplicando a fórmula supracitada, e utilizando os valores máximos e mínimos dessa amostra neste neurônio.

d) Fase 3 – Parte A do programa principal

Esta fase inicia realmente a rotina principal do programa, responsável pelo aprendizado da *L-eaves*. É nesta etapa, que se dá a inicialização de todas as variáveis do programa que são utilizadas ensaio por ensaio de aprendizado, como os erros deltas, valores calculados da função de transferência, dentre outras.

Esta fase tem como função abrir todos os *loops* que realizam os testes se os critérios de parada selecionados foram atendidos, ou ainda se todos os ensaios foram propagados pela RNA. Contudo, o desfecho e teste final de tais hipóteses ocorrem em outras fases do programa principal. Sendo esta fase importante então apenas para reinicializar as variáveis do programa a cada amostra de aprendizado, e iniciar a contagem para indicar que amostra está sendo analisada na RNA.

e) Fase 4 – Parte B do programa principal

A primeira etapa do aprendizado consiste na propagação dos valores das amostras de aprendizado ao longo das camadas, até o cálculo na saída. Esta etapa de propagação *forward* ou direta, foi anexada à uma sub-rotina, uma vez que é realizada em cada uma das camadas da *L-eaves*, e apesar de inicialmente estar programada com apenas uma camada oculta, se desejado a expansão pode ser feita através destas sub-rotinas.

A primeira propagação ocorre logicamente da camada de entradas para a camada oculta da RNA, que após somados os impulsos de cada sinapse para cada valor de entrada, é aplicada a função de ativação, que

foi optado, por teste como já dito neste capítulo, pela tangente hiperbólica; são as Equações 6 e 7 que projetam tal etapa.

$$Soma_{hj} = \sum_{i=0}^a (W1_{ij} \cdot X_i) , \forall j \in [1; b] \quad (6)$$

$$h_j = \frac{1 - e^{-(Soma_{hj})}}{1 + e^{-(Soma_{hj})}} , \forall j \in [1; b] \quad (7)$$

Tendo-se propagado da camada de entradas para a oculta, gerando os valores calculados ' $h_j$ ', é feita a propagação seguinte, da camada oculta para a camada de saídas. Esta segue a mesma lógica da propagação anterior, se diferenciando apenas em quem fornece os dados de entrada (no caso proveniente dos neurônios ocultos). Sendo assim, é plausível utilizar o seguinte arranjo de Equações 8 e 9 semelhante as anteriores, uma para a soma, e outra após a função de transferência aplicada, respectivamente.

$$Soma_{oj} = \sum_{i=0}^b (W2_{ij} \cdot h_i) , \forall j \in [1; c] \quad (8)$$

$$o_j = \frac{1 - e^{-(Soma_{oj})}}{1 + e^{-(Soma_{oj})}} , \forall j \in [1; c] \quad (9)$$

Realiza a etapa de propagação direta para cada neurônio e camada, encontra-se o valor calculado para cada uma das saídas habilitadas na RNA, e parte-se para a próxima etapa armazenando-se os valores calculados para uso posterior.

f) Fase 5 – Parte C do programa principal

Feito a propagação direta na fase anterior, obtemos a resposta nas saídas, e iniciamos a regra de aprendizagem uma vez que é quase nula a

chance da RNA iniciar acertando os valores desejados. Como já especificado, a regra de aprendizado utilizada na *L-eaves* é a Regra Delta Generalizada, que consiste basicamente na minimização de uma função escolhida, a fim de reduzir gradativamente o erro através do gradiente descendente.

Basicamente, o que se tem é a multiplicação do erro encontrado, através da diferença entre valores desejados (advindos da tabela de dados capturada) e os valores calculados pela RNA; pela derivada da função de ativação escolhida, no caso a tangente hiperbólica. Com isso, são computados os erros entre a camada de saídas e a camada oculta, uma vez que a partir deste momento começamos a fazer a retropropagação, ou seja, percorrer em sentido oposto ao inicial, assim, a primeira Equação 10 dada a seguir encontrada na camada de saídas.

$$\delta_j = (1 - o_j^2) \cdot (desejado_j - o_j), \quad \forall j \in [1; c] \quad (10)$$

O fator à esquerda do produto acima vem da derivação da tangente hiperbólica como já dito. Com a mesma lógica supracitada propaga-se agora da camada de saídas para a camada oculta, contudo deve-se levar em consideração as ponderações da matriz ' $W_{2ij}$ ' uma vez que o erro também será balanceado pelos mesmos pesos. O que implica em uma leve alteração na parcela à direita do produto da equação anterior, devendo-se então realizar um somatório dos erros provenientes das saídas, ajustados pelos respectivos pesos de cada neurônio da camada oculta, gerando as seguintes Equações 11 e 12.

$$Soma_{\delta_j} = \sum_{i=1}^c (\delta_{2_i} \cdot W_{2_{ji}}), \quad \forall j \in [1; b] \quad (11)$$

$$\delta_{1_j} = (1 - h_j^2) \cdot (Soma_{\delta_j}), \quad \forall j \in [1; b] \quad (12)$$

Encontrando então ao final o delta para cada um dos neurônios da camada oculta e da saída, e em seguida projetado alguns dados

importantes. O primeiro deles é o erro *Least Mean Square* (LMS) - Erro quadrático médio, que serve não só de critério de parada caso selecionado, como também traça o perfil da RNA como aceitável os valores calculados ou não ao final do aprendizado. A forma de concepção deste erro é demonstrada na Equação 13, sendo utilizado para a minimização deste a técnica de LMS - Erro quadrático médio.

$$E_{LMS} = \frac{\sum_{i=0}^n (desejo_i - calculado_i)^2}{n} \quad (13)$$

Por fim, nesta fase é realizado o teste do erro LMS, e comparado se o mesmo é inferior ao erro aceitável fornecido na Fase 1 do programa. Lembrando que tal comparação só será realizada se o critério por erro estiver habilitado ao início. É criada uma *flag* para o erro então, com tamanho vetorial proporcional à quantidade de saídas, onde cada uma é preenchida com o valor 0 (zero) apenas se estiver correto. Esta *flag* é utilizada futuramente na fase de testes de critérios de parada.

g) Fase 6 – Parte D do programa principal

A responsabilidade desta fase é única, o ajuste adequado dos valores das sinapses, tendo como base todos os valores calculados nas fases anteriores já ditas. Assim sendo, são ajustados primeiramente a matriz de ponderações (ou sinapses se preferir) entre a camada de entradas e a oculta ( $W2_{ij}$ ), e entre a camada oculta e a de saídas ( $W1_{ij}$ ). Em seguida, caso a *bias* esteja habilitada, é feito o ajuste das sinapses das mesmas (*bias1* e *bias2*). O formato do ajuste se faz da mesma forma praticamente, gerando as sequências de quatro Equações a seguir.

$$\Delta W1_{ij} = \eta \cdot X_i \cdot \delta1_j, \quad \forall i \in [1; a] \text{ e } \forall j \in [1; b] \quad (14)$$

$$\Delta W2_{ij} = \eta \cdot h_i \cdot \delta2_j, \quad \forall i \in [1; b] \text{ e } \forall j \in [1; c] \quad (15)$$

$$\Delta bias1_{0j} = \eta \cdot X_0 \cdot \delta1_j, \quad \forall j \in [1; b] \quad (16)$$

$$\Delta bias2_{0j} = \eta \cdot h_0 \cdot \delta 2_j, \quad \forall j \in [1; c] \quad (17)$$

Tendo as variações em mãos após os cálculos supracitados, cada sinapse é ajustada com sua devida variação, bastando apenas para tal somar os dois, ou ainda multiplicar o peso original por um momento ( $\alpha$ ) caso se tenha interesse em acelerar o aprendizado, gerando as seguintes Equações.

$$W1'_{ij} = W1_{ij} \cdot \alpha + \Delta W1_{ij}, \quad \forall i \in [1; a] \text{ e } \forall j \in [1; b] \quad (18)$$

$$W2'_{ij} = W2_{ij} \cdot \alpha + \Delta W2_{ij}, \quad \forall i \in [1; b] \text{ e } \forall j \in [1; c] \quad (19)$$

$$bias1'_{0j} = bias1_{0j} \cdot \alpha + \Delta bias1_{0j}, \quad \forall j \in [1; b] \quad (20)$$

$$bias2'_{0j} = bias2_{0j} \cdot \alpha + \Delta bias2_{0j}, \quad \forall j \in [1; c] \quad (21)$$

Soma-se uma unidade no contador de ensaios, e recomeça a mesma rotina do programa principal acima para a próxima amostra de aprendizado.

#### h) Fase 7 – Testes finais das condições

Esta fase só é adentrada, caso todas as amostras de aprendizado, quantificadas ao começo do programa na fase 0, forem inseridas no aprendizado da RNA. Feito isso então, temos sinalizado que uma época se completou, então é incrementado o contador desta variável, e começamos uma série de testes.

O primeiro, do par de testes feitos, é o de contagem de épocas, verificando se o contador desta variável já atingiu o valor inserido na Fase 1 da *L-eaves*; em seguida se os valores da *flag* de erro estão, para todas as amostras de aprendizado, zerados, indicando que o critério por erro indicado também na fase 1 está cumprido. Vale lembrar que ao menos um desses testes deve ser feito conforme critério da fase 1, e só é realizado se a opção estiver habilitada, como já explicado.

Caso a opção, ou opções, de critério de parada seja atendida, a *flag* de parada que foi habilitada durante a fase inicial do programa principal é



desabilitada, finalizando assim o laço que gera a rotina de aprendizado da *L-eaves*, encerrando mostrando o resultado final da saída para cada amostra de aprendizado calculado pela RNA, assim como o erro LMS atrelados à cada um destes.

i) Fase 8 – Possíveis finalizações

Nesta última fase da etapa de aprendizado, são feitas as finalizações possíveis. A primeira delas consiste na disponibilização de todas as saídas calculadas, assim como seus respectivos erros LMS; além disso, é registrado o período de término do aprendizado, com intuito apenas para possível análise de desempenho se desejado.

A seguir, caso tenha sido realizado normalizações ao começo do programa, o processo é revertido para amostragem do valor em escala real calculado.

E, por último, são desenhados gráficos, o primeiro deles é o de relação de erro LMS para cada saída ao longo das épocas; seguido deste é criado um gráfico para cada saída implementada na RNA, com o desenvolvimento final dos valores calculados e desejados, como em uma perseguição da RNA para que o primeiro alcance o valor que é esperado.

Feito o processo de aprendizado, cabe ao especialista da *L-eaves* verificar se os dados fornecidos pela mesma condizem com a realidade. Para isto, o mesmo deve realizar diversas simulações, variando-se variáveis como *bias*, época, coeficiente de aprendizado, erro LMS, dentre muitas outras opções, até se encontrar a combinação que atenda melhor à sua demanda. Nesta fase, o autor fez diversos testes, variando também a quantidade de neurônios na camada oculta inclusive, anexando as variáveis de cada simulação, assim como os dados das saídas calculadas e os erros LMS atribuídas à cada uma, em uma planilha, ao lado do valor real que deveria ser correspondente de cada cálculo.

Encontrada a melhor combinação, começa a fase de validação da RNA, inserindo novas amostras que não haviam sido utilizadas no aprendizado da *L-eaves*, para verificar se ocorreu o ajuste nas sinapses de forma que qualquer que seja a entrada válida inserida na RNA, ela vá convergir para o valor de saída

aceitável. Continuando a programação da *L-eaves*, tem-se então a fase da validação, que segue as fases anteriores, isto é:

j) Fase 9 – Validação

Apesar da programação muito semelhante ao da etapa de aprendizagem, a validação é em termos de processamento, significativamente menos dotada de cálculos a serem feitos, apesar de o quesito gráfico ser o inverso. Sendo assim, as partes iniciais serão muito semelhantes, começando então pela inserção do usuário da quantidade de amostras de validação, seguido do mesmo processo de aquisição de dados da Tabela no Apêndice C com os dados de validação, e da normalização caso esta esteja ativada.

Terminado isto, são inicializadas algumas variáveis para que a propagação *forward* se inicie, esta que conta com a mesma lógica da etapa anterior, de propagação da camada de entradas para a oculta, e em um segundo momento da oculta para a camada de saídas. Os dados nas saídas calculados são armazenados, e os erros projetados para análise gráfica futura. Os dados, por fim, que foram normalizados, sofrem o processo inverso, e as saídas calculadas são disponibilizadas na tela.

Por fim, a *L-eaves* faz a computação gráfica dos dados que previu, fornecendo um gráfico para cada saída, simulando um tiro ao alvo, onde são demonstrado o valor que ela previu, e o valor real que foi feito em laboratório; fornece ainda um gráfico com todas as saídas em modelo discreto com a dispersão das suas previsões em relação ao valor real; e, por último, em uma mesma tela, aloca todos gráficos em formato de pizza, com a porcentagem de cada intervalo percentual de erro. Este último percentual é dado pela Equação 22 e permite ao usuário estimar qual a parcela de previsões que estão em um percentual de erro aceitável.

$$percentual = \left| \frac{(desejado_i - calculado_i)}{desejado_i} \right| \quad (22)$$

Com isto, se finaliza o protótipo da RNA, bastando apenas a inserção dos dados da síntese com a NLS, adequação dos parâmetros e discussão sobre os resultados.

## 2.3 CONCEPÇÃO DE PRODUTO

Outra vertente do trabalho envolve Engenharia de Produto. Esta tem como objetivo a preparação do produto para aplicação industrial e prototipagem de forma qualificada e otimizada. São aplicadas duas técnicas principais, ou seja, aquela para simplificar como se dá o funcionamento da RNA, e, a outra, para analisar possíveis riscos no protótipo no sentido de se adquirir maior confiabilidade ao mesmo.

### 2.3.1 FFBD

O *Functional Flow Block Diagram* (FFBD) ou Diagrama de blocos funcionais de fluxo é o primeiro conceito de Engenharia de Produto apresentado nesta monografia. Existem diversas técnicas de análise fundamental para engenharia segundo NASA (2007). Contudo, a escolha do FFBD se deu pela sua praticidade em demonstrar com precisão todos os processos de um sistema, no caso deste trabalho, e por conseguinte, tornar dinâmica toda a explicação conceitual de programação da fase de protótipo da RNA *L-eaves*.

Poderia ser feito um fluxograma detalhado dos processos internos do código fonte da RNA, contudo, o autor julgou pertinente protegê-lo. O FFBD, todavia, permite esmiuçar suficientemente com detalhes técnicos, dinâmica, e embasamento teórico, passo a passo o que a codificação realiza semanticamente, porém economizando recurso humano na síntese do fluxograma, que é mais dispendioso e não tão produtivo como o FFBD demonstrando funcionalidades (NASA, 2007).

Após estudo minucioso da lógica de programação e sua semântica, fora percebido que a RNA *L-eaves* permite uma analogia alinhada ao cotidiano de uma pessoa comum, mas sem perder seu caráter científico, que será apresentado a seguir. Para isso foi usada a mesma subdivisão em etapas e fases apresentadas no item anterior, como já citado, acrescido de divisões internas de funcionalidade de origem da logística do projetista da RNA. Com isso, tem-se a proposta descrita nos próximos parágrafos.

Para o protótipo proposto pela monografia, então, serão demonstrados nos Resultados deste trabalho a versão final do FFBD que simula cada etapa do processamento de aprendizado e validação da RNA *L-eaves*.

### 2.3.1 FMEA

Outro método para análise de produto, este porém qualitativo, que foi implementado ao produto desta monografia, foi a *Failure mode and Effects Analysis (FMEA)* ou Análise dos Modos de Falha e seus Efeitos (SAKURADA, 2001). Destinado à análise de confiabilidade do produto, tem uma destinação em termos muito atrativa quando o principal fator crítico sobre se prever um possível dado, no caso uma síntese de NLS, a confiabilidade é crucial.

Através do estudo dos modos de falhas (SAKURADA, 2001) é possível se detectar possíveis falhas que possam estar intrínseca ao produto e, a curto ou longo prazo, gerar ônus de diversas categorias, financeiros, recursos humanos, e assim por diante. Através então da análise do modo de falha das funções específicas de todo os processos que envolvem a criação de um produto, é possível se localizar o motivo da falha, a sua severidade, e mecanismos para correção.

Aplicando-se à realidade da RNA *L-eaves*, o processo pode aglomerar substancialmente à qualidade da mesma, de forma a evitar falhas e trazer principalmente maior confiabilidade ao projeto da RNA. Sendo importante segundo Sakurada (2001), que a implementação da FMEA ocorra assim que possível, já que custo financeiros com RH e insumos são em escala muito inferiores quando aplicado na fase de projeto, do que após distribuição e consolidação do produto.

Foi então, realizado o *brainstorming* para as etapas de protótipo, preparação e uso da RNA *L-eaves*, conforme estipula o procedimento corriqueiro para produção de uma FMEA (SAKURADA, 2001). Foram levantados que seria interessante aplicar a análise qualitativa para todas as etapas que cumpram o escopo desta monografia, isto para garantir a maior confiabilidade de todo o processo ao alcance do autor, assim sendo foi dividido em três grandes etapas do processo, que podem estar relacionadas com mais de uma simultaneamente: prototipagem, de forma geral a implementação do código fonte da RNA; laboratorial, abrangendo em especial a fase de síntese, classificação e filtragem da *L-eaves*; e etapa de processamento, que engloba a utilização e modelo da RNA para determinado experimento.

Com as três etapas do processo total de criação da RNA *L-eaves*, iniciou-se o esqueleto da FMEA, que tem sua construção final visível no Apêndice D deste trabalho devido à sua grande extensão. Para a inserção dos modos de falhas, foi

realizado novo *brainstorming* sobre as realizações de cada uma da tríade de etapas, encontrando-se 26 possíveis falhas para o processo.

Foram atribuídas classificação à esses riscos, como propriedades, consequências, potencial causa, formas de detecção, dentre outras, citando como mais importantes, os índices numéricos de Severidade (S), Ocorrência (O), e Detecção (D). Para estes foi criada uma legenda que rege o protocolo de análise realizado pelo autor ao longo da produção da FMEA, capturado da tabela do apêndice D, e na Tabela 2.

Tabela 2. Legendas escolhidas por brainstorming pelo autor para a FMEA.

LEGENDAS							
* RPN = (1,5.S)x(1,5.O)xD		**atípico = falha do especialista/usuário grave					
Probabilidade de ocorrer (O)		Efeito no resultado (S)		Probabilidade de detecção (D)		Escala RN	
Baixíssima	1	erro praticamente insignificante para o todo ou por falta de recurso base	1	Alta com correção facilitada	1-2	Risco pequeno	< 450
Baixa	2-3	erro de rotina no processo sem prejuízo à próxima fase	2-4	Média com correção facilitada	3-4	Risco Médio	< 1000
Média	4-6	erro rotina no processo com prejuízo à próxima fase	5-7	Baixa com correção facilitada	5-6	Risco Alto	> 1000
Alta	7-9	erro atípico** no processo sem prejuízo à próxima etapa	8	Alta sem correção facilitada	7-8		
Altíssima	10	erro atípico** no processo com prejuízo à próxima etapa	9	Média sem correção facilitada	9-10		
		falha catastrófica com perda ao processo	10	Baixa sem correção facilitada	11-12		

O grande objetivo técnico da FMEA é atribuir os valores para (S), (D) e (O) de forma que a resultante dada pela fórmula no cabeçalho permita atribuir quais riscos são mais ou menos graves (SAKURADA, 2001). Assim sendo foram separadas por cores os três principais espaços amostrais de classificação: vermelho indicam valores totalmente indesejáveis, amarelo valores medianos, e verde número não tão relevantes, conforme tabela.

Foi criada ponderação diferenciada para a Ocorrência e a Severidade, uma vez que a simplificação das mesmas (por isso as ponderando mais) implica diretamente em grande redução em prejuízos à saúde mental dos envolvidos, pois prevenir a ocorrência severa é considerado para o caso, pelo autor, mais relevante. Mesmo assim, na criação da legenda da Detecção, percebe-se que esta possui escala um pouco maior do que as demais, isto se deve ao fato das suas condicionais também envolverem a dificuldade de correção da falha, o que é algo a se considerar como relevante, apesar do primeiro critério de ponderações citado ao início do parágrafo ainda possuir mais relevância.

Sobre as descrições das legendas, apesar de intuitivas, foi importante frisar que a expressão “atípico” se refere à um erro cometido por um especialista totalmente fora do esperado, por se considerar que o mesmo possui extrema acurácia e treinamento para que tal falha não ocorra. Por fim, entende-se como correção facilitada (Detecção) a possibilidade de correção sem excesso de gastos energéticos ou de recursos, insumos, por exemplo.

Aplicadas todas as propriedades inerentes à cada falha pelo autor, foi calculado o número de risco (RPN), que indica o quão grave é a falha, e serve para direcionar onde recursos devem ser gasto com maior veemência para otimização e garantir confiabilidade (SAKURADA, 2001). Pela escala atribuída (vide Tabela 2), foram classificadas também nas três cores supracitadas padrões, sendo detectadas 11 falhas com baixo risco, 10 com risco intermediário, e por fim, 4 grandes riscos críticos, sendo relacionados por exemplo: à possibilidade de acesso ao código fonte pelo usuário da *L-eaves*, excesso de épocas incrementando substancialmente a quantidade de amostras captadas para a representação gráfica, dentre outros conforme Apêndice D já citado. Foram apresentadas possíveis soluções para cada um desses riscos nesta tabela do apêndice citado.

