

SISTEMA MULTIAGENTE PARA AVALIAÇÃO DO EFEITO DE AGLOMERAÇÃO EM NANOPARTÍCULAS

Alexandre de O. Zamberlan

alexz@unifra.br

Orientadora Professora Dra. Solange B. Fagan
Co-orientador Professor Dr. Rafael H. Bordini

LASIMON

Março 2018
Defesa de Tese de Doutorado



AGENDA

Introdução

Referencial Teórico

Materiais e Métodos

Resultados

Conclusões

Referências

INTRODUÇÃO

Contexto

Nanopartículas

Dispersões particuladas ou partículas sólidas com um tamanho na faixa de 10-1000nm

- ▶ **Características:**
 - ▶ **área superficial** \iff maioria dos seus átomos está disposta na superfície do material;
 - ▶ capacidade de **auto-organização** das partículas ou matéria (DOWLING; CLIF; GROBERT, 2004).

(MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2010; BARUA; MITRAGOTRI, 2014; MALI; BATHE, 2015; JO et al., 2015; PATRA et al., 2017)

INTRODUÇÃO

Contexto

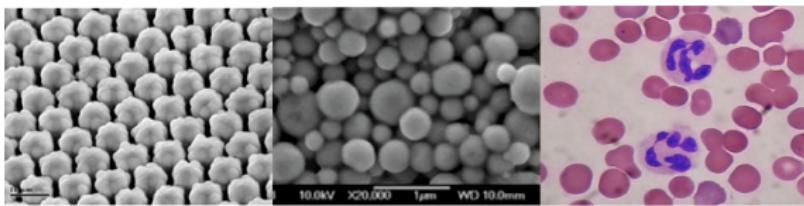
Figura: Auto-organização biológica e/ou química. (A) Cardume de peixes; (B) gansos; (C) formigas; (D) nanotubos de carbono;(E) nanopartículas poliméricas; (F) células do sistema imunológico.



(A)

(B)

(C)



(D)

(E)

(F)

INTRODUÇÃO

Justificativa

Nanopartículas

1. **transporte** de fármaco;
2. não detecção do sistema imunológico.

(JO et al., 2015; MALI; BATHE, 2015; PATRA et al., 2017)

Problema

Aglomerado \Rightarrow Instabilidade \Rightarrow Toxicidade

INTRODUÇÃO

Justificativa

Questão Problema

Como acompanhar, descrever ou, até mesmo, prever o comportamento dessas nanoestruturas, principalmente o comportamento de aglomeração?

INTRODUÇÃO

Hipóteses

- ▶ Computação aplicada à Nanotecnologia:
 - ▶ **compreensão de fenômenos** físico-químicos;
- ▶ Simulação computacional:
 - ▶ **avaliação do comportamento de auto-organização** da matéria
 - ▶ modelos analíticos e fundamentos físicos, químicos e de ciência dos materiais (NETO, 2014; BARBOSA; KROTT; BARBOSA, 2016)
- ▶ **Sistemas Multiagentes** (SMA) como ferramenta de simulação (BUSHAN, 2007)

INTRODUÇÃO

Linha de Pesquisa

Modelagem e Simulação de Biossistemas e Nanomateriais



Simulação por SMA



Nanopartículas



Nanopartículas Poliméricas - NPP



Efeito de Aglomeração



Parametrização



Propriedades de partícula e de ambiente

INTRODUÇÃO

Objetivo e Metodologia

Geral

Avaliar o efeito de aglomeração de NPP por meio de projeto, implementação e testes de ambiente de simulação SMA

Metodologias

- ▶ Modelagem e Simulação Molecular
- ▶ Metodologia de Software FDD
- ▶ Modelo Estocástico de Partícula
- ▶ Modelos Orientado a Agentes e Orientado a Objetos

INTRODUÇÃO

Interdisciplinariedade



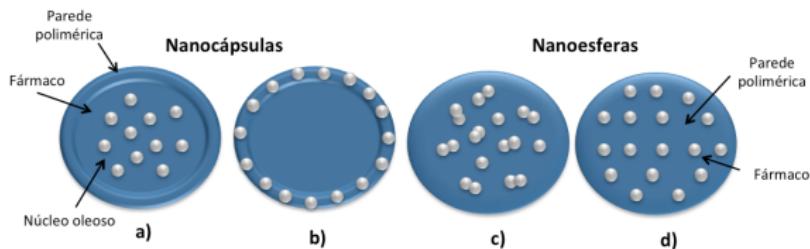
AGENDA

por onde andamos...

- ▶ Introdução
- ▶ Referencial Teórico
- ▶ Materiais e Métodos
- ▶ Resultados
- ▶ Conclusões
- ▶ Referências

REFERENCIAL TEÓRICO

Nanocápsulas e Nanoesferas



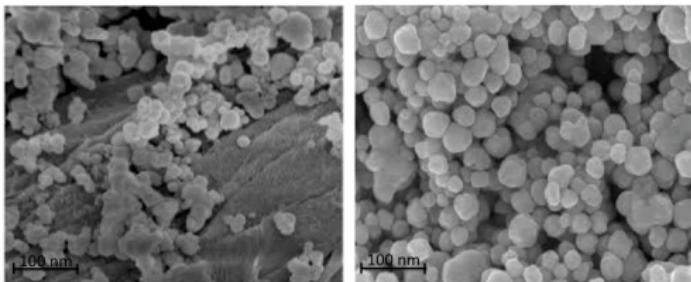
Polímeros

Protegem o fármaco da degradação;
Promovem liberação sustentada do fármaco.

(DALCIN; OURIQUE; GOMES, 2017).

REFERENCIAL TEÓRICO

Suspensões instáveis



Instabilidade das suspensões

Com o tempo, as suspensões podem aglomerar e sedimentar

REFERENCIAL TEÓRICO

Efeito de aglomeração

Aglomeração de partículas

Altera tamanho, área de superfície, potencial zeta, ...



FINALIDADE e na TOXICIDADE

(MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2010; BARUA; MITRAGOTRI, 2014)

REFERENCIAL TEÓRICO I

Parâmetros físico-químicos

- ▶ tamanho de partícula: diâmetro; DESAFIO!!
- ▶ força iônica: parâmetro do ambiente; influencia carga elétrica da partícula;
- ▶ potencial zeta: parâmetro da partícula; potencial elétrico ou carga elétrica;
- ▶ pH: parâmetro do ambiente; determina o potencial zeta; impacta na estabilidade;
- ▶ conteúdo ou teor do fármaco: parâmetro da partícula; 'O' encapsulado.

(WILCZEWSKA et al., 2012; JO et al., 2015)

REFERENCIAL TEÓRICO II

Parâmetros físico-químicos

Reference Don't show charge

Amount of particles

Maximum size (nm)

Minimum size (nm)

Polymer

Drug

Size distribution (nm) SD

Drug content (mg/mL)

Zeta potential (mV) SD

pH SD

Behaviour

REFERENCIAL TEÓRICO

Oportunidade

| Parâmetros / Equipamentos* | Zetasizer | Microtrac | CLAE | Potenciômetro | Microscopia Varredura ou Transmissão** | Cromatografia gasosa* |
|----------------------------|-----------|-----------|-------|----------------|--|-----------------------|
| Tamanho de partícula | x | x | | | x | |
| Potencial zeta | x | | | | | |
| Massa molar | x | | | | | |
| Teor do fármaco | | | x | | | x |
| pH | | | | x | | |
| Índice de polidispersão | x | | | | | |
| Tempo estimado | 30min | 10min | horas | poucos minutos | segundos | horas |

* De acordo com metodologia validada e preparo prévio da amostra. ** Requer preparo prévio da amostra.

REFERENCIAL TEÓRICO

Oportunidade

Simulação como oportunidade

Experiência do pesquisador



Tempo *versus* precisão da análise
Custo *versus* manutenção

REFERENCIAL TEÓRICO

Modelagem e Simulação: Vantagens

- ▶ Não perturba os sistemas que estariam sob investigação;
- ▶ Avalia sistemas hipotéticos;
- ▶ Antecipa comportamentos futuros;
- ▶ Visualizada por animações;
- ▶ Economia de tempo e de recursos.

Modelo computacional

Programa de computador com variáveis apresentando comportamento **estocástico** e **dinâmico** de um sistema real.

REFERENCIAL TEÓRICO

Modelagem e Simulação: Vantagens

- ▶ Não perturba os sistemas que estariam sob investigação;
- ▶ Avalia sistemas hipotéticos;
- ▶ Antecipa comportamentos futuros;
- ▶ Visualizada por animações;
- ▶ Economia de tempo e de recursos.

Modelo computacional

Programa de computador com variáveis apresentando comportamento **estocástico** e **dinâmico** de um sistema real.

REFERENCIAL TEÓRICO

Modelagem e Simulação: Métodos de simulação

- ▶ Monte Carlo (comportamento estocástico)
- ▶ Dinâmica Molecular
- ▶ Dinâmica Browniana

Modelagem e simulação: qual usar?

... os tipos de modelagem e simulação computacional estão associados à escala dos sistemas investigados, sendo a modelagem dependente dos parâmetros de entrada com suas correlações, ...

(MARTINS, 2016).

REFERENCIAL TEÓRICO

Modelagem e Simulação: Métodos de simulação

- ▶ Monte Carlo (comportamento estocástico)
- ▶ Dinâmica Molecular
- ▶ Dinâmica Browniana

Modelagem e simulação: qual usar?

... os tipos de modelagem e simulação computacional estão associados à escala dos sistemas investigados, sendo a modelagem dependente dos parâmetros de entrada com suas correlações, ...

(MARTINS, 2016).

REFERENCIAL TEÓRICO

Simulação Orientada a Eventos: Adequada para Dinâmica Molecular

Movimento Browniano ou Modelo de Partícula

Modelo de corpos rígidos que obedece:

- ▶ **estrutura exata** - n partículas em movimento confinadas em uma caixa, em que cada **partícula tem posição, velocidade, massa, carga e raio**;
- ▶ **comportamento físico previsto** - as partículas interagem por meio de colisões elásticas e inelásticas **partícula-partícula** e colisões elásticas **partícula-parede**;
- ▶ **com ou sem presença de outras forças** - **ambiente** (solvente) meio viscoso contínuo que dissipava energia, enquanto a partícula (sólido) se move nesse meio.

(SEDGEWICK; WAYNE, 2011)

REFERENCIAL TEÓRICO

Simulação Orientada a Eventos: Adequada para Dinâmica Molecular

Movimento Browniano ou Modelo de Partícula

Einstein usou o modelo para explicar o movimento Browniano de grãos de pólen imersos em água (SEDGEWICK; WAYNE, 2011).

- ▶ faz relação de elementos observáveis na escala macro (tais como massa e velocidade)
- ▶ com a dinâmica em nano escala (como o movimento de átomos e moléculas individuais).

REFERENCIAL TEÓRICO

Modelo Browniano: Sistema de colisões

SOE

Simulação orientada a eventos para nanopartículas poliméricas:

- ▶ colisões **inelásticas** = processo de **atração**
 - ▶ HÁ dissipação de energia mecânica;
- ▶ colisões **elásticas** = processo de **repulsão**
 - ▶ Energia cinética não é perdida.

