



**PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO, PESQUISA E EXTENSÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NANOCIÊNCIAS  
DOUTORADO**

**ALEXANDRE DE OLIVEIRA ZAMBERLAN**

**SISTEMA MULTIAGENTE PARA AVALIAÇÃO DO EFEITO DE AGLOMERAÇÃO  
EM NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS**

**Santa Maria/RS**

**2018**



**ALEXANDRE DE OLIVEIRA ZAMBERLAN**

**SISTEMA MULTIAGENTE PARA AVALIAÇÃO DO EFEITO DE AGLOMERAÇÃO  
EM NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação  
em Nanociências da Universidade Franciscana,  
como requisito parcial para obtenção do título  
de Doutor em Nanociências.

Orientadora: Dra. Solange Binotto Fagan  
Co-orientador: Dr. Rafael Heitor Bordini

Santa Maria/RS

2018

Z23s

Zamberlan, Alexandre de Oliveira

Sistema multiagente para avaliação do efeito de aglomeração em nanopartículas poliméricas / Alexandre de Oliveira Zamberlan ; orientação Solange Binotto Fagan ; coorientação Rafael Heitor Bordini – Santa Maria :

Universidade Franciscana, 2018.

164 f. : il.

Tese (Doutor em Nanociências) – Programa de Pós-Graduação em Nanociências – Universidade Franciscana

1. Nanociência
2. Caracterização de nanopartículas
3. Ciência da Computação
4. Simulação orientada a eventos
5. Agentes inteligentes I. Fagan, Solange Binotto  
II. Bordini, Rafael Heitor III.Título

CDU 62

ÁREA DE CIÊNCIAS TECNOLÓGICAS

Programa de Pós-Graduação em Nanociências

A COMISSÃO EXAMINADORA, ABAIXO-ASSINADA, APROVA A TESE:

SISTEMA MULTIAGENTE PARA AVALIAÇÃO DO EFEITO DE AGLOMERAÇÃO EM  
NANOPARTÍCULAS

Elaborada por

Alexandre de Oliveira Zamberlan

COMISSÃO EXAMINADORA

Profª. Drª. Solange Binotto Fagan – Centro Universitário Franciscano

Prof. Dr. Guilherme Dhein - Universidade Federal de Santa Maria

Prof. Dr. Fernando Dal Pont Morisso - Universidade de Novo Hamburgo

Luciane Laporta

Profª. Dr. Luciane Varine Laporta - Centro Universitário Franciscano

Cláudia Lange

Profª. Dr. Cláudia Lange dos Santos - Centro Universitário Franciscano

Santa Maria, 23 de março de 2018.

*Este trabalho é dedicado aos meus pais, Regina e Jurandir.  
O esforço, a paciência e o amor de vocês jamais terá sido em vão!*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, pela segunda chance de vida. Para tentar ser uma pessoa melhor.

Muito obrigado aos meus amores, Simone, Dante e Tales. Sem vocês eu nada seria.

Um eterno obrigado, aos meus colegas-amigos-parceiros, Aline Silva, Ana Júlia Dalcin, Gilberto Orengo, Guilherme Kurtz, Isabel Roggia, Marcos Alexandre Alves, Marcos Cassal, Reiner Perozzo, Stefanie Schwarz, Sylvio Vieira e Tomás Gomes. Vocês são o exemplo que Sistema Multiagentes é o caminho.

Sincero obrigado a minha orientadora, professora Solange Fagan, e ao meu co-orientador, professor Rafael Bordini. Sempre acreditaram em mim e estiveram disponíveis em todos os momentos, dando um suporte além do normal.

Finalmente, obrigado ao Laboratório de Simulação e Modelagem (LASIMON) e ao Centro Universitário Franciscano, agora Universidade Franciscana. Pelo suporte nesta jornada.