### **3. TECNOLOGIAS UTILIZADAS**

Como citado, o trabalho proposto é uma concepção moderna de ideia e, para tal, requer que determinadas tecnologias sejam utilizadas além dos conceitos físicos, químicos e matemáticos, e outros insumos laboratoriais mais cotidianos. Estas tecnologias mais relevantes são relacionadas com a produção e a captação de dados de NLS, além da plataforma de programação para a RNA. Com isso, este capítulo torna claro quais são as tecnologias embarcadas no projeto.

#### **3.1 IKA®**

Empresa internacional do setor de tecnologias laboratoriais com renome, a *IKA®* é especialista no desenvolvimento de soluções para o meio científico dentro de laboratório (IKA, 2017). Durante o processo de síntese de nanopartículas utilizado, que será explicado com mais detalhes no capítulo 6, foram utilizados duas

importantes tecnologias da mesma, relacionadas com o processo de homogeneização a quente.

O primeiro deles foi o homogeneizador *IKA® T 25 digital ULTRA-TURRAX®*, instrumento responsável diretamente pela homogeneização, e principal fonte de dispersão dentro da amostra de nanopartículas. O segundo deles é o *IKA® RH basic 2*, plataforma de agitador magnético com aquecimento, e importante ferramenta para ajuste e mantimento das propriedades desejadas para a amostra de nanopartículas.

### 3.2 MALVERN®

Na parte de classificação de atributos da NLS na escala nanométrica, como dimensão, estabilidade, carga dentre muitas outras possíveis, a empresa *Malvern®*, especializada em instrumentação para mensuração de propriedades de partículas (MALVERN, 2017), forneceu o instrumento mais sensível da proposta. O *Zetasizer Nano Z®* é um sistema especializado na caracterização de partícula através de Laser Doppler por EDL.

Através do seu *firmware* embarcado, *Malvern Zetasizer Software®*, é criado um leque de opções para classificação das amostras de NLS que se tenha interesse, apesar de apenas três terem sido utilizadas na proposta deste trabalho. Para tal é necessário todo um processo delicado de síntese da NLS para que o equipamento possa cumprir com eficiência seu propósito.

### 3.3 MATHWORKS®

O protótipo da RNA, que é proposto necessita obviamente de uma plataforma computacional que permita a sua criação, e a escolha feita foi o *software Matlab & Simulink®* da sua criadora *MathWorks®*. A escolha do *software* se deve principalmente pela familiaridade do mesmo no meio acadêmico, em especial dentro da Engenharia, por ser uma ferramenta que conversa matematicamente com o programador, e permite um arranjo amplo algebricamente e graficamente analisando (MATHWORKS, 2017).

Apesar da ferramenta internamente possibilitar a criação de *tool-boxes* que implementam automaticamente uma RNA, como verificado na Figura 9, é escopo desta monografia prototipar esta última de forma independente e com possibilidade

de ajuste de cada comando. Por isso cada rotina da RNA será programada de forma inovadora pelo autor. A ferramenta é uma plataforma se utilizada para fins acadêmicos, sendo permitido seu uso, então. Contudo, caso o protótipo seja consolidado para fins empresariais, será necessário uma conversão para plataformas paralelas *freeware*.

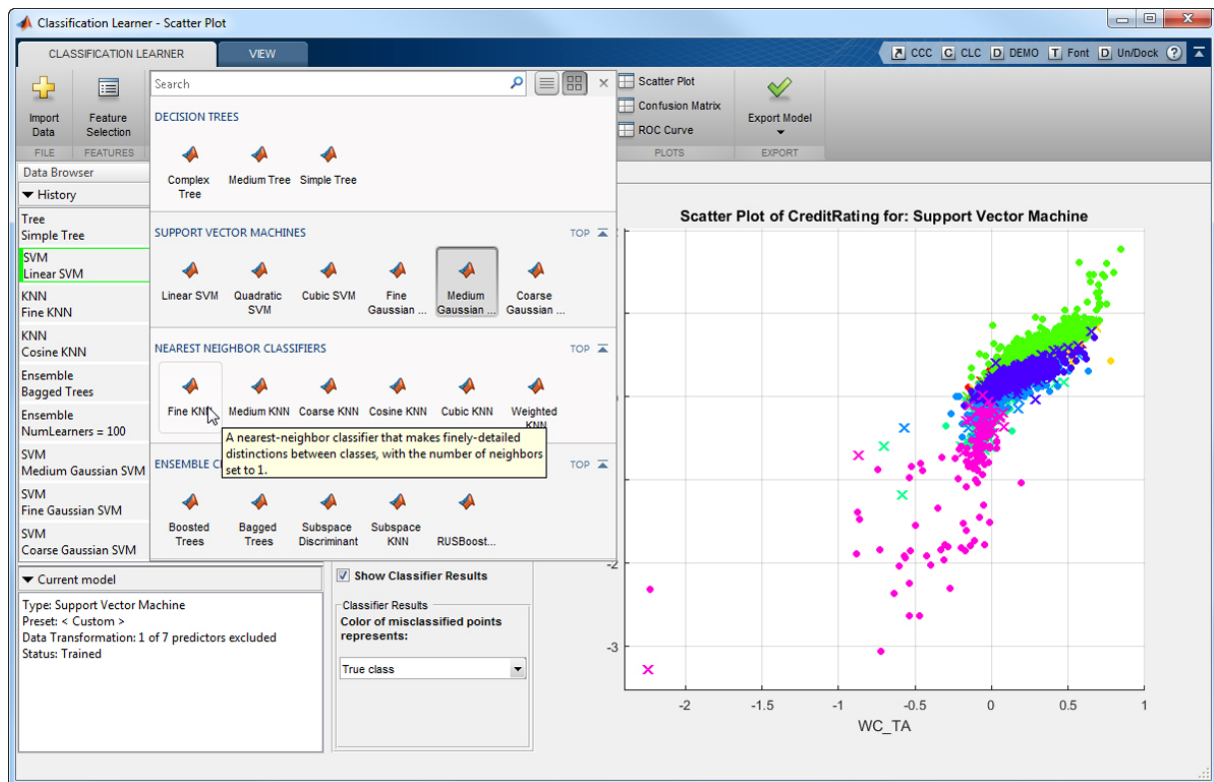


Figura 9. Janela principal do app da plataforma *Matlab*® que permite a implementação direta de RNA, para classificação de atributos.  
Fonte: MATHWORKS, 2017.

### 3.4 FERRAMENTA COMPUTACIONAL

Por ser a principal tecnologia que possibilitou a criação do protótipo, além de ser interessante o registre da ferramenta computacional utilizada para análise de desempenho, é importante descrever a máquina que foi utilizada. Foi usado um *notebook Lenovo*® *ThinkPad*, com processador *Inter*® *Core i5-2520M 2.50GHz*, Memória RAM de 4,00 *Gb* e Sistema Operacional *Windows*® 7 Professional – 64 *bits* com índice de Experiência *Windows* 4,4.



#### 4. METODOLOGIA

O trabalho possui uma série de etapas metodológicas, que serão esquematizadas em um fluxograma na Figura 10, para visualização mais dinâmica. É importante ressaltar que esta monografia visa, de forma inovadora, criar uma RNA original, apesar de aplicar no seu conteúdo teorias consolidadas do meio acadêmico, com código particular e com maleabilidade dinâmica para diversos ajustes aplicados pelo especialista, de forma a comportar as suas necessidades. Importante ressaltar ainda, que apesar da aplicação ser direcionado para uma fórmula específica de nanopartícula neste trabalho, esta mesma RNA foi projetada para embarcar dados de diferentes formulações de químicos, caso se tenha interesse.

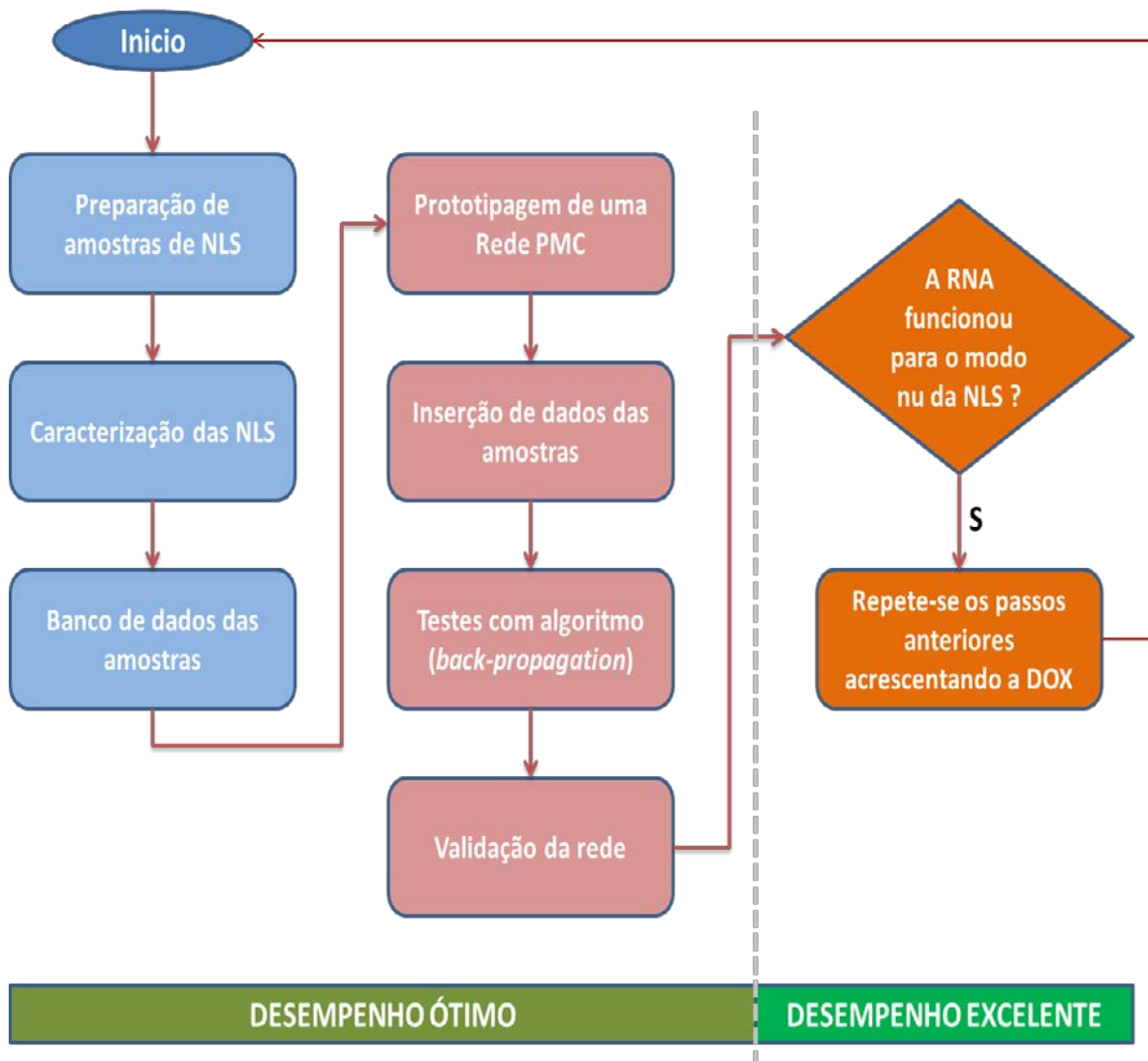


Figura 10. Fluxograma das fases da metodologia aplicada.

As colunas em azul na Figura 10 indicam as fases de competência da área de biológicas, onde se visam a formulação, caracterização e registro dos dados adquiridos do protocolo que foi utilizado. As colunas em rosa, toda vez, indicam as partes da especialidade de Engenharia Biomédica, propriamente dita, com a criação do protótipo de RNA *L-eaves*, aprendizado e validação dos dados adquiridos na fase anterior para, por fim, conseguir se chegar à conclusão deste trabalho e toda a discussão sobre a análise funcional real da RNA *L-eaves*.

#### 4.1 DETALHAMENTOS DA METODOLOGIA

Por uma questão de explicitar os motivos que levaram o desenvolvimento deste projeto acadêmico e deixar nítido o propósito e sua importância, é importante se detalhar a metodologia desta monografia. Apesar da metodologia aplicada possuir natureza exploratória para o autor, sem dúvida alguma, a natureza central dela é descritiva.

O motivo desta escolha de tipologia acima é nítido ao se refletir o atual cenário que o projeto foi aplicado. A propensão para simulações virtuais para fenômenos físico-químicos são uma tendência em tudo do cotidiano da sociedade hodierna, então o porquê não conseguir descrever por simulação a formulação de reações químicas, nanopartículas, fármacos ou qualquer outro processo laboratorial que gere risco e altos gastos com recursos materiais e humanos. Para isso, carece-se apenas de se coletar as variáveis para cada caso e como essas se relacionam alterando a formulação final. Por isso a principal natureza sem dúvida é a descritiva.

As fontes de pesquisa do trabalho são inicialmente secundárias, uma vez que foram revisados trabalhos como o de Mussi (2013) e Ngan et al. (2016), além de outros, e também todo o fundamento teórico partiu de fontes digitais, livros, teses, dentre outras, que durante o processo de revisão bibliográfica, foram elencados no final desta monografia. Contudo, a fase de formulação, a fonte da pesquisa foi primária, uma vez que a informação e captação de parâmetros para a RNA vêm da realidade do especialista em nanopartículas, criando todo o propósito do projeto já elencado.

Os resultados, entretanto, são singulares, e todos quantitativos ao final. Foram amostrados gráficos diversos com análise de erro, precisão na previsão, perfil

da síntese em determinado arranjo, dentre outros, que são de fato números, ou oriundos da análise dos mesmos.

#### 4.2 DETALHAMENTOS DO PROTOCOLO DA FORMULAÇÃO

A fim de deixar mais clara a metodologia aplicada durante o protocolo de formulação especificamente, foi elencado neste item com maior detalhe esta etapa, além da fundamentação teórica que já fora realizada no capítulo 2. Foi utilizado o contato direto com especialistas da área de ciências biológicas com experiência em formulação da NLS.

Mesmo que a síntese seja absurda aos olhos do especialista, por exemplo, elevando-se demais a temperatura de homogeneização, o que em sua maioria das vezes, gera prejuízos à síntese da NLS, essas amostras também foram feitas, tendo a mesma perspectiva para outras variáveis. Com isto, foi possível gerar um aumento no campo de visão da RNA, permitindo-a prever valores também para limites onde o equipamento geralmente não é utilizado. Assim sendo, foram planejadas as formulações de dezesseis amostras, elencadas na Tabela 3, de forma arbitrária, mas consultando os especialistas para nortear a escolha.

Tabela 3. Formulações e propriedades físicas aplicadas a cada uma das 16 amostras.

Ensaio	Rotação (rpm)	Tempo Homogeneização (min)	Temperatura Homogeneização (°C)	Temperatura Água (°C)	%Compitrol	%Tween
1	3k	5	70	70	1%	4%
2	3k2	6	85	80	3%	2%
3	3k4	7	83	90	4%	1%
4	3k6	8	82	Fervura (aprox. 98)	2%	3%
5	3k8	9	68	70	3%	2%
6	4k	10	70	80	1%	1%
7	4k2	11	83	90	2%	1%
8	4k4	12	74	Fervura	1%	2%
9	4k6	5	78	70	2%	3%
10	4k8	6	71	80	3%	2%
11	5k	7	77	90	1%	4%
12	5k2	8	80	Fervendo	3%	2%
13	5k4	9	83	70	4%	1%
14	5k6	10	82.5	80	1%	1%
15	5k8	11	82	90	2%	1%
16	6k	14	79	Fervendo	1%	2%
					PBS substituiu água purificada	1% ≈ 0,1g

É importante notar que o diluente (PBS), que substituiu a água, foi sempre mantido em uma proporção que completasse 100% (cem por cento) da amostra, com variação máxima dos outros reagentes em até 5% (cinco por cento) do peso total da amostra. Para esclarecer como é feita a síntese de cada amostra, então, segue o fluxograma das atividades realizadas em laboratório pelo autor sob orientação, conforme Figura 11. O processo exigiu um intervalo de uma semana para estabilização entre a formulação e a caracterização, mantendo-se condições de temperatura e exposição do laboratório uniforme.

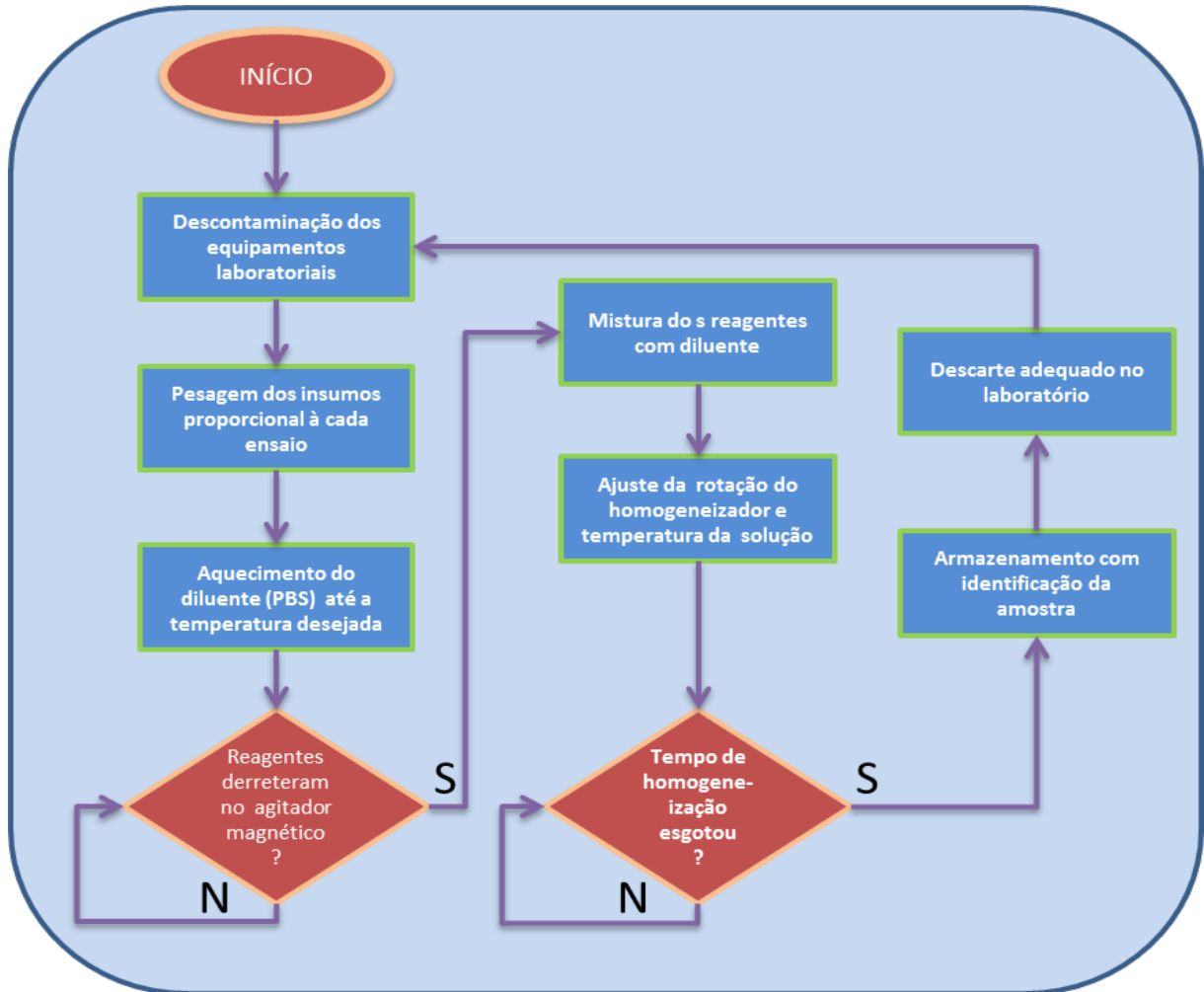


Figura 11. Passo-a-passo com precisão de cada etapa realizada durante a formulação e caracterização das amostras de NLS.

#### 4.3 DETALHAMENTOS DA PROGRAMAÇÃO

Com a visão de facilitar os requisitos que foram tomados como base durante a programação do protótipo de RNA, foram elencadas as variáveis de entrada e saída da RNA aplicada ao caso específico desta monografia (vide Figura 12). Todavia, como já dito, não há impedimento para outras aplicações por não possuir limitações de entradas e saídas. Além disso, a estrutura desses requisitos que moldam a RNA *L-eaves* também são claramente especificados na Figura 13, de forma direta e concisa.