(HALLIDAY; WALKER; RESNICK, 2010; HO-KIM; KUMAR; LAM, 2004)

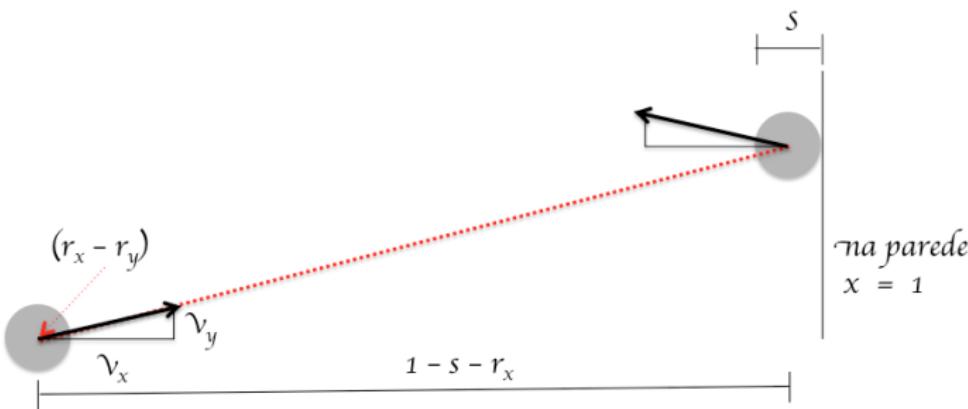
REFERENCIAL TEÓRICO

Predição no tempo t

$$\begin{aligned} dt &= \text{tempo de colisão com a parede} \\ dt &= \text{distância} / \text{velocidade} \\ dt &= (1 - s - r_x) / v_x \end{aligned}$$

Resolução no tempo $t + dt$

$$\begin{aligned} \text{Velocidade após colisão} &= (-v_x, v_y) \\ \text{Posição após colisão} &= (1 - s, r_y + v_y dt) \end{aligned}$$



(SEGEWICK; WAYNE, 2011)

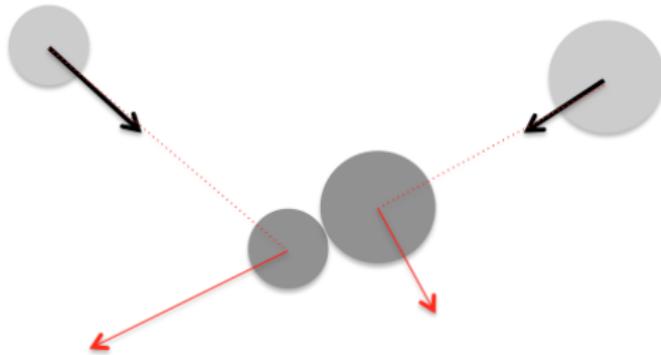
REFERENCIAL TEÓRICO

Predição no tempo t

Partículas colidem a menos que uma passe na interseção antes da outra partícula chegar

Resolução no tempo $t + dt$

Velocidades de ambas partículas mudam após colisão



(SEDGEWICK; WAYNE, 2011)

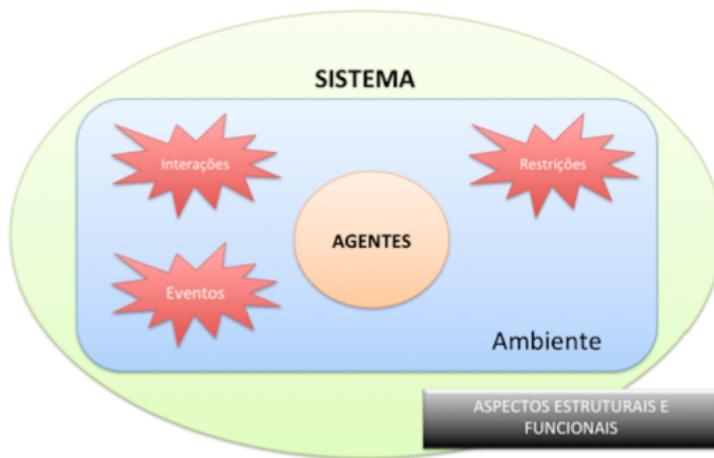
REFERENCIAL TEÓRICO

Propósito Geral

Diversas áreas do conhecimento

Dinâmica Molecular

Clássica X Quântica



SMA

Comportamento coletivo

REFERENCIAL TEÓRICO

SMA e Simulação molecular

- ▶ Método baseado em comportamento coletivo
- ▶ Agentes como elementos centrais
 - ▶ autônomos
 - ▶ flexíveis e adaptáveis
 - ▶ reativos: percebem e atuam (ambiente)
 - ▶ habilidade social: interagem entre si
- ▶ Metodologias e ferramentas consolidadas
- ▶ Abordagem permite grau de abstração elevado
 - ▶ simulações ⇒ maior número de variáveis, restrições, operações, exceções
 - ▶ *Bottom-up* e *Top-down* ⇒ como sistemas particulados

(WOOLDRIDGE, 2001; BORDINI; HÜBNER; WOOLDRIDGE, 2007)

REFERENCIAL TEÓRICO

SMA e Simulação molecular

Paradigma SMA como alternativa atrativa

Sistema de simulação em que partículas interagem trocando informações entre elas e percebendo o ambiente

Simulação e SMA

"...the simulation studies the modeling of the operation of a physical or conceptual system over time and for more than twenty years, the MAS field and the simulation field were combined in lines of research..." (UHRMACHER; WEYNS, 2009)

REFERENCIAL TEÓRICO I

Trabalhos Relacionados

- ▶ Simulação Multiagente de nano robôs para entrega de fármaco em tecidos tumorais (NTIKA; KEFALAS; STAMATOPOULOU, 2013)
 - ▶ simulação de entrega de fármaco em tecido tumoral;
 - ▶ uso de parâmetros: **raio de percepção** dos agentes;
 - ▶ modelo estatístico - **processo de avaliação**;
- ▶ Modelagem baseada em agentes de células-tronco (D'INVERNO et al., 2009)
 - ▶ SMA para simulação de sistema com comportamento reativo e complexo - auto-organização - **compreensão dos mecanismos de interação**;
 - ▶ uso de parâmetros;

REFERENCIAL TEÓRICO II

Trabalhos Relacionados

- ▶ Coordenando robôs microscópios em fluídos viscosos (HOGG, 2007)
 - ▶ simulação do controle multiagente (coletivo) para **estratégias de aglomeração** de nanorobôs;
 - ▶ comportamento Browniano;
- ▶ Carreadores lipídicos nanoestruturados: efeito da fração em fase sólida e a distribuição sobre a liberação de materiais encapsulados (DAN, 2014)
 - ▶ forma como as simulações foram conduzidas;
 - ▶ **implementação de distribuição de tamanho e posicionamento de partículas;**
 - ▶ **parâmetros de partícula e de ambiente.**

REFERENCIAL TEÓRICO III

Trabalhos Relacionados

Logo... pesquisa inovadora

1. por não haver uma simulação SMA para sistemas nanoparticulados
2. por flexibilizar a simulação a partir de parâmetros empíricos de entrada - propriedades da partícula e do ambiente

AGENDA

por onde andamos...

- ▶ Introdução
- ▶ Referencial Teórico
- ▶ Materiais e Métodos
- ▶ Resultados
- ▶ Conclusões
- ▶ Referências

MATERIAIS E MÉTODOS

Planejado *versus* realizado

- ▶ Pesquisa bibliográfica:
 - ▶ NPPs e parâmetros e aglomeração
 - ▶ dinâmica molecular e SMA
 - ▶ sistema de colisão (modelo partícula)
 - ▶ arquiteturas e ambientes de desenvolvimento de SMA
- ▶ Participação em experimentos práticos (produção e caracterização): análise de requisitos para parâmetros;
- ▶ Projeto e implementação do ambiente de simulação (Estudo de Caso)
- ▶ Processo de avaliação - comparação com experimentos de laboratório.

MATERIAIS E MÉTODOS

Planejado *versus* realizado

- ▶ Pesquisa bibliográfica:
 - ▶ NPPs e parâmetros e aglomeração
 - ▶ dinâmica molecular e SMA
 - ▶ sistema de colisão (modelo partícula)
 - ▶ arquiteturas e ambientes de desenvolvimento de SMA
- ▶ Participação em experimentos práticos (produção e caracterização): análise de requisitos para parâmetros;
- ▶ Projeto e implementação do ambiente de simulação (Estudo de Caso)
- ▶ Processo de avaliação - comparação com experimentos de laboratório.

MATERIAIS E MÉTODOS

Planejado *versus* realizado

- ▶ Pesquisa bibliográfica:
 - ▶ NPPs e parâmetros e aglomeração
 - ▶ dinâmica molecular e SMA
 - ▶ sistema de colisão (modelo partícula)
 - ▶ arquiteturas e ambientes de desenvolvimento de SMA
- ▶ Participação em experimentos práticos (produção e caracterização): análise de requisitos para parâmetros;
- ▶ Projeto e implementação do ambiente de simulação (Estudo de Caso)
- ▶ Processo de avaliação - comparação com experimentos de laboratório.

MATERIAIS E MÉTODOS

Metodologias

Metodologia da pesquisa

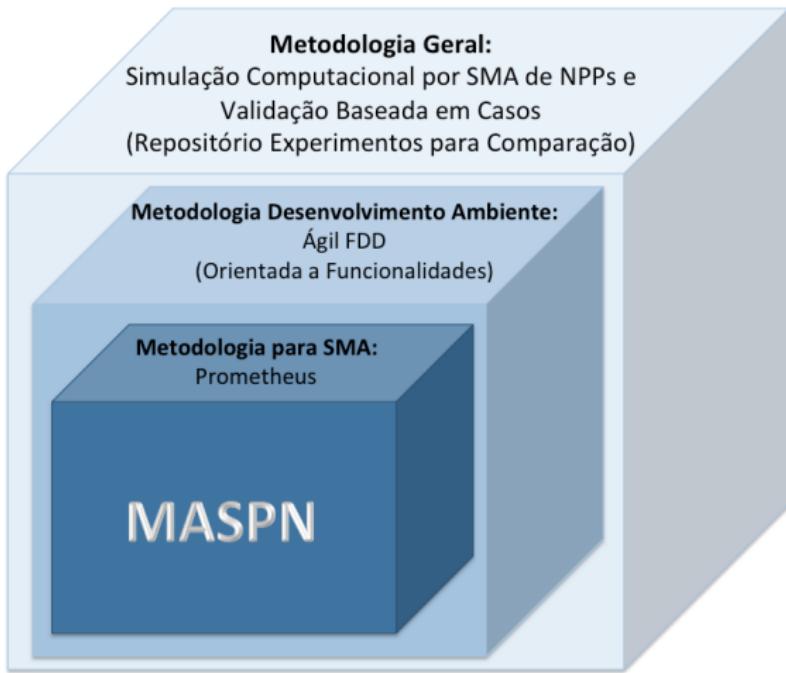
Simulação computacional a partir de parâmetros de entradas

Essa simulação ocorre em um ambiente capaz de:

- ▶ gerenciar dados de trabalhos experimentais realizados em laboratório;
- ▶ gerar gráficos de distribuição de tamanho de partículas, potencial zeta e pH;
- ▶ gerar animações das interações das partículas por meio do paradigma SMA;
- ▶ gerar colisões inelásticas e elásticas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Metodologias



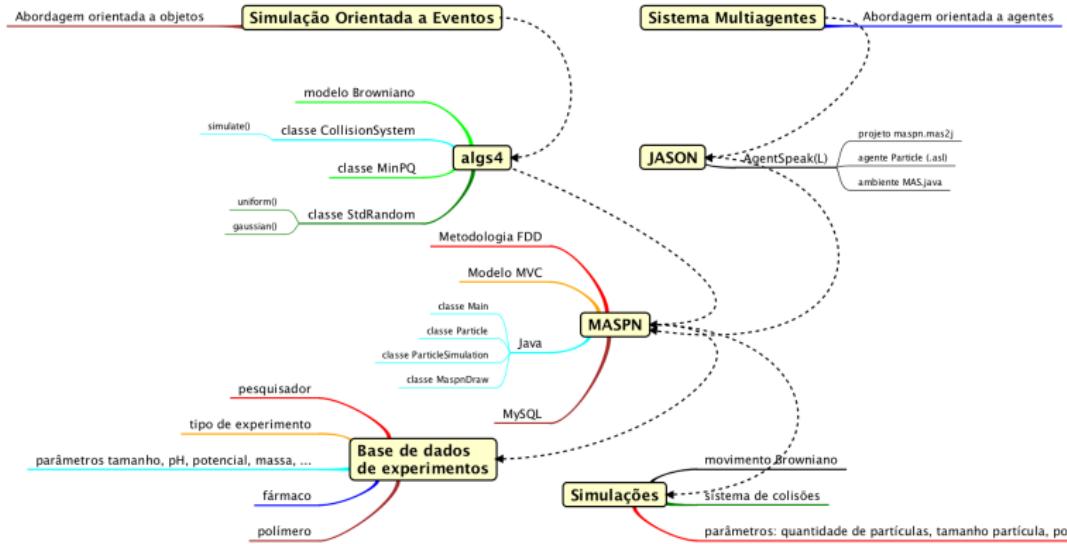
MATERIAIS E MÉTODOS

Ferramentas para modelagem e desenvolvimento

- ▶ *algs4*;
- ▶ Astah - *Unified Modeling Language*;
- ▶ BonitaBMP;
- ▶ JASON - interpretador da linguagem AgentSpeak(L);
- ▶ *Java Development Kit* - JDK;
- ▶ JFreeChart;
- ▶ MySQL - sistema de gerenciamento de banco de dados relacional;
- ▶ Netbeans - *Integrated Development Environment*;
- ▶ PDT - modelagem do SMA.