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



## RESUMO

Produção e caracterização de nanopartículas poliméricas (NPPs), dispersões coloidais, são processos que exigem tempo e habilidades técnicas para produzir resultados precisos. Simulações computacionais em Nanociência têm auxiliado nesses processos, fornecendo suporte e agilidade para alcançar melhores resultados. Neste trabalho, o desafio foi mostrar, previamente, por simulação computacional, o comportamento de aglomeração, que pode indicar instabilidade em um sistema nanoparticulado. As NPPs podem ser utilizadas para transporte e entrega de fármacos em diversos tratamentos. A área da Computação possui métodos baseados em comportamentos advindos da natureza, como sistemas de comportamento coletivo inteligente ou Sistemas Multi-agentes (SMA). O uso dessa abordagem facilita a implementação de sistemas reais que necessitam de observação de comportamento específico, pois se pode programar individualmente cada agente para que perceba outros agentes, o ambiente e responda a essas percepções de forma que o comportamento do sistema observado surja a partir das interações desses agentes. Dessa forma, o objetivo do trabalho foi avaliar o efeito de aglomeração de nanopartículas poliméricas, por meio de projeto, implementação e testes de um ambiente de simulação com o uso da abordagem SMA. A metodologia de pesquisa empregada foi simulação computacional amparada por estudo de caso, em que foi construído um ambiente de simulação com funcionalidades de produzir interações entre partículas a partir de um conjunto reduzido de parâmetros físico-químicos, que garantam o movimento Browniano, relacionado ao modelo estocástico, que muitas vezes é chamado de teoria da partícula. O ambiente, nominado de *Multi-Agent System for Polymeric Nanoparticles* (MASPN), vem sendo desenvolvido de acordo com a metodologia *Feature Driven Development* (FDD) de projeto de software e a metodologia de Sistemas Multiagentes. Também, foram utilizados o pacote de simulação orientada a eventos *algs4* e o ambiente de construção de agentes JASON, todos integrados pela tecnologia Java. Sendo assim, o ambiente MASP surge como o principal resultado desta investigação, pois é uma ferramenta de simulação alternativa, contendo interface gráfica com parâmetros físico-químicos integrados, gráficos de distribuição e animação de partículas sob o modelo matemático de partícula. Os parâmetros tratados nas simulações são diâmetro, distribuição de tamanho, carga elétrica de superfície, massa, teor do fármaco e pH. Finalmente, o ambiente de simulação proposto com a integração de áreas, metodologias e tecnologias pode ser considerado um recurso na produção e na caracterização de nanopartículas poliméricas, uma vez que as simulações executadas no MASP e relatadas neste trabalho tiveram resultados significativamente positivos. Além disso, pode-se afirmar que cientificamente esta investigação proporciona perspectivas de trabalhos futuros tanto na Farmácia, Química, Física quanto na Computação.

**Palavras-chave:** Nanociência. Caracterização de Nanopartículas. Ciência da Computação. Simulação Orientada a Eventos. Agentes Inteligentes.



## ABSTRACT

Production and characterization of polymer nanoparticles (PNPs), colloidal dispersions, are processes that require time and technical skills to produce accurate results. Computational simulations in Nanoscience have aided in these processes, providing support and agility to achieve better results. In this work, the challenge was to show, previously, by computational simulation, the agglomeration behavior, which indicates instability in a nanoparticulate system. These PNPs are used for transport and delivery of drugs in various treatments. The Computing area has methods based on behaviors derived from nature, such as systems of intelligent collective behavior or MAS. Such systems are composed of agents - programs - living in society, which interact with each other. This approach facilitates the implementation of real systems that require observation of specific behavior, since each agent can be programmed individually to perceive other agents, the environment and respond to these perceptions so that the behavior of the system arises from the interactions of these agents agents. Thus, the objective of the work was to evaluate the agglomeration effect of polymer nanoparticles (PNPs) through design, implementation and testing of the simulation environment using MAS theory. The methodology used was computer simulation supported by a case study. For the case study, a simulation environment was constructed with functionalities to produce interactions between particles from physical-chemical parameters, that guarantee the Brownian movement with elastic and inelastic collisions. This environment, named "Multi-Agent System for Polymeric Nanoparticles" (MASPN), has been developed according to the Feature Driven Development (FDD) methodology of software design and the methodology of Multi-Agent Systems. In addition, we used the event-oriented simulation package *algs4* and the JASON agent building environment, all integrated by Java technology. The package has implementations of various functions for scientific computing and event-oriented simulation, including resolution of particle-particle and particle-wall collisions, obeying the stochastic model of Brownian motion. The MASPn environment emerges as the main result of this research, since it is an alternative simulation tool, containing graphical interface with integrated physicochemical parameters, distribution graphs (particle size, particle zeta potential and environment pH), particle animation under the Brownian mathematical model. The parameters of the simulations, for evaluation of the agglomeration effect, are size, size distribution, surface electric charge, mass, drug content and pH. Finally, the simulation environment designed and built, integrating areas, methodologies and technologies, can be considered a resource in the production and characterization of polymer nanoparticles, since the simulations performed had significantly accurate results. In addition, we can be stated that scientifically this research provides perspectives of future work in Pharmacy, Chemistry, Physics and/or Computing.