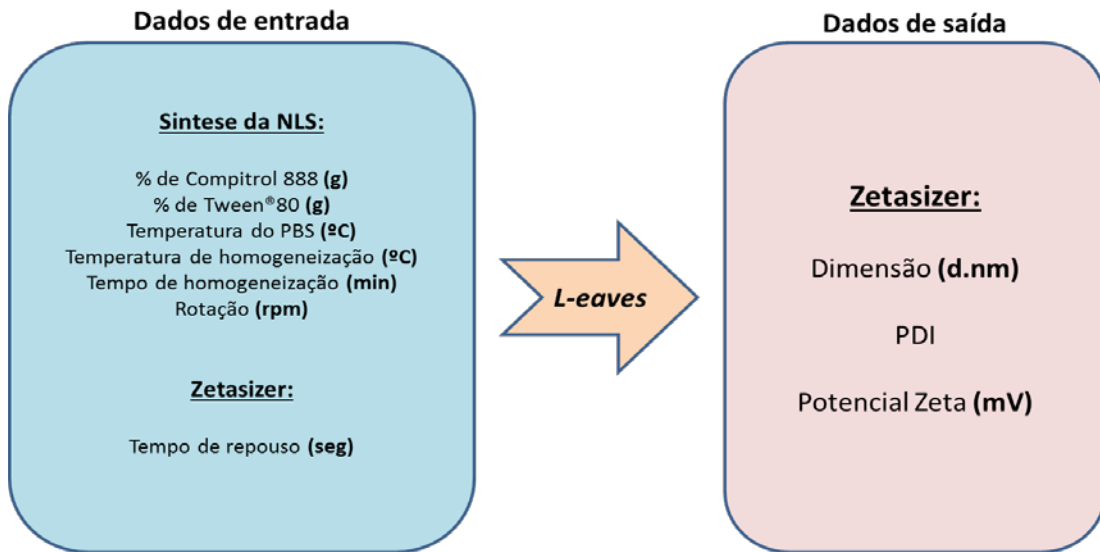


Figura 12. Diagrama de relação entradas/saídas implementadas na RNA *L-eaves*, seguindo escopo.

Ficha técnica						
<b>Rede Neural Artificial L-eaves</b>						
<b>Inventor:</b>	David Dobkowski Marinho					
<b>Propriedade intelectual particular</b>		<b>Contato para permissão:</b>	engdaviddm@gmail.com			
<b>Descrição:</b>	Rede Neural Artificial para ensaios de nanopartículas e outros fármacos					
<b>Aplicações:</b>	Indústria farmacêutica	Pesquisa	Academia universitária			
<b>Solução de problemas:</b>	Numéricos Lineares	Numéricos Não-Lineares				
<b>Programação:</b>	Matlab®					
<b>Dados técnicos</b>						
<b>Arquitetura</b>	Perceptron Múltiplas Camadas (MLP)					
<b>Modelo Neurônio</b>	Booleano					
<b>Tipo de conexões</b>	Ácida	Completamente conectadas				
<b>Topologia</b>	Feed-forward/Direta					
<b>Aprendizagem</b>	Supervisionada					
<b>Regra de aprendizado</b>	Delta Generalizada					
<b>Algoritmo</b>	Back-Propagation/Retropropagação					
<b>Quantidade de camadas hidden</b>	1	Expandível				
<b>Dados volantes</b>					<b>Ajustável</b>	
				<b>Usuário</b>	<b>Programador</b>	
<b>Pesos/Conexões sinápticas</b>	[-2;2]	Randômico	-	x	x	
<b>Critério de erro</b>	$\mathbb{R}_+$	on-off*	Erro Quadrático Médio (LMS)	x		
<b>Critério por época</b>	$N^*$	on-off*	-	x		
<b>Quantidade de net na entrada</b>	$N^*$	-	-	x		
<b>Quantidade de net na oculta</b>	$N^*$	-	-	x		
<b>Quantidade de net na saída</b>	$N^*$	-	-	x		
<b>Função de ativação</b>	Sigmóide	Tangente Hiperbólica	-	x		
<b>Bias</b>	-1	on-off	-	x	$x^{**}$	
<b>Momento</b>	$\mathbb{R}_+$	on-off	-	x		
<b>Normalização</b>	[0;1]	on-off	Máx-Mín Equalizado	x		
*pelo menos um dos critérios deve estar habilitado		**só é possível se alterar o valor da bias por programação				

Figura 13. Ficha técnica da RNA *L-eaves* com todo o seu perfil detalhado.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nos capítulos anteriores, foram explicados os dois principais processos necessários para a conclusão deste trabalho. A primeira delas, a formulação e a caracterização da NLS, e, a segunda, com a criação do protótipo da RNA *L-eaves* propriamente dita.

As formulações da NLS foram feitas apenas com o encapsulamento da nanopartícula, sem a presença de fármacos em seu interior, o que permitiu um aumento considerável na quantidade amostras que poderiam ser feitas, já que o custo não é tão elevado nesse caso. Foram realizadas dezesseis amostras, com alternados valores de propriedades físicas iniciais (temperatura, tempo, dentre outras), e mensuradas por fim suas propriedades físico-químicas através do *software* embarcado do *Zetasizer Nano Z*, gerando para cada amostra dados como os demonstrados nas Figuras 14 e 15.

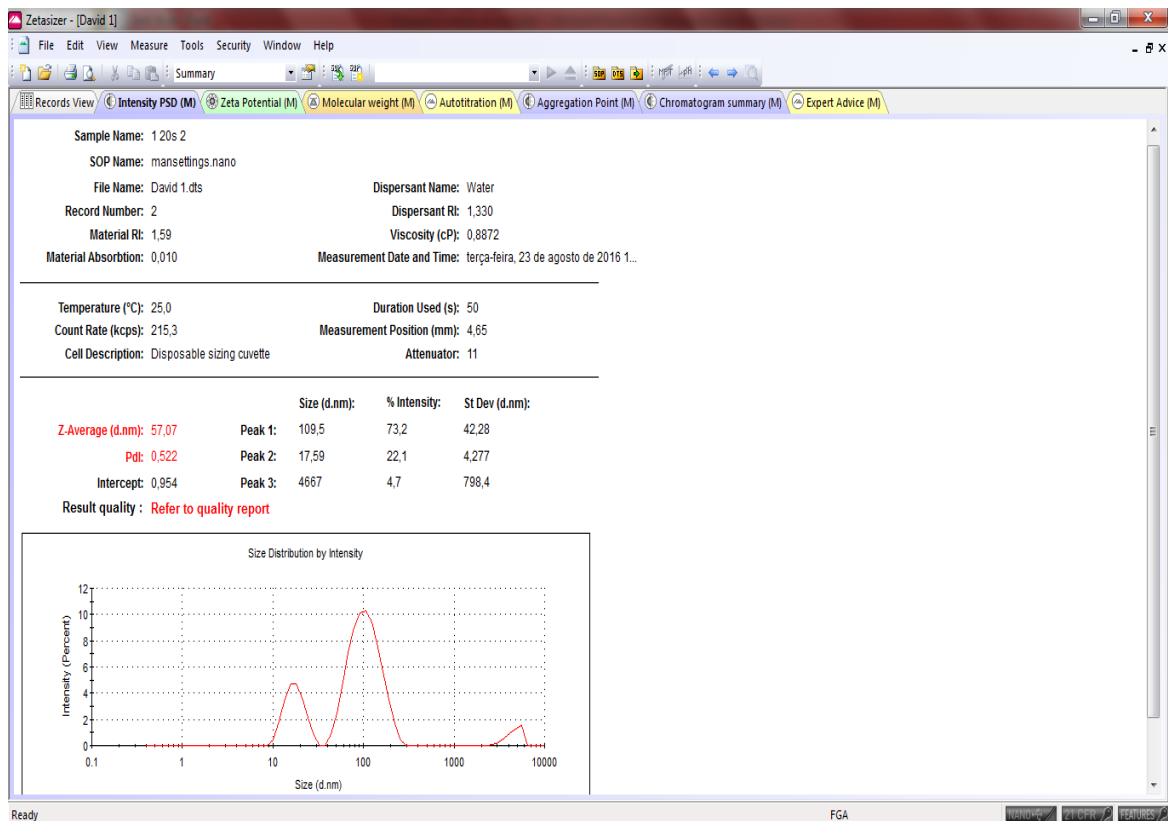


Figura 14. Amostra na aba de Intensidade do *Malvern Zetasizer Software*®, demonstrando Tamanho e PDI.

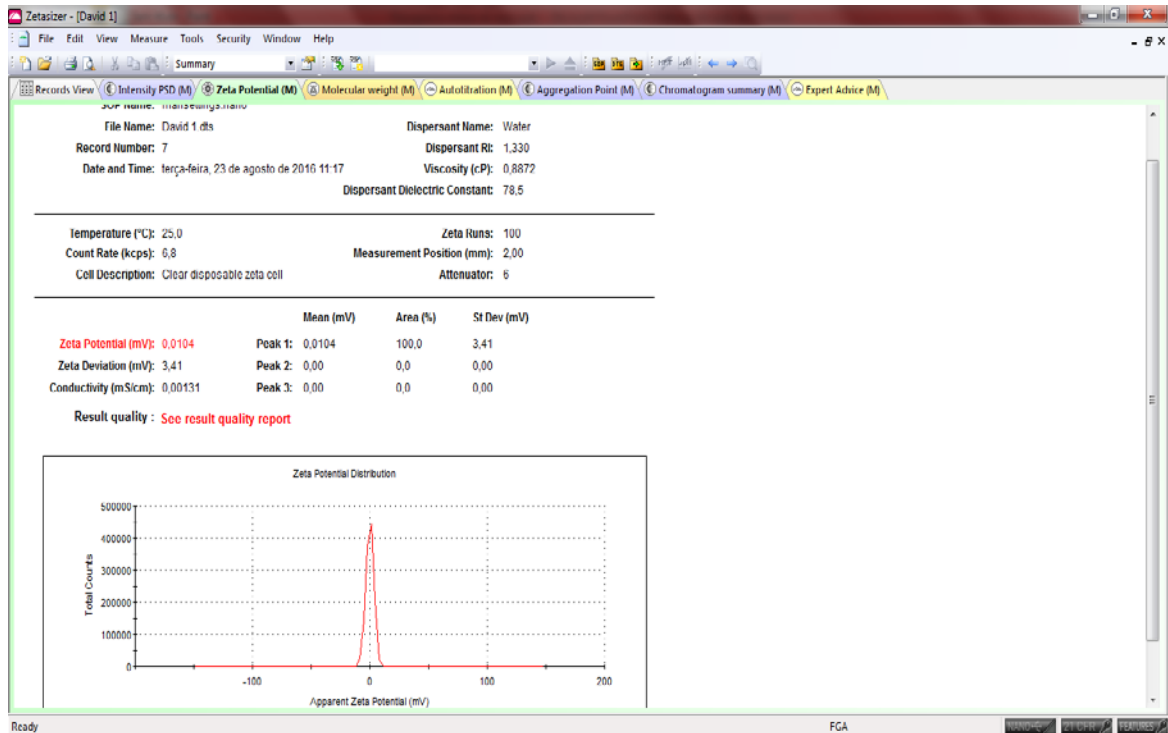


Figura 15. Amostra na aba de Potencial Zeta do Malvern Zetasizer Software®.

A tabela do Apêndice A, se refere aos dados encontrados na aba de intensidade, e deve ser retirada da mesma os dados de dimensão e PDI como já dito; já na tabela do Apêndice B a única informação retirada como saída foi o Potencial Zeta. Estas duas estão nos anexos devido ao seu tamanho prolongado pela enorme quantidade de mensurações feitas. O equipamento fornece de acordo com a configuração escolhida, três mensurações para cada amostra inserida, gerando um total de 288 (duzentos e oitenta e oito) conjuntos de dados.

Com a ideia de realizar inclusive formulações com limites de variáveis que provavelmente culminariam em uma amostra ruim de nanopartículas, foi feita uma análise visual de cada amostra antes e após utilizar um agitador para misturar estas que estavam em repouso. Estas informações foram catalogadas juntamente com as informações citadas no parágrafo anterior, nas mesmas tabelas nos anexos, para registro ao especialista das condições daquela amostra, onde ficou evidente que algumas combinações geraram amostras indesejadas, seja pela presença de corpo de fundo, seja pela falta de transparência, seja pela presença de aglomerados, por exemplo.

Todavia, a quantidade de informação era muito ampla, e algumas mensurações não eram no todo confiáveis, seja pela qualidade das amostras, seja pela incapacidade de realizar o processo da forma a possuir menos contaminação possível por conta de insumos escassos. Consultando o especialista, decidiu-se por



realizar uma média das três amostragens fornecidas por amostra inserida no caracterizador, como o dado final de interesse para a futura RNA, minimizando falhas. Além disto, cada um desses trios ganhou uma classificação, dependendo da semelhança dos valores encontrados na tabela de médias (desvio padrão).

Assim sendo, foi gerada a tabela final (consta no Apêndice C deste trabalho) com entradas e saídas médias das sínteses, assim como foi feita uma análise gráfica quantitativa dos valores encontrados seguindo a classificação citada no parágrafo anterior, demonstrado na Figura 16.



Figura 16. Gráfico quantitativo de classificação feita pelo autor para as amostras de NLS caracterizadas, dependendo do desvio padrão das informações de uma mesma amostra.

Percebe-se pelo gráfico da Figura 16 que 31 dos 48 ensaios da tabela final, ou seja, a grande maioria, que o conjunto de dados teve no máximo uma mensuração que destoou do valor médio calculado para a sua respectiva amostra, podendo ser considerado então um conjunto de dados razoáveis para representação do perfil físico-químico da nanopartícula em suas diversas combinações de sínteses.

Por isso, fez-se a distribuição aleatória de quais desse total de ensaios seriam destinados ao aprendizado, e o restante para a validação, sendo feito a distribuição com letra 'A' e 'V' ao lado da amostra, respectivamente. O valor escolhido, por opção do autor, foi  $2/3 + 1$  (dois terços mais um) das amostras destinadas ao aprendizado.

Com os dados finais em mãos, foi moldada a arquitetura da RNA, conforme Figura 17. Foram feitos ainda, os ajustes no protótipo de forma variado, a fim de encontrar o melhor valor de parâmetros (coeficiente de aprendizado, momento,

neurônios na camada oculta, dentre outros) que produziram o menor erro LMS nas saídas da simulação com NLS, além de uma convergência rápida possivelmente.

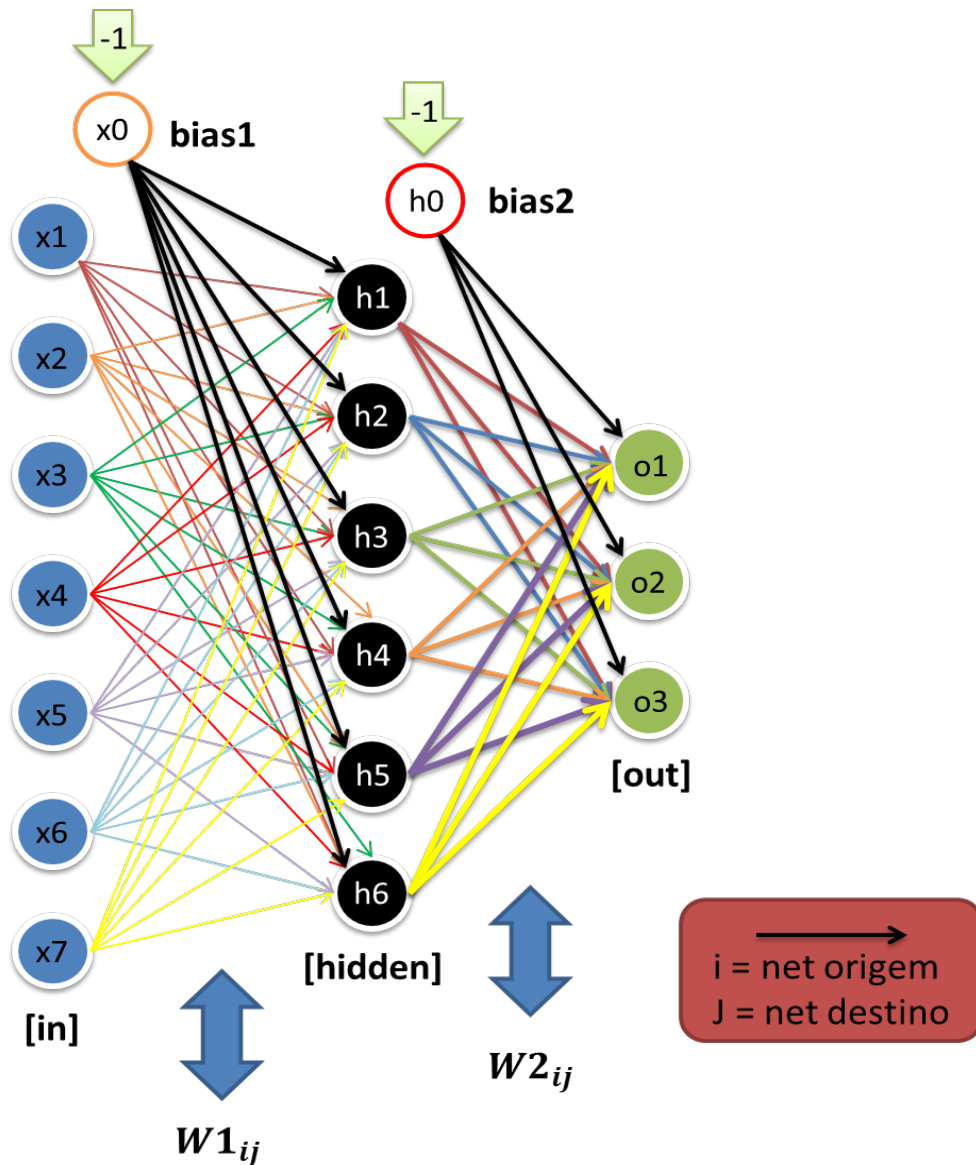


Figura 17. Arquitetura inicial da RNA *L-eaves* para o escopo principal.

Foram feitas 16 simulações com diferentes parâmetros, sendo que foram variados:

- Coeficiente de aprendizado no intervalo  $[0,005;0,3]$ , sendo que o melhor resultado foi encontrado nas proximidades de  $0,1$ .
- Quantidade de épocas, entre  $[70 \times 10^3; 5000 \times 10^3]$ , encontrando-se uma variação muito irrisória no Erro LMS a partir de  $100.000$  (cem mil) épocas.

- Erro LMS de  $[0,0005;0,01]$ , tomando-se como um excelente resultado erros próximos à 0,0015.
- Quantidade de neurônios na camada oculta seguindo o valor arredondado para mais, ou para menos, da Regra de *Ebehart*, sendo que os melhores aconteceram implementando-se sete neurônios nesta camada.
- Foi implementado o momento, com valor 0,9 ou sem influência, valendo 1,0, e foi verificado que a utilização do mesmo gerava dificuldades na convergência dos valores da RNA.
- Por fim, foi variada a faixa de possibilidade para os pesos randômicos de  $[-2;2]$  para  $[-1;1]$ , sendo que os melhores resultados estão relacionados ao primeiro, com menores erros.

Por conseguinte, a melhor combinação de fatores, foi realizada ao escolher os parâmetros da Tabela 4, que compara os dados normalizados das saídas desejadas (à esquerda) e os calculados (à direita), além de alocar o Erro LMS para cada amostra de aprendizado na parte inferior. Além disso, sendo a partir de agora nomeada como a situação ideal para o aprendizado neste trabalho.



dentro da própria programação da *L-eaves*, para auxiliar o especialista da RNA a verificar se a RNA conseguiu definir suas sinapses de forma aceitável para o problema apresentado, tornando mais dinâmica a interpretação dos dados.

O primeiro gráfico obtido é a principal ferramenta visual que o especialista da *L-eaves* possui para verificar se está ocorrendo convergência para os valores desejados durante o aprendizado. O gráfico descida, assim denominado pelo autor, é o mensurador do erro LMS acumulado ao fim de cada época para cada saída. Desta forma, se tem a projeção do erro ao longo de todo o aprendizado. Para o caso aplicado à NLS do projeto, o gráfico da Figura 18 mostra claramente a rapidez da descida com poucas épocas comparando-se com o total destas, seguida de uma suavização praticamente linear, ocorrendo a partir daí pouquíssima variação no erro em cada saída, e tendendo a zero. Ao se aplicar um *zoom* no gráfico, foi possível se visualizar melhor o contorno da descida, uma vez que a maior variação descendente do erro tende a acontecer nas primeiras épocas, conforme visto nas Figuras 19 e 20.