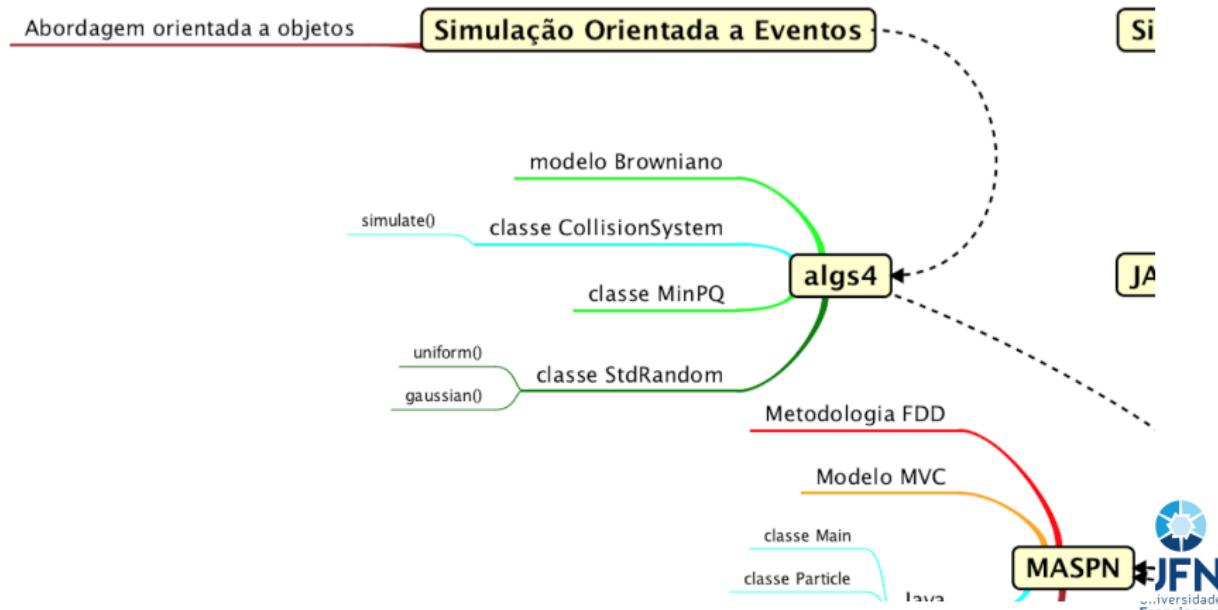
MATERIAIS E MÉTODOS

Mapa mental



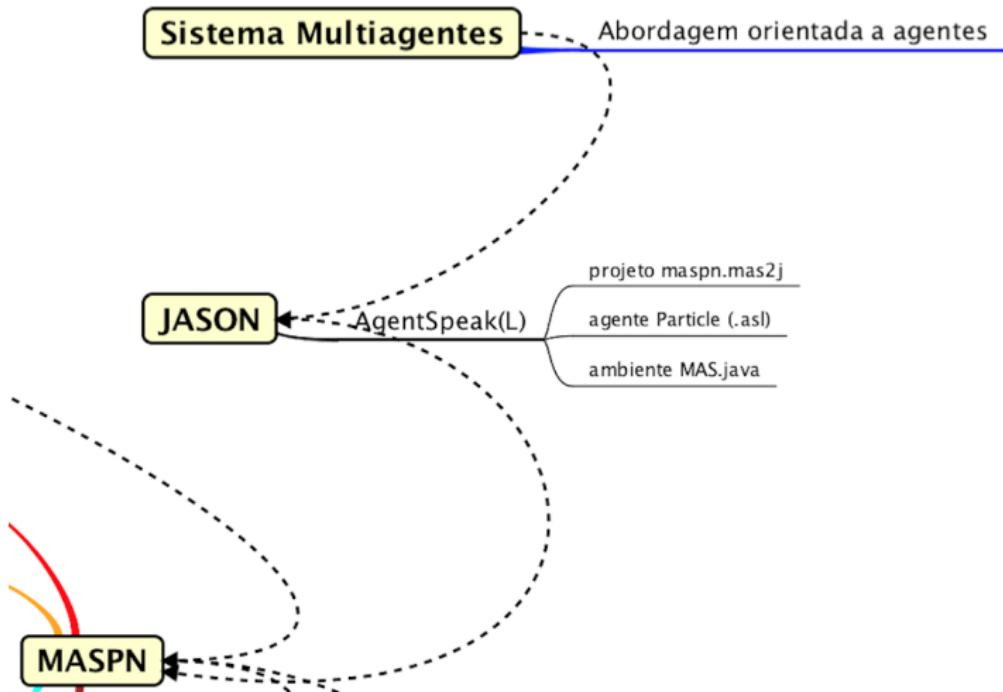
MATERIAIS E MÉTODOS

Mapa mental



MATERIAIS E MÉTODOS

Mapa mental



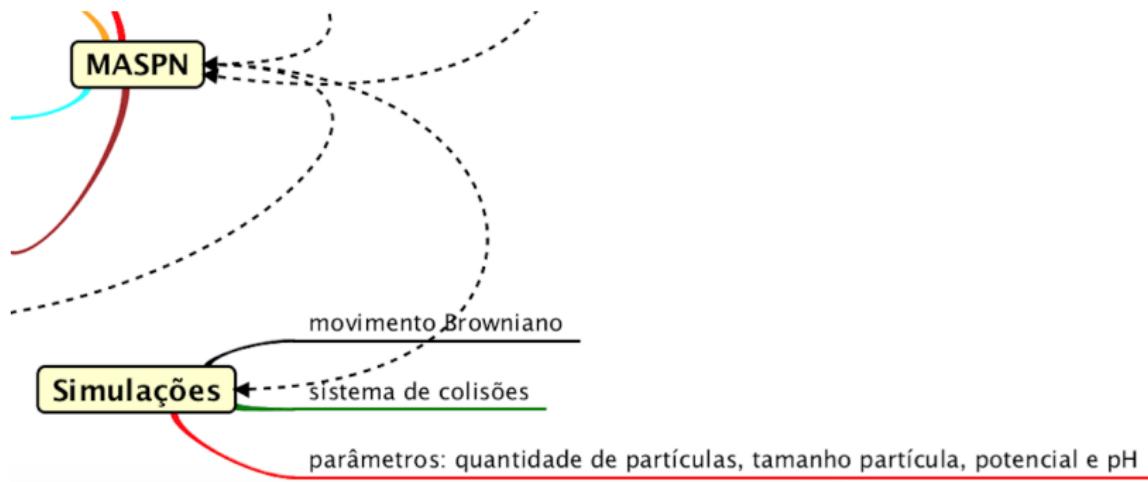
MATERIAIS E MÉTODOS

Mapa mental



MATERIAIS E MÉTODOS

Mapa mental



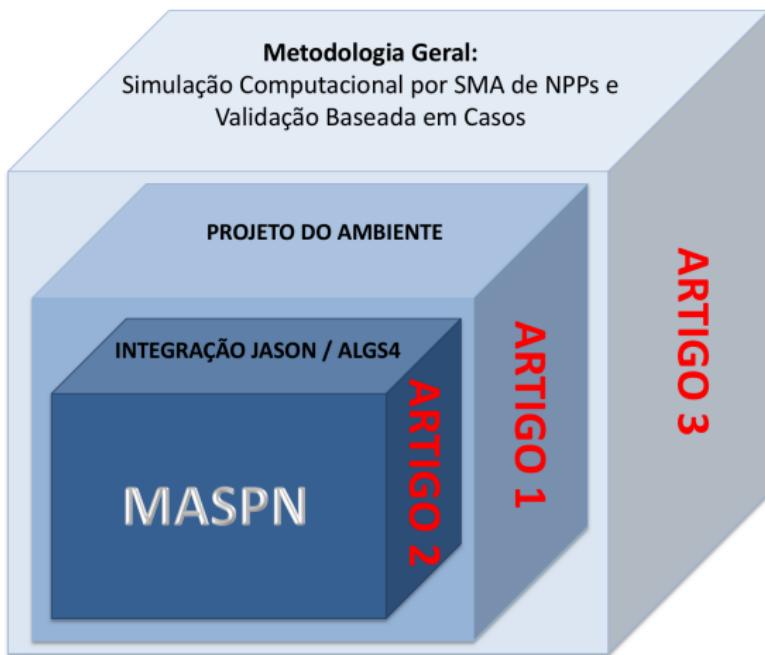
AGENDA

por onde andamos...

- ▶ Introdução
- ▶ Referencial Teórico
- ▶ Materiais e Métodos
- ▶ Resultados
- ▶ Conclusões
- ▶ Referências

RESULTADOS

Artigos



RESULTADOS

Abstract Gráfico



Parâmetros

| | |
|------------------------|-------------------|
| Amount of particles | 600 |
| Maximum size (nm) | 300 |
| Minimum size (nm) | 60 |
| Polymer | Eudragit RS 100 |
| Drug | Dihidromiricetina |
| Size distribution (nm) | 161 SD 2.5 |
| Drug content (mg/mL) | 1 |
| Zeta potential (mV) | 11.4 SD 0.6 |
| pH | 5.6 SD 0.04 |
| Behaviour | Stable |

Simulação

Validação

Repositório

Modelos
matemáticos

Modelos
analíticos



Resultados

RESULTADOS

MASPN: breve apresentação

File About

Chaves et al., 2017 ▾ Don't show charge ▾

Manage Gener...

Amount

Maximum

Minimum

Polymer C

Drug C

Size distribution (nm) 1.0

Drug content (mg/mL) 0.0

Zeta potencial (mV) -10

pH 6.0

Behaviour

Size Power

Zeta Pot...

0.20
0.15
0.10
0.05
0.00

0.20
0.15
0.10
0.05
0.00

-60 -40 -20 0 20 40 60

charges

About

Inelastic collisions: 253

MASPN 1.0 built on 2016/05/10 14:30
MASPN 1.1 built on 2017/11/20 11:30
MASPN 2.0 built on 2018/02/22 15:30

Copyright (C) 2016 – 2018
Alexandre Zamberlan, Rafael Bordini and Solange Fagan

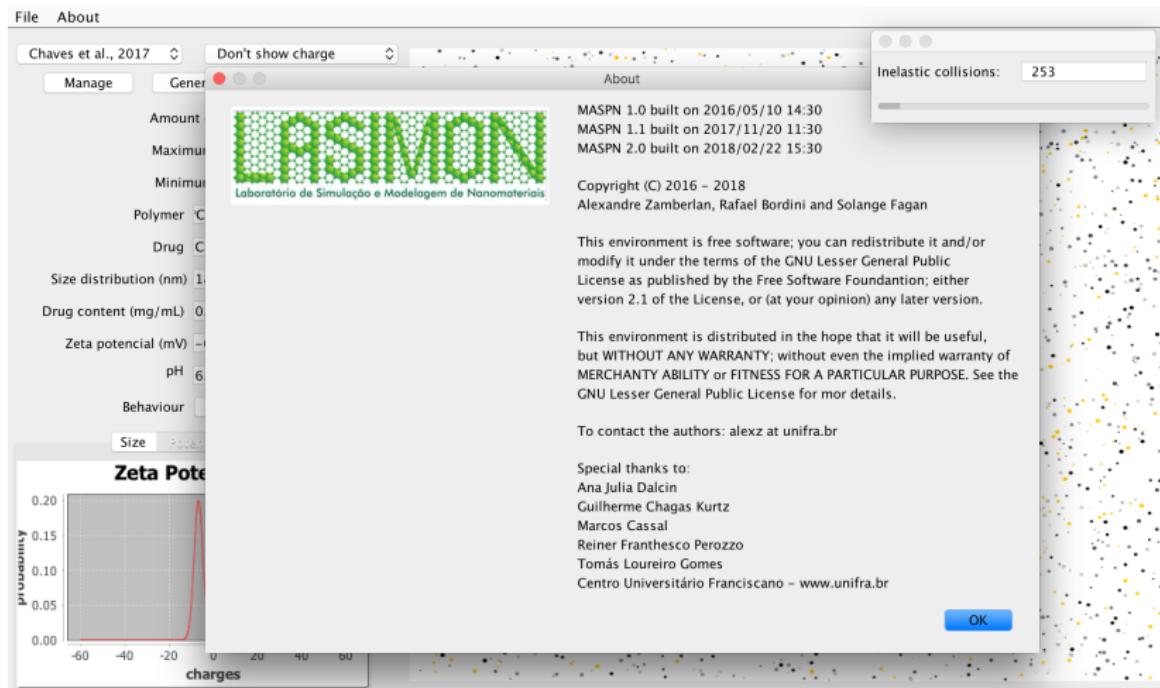
This environment is free software; you can redistribute it and/or modify it under the terms of the GNU Lesser General Public License as published by the Free Software Foundation; either version 2.1 of the License, or (at your option) any later version.