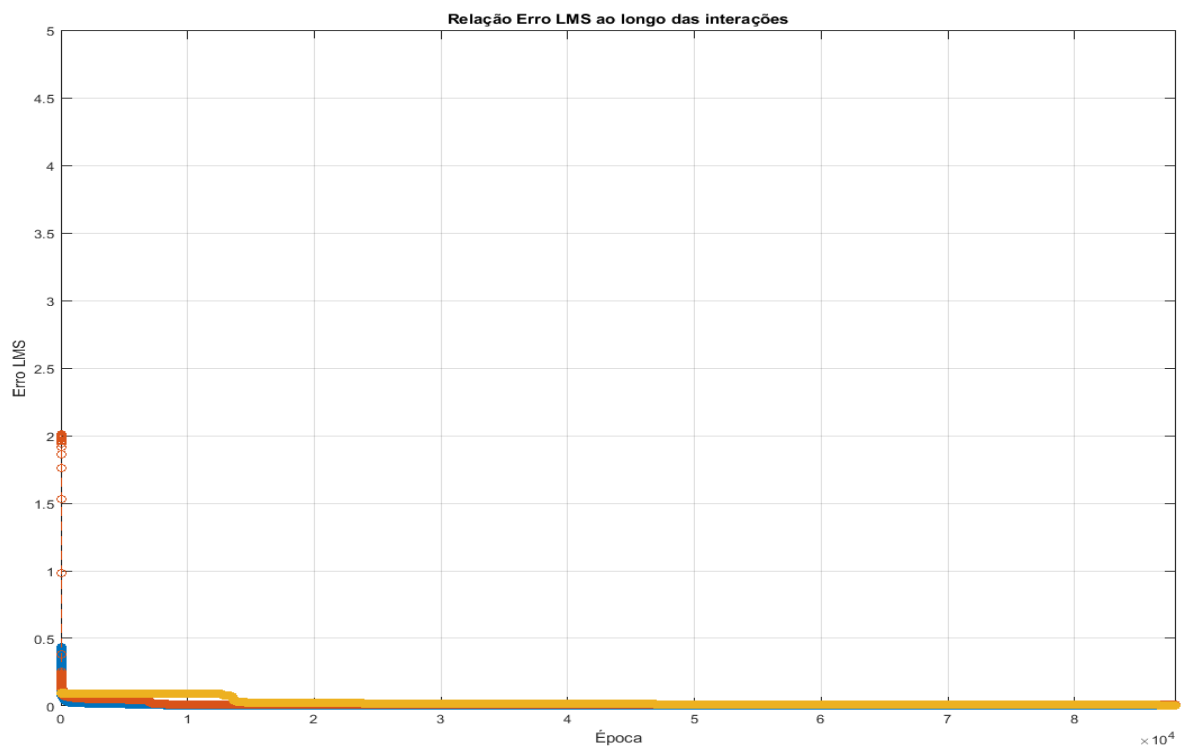


Figura 18. Primeiro gráfico gerado pela *L-eaves* após processamento de dados da NLS em situação ideal, sem *zoom*, mostrando as saídas de tamanho, PDI e Potencial Zeta, em azul, laranja e amarelo, respectivamente.

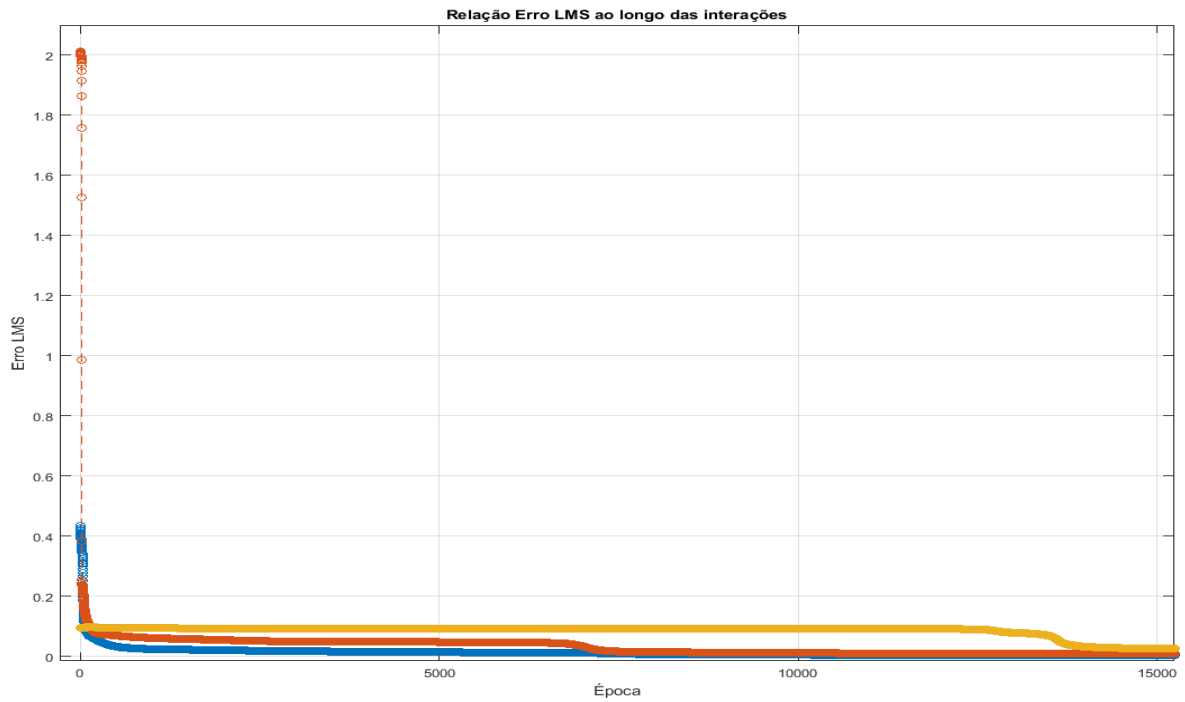


Figura 19. Zoom intermediário no gráfico descida.

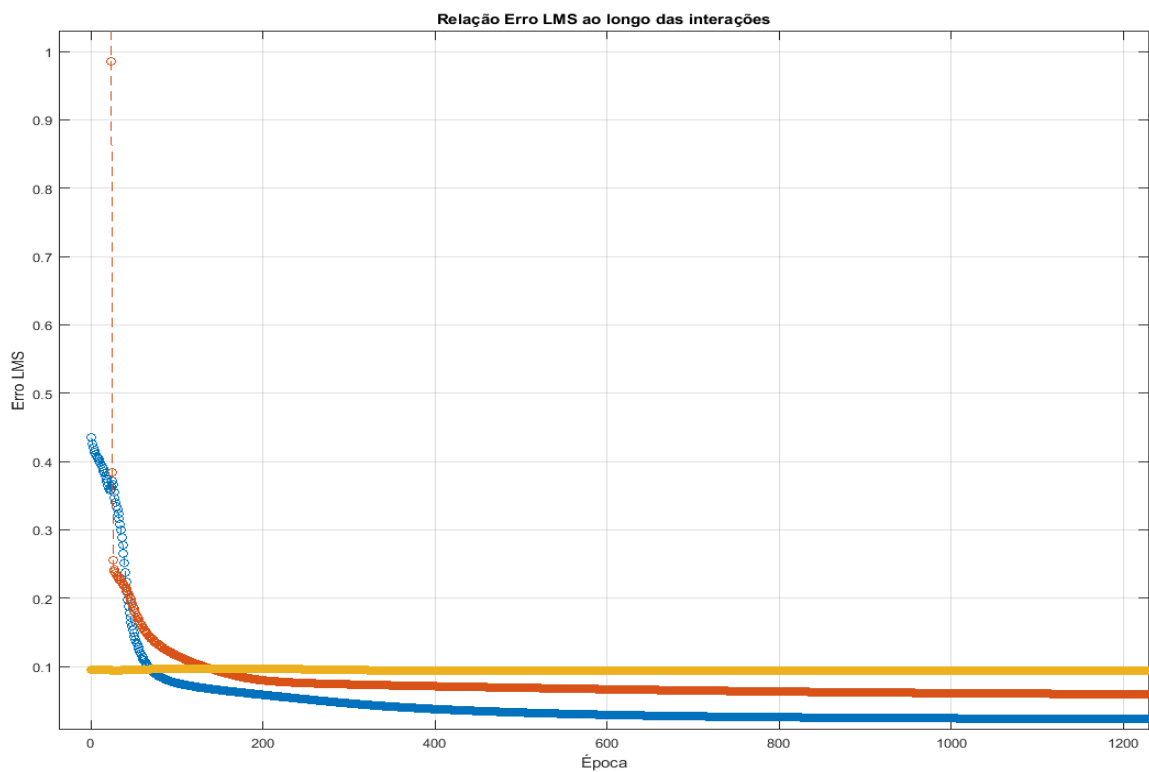


Figura 20. Zoom claro do gráfico descida, círculos indicam cada época realizada.

Verificado a convergência da RNA para o problema, as representações gráficas das Figuras 21, 22 e 23, seguem a mesma proporção quantitativa das saídas, sendo cada destinada a uma delas. O gráfico simula a perseguição por

assim dizer, do valor calculado, para alcançar os mesmos valores da saída desejada. Quanto mais similar à uma mímica, melhor o resultado do aprendizado.

Para o caso da NLS da monografia em situação ideal da RNA, que possui três saídas, sendo a primeira referente ao tamanho, seguida do PDI e, por fim, do Potencial Zeta, em que foi verificada uma excelente semelhança entre as duas retas (desejada e calculada), de forma que a superfície de contorno abrange praticamente a mesma área, indicando um excelente aprendizado, conforme as três Figuras 21, 22 e 23.

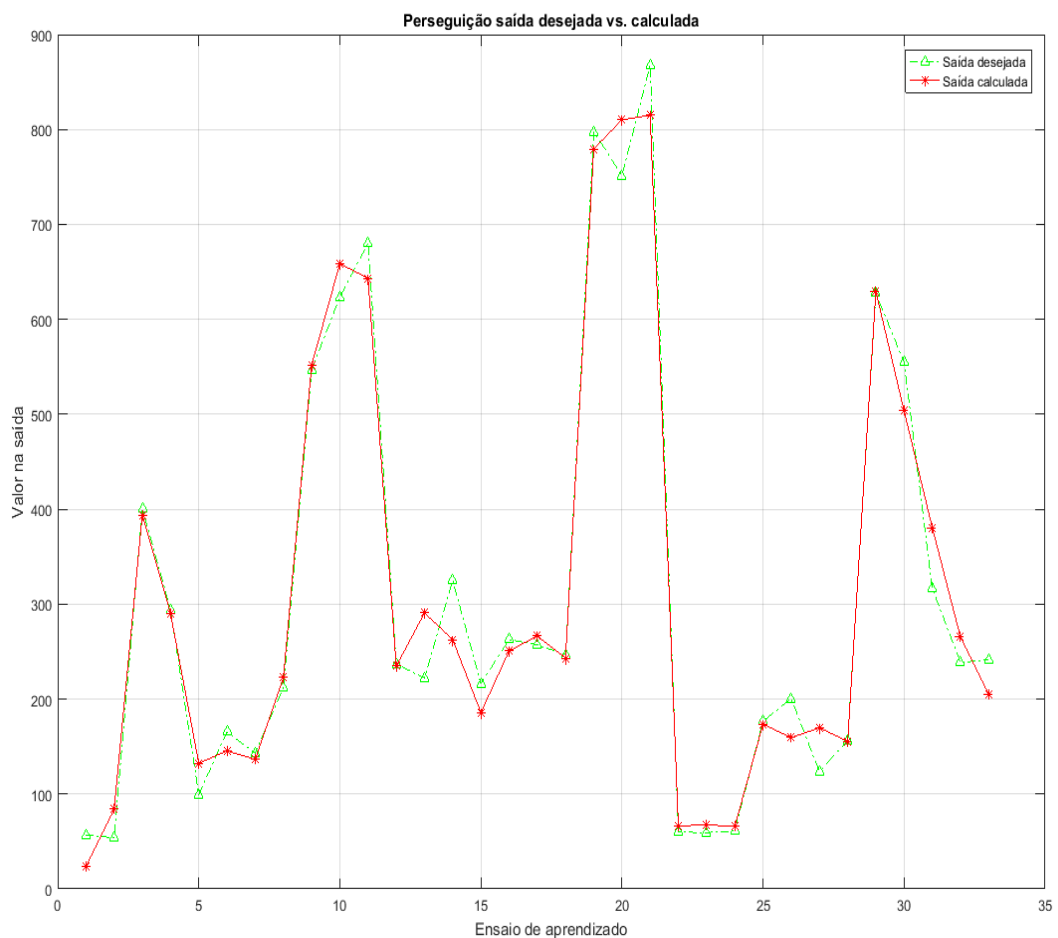


Figura 21. Gráfico de perseguição do valor calculado ao desejado na saída do tamanho da NLS (eixo das ordenadas em nanômetros).

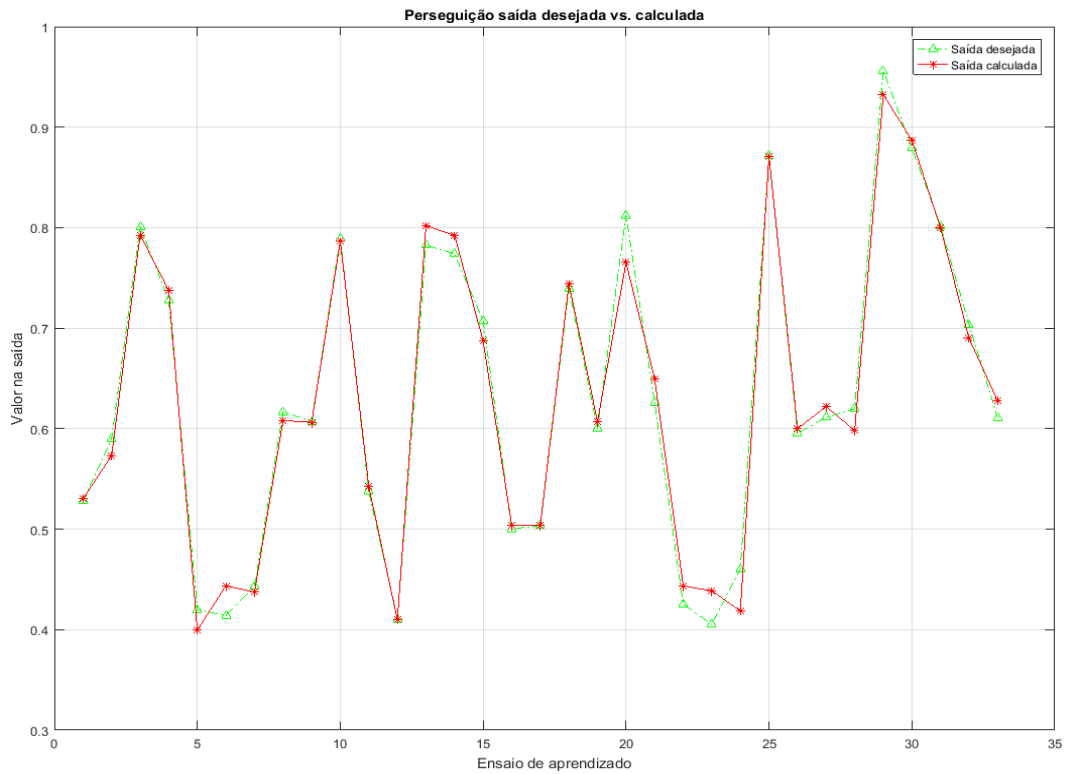


Figura 22. Gráfico de perseguição do valor calculado ao desejado na saída do PDI.

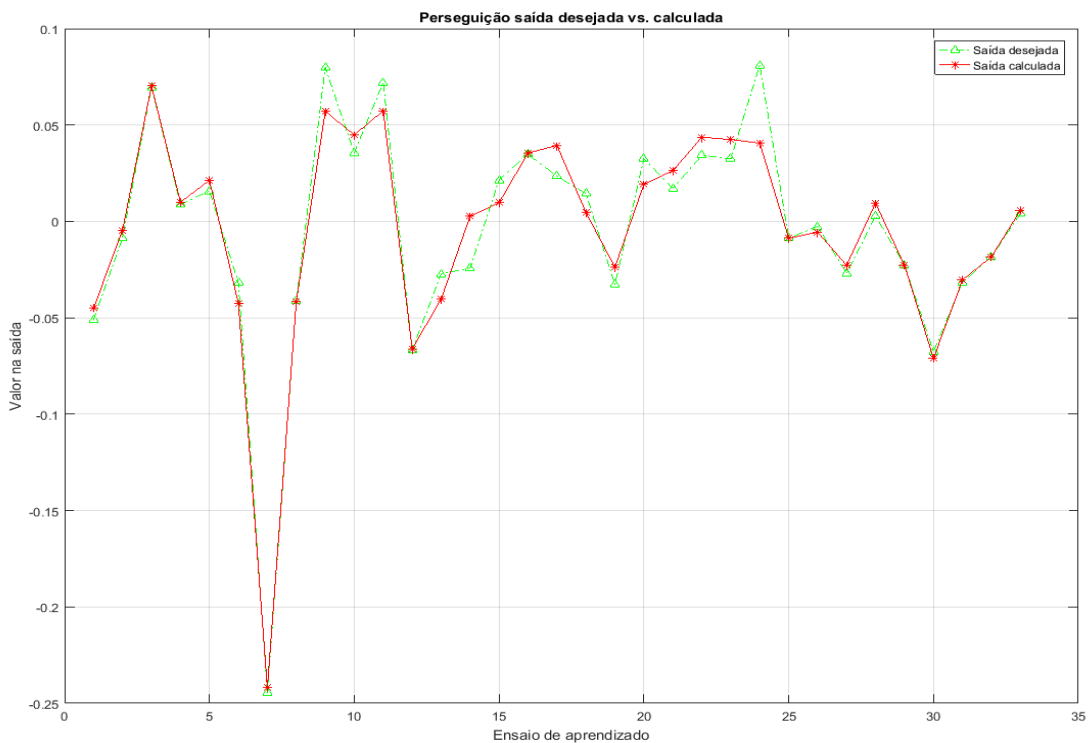


Figura 23. Gráfico de perseguição do valor calculado ao desejado na saída do Potencial Zeta (eixo das ordenadas em *millivolts*).

Finalizado, o aprendizado, e conforme demonstrado graficamente, com uma qualidade aceitável, se inicia o processo de validação, e por fim, realizar a predição de saídas esperadas para valores de entradas que a *L-eaves* até o atual momento



ainda não teve contato. Tal processo se mostra importante não apenas para o processo de teste do real aprendizado da RNA, mas principalmente por mostrar o potencial da RNA de prever sínteses sem que os insumos sejam gastos, ou ainda que sirvam de ferramenta auxiliar para o pesquisador antes de aplicar na realidade.

Durante o aprendizado são apresentados os outros 15 (quinze) ensaios restantes da tabela do Apêndice C, e é autorizado o processo de validação. Após a propagação para verificar a previsão da *L-eaves*, são calculados o erros esperados também apresentando depois os valores reais que ela deveria atingir. Com isto temos o primeiro gráfico, que consiste em uma visão da dispersão dos valores calculados da predição em relação ao valor real (representados pelo eixo das abscissas) para cada saída de forma discreta. Para o caso específico da monografia, tem-se em sua maioria uma pequena distância dos círculos que indicam o valor previsto do eixo de referência, como visto na Figura 24.

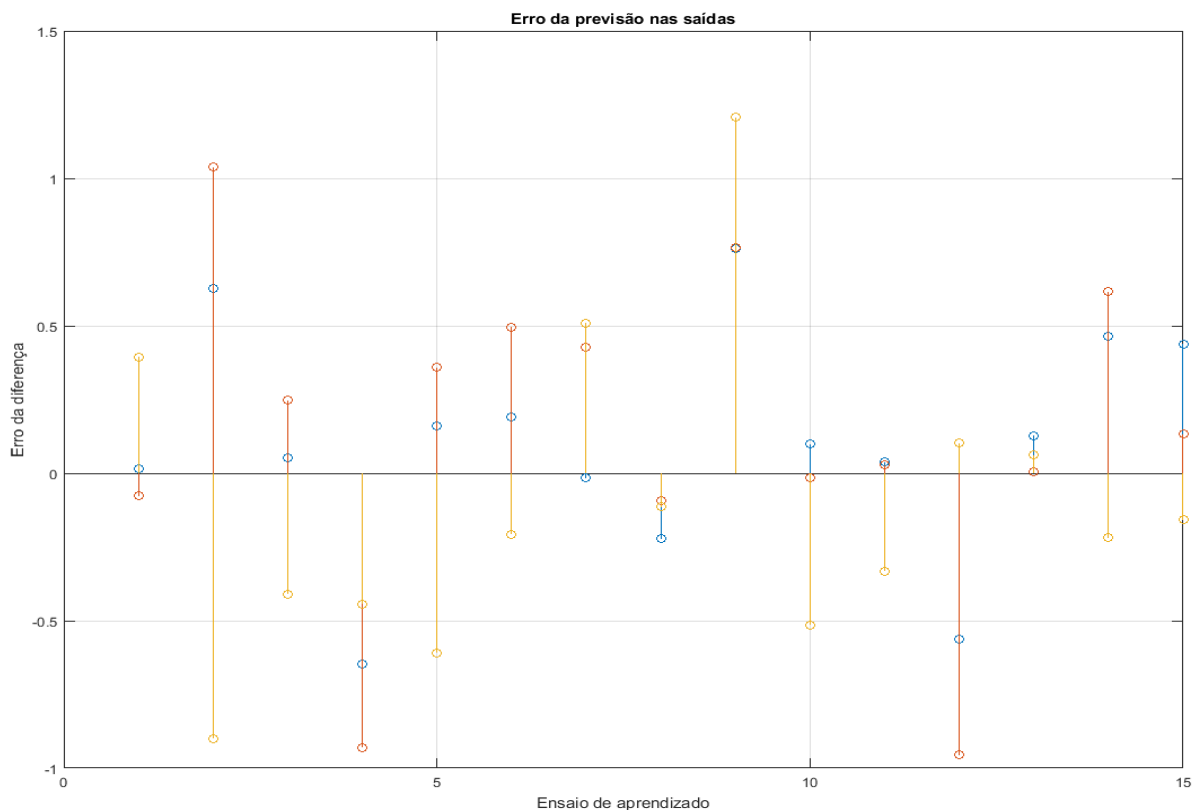


Figura 24. Demonstração para as três saídas, de forma discreta para cada amostra de validação, o quão disperso está o valor previsto do valor real (eixo das abscissas).

Apenas a visualização do erro pode não ser tão dinâmica, sendo criada uma segunda metodologia dinâmica para o especialista verificar a precisão da previsão da *L-eaves*. Através de um sistema gráfico semelhante a um tiro ao alvo, são

marcados os valores reais da saída, e são marcados com cruz os locais que a RNA previu que seriam os resultados em simulação. Este gráfico permite ainda verificar a variação real pela escala dos eixos, da variação entre os dois valores supracitados.

Apesar da impressão de acerto não ser tão nítida no caso aplicado à NLS do escopo, uma vez que poucas cruces se concentram ao centro dos losangos que indicam a saída real (feita em laboratório), deve-se entender que o valor é aproximado, e imaginando o contorno de um alvo. O losango seria como o centro menor do alvo, ou seja, valores próximos ainda são grandes acertos, devendo-se preocupar apenas com valores bastante destoantes da realidade. A seguir seguem as Figuras 25, 26 e 27, representando cada uma das três saídas possíveis para o caso simulado, mantendo a mesma sequência padrão, tamanho, PDI e Potencial Zeta.

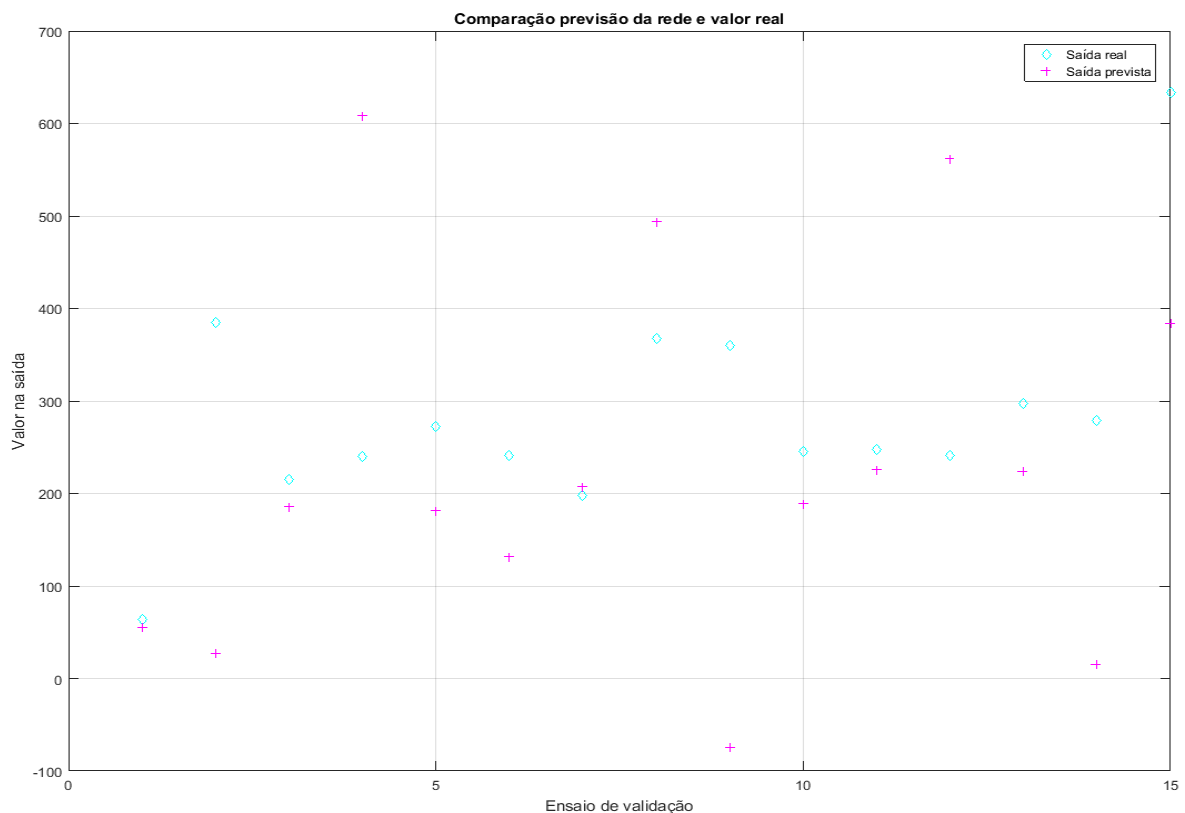


Figura 25. Demonstração dos acertos na etapa de validação para 15 amostras na saída do tamanho da NLS (eixo das ordenadas em nanômetros).

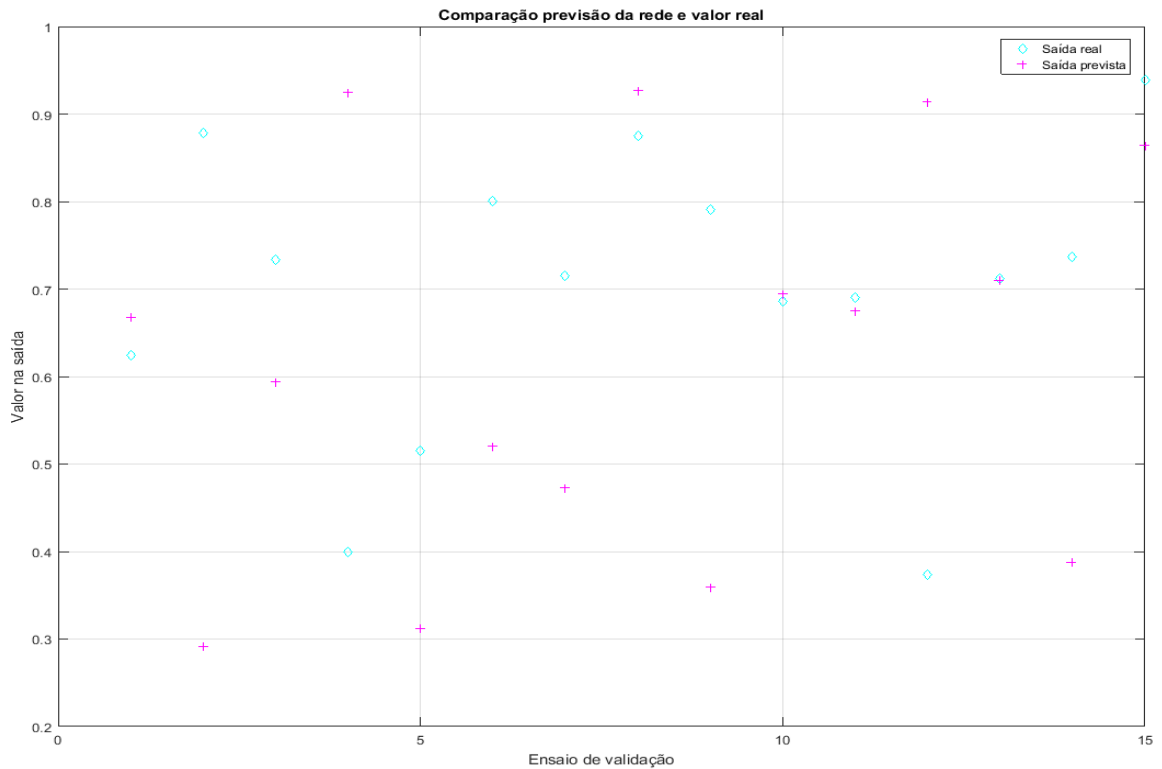


Figura 26. Demonstração dos acertos na etapa de validação para 15 amostras na saída do PDI.

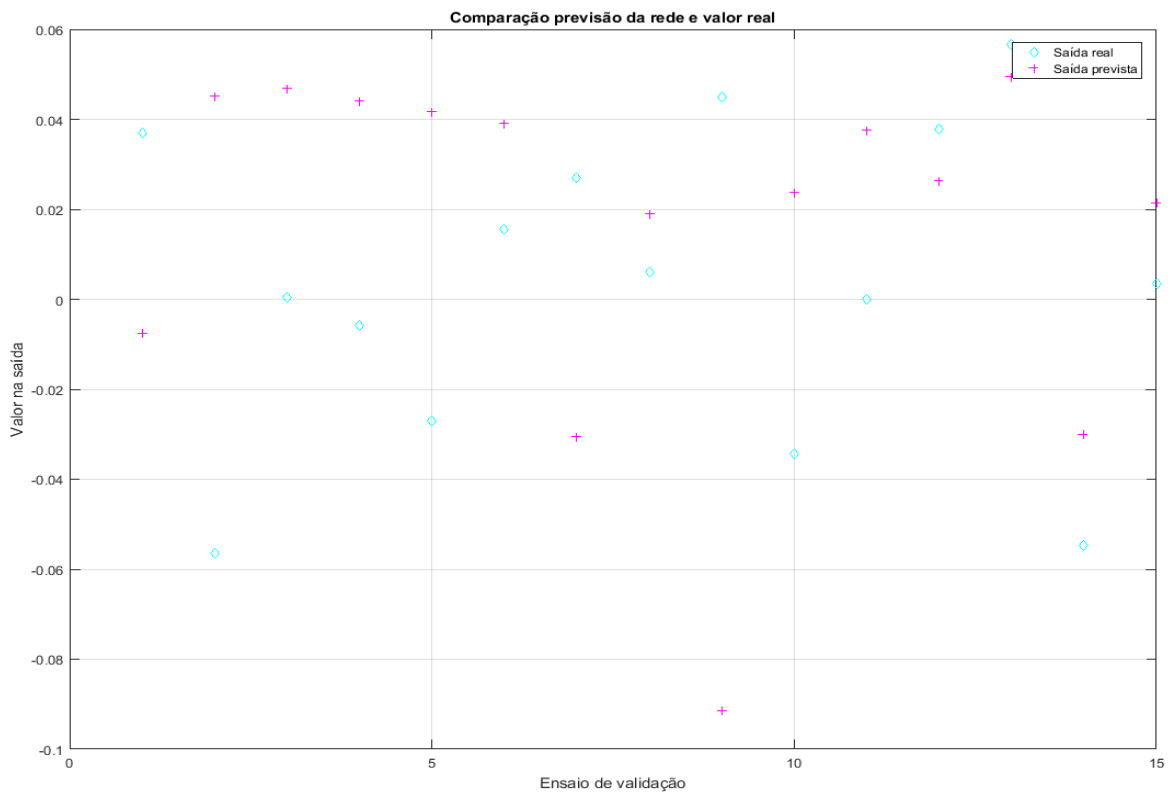


Figura 27. Demonstração dos acertos na etapa de validação para 15 amostras na saída do Potencial Zeta (eixo das ordenadas em *milivolts*).

Por fim, a última análise gráfica também ocorre individualmente para cada saída, acoplando, contudo, estas em uma mesma janela lado a lado para

comparação e decisão final do especialista caso ainda exista dúvida se a *L-eaves* se adaptou ao problema proposto. É calculado um percentual para cada saída da RNA individualmente, comparando-se a diferença entre a saída real e a prevista, com o mesmo saída real. Desta forma, o que se tem é a proporção que o erro da previsão possui com relação ao valor real. Em seguida, todas essas porcentagens individuais são reunidas em seis faixas de valores padrões, também percentuais. Com isso o que se tem é quantos por cento dos dados previstos, estão em uma determinada porcentagem de erro em comparação ao valor real.

Tendo-se visualizado a Figura 28 mais a frente, percebe-se que a visão do gráfico em parte, principalmente no que tange o tamanho da NLS, é muito boa à olho nu. O de potencial *zeta* em contrapartida aparenta ser alarmante, indicando uma grande proporção de erro. Contudo o que se deve se ater, é que está sendo lidado com uma proporcionalidade do erro, com isso o valor da referência para essa proporção é o que de fato permite especificar se esta porcentagem é um valor aceitável para ser simulado daí em diante. A exemplo, basta pensar que 10% (dez por cento) de um potencial *zeta* que trabalha na escala de  $10^{-4}$  normalmente pode parecer nada, mas quando o mesmo percentual é aplicado ao tamanho da nanopartícula na escala de 300nm, por exemplo, pode gerar um efeito não tão desejado ao especialista.

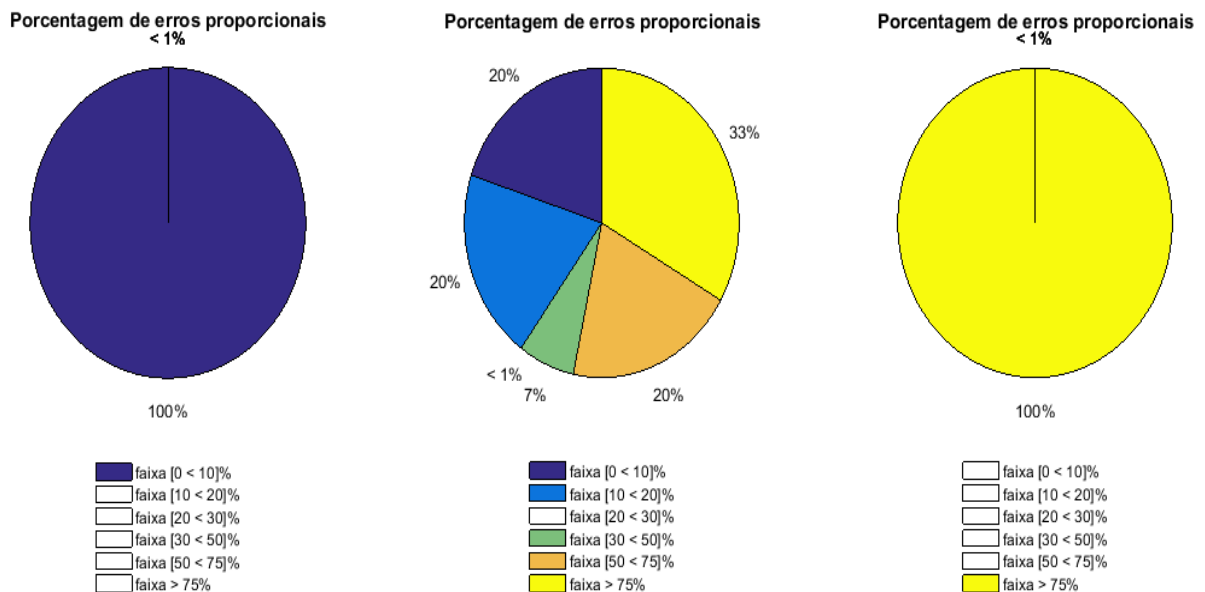


Figura 28. São projetados, da esquerda para a direita, os percentuais de erro proporcional para o tamanho, PDI e Potencial *Zeta*.

Apesar de já terem sido apresentadas nesta monografia problemáticas como: falta de insumos, possíveis contaminações, erros de equipamento, formulações propensas a nanopartículas indesejáveis, e muitas outras que o autor foi infligido, uma discussão é importante ser levantada, já que não há uma precisão com rigorosidade da RNA, apesar de aceitável e interessante os resultados. Há uma grande possibilidade de todos esses fatores terem gerado dados que se tornaram na verdade, ruídos para a RNA (um dos riscos elencados pela FMEA do produto inclusive que é demonstrado no Apêndice D), uma vez que não condizem com a real dinâmica da síntese da NLS, por exemplo. O que se quer dizer, é que há uma grande propensão que em uma aprendizagem da RNA, com formulações bem feitas, sínteses preparadas adequadamente, e medições precisas, possam gerar RNA com sinapses ponderadas com maior exatidão, tornando a simulação do perfil físico-químico da NLS mais precisa a ponto rigoroso, já que atualmente o acerto é bem agradável.

No quesito produto deste trabalho, foram produzidos o FFBD e a FMEA da RNA *L-eaves*, de forma que podem ser utilizadas para verificar possíveis problemas que não foram detectados e, ainda, aumentar a precisão caso necessário. É possível também simplificar o código e revisá-lo no intuito de otimizar e, principalmente, revisá-lo no interesse de torná-lo mais robusto à falhas, uma vez que pela FMEA percebe-se que existem erros críticos com alta possibilidade de estarem ocorrendo, ou a virem ocorrer, com atividades fáceis de resolução. Cita-se como exemplo o bloqueio de acesso do usuário ao código fonte.

A RNA *L-eaves* é em analogia, como “cebolas”, ou seja, composta por camadas sobrepostas, que então entrelaçadas e interagindo internamente, mesmo que não reflita externamente, porém esta analogia irá além como visto mais à frente. Existem outras analogias que podem ser feitas, como a da composição em camadas do nosso planeta, dentre outras que remetem a mesma ideia.

Como o FFBD é orientado apenas para funções, foi perceptível que a camada mais interna da RNA, nomeada de Camada núcleo pelo autor por conta das analogias, é a essência do escopo da RNA, e em seu centro deve constar o principal resultado esperado da mesma. Ao se analisar a realidade, as variáveis que são o ponto chave são: os resultados nas saídas (‘Saída’, matriz de linhas proporcionais à quantidade de saídas de amostras na etapa em questão, e colunas proporcional à quantidade de neurônios de saída); o erro (LMS em sua maioria) atrelado à cada um

dos valores de saída supracitados; e, por fim, intrinsecamente, as ponderações das sinapses da RNA, uma vez que as suas combinações (que podem possuir infinitas variações dependendo dos parâmetros iniciais) são o que se considera o “aprendizado” em si.

Tem-se a seguir a sequência de Figuras, que são a produção do FFBD da RNA *L-eaves*. Entretanto, com uma visão espacial de imagens sobrepostas pensada de forma esférica (por camadas, como já citado) invés de planar. Com isto, existem três camadas na RNA que serão explicadas através deste FFBD: a primeira já citada, a camada núcleo (Figura 29); a camada polpa, mais concentrada de variáveis voláteis e realizadora da maior quantidade de transições de funções entre camadas (Figura 30); e, por fim, a camada casca, contendo os resultados mais visíveis ao usuário da RNA, de forma gráfica e quantitativa, por isto ser a mais externa na analogia (Figura 31).

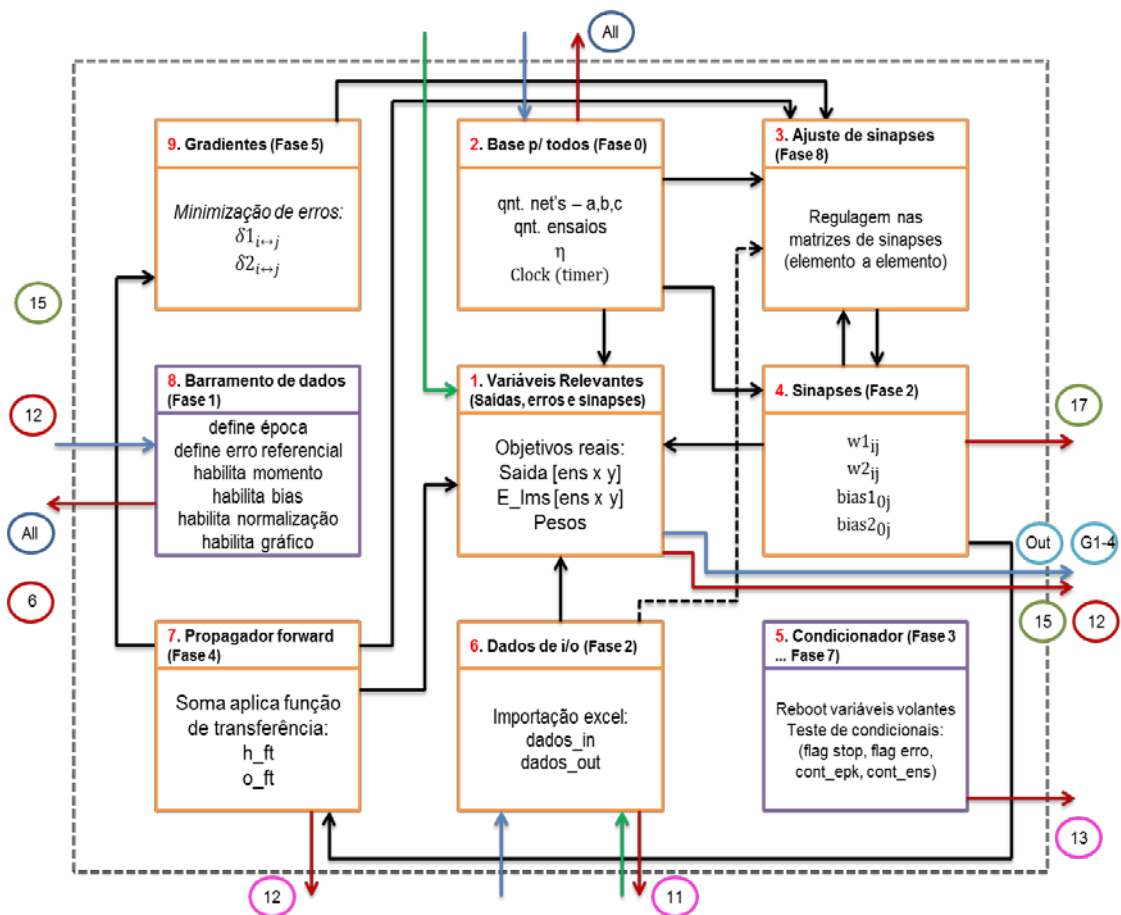


Figura 29. Diagrama FFBD Parte A: Camada núcleo, centro da essência da RNA *L-eaves*.