This environment is distributed in the hope that it will be useful, but WITHOUT ANY WARRANTY; without even the implied warranty of MERCHANTABILITY or FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. See the GNU Lesser General Public License for more details.

To contact the authors: alexz at unifra.br

Special thanks to:
Ana Julia Dalcin
Guilherme Chagas Kurtz
Marcos Cassal
Reiner Franthesco Perozzo
Tomás Loureiro Gomes
Centro Universitário Franciscano – www.unifra.br

OK



The screenshot shows the MASPN software interface. On the left, there's a menu bar with 'File' and 'About'. Below it are several input fields: 'Chaves et al., 2017' (dropdown), 'Don't show charge' (dropdown), 'Manage' (button), 'Gener...' (button), 'Amount', 'Maximum', 'Minimum', 'Polymer C', 'Drug C', 'Size distribution (nm) 1.0', 'Drug content (mg/mL) 0.0', 'Zeta potencial (mV) -10', 'pH 6.0', and 'Behaviour' (dropdown). Under 'Behaviour', there are tabs for 'Size' and 'Power'. A graph titled 'Zeta Pot...' shows a sharp peak at zero charges. To the right of the graph is a 3D visualization of a particle system. The 'About' section displays the software's build history: MASPN 1.0 built on 2016/05/10 14:30, MASPN 1.1 built on 2017/11/20 11:30, and MASPN 2.0 built on 2018/02/22 15:30. It also includes copyright information for 2016–2018, mentioning Alexandre Zamberlan, Rafael Bordini, and Solange Fagan. The software is described as free software under the GNU Lesser General Public License, version 2.1 or later. It is distributed in the hope that it will be useful, but without any warranty. The 'About' section ends with a note to contact the authors via email. Below this, a 'Special thanks to' section lists Ana Julia Dalcin, Guilherme Chagas Kurtz, Marcos Cassal, Reiner Franthesco Perozzo, Tomás Loureiro Gomes, and the Centro Universitário Franciscano with its website. An 'OK' button is located at the bottom right of the 'About' panel.

RESULTADOS

Artigo 1

Disciplinarum Scientia. Série: Naturais e Tecnológicas, Santa Maria, v. 17, n. 3, p. 429-446, 2016.

Recebido em: 25.10.2016. Aprovado em: 18.11.2016.

ISSN 2176-462X

SIMULATION ENVIRONMENT FOR POLYMERIC NANOPARTICLE: EXPERIMENT DATABASE¹

AMBIENTE DE SIMULAÇÃO PARA NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS: REPOSITÓRIO DE EXPERIMENTOS

Alexandre Oliveira Zamberlan², Ana Júlia Figueiró Dalcin³, Guilherme Chagas Kurtz⁴,
Rafael Heitor Bordini⁵, Renata Platcheck Raffin⁶ and Solange Binotto Fagan⁷

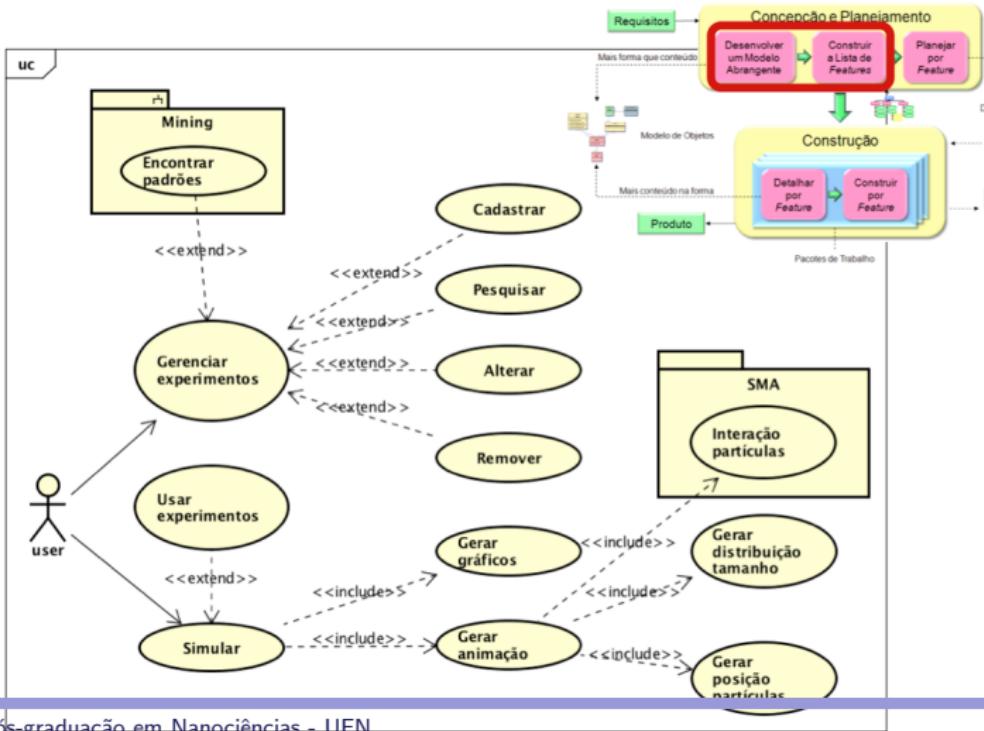
ABSTRACT

Simulations in the Nanoscience area are widely used and the validation processes are generally associated with scientific or mathematical models. This paper shows design and implementation of experiments management module, as part of a simulation environment for nanoparticles. The module is part of a larger project named Multiagent System for Polymeric Nanoparticles (MASPN). The simulations, which have run in MASPn, need validation, so the importance of an experiment database for correlation. This database can support evaluation of stable formulations, behaving as a pattern recognition tool. The simulation environment, such as a software tool, was designed and implemented following the software engineering methodology known as Feature-Driven Development (FDD). The results were the assessment of requirements and system input parameters; modelling and diagramming of MASPn features; system graphical interfaces; particle distribution display (size and position); and normal distribution charts display. Moreover, it is emphasized the possibility of correlation between experimental results and theoretical simulations.

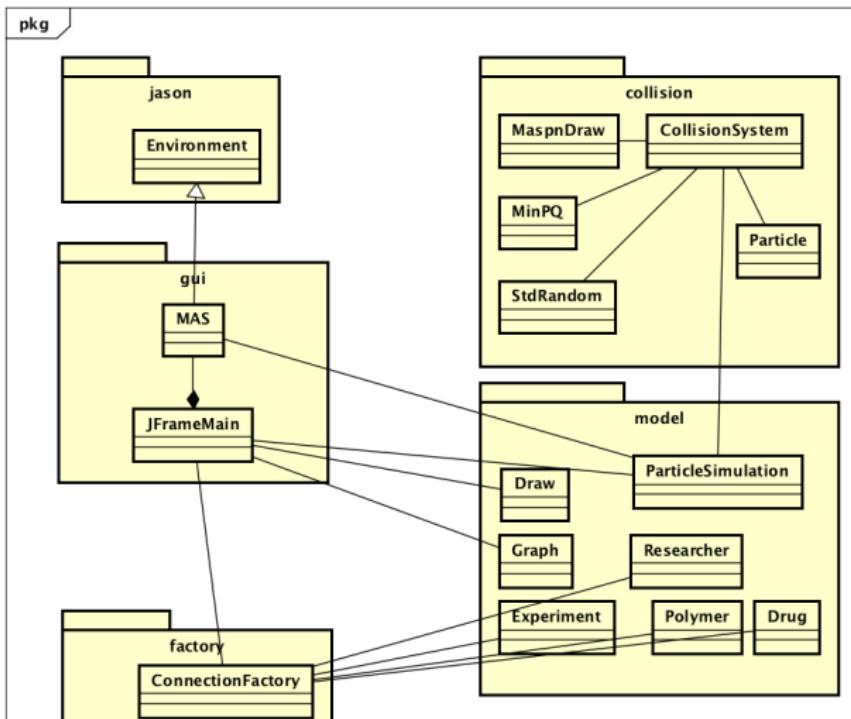
Keywords: feature-driven development, nanomaterials, nanocapsules, software engineering.

RESULTADOS

Artigo 1: funcionalidades

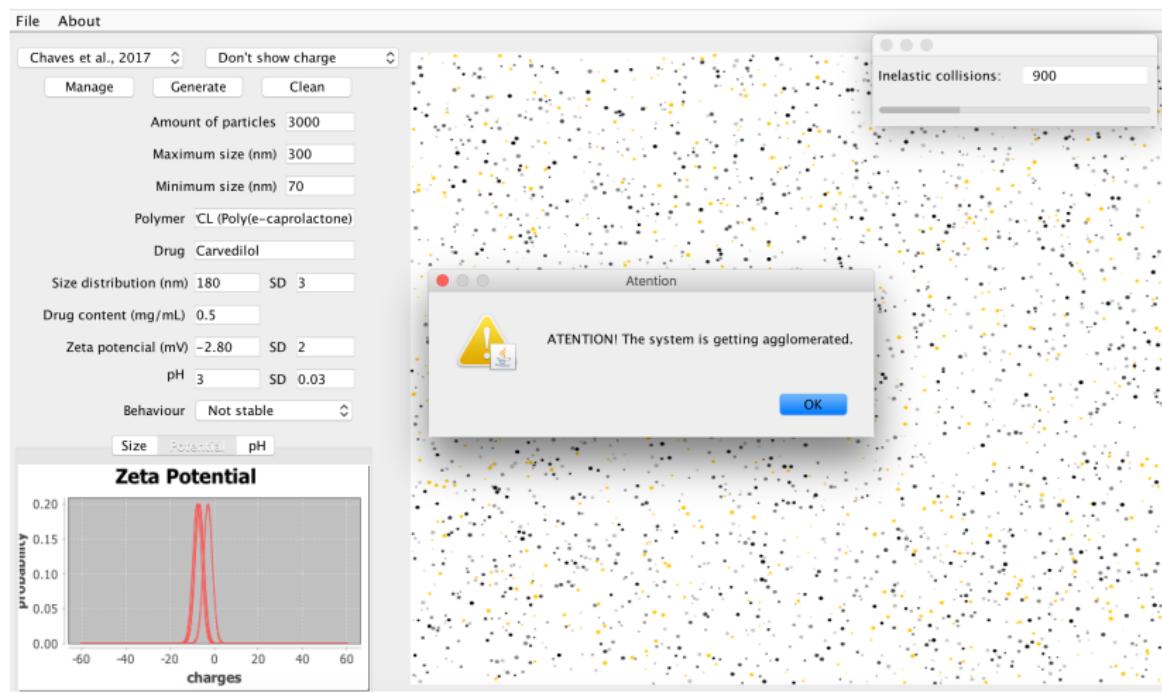


RESULTADOS

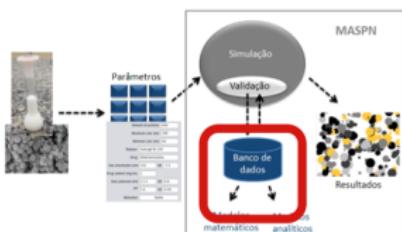


RESULTADOS

Artigo 1: interfaces



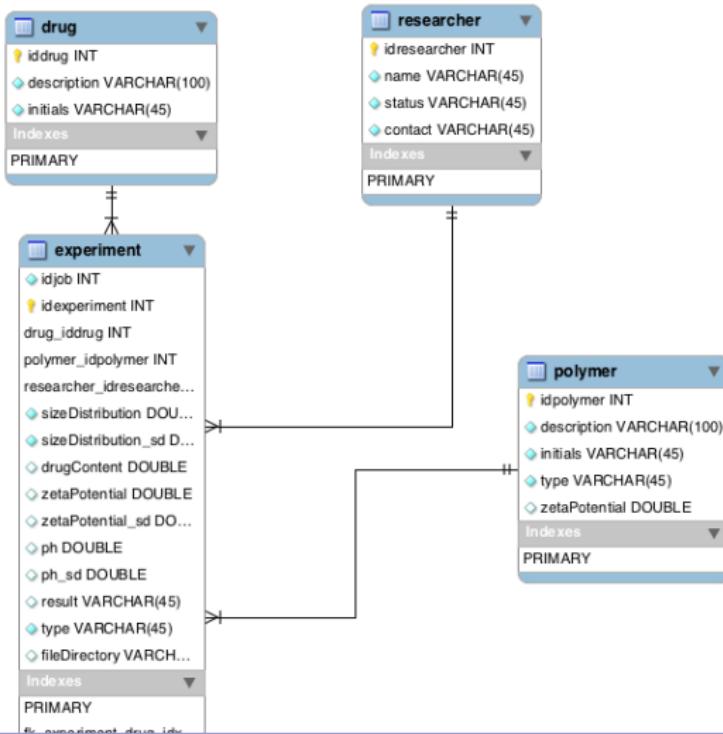
RESULTADOS



[Details](#) [Paper](#)

| Reference | Dalcin, 2016 | Load Paper | Load Zetas | | | | | | | | |
|------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|------------|-------|--------------|-----------|-------|-----|-------|------------|
| Polymer | Eudragit RS 100 | Load Sizes | Load pHs | | | | | | | | |
| Drug | Dihidromirecina | | | | | | | | | | |
| Size distribution (nm) | 123 | SD (+-) | 1 | | | | | | | | |
| Drug content (mg/mL) | 5 | | | | | | | | | | |
| Zeta potencial (mV) | 13.4 | SD (+-) | 1 | | | | | | | | |
| pH | 3.8 | SD (+-) | 0.01 | | | | | | | | |
| Behaviour | Not stable | +/- | << Save Remove >> | | | | | | | | |
| Record | Reference | Polymer | Drug | Size dist. | SD_sd | Drug content | Zeta Pot. | SD_pz | pH | SD_pH | Behaviour |
| 1 | Dalcin, 2016 | Eudragit RS 100 | Dihidromirecina | 161 | 2.5 | 1 | 11.4 | 0.6 | 5.6 | 0.04 | Stable |
| 2 | Dalcin, 2016 | Eudragit RS 100 | Dihidromirecina | 151 | 0.7 | 2 | 12.7 | 0.4 | 4.2 | 0.01 | Stable |
| 3 | Dalcin, 2016 | Eudragit RS 100 | Dihidromirecina | 123 | 1 | 5 | 13.4 | 1 | 3.8 | 0.01 | Not stable |

RESULTADOS



RESULTADOS

Artigo 2

A Simulation Environment for Polymeric Nanoparticles based on Multi-Agent System

Alexandre de O. Zamberlan, Tomas L. Gomes, Guilherme C. Kurtz, Rafael H. Bordini, and Solange B. Fagan

Abstract—Production and characterisation of polymeric nanoparticles, as colloidal dispersions, are processes that require time and technical skills to make the results accurate. Computational simulations in Nanoscience have been used to help in these processes and provide agility and support to reach results: stability and quality in dispersions. Multi-Agent System for Polymeric Nanoparticles (MASPN) is an innovative and original simulation environment with features to demonstrate interactions of particles from physical-chemical parameters, ensuring Brownian motion of particles and attractive and repulsive behaviour. The MASN environment has been designed and has been built according to the Feature Driven Development (FDD), as software methodology, and a Multi-Agent Systems approach. In addition, we have used the event-driven simulation package *algs4*, the JASON agent building environment, all integrated by Java language. This paper aims to present the relation of the *algs4* package and the JASON tool, both integrated into the MASN environment to generate Brownian motion with elastic and inelastic collisions. The MASN environment as a simulation tool emerges as a result, including the following features: graphical interface; integrated physical-chemical parameters; Brownian motion; JASON and *algs4* integration; and distribution charts (size, zeta potential, and pH).

Index Terms—Simulation software, Artificial Intelligence, Nanotechnology, Particle collisions, Cooperative systems

RESULTADOS

Artigo 2

O ambiente MASPN como ferramenta de simulação emerge como resultado, com recursos:

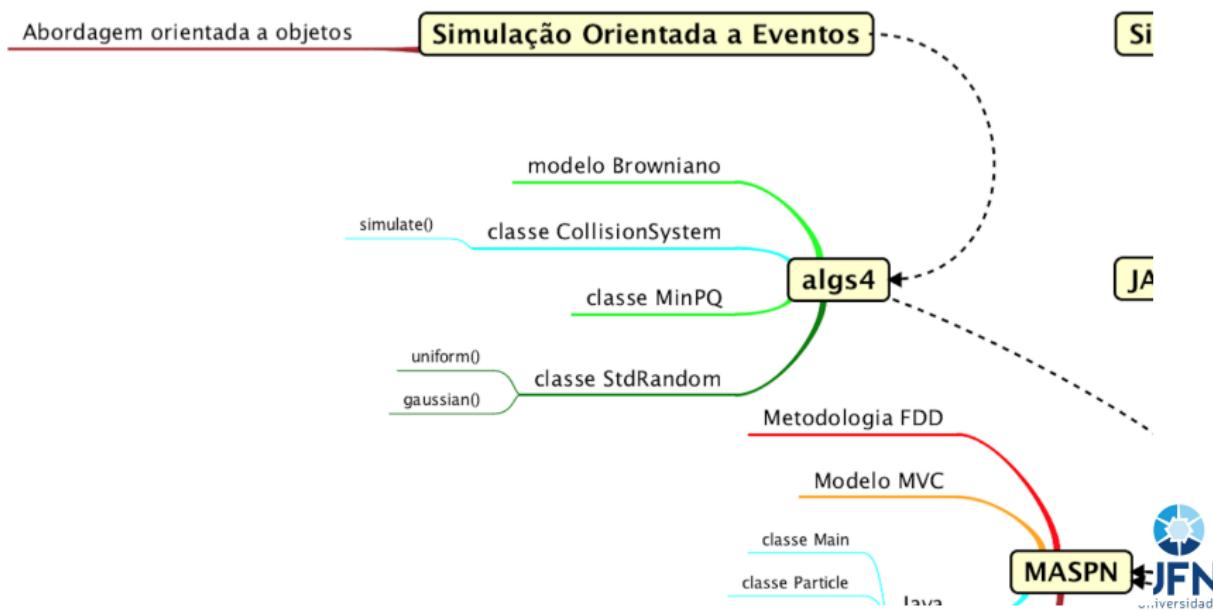
- ▶ interface gráfica para **interação de partículas**;
- ▶ parâmetros físico-químicos reduzidos e integrados;
- ▶ **implementação do movimento Browniano** via pacote *algs4*
 - ▶ implementação de equações do modelo Browniano que garantem as colisões elásticas e inelásticas;
- ▶ **integração JASON** e *algs4*;
- ▶ e **gráficos de distribuição** (tamanho, potencial zeta e pH).

Principal resultado

É o resultado mais significativo desta investigação.