Por questões de estética ao trabalho, e prolongamento em três figuras por conta da dimensão esférica da programação da RNA como supracitado, foi

escolhido explicar a legenda ao mesmo tempo que se explica a processo de montagem do FFBD.

Na Figura 29 então, são descritas nove funções vitais e primordiais da *L-eaves*, todas relacionadas com a etapa de aprendizado, onde se pode dizer que é criada a identidade da RNA. Cada quadro recebe uma função nomeada, com índice enumerado na cor de analogia à sua camada (no caso vermelho), seguido da sua funcionalidade em baixo. Os quadros roxos são funções denominadas pelo projetista, como onipresentes, isto é, estão ocorrendo por toda a extensão da programação, ditando as regras e verificando condicionais, sem posição fixa na programação para atuação, e atuantes somente quando uma grande decisão é necessária, não recebem variáveis de nenhuma outra função, mas ditam o comportamento de todas as outras funções.

As setas indicam fluxo de variáveis, decisões, funcionalidades ocorrendo por assim dizer. As setas vermelhas indicam fluxo de dados para camadas externas à camada núcleo, as verdes no fluxo inverso ao anterior, as azuis indicam que é um fluxo de dados com o usuário, e as pretas são fluxos internos na camada (podendo ser pontilhada em caso de cruzamento entre linhas de mesma cor para evitar equívocos).

Por fim, os círculos com descrição estão presentes apenas em saídas da camada, isto por questão de escolha do autor evitando poluição da imagem, já que acompanhando o FFBD ao lado do roteiro citado no capítulo 2.2.1, toda a lógica é passível de ser entendida e replica à moda do projetista. A cor deste círculo remete a camada que a função interage, sendo azul em caso de ser uma interação entre todas as camadas. Encerrando a explicação, os números indicam a função que recebe algum dado na rotina, 'A//' indicam que a maioria das funções usufrui das variedades e propósito desta função. E a descrição 'G' indica a projeção de gráfico seguido do número que representa na programação, ou ainda apenas 'out' indicando que uma saída numérica é apresentada ao usuário.

É perceptível por questão de metodologia implementada aqui, que o contorno da camada núcleo, pontilhada, possui exatamente o mesmo formato da sua representação ao centro da Figura 30, que representa a camada polpa, que envolve a primeira, traduzindo a ideia referencial em três dimensões por assim dizer.

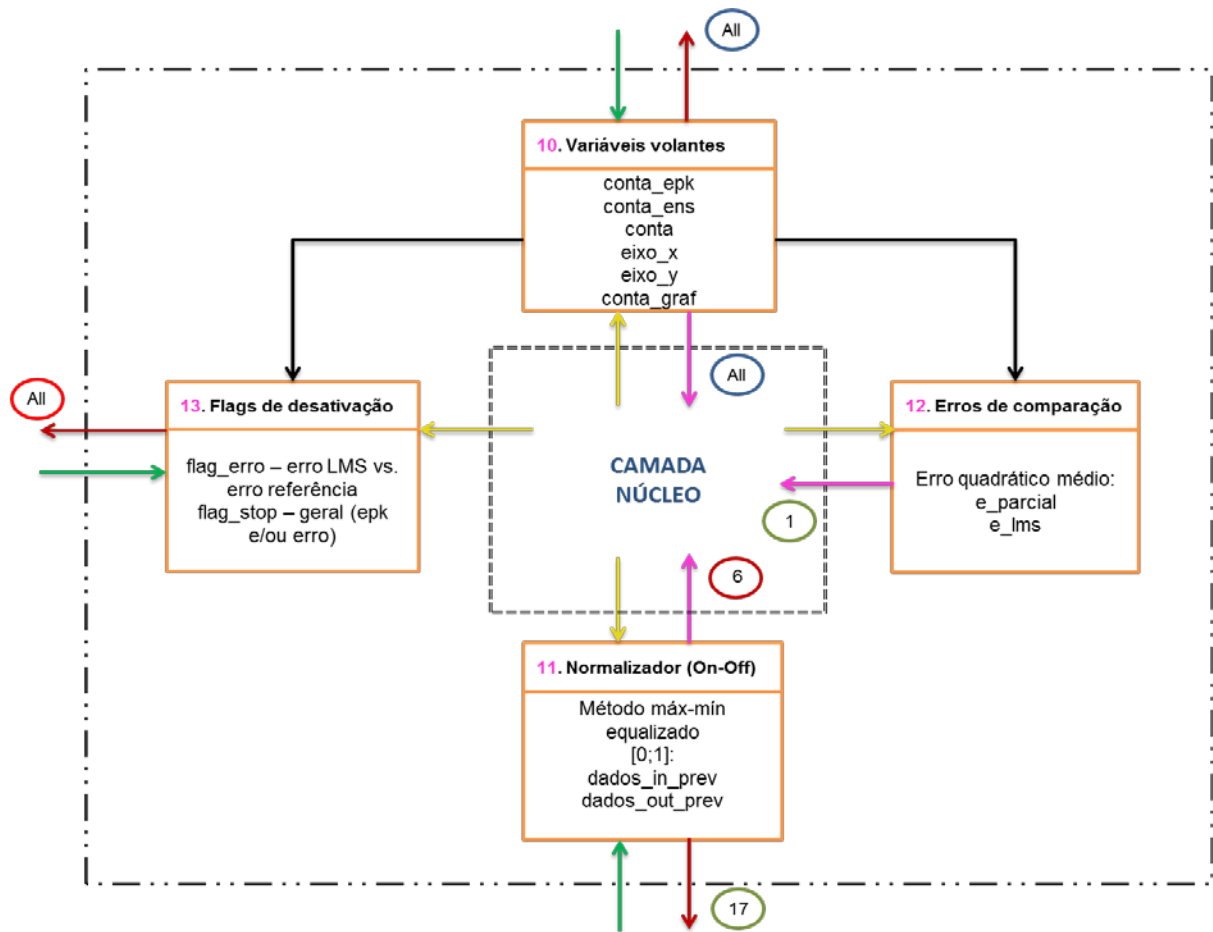


Figura 30. Diagrama FFBD Parte B: Camada polpa, camada intermediária e principal via de interação entre funções.

Como já dito, a camada polpa, que envolve a camada núcleo, é a responsável pela maioria das transições e interações entre funções de camadas diferentes, isto porque esta camada deve ser entendida como em fluxo constante pelo interior da camada. Isto se deve, pelo fato de conter as chamadas variáveis volantes, que estão em constante uso no aprendizado e também na validação, por diversas funções, sendo então dinâmicas.

Existem agora, duas novas legendas de setas, com a variação amarela, referente a interação recebendo dados de uma camada interna; e a rosa, com função inversa por lógica. Tem-se também uma nova borda externa indicando o limite desta camada, diferente da primeira, como visualizado na Figura 31 conseguinte.



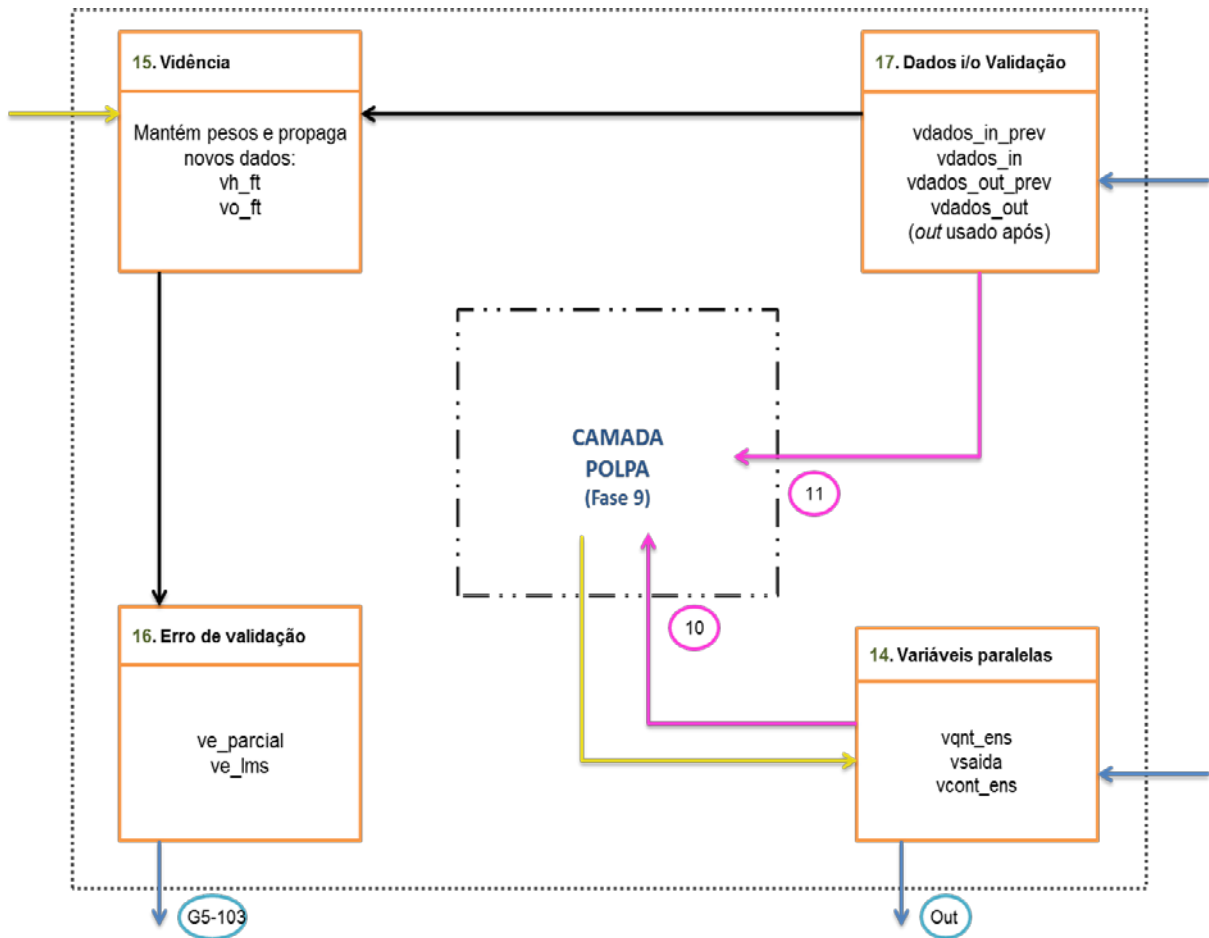


Figura 31. Diagrama FFBD Parte C: Camada casca, centro da essência da RNA L-eaves.

Por fim, a última dimensão, camada casca, faz jus à nomenclatura principalmente por ser a provedora da grande maioria de informações finais que confirmam a eficiência da *L-eaves*, inclusive com possibilidade de computação gráfica intensa. Esta camada é dedicada exclusivamente para a etapa de validação da RNA, onde se tem finalmente, a real compreensão do funcionamento ou não da RNA. Novamente como em uma cebola, apesar da casca estar danificada e com aparência indesejável, não remete necessariamente que o fruto interno está apodrecido. Traduzindo: apesar da representação gráfica e/ou quantitativa não agradarem o usuário, não implica que a RNA está mal projetada ou defeituosa, basta apenas o ajuste de variáveis pelo usuário para que o resultado esperado surja, como ao descascar o fruto supracitado.

Assim sendo, fica completo o FFBD da RNA *L-eaves*, que possibilita não só o entendimento do seu comportamento, e como este foi projetado, mas também na visão de linha de produção caso alocado para projeto de empreendedorismo, permite o desenvolvimento de requisitos ao produto, e, por conseguinte, uma

possibilidade destes serem analisados e reduzidos. Este auxilia também, a produção da importante ferramenta de análise de defeitos e prevenções de um produto, que se estende pelo próximo item deste capítulo.

Sobre o último questionamento sobre o tempo de repouso da cubeta dentro do *Zetasizer* feito ao longo do projeto (sendo uma das variáveis de entrada), com relação a interferia na qualidade da classificação da nanopartícula. Não há nenhum resultado quantitativo que possa afirmar com veemência que a espera por 120 (cento e vinte) segundos permite melhor análise do que com tempos inferiores. Por conseguinte, a única analogia que se é possível fazer, e que remete levemente a real existência desta tendência para melhores medições com tempo superiores de repouso, é a classificação da tabela do Apêndice C, feita pelo especialista da RNA em cinco classificações. Apenas uma das amostras totais do projeto, que repousou por 120 (cento e vinte) segundos, foi classificada abaixo de qualidade mediana, ratificado por ser um ensaio onde todas as três amostragens foram mal qualificadas, podendo indicar uma péssima formulação ou erro na mensuração. Com isso, pode-se fazer uma leve referência que o incremento do tempo de repouso dentro do *Zetasizer Nano Z* melhora a classificação da amostra.

## 6. CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS

É possível concluir, que a RNA *L-eaves* é capaz de simular o perfil físico-químico de nanopartículas lipídicas sólidas com uma precisão razoável e aceitável, predizendo formulações teóricas sem a necessidade de gastos com insumos e outros recursos financeiros ou humanos. Bastando para tal apenas a formulação de diversas amostras da nanopartícula com padrões de receita variados, porém preferencialmente com cautela para evitar contaminações e filtrando-se o máximo possível dos dados irrelevantes ou que sugiram estar com erro.

A monografia propôs então um produto pronto, necessitando apenas de alguns ajustes como a mudança para uma plataforma de programação *freeware* caso se tenha a intenção de venda da RNA, ou apenas ajustes de *design*, caso seja utilizada para fins acadêmicos, podendo então permanecer na mesma plataforma de programação.

Seriam muitos interessantes em uma proposta futura de continuação ao projeto, os seguintes escopos:

- Realização de amostras de nanopartículas com a maior delicadeza do processo de formulação possível, com precisão farmacológica, e inclusão do pH como variável por interferir no potencial *Zeta* da NLS;
- Teste da mesma NLS carreando Doxorrubicina para verificar o comportamento da RNA frente a mudança;
- Teste com outros tipos de formulações laboratoriais químicas, verificando se a *L-eaves* é capaz de se adaptar à qualquer proposta biológica ou química;
- Estudo aprofundado sobre a influência dos parâmetros da sua programação, variando-se por exemplo, o intervalo de normalização, a quantidade de camadas ocultas, dentre outras possibilidades;
- Criar um mecanismo de engenharia reversa com a formulação da NLS, onde o usuário informa que perfil deseja ao final, e a *L-eaves* indica as principais combinações que permitem tal resultado, em cima de uma função de custo talvez para a escolha da fórmula menos dispendiosa;
- Estudo de produtos mais minucioso com implementação de *Quality Function Deployment* (QFD), ou Desdobramento da Função de Qualidade, após testes mais amplos com usuários, e realização de novo treinamento com maior acurácia.

Por fim, resta concluir que o protótipo atendeu todas as demandas, sendo que suas falhas provavelmente giram em torno de erros humanos e de medição em sua maioria, podendo ser aplicada também em outro cenário totalmente diferenciado do de formulação de fármacos, uma vez que a RNA foi programada desde o seu princípio de forma generalizada e intuitiva, podendo ser testada em outros cenários.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEXANDRIA, A.R. **Exemplos de funções de ativação**. IV CITENEL, 01/2017. Disponível em: < [https://www.researchgate.net/figure/268740641\\_fig2\\_Figura-4-Exemplos-de-funcoes-tipicas-de-ativacao-de-neuronios-a-degrau-b](https://www.researchgate.net/figure/268740641_fig2_Figura-4-Exemplos-de-funcoes-tipicas-de-ativacao-de-neuronios-a-degrau-b)>. Acesso em 20 de junho de 2017.
- AZEVEDO, F.; BRASIL, L.; OLIVEIRA, R. **Redes Neurais com Aplicações em Controle e em Sistemas Especialistas**. 1ªed. Florianópolis, 2000.
- BARBON. **Inteligência Computacional**. UEL. Disponível em <[http://www.barbon.com.br/wp-content/uploads/2013/08/RNA\\_Aula2.pdf](http://www.barbon.com.br/wp-content/uploads/2013/08/RNA_Aula2.pdf)>. Acesso em 1 de julho de 2017.
- BRAGA, A.; CARVALHO, A.; LUDERMIR, T. **Redes Neurais Artificiais: Teoria e Aplicações**. 2ªed. Rio de Janeiro: LTC, 2007.
- CASANOVA, M. **Síntese, caracterização e estudo da estabilidade de nanopartículas metálicas estabilizadas com polieletrólitos e tióis**. São Carlos: USP, 2010. Tese (Mestrado) – Instituto de Química Analítica, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2010.
- CASTRO, L. N.; VON ZUBEN, F. J.. **Redes neurais artificiais**: Campinas: Unicamp, 2016.
- CHARNIAK, E.;MCDERMOTT, D., **Introduction to artificial intelligence**, Addison-Wesley Publ.,1985.
- CONCEIÇÃO, A.; MATOS, C.; MOUTINHO, C. **Encapsulação de dois fármacos anticancerígenos (5-fluorouracilo e metotrexato) em lipossomas unilamelares**. Revista da Faculdade de Ciências da Saúde, p. 50 -59, 2009.
- ENUCOMP, **Introdução a redes neurais artificiais**. Disponível em <<http://image.slidesharecdn.com/introduoaredesneuraisartificiaiscomabibliotecaencog-140713102917-phpapp02/95/introduo-a-redes-neurais-artificiais-com-a-biblioteca-encog-13-638.jpg?cb=1405247454>>. Acesso em 21 de julho de 2017.
- FANEM, **Linha de produtos**. Disponível em <<http://www.fanem.com.br/produtos>>. Acesso em 20 de julho de 2017.
- FERNANDES, A.; WAISSMANN, W. **Interações de nanotubos de carbono e fulerenos com o sistema imune da pele e as possíveis implicações relacionadas à nanotoxicidade cutânea**. Revista Vigilância Sanitária em Debate. V. 1, n. 4, p. 92-103, 2013.
- FRANÇA, J. et alii. **Uma implementação do algoritmo Levenberg-Marquardt dividido para aplicações em visão computacional**. Semina: Ciências Exatas e Tecnológicas. V. 30, n. 1, p. 51-62, jan./jun. 2009.
- FUNDARÔ, A. et alli., **Non-stealth and stealth solid lipid nanoparticles (SLN) carrying doxorubicin: pharmacokinetics and tissue distribution after i.v administration to rats**. Pharmacol. Res. 42, 337-343, 2000.
- GSIGMA. **O neurônio artificial**. UFSC. Disponível em <[http://www.gsigma.ufsc.br/~popov/aulas/rna/neuronio\\_artificial/](http://www.gsigma.ufsc.br/~popov/aulas/rna/neuronio_artificial/)>. Acesso em 14 de junho de 2017.
- IKA, **Produtos**, Disponível em: <<http://www.ika.com/>>. Acesso em 12 de março de 2017.
- MAGALHÃES, F.D. Biofísica de membranas e Potencial de ação (impulso nervoso). 29/04/2014. Disponível em <<http://salabioquimica.blogspot.com.br/2014/04/o-que-e-o-impulso-nervoso-potencial-de.html>>. Acesso em 15 de junho de 2017.