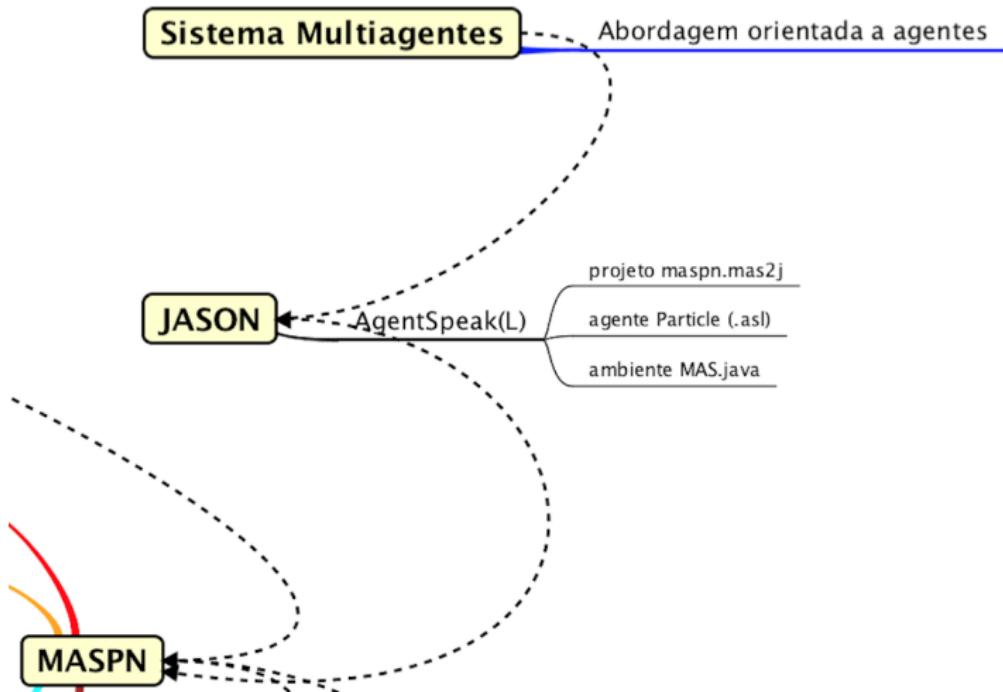
RESULTADOS

Artigo 2

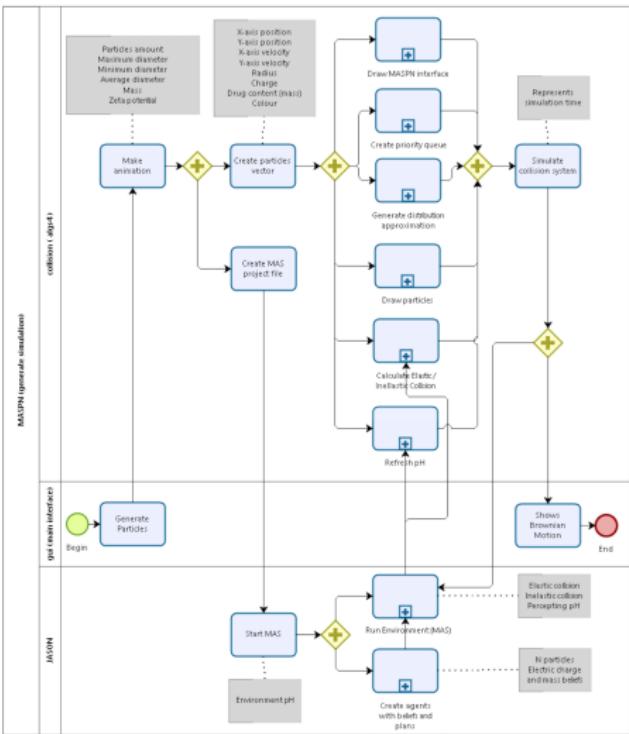


RESULTADOS

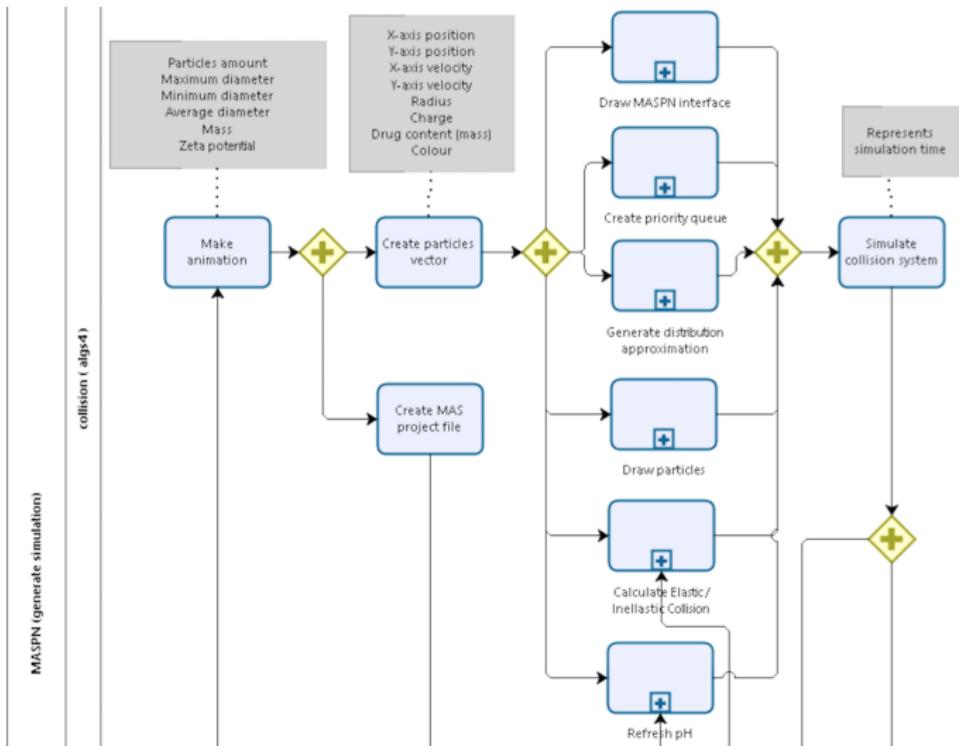
Artigo 2



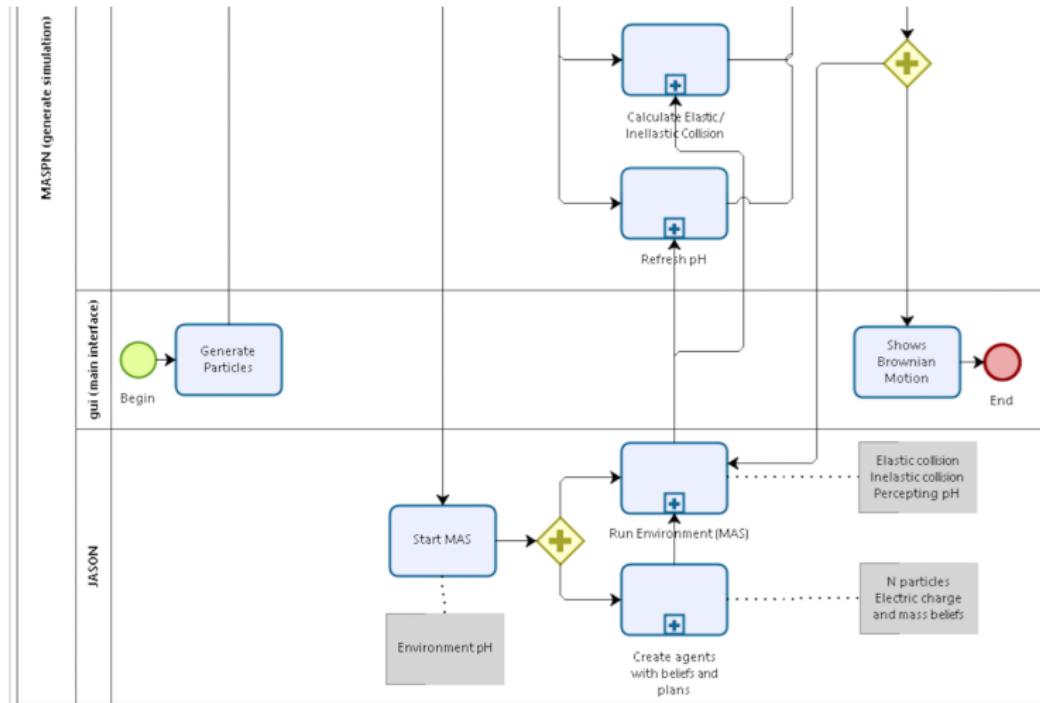
RESULTADOS



RESULTADOS



RESULTADOS



RESULTADOS

Artigo 2

Tabela: Comparativo de desempenho: quantidade de partículas versus tamanho máximo de partícula.

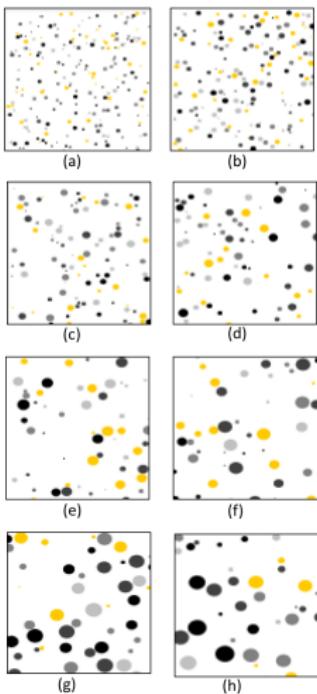
| Computer 1 | maximum size (nm) | | | | | | | |
|-------------------------|-------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 200 | 300 | 400 | 500 | 600 | 700 | 800 | 900 |
| amount of particles (~) | 10000 | 8000 | 5400 | 3400 | 2500 | 2000 | 1500 | 1300 |

| Computer 2 | maximum size (nm) | | | | | | | |
|-------------------------|-------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 200 | 300 | 400 | 500 | 600 | 700 | 800 | 900 |
| amount of particles (~) | 12000 | 8000 | 5500 | 3500 | 2700 | 2000 | 1600 | 1300 |

1. Mac-book Pro, 2.7 GHz, Intel i7 processor, 8 GB 1867 MHz DDR3 memory and Intel Iris Graphics 6100 1536 MB;
2. Avell Titanium, 2.6 GHz, Intel i7 processor, 16 GB 2133 MHz DDR4 memory and NVIDIA GFORCE GTX 950M 2048 MB.

RESULTADOS

Artigo 2



RESULTADOS

Artigo 3

Nanocapsules: evaluating computational simulation by laboratory experimentation

Alexandre de O. Zamberlan¹, Ana Júlia F. Dalcin¹, Ivana Zanella da Silva¹, Rafael H. Bordini², Solange B. Fagan¹

¹ Postgraduate Program in Nanoscience
Franciscan University - Santa Maria - Brazil

²FACIN - PUCRS - Porto Alegre - Brazil

alexz@unifra.br, anajuliadalcin@gmail.com

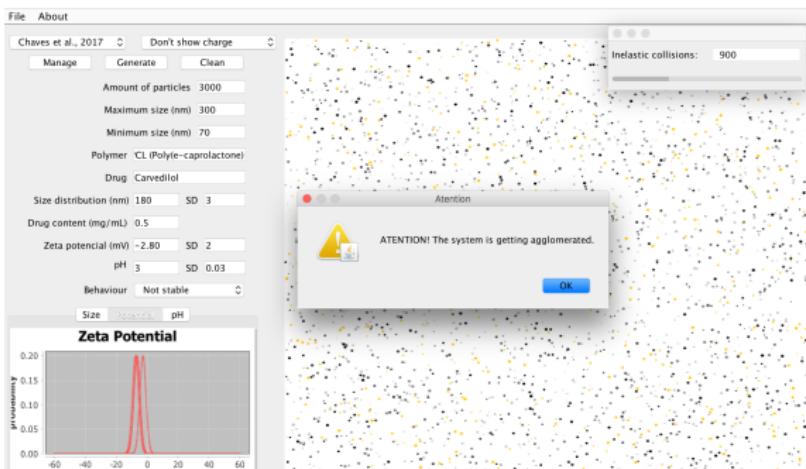
ivanazanella@gmail.com, r.bordini@pucrs.br, sfagan@unifra.br

Abstract. Experiments for the nanocapsules production and characterisation should be supported by computational simulations, mainly to reduce experiment time, equipment wear and material waste. In order to help and reduce this gap, a simulation environment for nanocapsules - colloidal dispersion - was designed and built: Multi-agent System for Polymeric Nanoparticles (MASPN). This tool can be considered innovative and unprecedented, as it combines event-driven simulation resources and the Multi-Agent Systems paradigm (MAS). This environment allows the researcher to enter input parameters, visualise particle interactions, monitor whether the dispersion is stabilising or not. The manipulation parameters are amount of particles, maximum and minimum particle sizes, mean particle distribution, zeta potential, pH, polymer, drug, drug content. The purpose of this work is to evaluate the degree of reliability of the tool in recent scientific experiments. The methodology used is qualitative-subjective, composed by a form answered by professionals from the experimental and simulation-theoretical areas through the Likert scale. The results were positive. The mean of the assessment was 5 on the Likert scale. We thus conclude that different areas have equivalent perceptions, guaranteeing the reliability of 100 percent.

RESULTADOS

Artigo 3

1. Avaliação do grau de **confiabilidade** da ferramenta MASPN em experiências científicas recentes - grupo controle;
2. Projeto e implementação de interface que contabiliza e exibe a **progressão das colisões inelásticas**.



RESULTADOS

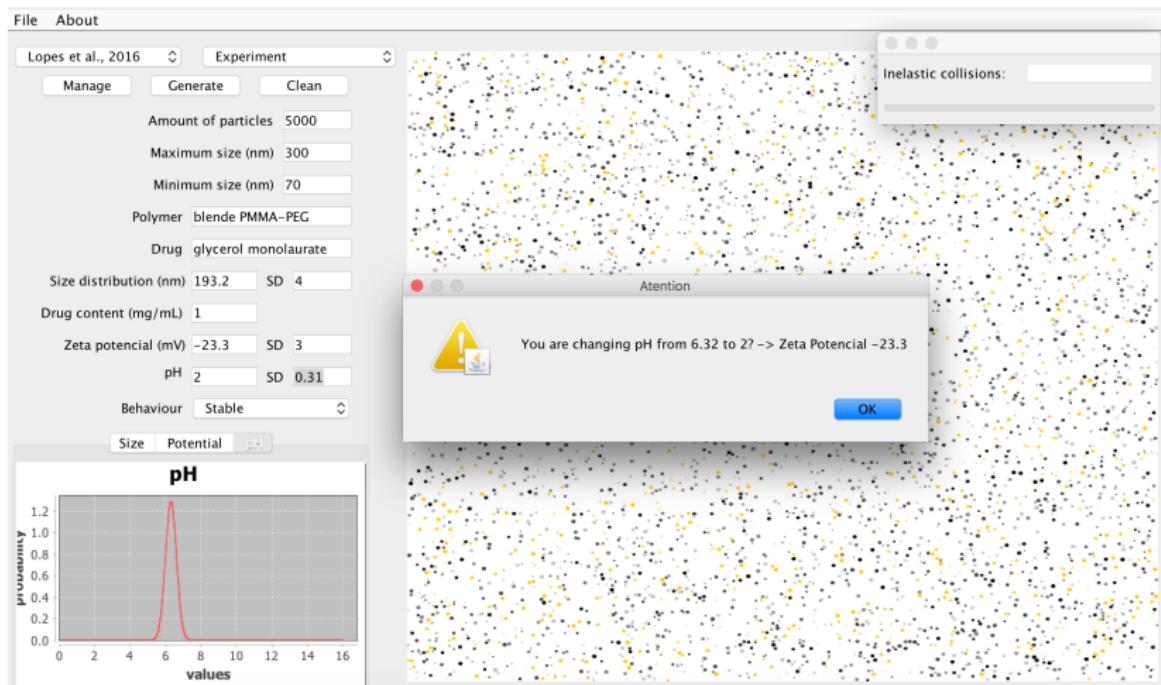
Artigo 3

A ideia de simulação baseada em Ntika, Kefalas e Stamatopoulou (2013):

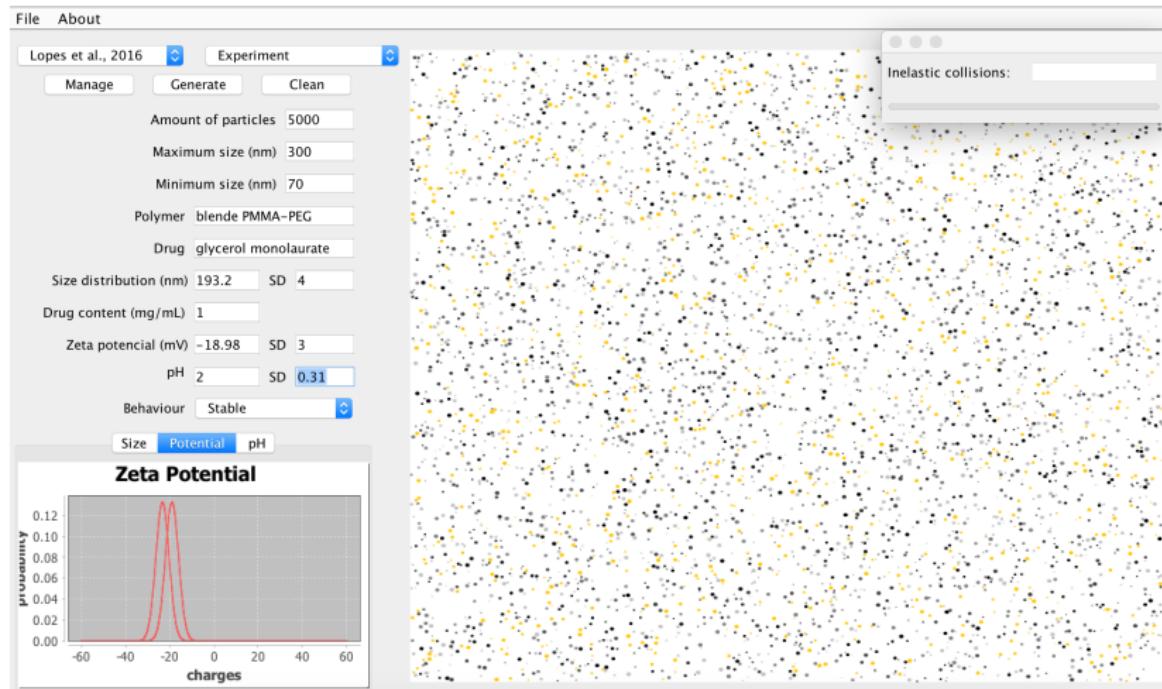
- ▶ *n simulações* para cada combinação de *valores nos parâmetros* de entrada;
- ▶ para cada uma das entradas, trabalhar com valores baseados em experimentos em laboratório - *grupo controle*.