- KOVÁCS, Z. **Redes Neurais Artificiais: Fundamentos e Aplicações**. 4ªed. São Paulo: Livraria da Física, 2006.
- LIMA, A. **Encapsulação de fotossensibilizadores em nanopartículas lipídicas sólidas para maximização da eficiência fotodinâmica e fototoxicidade**. São Carlos: USP, 2013. Tese (Mestrado) – Instituto de Química Analítica e Inorgânica, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2013.
- LQES, Laboratório de Química do estado sólido. **Nanopartícula**. 2005. Disponível em: < [http://www.lqes.iqm.unicamp.br/canal\\_cientifico/lqes\\_responde/lqes\\_responde\\_nanopartacula.html](http://www.lqes.iqm.unicamp.br/canal_cientifico/lqes_responde/lqes_responde_nanopartacula.html) > Acesso em 2 jun. 2017.
- LUZ, P.; PIRES, A.; SERRA, O. **Eficiência de encapsulação e perfil de liberação de uma metaloporfirina a partir de microesferas de dextrina**. 25ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.
- MALVERN, **Zetasizer Nano**, Disponível em: <<https://www.malvern.com/en/search?q=zetasizer+nano>>. Acesso em 12 de março de 2017.
- MATHWORKS, **Matlab**, Disponível em <[https://www.mathworks.com/products/matlab/why-matlab.html?s\\_tid=hp\\_brand\\_whymatlab](https://www.mathworks.com/products/matlab/why-matlab.html?s_tid=hp_brand_whymatlab)>. Acesso em 21 de maio de 2017.
- MÜLLER, R.H.; MÄDER, K.; GOHLA, S., **Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery – a review of the state of the art**. Eur. J. Pharm. Biopharm. 50, 161-177, 2000.
- MUSSI, S. **Desenvolvimento e avaliação de nanopartículas lipídicas carregadas com Doxorrubicina e Ácido Docosahexaenóico para o tratamento de câncer**. Belo Horizonte: UFMG, 2013. Tese (Doutorado) em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Minas Gerais, 2013.
- NASA, **SYSTEMS ENGINEERING HANDBOOK**. Washington: Nasa Scientific And Technical Information, n. 1, dez. 2007.
- NGAN, C. et alii. **Development of highly versatile fullerene nanoemulsion as potencial multiple drug vectors based on artificial neural network**. Arabian Journal of Chemistry, Manuscript ARABJC-D-16-00248, 2016.
- OLIVEIRA, L. et alii. **Aplicações de nanopartículas lipídicas no tratamento de tumores sólidos: Revisão de literatura**. Revista Brasileira de Cancerologia, 58(4): p. 695-701, 2012.
- POOLE, D.; MACKWORTH, A.; GOEBEL, R., **Computational Intelligence: A logical approach**. New York: Oxford University Press, 1998.
- PUC RIO, **Nanotecnologia**. Disponível em <<http://nanotech.ica.ele.puc-rio.br/img/linhatempo.png>>. Acesso em 21 de julho de 2017.
- QUINA, F. **Nanotecnologia e o meio ambiente: perspectivas e riscos**. Química Nova, vol. 27, n. 6, p.1028-1029, Nov./Dez. 2004.
- RICH, E.; KNIGHT, K. Modelos Conexionistas. Ln: \_\_\_\_\_. **Inteligência Artificial**. Makron Books, 1992, 2ªed, Cap. 18.
- RUSSEL, S.; NORVIG, P. **Inteligência Artificial**. Tradução de Vendenberg D. de Souza. 2ªed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora, 2003.
- RUSSELL, S. et al. **Artificial Neural Networks: New York**: Jinho Choi, 2017. 84 slides.

- SAHOO, S. K.; LABHASETWAR, V. Nanotech approaches to drug delivery and imaging. **Drug Discovery Today**, [s.l.], v. 8, n. 24, p.1112-1120, dez. 2003. Elsevier BV.
- SAKURADA, E. Y. **As técnicas de Análise dos Modos de Falhas e seus Efeitos e Análise da Árvore de Falhas no desenvolvimento e na avaliação de produtos**. 2007. 124 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Mecânica, Programa de Pós-graduação em Engenharia Mecânica, UFSC, Florianópolis, 2001.
- SCHAFFAZICK, S. et alii. **Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos**. Química Nova, vol. 26, n. 5, p.726-737, Set./Out., 2003.
- TREDAN, O. et al. Drug Resistance and the Solid Tumor Microenvironment. **Jnci Journal Of The National Cancer Institute**, [s.l.], v. 99, n. 19, p.1441-1454, 25 set. 2007. Oxford University Press (OUP).
- TRIERWEILER, L. **Nanopartículas: como produzi-las em escala industrial**. Porto Alegre: UFRGS, 2009. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Escola de Engenharia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.
- URBAN, D.; TAKAMURA, K., **Polymer Dispersions and their industrial applications**, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002.
- WINSTON, P. H., **Artificial Intelligence**. 3<sup>a</sup>ed. Massachusetts: Addison-Wesley Publishing Company, 1993.
- ZARA, G.P. et alii. **Pharmacokinetics of doxorubicin incorporated in solid lipid nanospheres (SLN)**. Pharm Res. 40, 281-286, 1999.
- ZETASIZER, nano series, Malvern, **User Manual**, MANO317, Issue 5.0, Agosto, 2009.

## APÊNDICE

### APÊNDICE A – Tabela sem tratamento com todos os dados da aba de intensidade.

Record	Type	Sample Name	T (°C)	Z-Ave (d.nm)	PdI	Estado visível (Vortex)	Estado visível (Repouso - 1 sem.)
1	Size	1 20s 1	25	55,41	0,596	Translucida	Translucida
2	Size	1 20s 2	25	57,07	0,522		
3	Size	1 20s 3	25	58,32	0,467		
25	Size	1 60s 1	25	73,77	0,524		
26	Size	1 60s 2	25	60,34	0,706		
27	Size	1 60s 3	25	56,91	0,642		
37	Size	1 120s 1	25	52,73	0,719		
38	Size	1 120s 2	25	52,18	0,53		
39	Size	1 120s 3	25	56,83	0,52		
43	Size	2 20s 1	25	292,2	0,712		
44	Size	2 20s 2	25	670,2	0,979		
45	Size	2 20s 3	25	238,8	0,713		
49	Size	2 60s 1	25	534,8	0,831		
50	Size	2 60s 2	25	348,7	0,805		
51	Size	2 60s 3	25	270,8	1		
55	Size	2 120s 1	25	401,9	0,783		
56	Size	2 120s 2	25	238	0,799		
57	Size	2 120s 3	25	242,7	0,601		
61	Size	3 20s 1	25	117,5	0,437	Esbranquiçada / com partículas visíveis	Translucida / Presença de corpo de fundo / Cremação em suspensão
62	Size	3 20s 2	25	96,1	0,443		
63	Size	3 20s 3	25	84,42	0,38		
67	Size	3 60s 1	25	189,6	0,415		
68	Size	3 60s 2	25	154,2	0,414		
69	Size	3 60s 3	25	153,1	0,413		
73	Size	3 120s 1	25	163,3	0,361		
74	Size	3 120s 2	25	138	0,504		
75	Size	3 120s 3	25	127,2	0,464		
79	Size	4 20s 1	25	213,1	0,601		
80	Size	4 20s 2	25	205,4	0,642		
81	Size	4 20s 3	25	217,3	0,607		
85	Size	4 60s 1	25	325,1	0,627		
86	Size	4 60s 2	25	230,5	0,641		
87	Size	4 60s 3	25	187,4	0,804		
91	Size	4 120s 1	25	311,1	0,732		
92	Size	4 120s 2	25	190,8	0,719		
93	Size	4 120s 3	25	144,2	0,75		
97	Size	5 20s 1	25	552,9	0,517	Esbranquiçada / Espuma	Esbranquiçada / Pequena quantidade de pó no fundo
98	Size	5 20s 2	25	506,7	0,79		
99	Size	5 20s 3	25	580,3	0,515		
103	Size	5 60s 1	25	595,4	0,822		
104	Size	5 60s 2	25	582,9	0,931		
105	Size	5 60s 3	25	692	0,616		
109	Size	5 120s 1	25	659,3	0,484		
110	Size	5 120s 2	25	668,4	0,544		
111	Size	5 120s 3	25	712,9	0,585		
115	Size	6 20s 1	25	231,2	0,411		
116	Size	6 20s 2	25	236	0,458		
117	Size	6 20s 3	25	244,1	0,362		
121	Size	6 60s 1	25	245,8	0,417		
122	Size	6 60s 2	25	237,3	0,387		
123	Size	6 60s 3	25	240,4	0,317		
127	Size	6 120s 1	25	235,7	0,394		
128	Size	6 120s 2	25	245,1	0,371		
129	Size	6 120s 3	25	239,8	0,432		
142	Size	7 60s 1	25	214,9	0,731	Quase translucida / Partículas visíveis	Translucida / Grande quantidade de cremação oleosa e granulosa / Corpo de fundo
143	Size	7 60s 2	25	173,5	0,81		
144	Size	7 60s 3	25	277,9	0,807		
148	Size	7 20s 1	25	437	0,84		
149	Size	7 20s 2	25	313,3	0,917		
150	Size	7 20s 3	25	224,9	0,565		
154	Size	7 120s 1	25	240,8	0,721		
155	Size	7 120s 2	25	212,8	0,73		
156	Size	7 120s 3	25	195,3	0,671		
157	Size	8 20s 1	25	266,8	0,597		
158	Size	8 20s 2	25	284	0,458		
159	Size	8 20s 3	25	267,4	0,489		
168	Size	8 60s 1	25	269,5	0,476		
169	Size	8 60s 2	25	248,6	0,526		
170	Size	8 60s 3	25	270,3	0,499		
174	Size	8 120s 1	25	251,8	0,526		
175	Size	8 120s 2	25	252,4	0,501		
176	Size	8 120s 3	25	267	0,484		

180	Size	9 20s 1	25	312,4	0,649	Quase translúcida / 2-3 grandes flocos granulados	Quase translúcida / Grande quantidade de corpo de fundo
181	Size	9 20s 2	25	327,7	0,676		
182	Size	9 20s 3	25	251,1	0,812		
186	Size	9 60s 1	25	231,6	0,825		
187	Size	9 60s 2	25	231,9	0,814		
188	Size	9 60s 3	25	277,1	0,58		
192	Size	9 120s 1	25	277	0,674		
193	Size	9 120s 2	25	221	0,882		
194	Size	9 120s 3	25	226,5	0,846		
242	Size	10 20s 1	25	716,5	0,418		
243	Size	10 20s 2	25	755,1	0,651		
244	Size	10 20s 3	25	921,9	0,731		
248	Size	10 60s 1	25	721,5	0,583		
249	Size	10 60s 2	25	774,5	0,908		
250	Size	10 60s 3	25	758,7	0,947		
254	Size	10 120s 1	25	834,6	0,556		
255	Size	10 120s 2	25	854,7	0,616		
256	Size	10 120s 3	25	913,8	0,707		
225	Size	11 20s 1	25	58,59	0,498		
226	Size	11 20s 2	25	62,29	0,347		
227	Size	11 20s 3	25	58,8	0,431		
230	Size	11 60s 1	25	58,25	0,437		
231	Size	11 60s 2	25	61,05	0,341		
232	Size	11 60s 3	25	58,62	0,438		
233	Size	11 120s 1	25	61,48	0,472		
234	Size	11 120s 2	25	61,45	0,453		
235	Size	11 120s 3	25	60,83	0,457		
260	Size	12 20s 1	25	390,8	0,757		
261	Size	12 20s 2	25	283	0,663		
262	Size	12 20s 3	25	164,4	0,789		
266	Size	12 60s 1	25	200,2	0,965		
267	Size	12 60s 2	25	160,5	0,844		
268	Size	12 60s 3	25	169	0,806		
272	Size	12 120s 1	25	212,6	0,708		
273	Size	12 120s 2	25	233,9	0,669		
274	Size	12 120s 3	25	148,6	0,769		
278	Size	13 20s 1	25	352,6	0,607		
279	Size	13 20s 2	25	122,7	0,527		
280	Size	13 20s 3	25	126,4	0,652		
287	Size	13 60s 1	25	141,3	0,679		
288	Size	13 60s 2	25	115,7	0,588		
289	Size	13 60s 3	25	113,2	0,567		
293	Size	13 120s 1	25	136,7	0,66		
294	Size	13 120s 2	25	136,5	0,581		
295	Size	13 120s 3	25	196,5	0,619		
299	Size	14 20s 1	25	351,3	0,847		
300	Size	14 20s 2	25	492,9	0,809		
301	Size	14 20s 3	25	258,3	0,969		
305	Size	14 60s 1	25	942,5	1		
306	Size	14 60s 2	25	403,7	1		
307	Size	14 60s 3	25	536,8	0,869		
311	Size	14 120s 1	25	527,5	0,869		
312	Size	14 120s 2	25	975,3	1		
313	Size	14 120s 3	25	397,7	0,948		
320	Size	15 20s 1	25	728,9	0,898		
321	Size	15 20s 2	25	496,1	0,923		
322	Size	15 20s 3	25	439	0,816		
323	Size	15 60s 1	25	523,4	0,837		
324	Size	15 60s 2	25	301,3	0,705		
325	Size	15 60s 3	25	254,7	0,832		
329	Size	15 120s 1	25	418,7	0,792		
330	Size	15 120s 2	25	343,2	0,781		
331	Size	15 120s 3	25	187,9	0,833		
338	Size	16 20s 1	25	233,3	0,654		
339	Size	16 20s 2	25	234,1	0,695		
340	Size	16 20s 3	25	247,9	0,762		
344	Size	16 60s 1	25	282,3	0,574		
345	Size	16 60s 2	25	221,9	0,727		
346	Size	16 60s 3	25	231,7	0,758		
350	Size	16 120s 1	25	250,7	0,543		
351	Size	16 120s 2	25	226,1	0,742		
352	Size	16 120s 3	25	248,5	0,548		



APÊNDICE B – Tabela sem tratamento com todos os dados da aba de Potencial Zeta.

Record	Type	Sample Name	T (°C)	ZP (mV)	Mob (µmcm/Vs)	Cond (mS/cm)	Estado visível (Vortex)	Estado visível (Repouso - 1 sem.)
7	Zeta	1 20s 1	25	0,0104	8,19E-04	0,00131	Translúcida	Translúcida
8	Zeta	1 20s 2	25	0,0323	0,002534	2,79E-04		
9	Zeta	1 20s 3	25	-0,196	-0,0154	0,0019		
28	Zeta	1 60s 1	25	0,135	0,01058	0,00523		
29	Zeta	1 60s 2	25	0,0426	0,003343	2,56E-04		
30	Zeta	1 60s 3	25	-0,0666	-0,005218	0,0079		
40	Zeta	1 120s 1	25	-0,0097	-7,61E-04	0,00125		
41	Zeta	1 120s 2	25	-0,0604	-0,004737	3,25E-04		
42	Zeta	1 120s 3	25	0,0448	0,003512	0,0019		
46	Zeta	2 20s 1	25	0,0413	0,003239	3,41E-04		
47	Zeta	2 20s 2	25	0,188	0,01478	0,00464	Esbranquiçada / com partículas visíveis	Translúcida / Presença de corpo de fundo / Cremação em suspensão
48	Zeta	2 20s 3	25	-0,0205	-0,001606	3,01E-04		
52	Zeta	2 60s 1	25	-0,0304	-0,002383	0,00101		
53	Zeta	2 60s 2	25	-0,0405	-0,003173	2,67E-04		
54	Zeta	2 60s 3	25	-0,0982	-0,007699	0,00134		
58	Zeta	2 120s 1	25	0,0564	0,004424	2,97E-04		
59	Zeta	2 120s 2	25	0,0612	0,004799	0,0016		
60	Zeta	2 120s 3	25	-0,0913	-0,007158	2,99E-04		
64	Zeta	3 20s 1	25	-0,00785	-6,16E-04	0,0012		
65	Zeta	3 20s 2	25	-0,00228	-1,78E-04	2,74E-04		
66	Zeta	3 20s 3	25	0,0575	0,004509	0,00165	Esbranquiçada / com partículas visíveis	Translúcida / Presença de corpo de fundo / Cremação em suspensão
70	Zeta	3 60s 1	25	-0,0628	-0,004926	0,00428		
71	Zeta	3 60s 2	25	-0,0417	-0,003266	3,40E-04		
72	Zeta	3 60s 3	25	0,009	7,05E-04	0,00921		
76	Zeta	3 120s 1	25	0,0827	0,006483	0,0035		
77	Zeta	3 120s 2	25	-0,307	-0,02405	3,93E-04		
78	Zeta	3 120s 3	25	-0,509	-0,0399	0,00532		
82	Zeta	4 20s 1	25	-0,0552	-0,004326	3,13E-04		
83	Zeta	4 20s 2	25	-0,0517	-0,004054	0,0117		
84	Zeta	4 20s 3	25	-0,0168	-0,001319	3,60E-04		
88	Zeta	4 60s 1	25	0,0634	0,004966	0,00282		
89	Zeta	4 60s 2	25	8,90E-04	6,98E-05	3,00E-04		
90	Zeta	4 60s 3	25	-0,0646	-0,005061	0,0042		
94	Zeta	4 120s 1	25	0,0075	5,88E-04	6,03E-04		
95	Zeta	4 120s 2	25	0,0182	0,00143	0,00445		
96	Zeta	4 120s 3	25	-0,0243	-0,001903	7,59E-04		
100	Zeta	5 20s 1	25	0,147	0,01152	0,00119		
101	Zeta	5 20s 2	25	0,0455	0,003565	8,39E-04		
102	Zeta	5 20s 3	25	0,0471	0,003691	3,48E-04	Esbranquiçada / Espuma	Esbranquiçada / Pequena quantidade de pó no fundo
106	Zeta	5 60s 1	25	-0,0727	-0,005701	1,95E-04		
107	Zeta	5 60s 2	25	0,0545	0,004271	0,00512		
108	Zeta	5 60s 3	25	0,125	0,009774	3,02E-04		
112	Zeta	5 120s 1	25	0,0639	0,005009	2,38E-04		
113	Zeta	5 120s 2	25	0,22	0,01726	0,00109		
114	Zeta	5 120s 3	25	-0,0678	-0,005316	2,35E-04		
118	Zeta	6 20s 1	25	-0,0996	-0,007808	0,0028		
119	Zeta	6 20s 2	25	-0,0373	-0,00292	2,43E-04		
120	Zeta	6 20s 3	25	-0,0631	-0,004945	0,00424		
124	Zeta	6 60s 1	25	0,0484	0,003797	0,0202		
125	Zeta	6 60s 2	25	0,0266	0,002086	3,95E-04		
126	Zeta	6 60s 3	25	0,0388	0,00304	0,0244		
133	Zeta	6 120s 1	25	0,00447	3,51E-04	3,51E-04		
134	Zeta	6 120s 2	25	0,00479	3,76E-04	0,0127		
135	Zeta	6 120s 3	25	-0,0269	-0,002109	2,99E-04		
139	Zeta	7 20s 1	25	-0,0233	-0,001828	0,0111		
140	Zeta	7 20s 2	25	-0,0908	-0,007118	3,97E-04		
141	Zeta	7 20s 3	25	0,0324	0,002542	0,016	Quase translúcida / Partículas visíveis	Translúcida / Grande quantidade de cremação oleosa e granulosa / Corpo de fundo
145	Zeta	7 60s 1	25	-0,0518	-0,004064	0,0142		
146	Zeta	7 60s 2	25	0,0363	0,002844	3,94E-04		
147	Zeta	7 60s 3	25	-0,0571	-0,004479	0,0197		
151	Zeta	7 120s 1	25	0,0283	0,002221	2,01E-04		
152	Zeta	7 120s 2	25	0,0438	0,003433	0,00611		
153	Zeta	7 120s 3	25	-0,00774	-6,07E-04	2,97E-04		
165	Zeta	8 20s 1	25	-0,0535	-0,004193	2,11E-04		
166	Zeta	8 20s 2	25	0,0477	0,003737	0,00257		
167	Zeta	8 20s 3	25	-0,0753	-0,0059	2,41E-04		
171	Zeta	8 60s 1	25	0,0628	0,004923	0,0229		
172	Zeta	8 60s 2	25	-0,0371	-0,002906	4,28E-04		
173	Zeta	8 60s 3	25	0,0785	0,006155	0,0249		
177	Zeta	8 120s 1	25	0,0326	0,002557	3,12E-04		
178	Zeta	8 120s 2	25	-0,0547	-0,004285	0,0201		
179	Zeta	8 120s 3	25	0,0925	0,007253	4,42E-04		

183	Zeta	9 20s 1	25	0,114	0,008947	0,00261	Quase translúcida / 2-3 grandes flocos granulosos	Quase translúcida / Grande quantidade de corpo de fundo		
184	Zeta	9 20s 2	25	0,0334	0,002618	2,50E-04				
185	Zeta	9 20s 3	25	0,0224	0,001755	0,00393				
189	Zeta	9 60s 1	25	0,131	0,01027	0,00668				
190	Zeta	9 60s 2	25	-0,104	-0,008142	2,94E-04				
191	Zeta	9 60s 3	25	0,0162	0,001267	0,0102				
195	Zeta	9 120s 1	25	-0,0897	-0,007031	2,50E-04				
196	Zeta	9 120s 2	25	0,0838	0,00657	0,00166				
197	Zeta	9 120s 3	25	0,0526	0,004123	1,93E-04				
219	Zeta	11 20s 1	25	-0,0496	-0,003891	4,87E-04				
228	Zeta	11 20s 2	25	-0,00731	-5,73E-04	0,00843	Leitoso	Leitosa / Dificuldade de ver		
229	Zeta	11 20s 3	25	-0,0413	-0,003239	0,00101				
236	Zeta	11 60s 1	25	0,11	0,008638	3,20E-04				
237	Zeta	11 60s 2	25	-0,00151	-1,19E-04	0,0211				
238	Zeta	11 60s 3	25	-0,0107	-8,39E-04	5,19E-04				
239	Zeta	11 120s 1	25	-0,0704	-0,005518	2,40E-04				
240	Zeta	11 120s 2	25	0,168	0,01315	0,0133				
241	Zeta	11 120s 3	25	-0,0463	-0,003626	3,66E-04				
245	Zeta	10 20s 1	25	0,0458	0,003589	6,29E-04			Translúcida (Zeta automático)	Translucido (azulado)
246	Zeta	10 20s 2	25	-0,106	-0,008297	0,00444				
247	Zeta	10 20s 3	25	0,163	0,01274	8,53E-04				
251	Zeta	10 60s 1	25	0,0661	0,005182	2,69E-04				
252	Zeta	10 60s 2	25	-0,0799	-0,006267	0,00684				
253	Zeta	10 60s 3	25	0,111	0,008718	3,21E-04				
257	Zeta	10 120s 1	25	-0,0322	-0,002526	0,00948				
258	Zeta	10 120s 2	25	0,0384	0,003012	7,26E-04				
259	Zeta	10 120s 3	25	0,237	0,0186	2,67E-04				
263	Zeta	12 20s 1	25	-0,154	-0,01208	0,00512	Levemente esbranquiçado / Grandes partículas	Quase translucido / Cremação suspensa / Muito corpo de fundo		
264	Zeta	12 20s 2	25	0,00448	3,52E-04	2,75E-04				
265	Zeta	12 20s 3	25	-0,0149	-0,001169	0,0113				
269	Zeta	12 60s 1	25	-0,0305	-0,002391	3,33E-04				
270	Zeta	12 60s 2	25	-0,0162	-0,001272	0,0172				
271	Zeta	12 60s 3	25	0,0208	0,001629	3,81E-04				
275	Zeta	12 120s 1	25	0,0204	0,001603	3,62E-04				
276	Zeta	12 120s 2	25	0,0922	0,007227	0,0202				
277	Zeta	12 120s 3	25	-0,0315	-0,002468	3,68E-04				
290	Zeta	13 20s 1	25	-0,0183	-0,001432	0,00186			Esbranquiçado / Grandes partículas / Uma grande partícula preta	Quase translucido / Cremação suspensa / Pouco corpo de fundo
291	Zeta	13 20s 2	25	-0,0647	-0,005073	3,54E-04				
292	Zeta	13 20s 3	25	0,0749	0,005869	0,00268				
284	Zeta	13 60s 1	25	-0,0334	-0,002617	0,0162				
285	Zeta	13 60s 2	25	-0,0352	-0,002762	4,84E-04				
286	Zeta	13 60s 3	25	-0,0122	-9,58E-04	0,0217				
296	Zeta	13 120s 1	25	0,00256	2,01E-04	3,30E-04				
297	Zeta	13 120s 2	25	0,072	0,005643	0,0233				
298	Zeta	13 120s 3	25	-0,0659	-0,005166	4,52E-04				
302	Zeta	14 20s 1	25	-0,0141	-0,001101	6,34E-04	Esbranquiçado	Esbranquiçada / Corpo de fundo oleoso		
303	Zeta	14 20s 2	25	0,0345	0,002704	0,0142				
304	Zeta	14 20s 3	25	-0,00192	-1,51E-04	7,06E-04				
308	Zeta	14 60s 1	25	-0,0157	-0,001228	0,025				
309	Zeta	14 60s 2	25	-0,0146	-0,001142	5,28E-04				
310	Zeta	14 60s 3	25	-0,0375	-0,002941	0,025				
314	Zeta	14 120s 1	25	-0,0162	-0,001272	3,08E-04				
315	Zeta	14 120s 2	25	-0,0064	-5,02E-04	0,00409				
316	Zeta	14 120s 3	25	0,0332	0,0026	3,75E-04				
317	Zeta	15 20s 1	25	-0,107	-0,008383	0,0216			Esbranquiçado / Grandes partículas	Esbranquiçada / Cremação cristalina em suspensão / Corpo de fundo
318	Zeta	15 20s 2	25	-0,0762	-0,005974	4,54E-04				
319	Zeta	15 20s 3	25	-0,0197	-0,001545	0,025				
326	Zeta	15 60s 1	25	0,072	0,005647	0,00366				
327	Zeta	15 60s 2	25	0,0353	0,002768	2,55E-04				
328	Zeta	15 60s 3	25	0,0273	0,00214	0,00558				
332	Zeta	15 120s 1	25	-0,0865	-0,006784	3,24E-04				
333	Zeta	15 120s 2	25	-0,0367	-0,002878	0,00842				
334	Zeta	15 120s 3	25	0,0287	0,002253	3,83E-04				
335	Zeta	16 20s 1	25	-0,121	-0,009476	0,0245	Esbranquiçada	Esbranquiçada / Corpo de fundo com várias camadas (verde, preta e branca)		
336	Zeta	16 20s 2	25	0,0419	0,003281	5,07E-04				
337	Zeta	16 20s 3	25	0,0236	0,001853	0,0231				
341	Zeta	16 60s 1	25	-0,0583	-0,004568	2,49E-04				
342	Zeta	16 60s 2	25	-0,0869	-0,006816	0,00176				
343	Zeta	16 60s 3	25	0,0423	0,003314	2,30E-04				
347	Zeta	16 120s 1	25	-0,00818	-6,41E-04	3,18E-04				
348	Zeta	16 120s 2	25	-0,0146	-0,001146	0,016				
349	Zeta	16 120s 3	25	0,0353	0,002769	6,14E-04				

APÊNDICE C – Tabela final com médias, classificação e relação entrada-saída.

ENSAIOS NANOPARTÍCULAS														
ENSAIO	M	RPM (rpm)	T_HOMOG (min)	T_ZETA (seg)	TEMP_HOMOG (°C)	TEMP_AGUA (°C)	COMPIROL (%/g)	TWEEN (%/g)	A	NM (dnm)	PDI	ZETA (mV)	AVALIAÇÃO	TIPO
1.1		3000	5	20	70	70	0.01	0.04		56,93333333	0,528333333	-0,0511	BOM-REG	A
1.2		3000	5	60	70	70	0.01	0.04		63,67333333	0,624	0,037	BOM-REG	V
1.3		3000	5	120	70	70	0.01	0.04		53,91333333	0,589666667	-0,008433333	BOM-REG	A
2.1		3200	6	320	85	80	0.03	0.02		400,4	0,801333333	0,0696	REG-REG	A
2.2		3200	6	60	85	80	0.03	0.02		384,7666667	0,878666667	-0,056366667	RUIM-RUIM	V
2.3		3200	6	120	85	80	0.03	0.02		294,2	0,727666667	0,008766667	REG-REG	A
3.1		3400	7	20	83	90	0.04	0.01		99,34	0,42	0,01579	BOM-BOM	A
3.2		3400	7	60	83	90	0.04	0.01		165,6333333	0,414	-0,031833333	BOM-BOM	A
3.3		3400	7	120	83	90	0.04	0.01		142,8333333	0,443	-0,244433333	BOM-REG	A
4.1		3600	8	20	82	98	0.02	0.03		211,9333333	0,616666667	-0,041233333	BOM-BOM	A
4.2		3600	8	60	82	98	0.02	0.03		247,6666667	0,690666667	-0,000103333	REG-REG	V
4.3		3600	8	120	82	98	0.02	0.03		215,3666667	0,733666667	0,000466667	REG-BOM	V
5.1		3800	9	20	68	70	0.03	0.02		546,6333333	0,607333333	0,079866667	BOM-REG	A
5.2		3800	9	60	68	70	0.03	0.02		623,4333333	0,789666667	0,0356	BOM-RUIM	A
5.3		3800	9	120	68	70	0.03	0.02		680,2	0,537666667	0,072033333	BOM-BOM	A
6.1		4000	10	20	70	80	0.01	0.01		237,1	0,410333333	-0,066666667	BOM-BOM	A
6.2		4000	10	60	70	80	0.01	0.01		241,1666667	0,373666667	0,037933333	BOM-BOM	V
6.3		4000	10	120	70	80	0.01	0.01		240,2	0,399	-0,00588	BOM-BOM	V
7.1		4200	11	20	83	90	0.02	0.01		222,1	0,782666667	-0,027233333	REG-BOM	A
7.2		4200	11	60	83	90	0.02	0.01		325,0666667	0,774	-0,0242	RUIM-RUIM	A
7.3		4200	11	120	83	90	0.02	0.01		216,3	0,707333333	0,021453333	BOM-BOM	A
8.1		4400	12	20	74	98	0.01	0.02		272,7333333	0,514666667	-0,027033333	BOM-REG	V
8.2		4400	12	60	74	98	0.01	0.02		262,8	0,500333333	0,034733333	BOM-BOM	A
8.3		4400	12	120	74	98	0.01	0.02		297,0666667	0,503666667	0,023466667	BOM-BOM	V
9.1		4600	5	20	78	70	0.02	0.03		246,8666667	0,739666667	0,0144	BOM-REG	A
9.2		4600	5	60	78	70	0.02	0.03		241,5	0,800666667	0,015566667	BOM-REG	A
9.3		4600	5	120	78	70	0.02	0.03		241,5	0,800666667	0,015566667	BOM-REG	V
10.1		4800	6	20	71	80	0.03	0.02		797,8333333	0,6	-0,032736667	REG-RUIM	A
10.2		4800	6	60	71	80	0.03	0.02		751,5666667	0,812666667	0,032596667	BOM-RUIM	A
10.3		4800	6	120	71	80	0.03	0.02		867,7	0,626333333	0,0171	BOM-RUIM	A
11.1		5000	7	20	77	90	0.01	0.04		59,89333333	0,425333333	0,034266667	BOM-REG	A
11.2		5000	7	60	77	90	0.01	0.04		59,30666667	0,405333333	0,0324	BOM-REG	A
11.3		5000	7	120	77	90	0.01	0.04		61,25333333	0,460666667	0,081066667	BOM-BOM	A
12.1		5200	8	20	80	98	0.03	0.02		279,4	0,736333333	-0,054806667	RUIM-REG	V
12.2		5200	8	60	80	98	0.03	0.02		176,5666667	0,871666667	-0,008633333	BOM-REG	A
12.3		5200	8	120	80	98	0.03	0.02		198,3666667	0,715333333	0,027033333	BOM-BOM	V
13.1		5400	9	20	83	70	0.04	0.01		200,5666667	0,595333333	-0,0027	REG-REG	A
13.2		5400	9	60	83	70	0.04	0.01		123,4	0,611333333	-0,026933333	BOM-REG	A
13.3		5400	9	120	83	70	0.04	0.01		156,5666667	0,62	0,002886667	BOM-BOM	A
14.1		5600	10	20	82,5	80	0.01	0.01		367,5	0,875	0,00616	RUIM-REG	V
14.2		5600	10	60	82,5	80	0.01	0.01		627,6666667	0,956333333	-0,0226	RUIM-RUIM	A
14.3		5600	10	120	82,5	80	0.01	0.01		633,5	0,939	0,003533333	RUIM-RUIM	A
15.1		5800	11	20	82	90	0.02	0.01		554,6666667	0,879	-0,067633333	REG-REG	V
15.2		5800	11	60	82	90	0.02	0.01		359,8	0,791333333	0,048666667	REG-REG	V
15.3		5800	11	120	82	90	0.02	0.01		316,6	0,802	-0,0315	REG-REG	A
16.1		6000	14	20	79	98	0.01	0.02		238,4333333	0,703666667	-0,0185	BOM-REG	A
16.2		6000	14	60	79	98	0.01	0.02		245,3	0,686333333	-0,0343	BOM-REG	V
16.3		6000	14	120	79	98	0.01	0.02		241,7666667	0,611	0,004173333	BOM-REG	A

TOTAL: (Amostras)	48
aprendizado	33
validação	15
teste	-

Escala de qualidade	
4	péssimo
3	ruim
10	mediano
18	boim
13	excelente

## APÊNDICE D – Análise FMEA da RNA L-eaves.



## FAILURE MODE AND EFFECT ANALYSIS - FMEA



Data: 20/07/2017		Projeto: RNA MLP L-eaves		Organização: Universidade de Brasília				Autor: David Dobkowski M.		
Etapa do processo	Falha potencial (local/propriedades)	Consequências	Severidade	Potencial causa	Ocorrência	Formas de detecção	Deteção	RPN*	Ação recomendada (para aperfeiçoamento)	Responsabilidade
Prototipagem	Semântica algébrica	Erro de cálculos e/ou interrupção do processamento	9	Revisão literária / Lógica de programação	4	Matemática manual / Software de programação / Dados captados ao final	7	567	Revisar literatura / Treinamento do programador / Lógica de programação alternativa / Testes com parâmetros e amostras diferentes	Projetista
Prototipagem	Capacidade computacional	Impedimento na produção do protótipo	1	Plataforma computacional	1	Desempenho do programador	1	2	Troca ou up-grade da plataforma computacional	Projetista
Prototipagem	Erro de digitação	Perda de tempo com reparação / Infuncionalidade / Erro inerente ou oculto	3	Ergonomia do teclado / Recursos humanos	7	Software de programação / Verificação do código fonte / Valores nas saídas	7	331	Saúde mental do programador / Treinamento do programador / Revisão do código fonte	Projetista
Prototipagem	Limitação de software	Reformulação da logística e/ou arquitetura da rede	1	Software de programação	2	Teste no código fonte / Software de programação	2	9	Teste em papel da lógica / Teste em separado do programa principal / Lista de requisitos do programa à longo prazo	Projetista
Prototipagem	Semântica de programação (matemática ou lógica)	Perda de tempo com reparação / Infuncionalidade / Erro inerente ou oculto / Reformulação da logística e/ou Arquitetura da rede	5	Atenção na programação / Previsão errada de operação	5	Desempenho do programador / Verificação do código fonte / Matemática manual / Dados captados ao final / Software de programação / Desempenho da programação	9	506	Revisar literatura / Treinamento do programador / Lógica de programação alternativa / Testes com parâmetros e amostras diferentes / Teste em separado do programa principal	Projetista
Prototipagem	Ininterrupção do processo durante os testes	Custo operacional extraviado / Ausência de resultados	2	Loops infinitos	4	Software de programação / Matemática manual	4	72	Treinamento do programador / Lógica de programação alternativa / Testes com parâmetros e amostras diferentes	Projetista
Prototipagem	Vício randômico	Invalidez da fase de aprendizado	2	Código pseudo randômico mal ajustados	1	Software de programação / Dados captados ao final	5	23	Testes com parâmetros e amostras diferentes	Projetista
Prototipagem / Processamento	Representação gráfica	Incapacidade de interpretação dinâmica dos resultados / Não familiaridade com o software pelo usuário	9	Codificação das rotinas dos gráficos não maleáveis / Dados do usuário inconducentes com o permitido ou potencial máximo da L-eaves	6	Teste no código fonte / Feedback do usuário	9	1094	Treinamento do programador / Lógica de programação alternativa / Testes com parâmetros e amostras diferentes	Projetista/Usuário
Laboratorial	Síntese	Perda de recursos humanos e insumos / Amostra inválida / Biossegurança	7	Formulação / Controle de ata / Procedimental	6	Análise visual em laboratório / Classificação com equipamento	9	851	Nova formulação da síntese / Nova síntese / Rigoriedade nos protocolos	Especialista na síntese / Equipamento
Laboratorial	Falha na mensuração (Zetasizer)	Equipamento não consegue mensurar	3	Síntese das amostras / Procedimentos de manipulação do software e/ou cubeta	3	Classificação com equipamento	4	81	Reteste/ Teste com outra amostra / Rigoriedade nos protocolos / Manutenção periódica adequada nos equipamentos	Especialista na síntese / Equipamento
Laboratorial	Classificação errônea (Zetasizer)	Dados inconducentes com a realidade	9	Síntese das amostras / Procedimentos de manipulação do software e/ou cubeta / Bug no software	4	Classificação com equipamento	9	729	Reteste/ Teste com outra amostra / Rigoriedade nos protocolos / Manutenção periódica adequada nos equipamentos	Especialista na síntese / Equipamento
Laboratorial	Organizacional	Perda de informação / Classificação cruzada / Treinamento errado futuro	9	Nomeação das amostras físicas e ou digitais / Procedimento de classificação	4	Organização dos dados classificados	11	891	Rigoriedade nos protocolos / Identificação de todos os dados	Especialista na síntese
Laboratorial/Processamento	Inutilidade	Incapacidade do produto	10	Escolha de entradas e saídas erradas ou com valores irrelevantes para o experimento	2	Organização dos dados classificados / L-eaves ineficaz para o perfil de amostras apresentado	10	450	Lista de requisitos com especialistas na síntese e na RNA simultaneamente	Especialista na síntese

Laboratorial/Processamento	Qualificação de amostras (Apresentação à L-eaves)	Aprendizagem falha	7	Escolhas de amostras para aprendizagem e validação erradas ou de forma desigual / Falha na filtragem pelo especialista sobre a qualidade da amostra	5	Análise visual em laboratório / Classificação com equipamento / Dados durante e após aprendizagem	9	709	Estudo minucioso com especialista na síntese	Especialista na síntese
Laboratorial/Processamento	Dado ruído	Redução da qualidade de aprendizado / Obstrução da validação	9	Filtragem do especialista nas amostras escolhidas como válidas	4	Dados durante e após aprendizagem	11	891	Estudo minucioso com especialista na síntese / Filtragem rigorosa de dados previamente	Especialista na síntese
Processamento	Mínimos locais	Não convergência no aprendizado / Ponderações de sinapses inválidas para a validação	8	Escolha da função de transferência / Parâmetros do programa editados pelo usuário fora do ideal / Sinapses randômicas inicializadas com valores prejudiciais	1	Dados durante e após aprendizagem	5	90	Reteste / Troca de parâmetros do usuário / Inserção de algoritmos alternativos	Usuário / L-eaves
Processamento	Flags de parada	Ininterrupção inadequada do programa / Não interrupção quando deveria	5	Não foi habilitada a flag necessária / Escolha de flag inadequada	4	Software	9	405	Sistema anti falhas / Alerta ao usuário	Usuário
Processamento Laboratorial	Convergência (FT)	Rede inútil para o problema / Erro muito elevado mesmo convergindo	10	Função de transferência não ideal / Parâmetros inseridos pelo usuário não ideais ou errados / composto da síntese não possui uma uniformidade nos dados colhidos	4	Dados durante e após aprendizagem	12	1080	Sistema anti falhas / Alerta ao usuário / Inserção de algoritmos alternativos / Nova captação de amostragem / Reteste	Usuário / Especialista na síntese
Processamento	Inserção de dados	Erro crítico no programa / Falha nos resultados	5	Usuário digitou valor inadequado ou fora dos limites permitidos	6	Dados durante e após aprendizagem / Software	4	270	Sistema anti falhas / Alerta ao usuário / Reteste	Usuário
Processamento	Coefficiente de aprendizado	Saltos elevados entre valores de sinapses gerando a não paralisação do aprendizado ou um erro elevado na saída	3	Usuário digitou valor inadequado ou fora dos limites permitidos	9	Dados durante e após aprendizagem / Software	8	486	Sistema anti falhas / Alerta ao usuário / Reteste / Análise dos dados periodicamente	Usuário
Processamento	Momento (t)	Valores nas saídas totalmente fora do esperado	3	Usuário digitou valor inadequado ou fora dos limites permitidos	7	Dados durante e após aprendizagem / Software	7	331	Sistema anti falhas / Alerta ao usuário / Reteste / Análise dos dados periodicamente	Usuário
Processamento	Unidades da camada oculta	Lentidão na convergência ou a ausência dela	5	Usuário digitou valor não ideal	6	Dados durante e após aprendizagem / Software	9	608	Sistema anti falhas / Alerta ao usuário / Reteste / Análise dos dados periodicamente	Usuário
Processamento	Falha no código	Paralisação do programa / Erro no procedimento de aprendizado e/ou validação	10	Usuário fez alterações diretas no código fonte do programa	10	Software	10	2250	Consulta especialista na rede / Evitar acesso ao código fonte pelo usuário / Alertas ao usuário / Manual de intruções	Usuário / Programador
Processamento	Elevado erro LMS	Não convergência no aprendizado / Ponderações de sinapses inválidas para a validação	6	Escolha de parâmetros da rede pelo usuário não ideais / Algoritmo não eficiente para o problema	9	Dados durante e após aprendizagem / Software	11	1337	Reteste / Troca de parâmetros do usuário / Inserção de algoritmos alternativos / Consulta conjunta aos especialistas	Usuário
Processamento	Overload de memória	Travamento do programa ou ainda do sistema operacional / Perda dos dados já processados	10	Quantidade de amostras elevadas / Plataforma computacional não ideal	6	Dados durante e após aprendizagem / Usuário	10	1350	Troca ou upgrade da plataforma computacional / Simplificação do código / Alertas de segurança ao usuário / Desabilitação dos dados gráficos	Usuário
Processamento	Ininterrupção	Perda de dados durante e/ou após o procedimento de aprendizagem e validação	10	Acidentes naturais / Falha na plataforma computacional	2	Usuário	2	90	Armazenamento de dados em nuvem / Armazenamento automatizado de informação de forma periódica	Projetista / Usuário

LEGENDAS						
* RPN = (1,5.S)x(1,5.O)x(D)		**atípico = falha do especialista/usuário grave				
Probabilidade de ocorrer (O)		Efeito no resultado (S)		Probabilidade de detecção (D)		Escala RN
Baixíssima	1	erro praticamente insignificante para o todo ou por falta de recurso base	1	Alta com correção facilitada	1-2	Risco pequeno < 450
Baixa	2-3	erro de rotina no processo sem prejuízo à próxima fase	2-4	Média com correção facilitada	3-4	Risco Médio < 1000
Média	4-6	erro rotina no processo com prejuízo à próxima fase	5-7	Baixa com correção facilitada	5-6	Risco Alto > 1000
Alta	7-9	erro atípico** no processo sem prejuízo à próxima etapa	8	Alta sem correção facilitada	7-8	
Altíssima	10	erro atípico** no processo com prejuízo à próxima etapa	9	Média sem correção facilitada	9-10	
		falha catastrófica com perda ao processo	10	Baixa sem correção facilitada	11-12	