RESULTADOS

Necessidade de tratar a influência do pH sobre potencial zeta.



RESULTADOS



RESULTADOS

Artigo 3

| Reference | Polymer | Drug | Drug content (mg/mL) | Size (nm) | Zeta potential (mV) | pH | Stable |
|--|---|--|----------------------|--|---|--------------------------|--------|
| (CHAVES et al., 2017) | Eudragit RS 100® PCL (Poly(ϵ -caprolactone)) | Carvedilol | 0.5 | 139 ± 6 180 ± 3 | 9.2 ± 2.4 -6.6 ± 0.6 | 6.8 ± 0.10 6.8 ± 0.03 | Yes |
| (TEIXEIRA et al., 2017) | Galactomanano acetilado | α -isabolol | 0.4 | 127 ± 0.2 | -1.3 ± 3.2 | - | Yes |
| (BOISSENOT et al., 2017) | PLGA-PEG | Paclitaxel | 0.6 | 120 ± 0.2 | -18 ± 3 | - | Yes |
| (LOLLO et al., 2017) | Polyarginine | Elisipessin | 0.25 1.6 | 186 ± 7 178 ± 15 | 55 ± 6 30 ± 11 | - | Yes |
| (LOPES et al., 2016) | blendé PMMA-PEG | glycerol monolaurate | 1.0 | 193.2 ± 4 | -23.3 ± 3 | 6.32 ± 0.31 | Yes |
| (GONZALEZ-PAREDES; TORRES; ALONSO, 2017) | PEG | poliarginina | 0.25 0.5 1.0 | 192 ± 0.5 192 ± 0.8 179 ± 0.4 | 41 ± 0.1 57 ± 0.2 55 ± 1.0 | - | Yes |
| (GALINDO-PÉREZ et al., 2018) | PCL (Poly(ϵ -caprolactone)) Ethyl cellulose | Lemon oil Rosemary oil Curcumin Lemon oil Rosemary oil Curcumin | 0.12 | 141 ± 4 150 ± 8 157 ± 2.9 107 ± 4 114 ± 3 110 ± 5 | -4.82 ± 0.6 -7.06 ± 0.3 -3.8 ± 0.28 -7.21 ± 0.64 -7.5 ± 0.53 -5.7 ± 0.34 | - | Yes |
| (JAKUBIAK et al., 2017) | protamine | Cyclosporin A | 0.5 | 198 ± 12 | 15 ± 1 | - | Yes |
| (PINTO et al., 2016) | PCL (Poly(ϵ -caprolactone)) | Lippia sidoides | 2.5 | 173.6 | -42 | - | Yes |
| (BORRAJO et al., 2016) | PGA-PEG | Docetaxel | 0.25 | 122 ± 2 | -34 ± 5 | - | Yes |

RESULTADOS

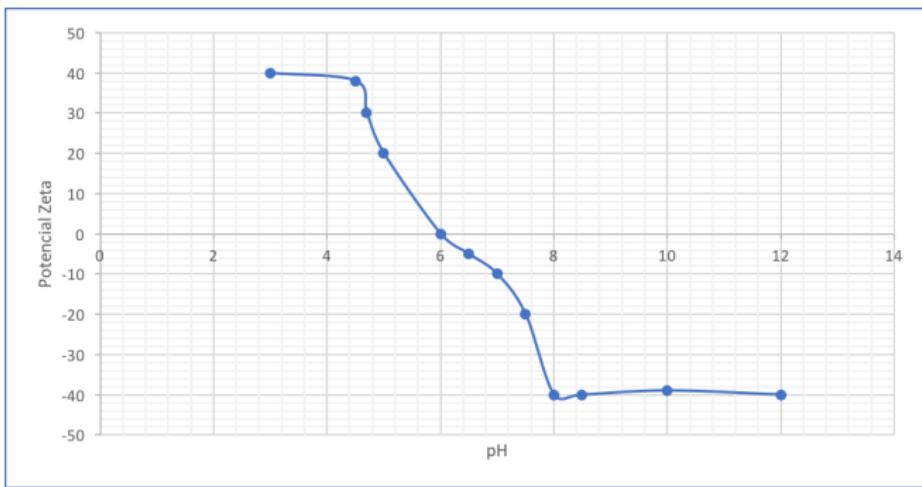
Artigo 3

| Experiment reference | Appraiser 1 | | Appraiser 2 | | Appraiser 3 | | Overall average | | |
|--|-------------|------|-------------|------|-------------|------|-----------------|------|-----|
| | 1000 | 5000 | 1000 | 5000 | 1000 | 5000 | 1000 | 5000 | Avg |
| (CHAVES et al., 2017) | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| (TEIXEIRA et al., 2017) | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| (BOISSENOT et al., 2017) | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| (LOLLO et al., 2017) | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| (LOPES et al., 2016) | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| (GONZALEZ-PAREDES; TORRES; ALONSO, 2017) | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| (GALINDO-PÉREZ et al., 2018) | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| (JAKUBIAK et al., 2017) | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| (PINTO et al., 2016) | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| (BORRAJO et al., 2016) | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

RESULTADOS

Artigo 3

Figura: Relação pH - potencial zeta.



(RAFIEE et al., 2014; JAIN; MEHRA; JAIN, 2014)

RESULTADOS I

Discussões

1. Artigo 1: projeto de software pela abordagem orientada a objetos, de acordo com a metodologia FDD (diagramas representando aspectos funcionais e estruturais, e protótipos de interfaces);
2. Artigo 2: melhorias na modelagem e na implementação - agentes como partículas (**interação partícula-partícula e partículas-ambiente**).
 - ▶ modelo reduzido para aproximação
 - ▶ na computação baseada em agentes, o comportamento de um agente dá-se pelo ciclo perceber, planejar e atuar (D'INVERNO et al., 2009)

RESULTADOS II

Discussões

3. Artigo 3: marca a parte **final de um ciclo** desta pesquisa

- ▶ avaliação de confiança das simulações
- ▶ MASPН ainda é um **protótipo** - modelo reduzido de parâmetros de entrada
- ▶ percebeu-se que simulações de sistemas coloidais sem o uso de **temperatura e tempo geram restrições** nas simulações
- ▶ todas as simulações realizadas pela ferramenta não garantem a propriedade de **impedimento estérico**.

AGENDA

por onde andamos...

- ▶ Introdução
- ▶ Referencial Teórico
- ▶ Materiais e Métodos
- ▶ Resultados
- ▶ Conclusões
- ▶ Referências

CONCLUSÕES I

Resultados, perspectivas e trabalhos científicos

Resultados...

1. compreensão dos processos de produção e caracterização;
2. identificação e testes de metodologias de análise estrutural e funcional de nanoestruturas;
3. implementação do modelo Browniano *algs4* - JASON;
4. projeto e implementação do ambiente MASPN;
5. identificação dos principais processos de avaliação de aglomeração de nanopartículas;
6. oportunidade da simulação SMA em auxiliar pouca experiência do operador (experimental);
7. avaliação do MASPN com grupo controle;

CONCLUSÕES II

Resultados, perspectivas e trabalhos científicos

Os resultados permitiram confirmar as hipóteses assumidas...

1. Computação aplicada à Nanotecnologia tem metodologias, processos e ferramentas apropriadas;
2. Simulações computacionais são metodologias ou ferramentas adequadas;
3. Simulações e Sistemas Multiagentes podem gerar resultados confiáveis;
4. Paradigma Sistemas Multiagentes tem ferramentas apropriadas para simular dispersões com nanopartículas.

CONCLUSÕES III

Resultados, perspectivas e trabalhos científicos

Perspectivas...

- ▶ substituição do pacote *algs4* (sistema de colisão) por programação AgentSpeak(L) com JASON;
- ▶ introdução de técnicas de computação de alto desempenho para aumentar a capacidade de manipulação de partículas;
- ▶ projeto e implementação de uma versão *online* para Web para promover um uso mais amplo do sistema;
- ▶ incremento de parâmetros físico-químico de ambiente, como temperatura, tempo, etc. na ferramenta MASPN;
- ▶ investigação da propriedade impedimento estérico em simulações SMAs e a relação com a ferramenta MASPN;
- ▶ mineração de dados de experimentos tratados na ferramenta MASPN;
- ▶ uso do sistema de colisão implementado no MASPN para ensino de Física: conceitos e aplicações: colisões elásticas e inelásticas do movimento Browniano.



CONCLUSÕES IV

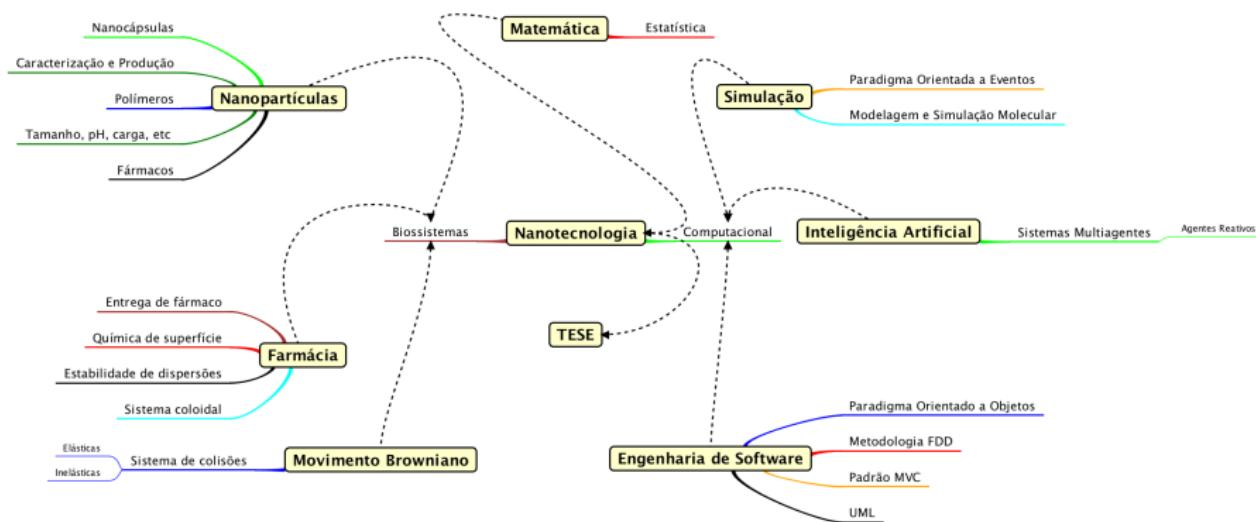
Resultados, perspectivas e trabalhos científicos

Trabalhos científicos...

- ▶ *Multi-agent systems to evaluate the agglomeration effect on nanoparticles* (ZAMBERLAN; FAGAN, 2015);
- ▶ Avaliação de arquitetura de Sistema Multiagente para efeito de aglomeração de nanopartículas (ZAMBERLAN; BORDINI; FAGAN, 2015);
- ▶ A instabilidade e o comportamento de aglomeração em nanopartículas poliméricas: processos e técnicas de detecção (ZAMBERLAN; BORIN; FAGAN, 2015);
- ▶ Ferramentas de simulação multiagentes no contexto de sistemas nanoparticulados (ZAMBERLAN et al., 2015);

CONCLUSÕES V

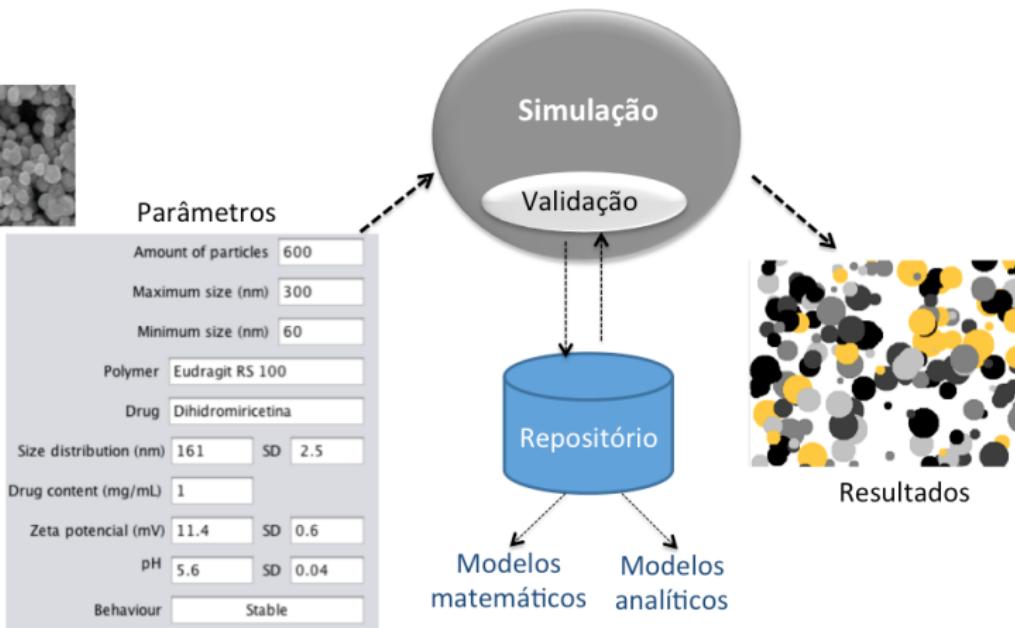
Resultados, perspectivas e trabalhos científicos



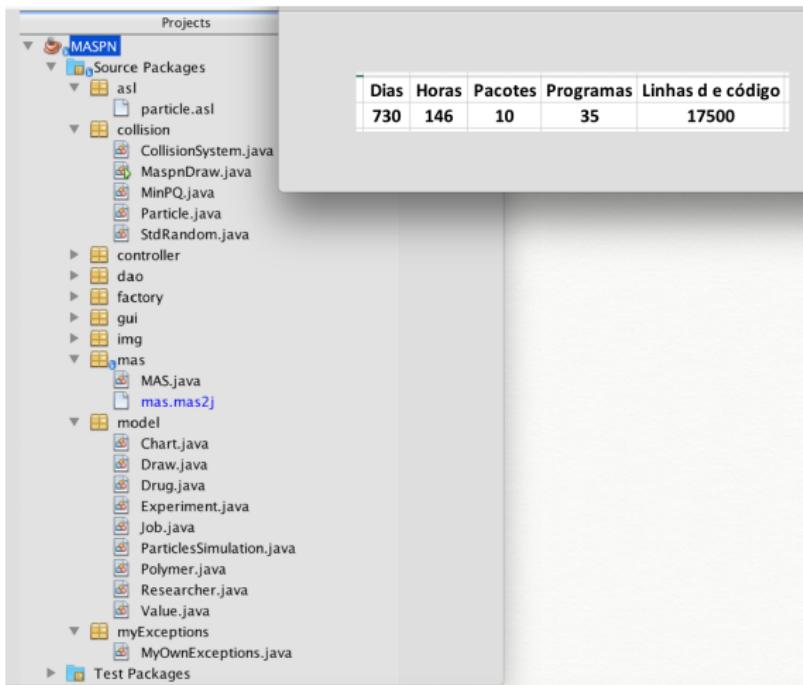
Pesquisa inovadora e interdisciplinar!

CONCLUSÕES VI

Resultados, perspectivas e trabalhos científicos



Curiosidade



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS I

-  BARBOSA, R. de C.; KROTT, L. B.; BARBOSA, M. C. Structural behavior of an anomalous fluid under hydrophobic, hydrophilic and heterogeneous confinement. *Journal of Physics - VIII Brazilian Meeting on Simulational Physics*, v. 686, 2016. Disponível em: <<http://www.if.ufrgs.br/~barbosa/water-plates-mixture.pdf>>.
-  BARUA, S.; MITRAGOTRI, S. Challenges associated with penetration of nanoparticles across cell and tissue barriers: A review of current status and future prospects. *Nano Today*, v. 9, n. 2, p. 223 – 243, 2014. ISSN 1748-0132. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S174801321400053X>>.
-  BOISSENOT, T. et al. Ultrasound-induced mild hyperthermia improves the anticancer efficacy of both taxol® and paclitaxel-loaded nanocapsules. *Journal of Controlled Release*, v. 264, p. 219 – 227, 2017. ISSN 0168-3659. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365917308222>>.
-  BORDINI, R. H.; HÜBNER, J. F.; WOOLDRIDGE, M. *Programming multi-agent systems in AgentSpeak using Jason*. Liverpool, UK: Wiley, 2007.
-  BORRAJO, E. et al. Docetaxel-loaded polyglutamic acid-peg nanocapsules for the treatment of metastatic cancer. *Journal of Controlled Release*, v. 238, p. 263 – 271, 2016. ISSN 0168-3659. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365916304941>>.
-  BUSHAN, B. *Handbook of nanotechnology*. Springer, 2007. Disponível em: <<http://www.nanotec.org.uk/report/Nano%20report%202004%20fin.pdf>>.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS II

-  CHAVES, P. dos S. et al. Carvedilol-loaded nanocapsules: Mucoadhesive properties and permeability across the sublingual mucosa. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 114, p. 88 – 95, 2017. ISSN 0939-6411. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641117301054>.
-  DALCIN, A. J. F.; OURIQUE, A. F.; GOMES, P. Cationic nanocapsules containing eudragit rs100® and its potential for application in nanomedicine. *Disciplinarum Scientia*, v. 18, n. 3, p. 545–566, 2017.
-  DAN, N. Nanostructured lipid carriers: effect of solid phase fraction and distribution on the release of encapsulated materials. *Langmuir*, ACS Publications, v. 30, n. 46, p. 13809–13814, 2014.
-  D'INVERNO, M. et al. Agent-based modeling of stem cells. In: UHRMACHER, A. M.; WEYNS, D. (Ed.). *Multi-Agent Systems: Simulation and application*. Boca Raton, FL, USA: CRC Press, 2009, (Computational analysis, synthesis, and design of dynamic models series). cap. 13, p. 389–418.
-  DOWLING, A.; CLIF, R.; GROBERT, N. *Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties*. London, UK, 2004.
-  GALINDO-PÉREZ, M. J. et al. Optimization of the emulsification-diffusion method using ultrasound to prepare nanocapsules of different food-core oils. *LWT - Food Science and Technology*, v. 87, p. 333 – 341, 2018. ISSN 0023-6438. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0023643817306837>.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS III

-  GONZALEZ-PAREDES, A.; TORRES, D.; ALONSO, M. J. Polyarginine nanocapsules: A versatile nanocarrier with potential in transmucosal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 529, n. 1, p. 474 – 485, 2017. ISSN 0378-5173. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517317306002>>.
-  HALLIDAY, D.; WALKER, J.; RESNICK, R. *Fundamentals of Physics*. New York: John Wiley & Sons, 2010.
-  HO-KIM, Q.; KUMAR, N.; LAM, C.-S. *Invitation to contemporary physics*. New York: World Scientific, 2004. ISBN 978-981-238-303-7.
-  HOGG, T. Coordinating microscopic robots in viscous fluids. *Autonomous Agents and Multi-Agent Systems*, v. 14, n. 3, p. 271–305, 2007.
-  JAIN, K.; MEHRA, N. K.; JAIN, N. K. Potentials and emerging trends in nanopharmacology. *Current Opinion in Pharmacology*, v. 15, p. 97 – 106, 2014. ISSN 1471-4892. Cardiovascular and renal. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471489214000071>>.
-  JAKUBIAK, P. et al. Solvent-free protamine nanocapsules as carriers for mucosal delivery of therapeutics. *European Polymer Journal*, v. 93, p. 695 – 705, 2017. ISSN 0014-3057. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014305716314203>>.
-  JO, D. H. et al. Size, surface charge, and shape determine therapeutic effects of nanoparticles on brain and retinal diseases. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, Elsevier, v. 11, n. 7, p. 1603–1611, 2015.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS IV

-  LOLLO, G. et al. Polyarginine nanocapsules as a potential oral peptide delivery carrier. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 106, n. 2, p. 611 – 618, 2017. ISSN 0022-3549. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022354916417697>>.
-  LOPES, L. Q. S. et al. Nanocapsules with glycerol monolaurate: Effects on candida albicans biofilms. *Microbial Pathogenesis*, v. 97, p. 119 – 124, 2016. ISSN 0882-4010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401016301413>>.
-  MALI, A. D.; BATHE, R. S. Updated review on nanoparticles as drug delivery systems. *International Journal of Analytical, Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, v. 4, n. 9, p. 18 – 34, 2015. ISSN 2278-0246.
-  MARTINS, M. O. *Simulação ab initio de bases nitrogenadas interagindo com nanofitas de grafeno e siliceno: parametrização e comparativo nos diferentes materiais*. Tese (Doutorado) — Centro Universitário Franciscano, Santa Maria, 2016.
-  MORA-HUERTAS, C.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 385, n. 1–2, p. 113 – 142, 2010. ISSN 0378-5173. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517309007273>>.
-  NETO, O. P. V. Intelligent computational nanotechnology: The role of computational intelligence in the development of nanoscience and nanotechnology. *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, v. 11, p. 1–17, 2014.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS V

-  NTIKA, M.; KEFALAS, P.; STAMATOPOULOU, I. Multi-agent system simulation of nano-robotic drug delivery in tumours of body tissues. In: IEEE. *System Theory, Control and Computing (ICSTCC), 2013 17th International Conference*. Sinaia, 2013. p. 777–782.
-  PATRA, C. N. et al. Pharmaceutical significance of eudragit: A review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 3, n. 1, p. 33 – 45, 2017. ISSN 2314-7245. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2314724516301273>>.
-  PINTO, N. de O. F. et al. Production and physico-chemical characterization of nanocapsules of the essential oil from lippia sidoides cham. *Industrial Crops and Products*, v. 86, p. 279 – 288, 2016. ISSN 0926-6690. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926669016302308>>.
-  RAFIEE, A. et al. Comparison of chitosan, alginate and chitosan/alginate nanoparticles with respect to their size, stability, toxicity and transfection. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, Elsevier, v. 4, n. 5, p. 372–377, 2014.
-  SEDGEWICK, R.; WAYNE, K. *Algorithms*. 4th. ed. Boston: Addison-Wesley Professional, 2011. ISBN 032157351X, 9780321573513.
-  TEIXEIRA, G. F. D. et al. Antinociceptive effect of (-)-bisabolol in nanocapsules. *Biomedicine Pharmacotherapy*, v. 91, p. 946 – 950, 2017. ISSN 0753-3322. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332217304031>>.
-  UHRMACHER, A. M.; WEYNS, D. *Multi-Agent Systems: Simulation and application*. Boca Raton, FL USA: CRC Press, 2009. (Computational analysis, synthesis, and design of dynamic models series).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS VI

-  WILCZEWSKA, A. Z. et al. Nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmacological reports*, Elsevier, v. 64, n. 5, p. 1020–1037, 2012.
-  WOOLDRIDGE, M. *Introduction to Multiagent Systems*. New York, NY, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2001. ISBN 047149691X.
-  ZAMBERLAN, A. O.; BORDINI, R. H.; FAGAN, S. B. Avaliação de arquitetura de sistema multiagente para efeito de aglomeração de nanopartículas. In: WESAAC. *9o Workshop-Escola de Sistemas de Agentes, seus Ambientes e aplicações*. Niterói, 2015. p. 173–178.
-  ZAMBERLAN, A. O.; BORIN, D. B.; FAGAN, S. B. A instabilidade e o comportamento de aglomeração em nanopartículas poliméricas: processos e técnicas de detecção. In: PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NANOCIÊNCIAS. *VII Workshop em Nanociências*. Santa Maria: Centro Universitário Franciscano, 2015.
-  ZAMBERLAN, A. O.; FAGAN, S. B. Multi-agent systems to evaluate the agglomeration effect on nanoparticles. In: CONDENSED MATTER, OPTICS, ATOMIC AND MOLECULAR, BIOLOGICAL AND MEDICAL PHYSICS. *XXXVII ENFMC Brazilian Physical Society Meeting*. Foz do Iguaçu, 2015.
-  ZAMBERLAN, A. O. et al. Ferramentas de simulação multiagentes no contexto de sistemas nanoparticulados. In: XIX SEPE - SIMPÓSIO DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO. *Olhares Sustentáveis em Favor da Vida*. Santa Maria - RS: Centro Universitário Franciscano, 2015.

*"Não devemos nos orgulhar de sermos melhores que os outros,
mas sim melhores do que já fomos".
(Bernardinho, técnico de voleibol)*



MUITO OBRIGADO

SISTEMA MULTIAGENTE PARA AVALIAÇÃO DO EFEITO DE AGLOMERAÇÃO EM NANOPARTÍCULAS

Alexandre de O. Zamberlan

alexz@unifra.br

Orientadora Professora Dra. Solange B. Fagan
Co-orientador Professor Dr. Rafael H. Bordini

LASIMON

Março 2018
Defesa de Tese de Doutorado