**Keywords:** Nanoscience. Characterization of Nanoparticles. Computer Science. Event-Oriented Simulation. Agents.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – 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. . . . .	22
Figura 2 – Conceitos, áreas e temas relacionados que ocorrem no resumo e na introdução deste trabalho. . . . .	25
Figura 3 – Mapa mental das áreas e subáreas relacionadas na tese. . . . .	25
Figura 4 – Representação esquemática de nanocápsulas e nanoesferas poliméricas. . . .	28
Figura 5 – Nanopartículas visualizadas por microscopia eletrônica por varredura (MEV). . .	31
Figura 6 – Representação esquemática do potencial zeta. . . . .	33
Figura 7 – Ponto isoelétrico. . . . .	34
Figura 8 – Balanço dos potenciais de repulsão ( $V_R$ ) e atração ( $V_A$ ) entre partículas de acordo com a teoria DLVO. . . . .	37
Figura 9 – Predição e a resolução da colisão de partícula com a parede. . . . .	43
Figura 10 – Predição e a resolução da colisão de partícula com outra partícula de diferentes raios. Colisão bidimensional (componentes perpendiculares à linha tangente ou ao plano no ponto de contato). . . . .	43
Figura 11 – Resultado da interface gráfica para a simulação. . . . .	51
Figura 12 – <i>Framework</i> para modelagem Células Tronco, onde $r_i$ são regiões e $c_i$ são os agentes células. . . . .	53
Figura 13 – Simulação: aspectos estruturais e funcionais. . . . .	58
Figura 14 – Fases da metodologia FDD. . . . .	60
Figura 15 – Fases e processos da metodologia <i>Prometheus</i> . . . . .	61
Figura 16 – Metodologias aplicadas para cada fase do trabalho: <i>Multi-Agent System for Polymeric Nanoparticle</i> (MASPN). . . . .	61
Figura 17 – Mapa mental do MASPNA com tecnologias, recursos e propriedades. . . .	62
Figura 18 – Interface que contabiliza e exibe a progressão de colisões inelásticas. . . .	99
Figura 19 – Situação exemplo 1: pH foi modificado e há caixa de diálogo informando a alteração sobre um potencial zeta na ferramenta MASPNA. . . . .	100
Figura 20 – Situação exemplo 2: potencial zeta foi influenciado com a troca do pH na ferramenta MASPNA. . . . .	100
Figura 21 – Modelagem BPMN dos processos produção e caracterização de NPPs. . .	149
Figura 22 – Diagrama de casos de uso: funcionalidades do MASPNA. . . . .	150
Figura 23 – Interface para gestão dos experimentos, tendo como controle a referência de publicação. . . . .	151
Figura 24 – Interface inicial do MASPNA. . . . .	152
Figura 25 – Diagrama de Domínio. . . . .	153

Figura 26 – Ideia de interação: relação raio de percepção, tamanho de partícula e quantidade de partícula. . . . .	153
Figura 27 – Diagrama de Sequência. . . . .	154
Figura 28 – Diagrama de Entidade e Relacionamento para o projeto de Banco de Dados. . . . .	155
Figura 29 – Especificação do sistema: objetivos gerais. . . . .	155
Figura 30 – Especificação do sistema: papéis. . . . .	156
Figura 31 – Projeto arquitetural: agentes. . . . .	156
Figura 32 – Projeto arquitetural: dados. . . . .	157
Figura 33 – Projeto arquitetural: visão geral. . . . .	157
Figura 34 – Estrutura de pastas do projeto MASP. . . . .	159
Figura 35 – Código Java referente a classe <i>JFrameMain</i> . . . . .	160
Figura 36 – Código Java da classe <i>ParticleSimulation</i> . . . . .	160
Figura 37 – Código Java referente ao ambiente MAS. . . . .	161
Figura 38 – Código Java da classe <i>CollisionSystem</i> para gerar simulação. . . . .	161
Figura 39 – Código Java da classe <i>Particle</i> para alterar forma de exibição das partículas durante a simulação. . . . .	162
Figura 40 – Formas de exibição do MASP. 1 - partículas coloridas e circulares; 2 - partículas com sinais de + (carga positiva) e - (carga negativa) . . . . .	162

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Potencial zeta de polímeros específicos. . . . .	34
Tabela 2 – Métodos que tratam dos parâmetros apontados. . . . .	38
Tabela 3 – Relação polímero-fármaco e parâmetros-estabilidade. . . . .	39



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>algs4</i>	<i>Algorithms, 4th</i>
AOSE	<i>Agent-Oriented Software Engineering</i>
BPMN	<i>Business Process Modeling Notation</i>
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
DLS	<i>Dynamic Light Scattering</i> - Espalhamento Dinâmico de Luz
DLVO	<i>Deryagin, Landau, Verwey and Overbeek</i>
FDD	<i>Feature-Driven Development</i>
HPLC	<i>High-Performance Liquid Chromatography</i>
HSC	<i>Hematopoietic Stem Cell</i> - Células Tronco Hematopoiético
IAD	Inteligência Artificial Distribuída
IDE	<i>Integrated Development Environment</i>
MASPN	<i>Multi-Agent System for Polymeric Nanoparticles</i>
MET	Microscopia Eletrônica por Transmissão
MEV	Microscopia Eletrônica por Varredura
NN	Nanociênciа e Nanotecnologia
NP	Nanopartícula
NPP	Nanopartícula Polimérica
PCL	Poli- $\varepsilon$ -caprolactona
PCS	<i>Photon-Correlation Spectroscopy</i> - Espectroscopia de Correlação de Fóton
PDT	<i>Prometheus Design Tools</i>
PEG	Polietileno Glicol
PIE	Ponto isoelétrico
PLA	Ácido Poli-lático
PLGA	Ácido Poli-lático-co-glicólico

PNP	<i>Polymeric Nanoparticle</i>
QD	<i>Quantum Dots - Pontos Quânticos</i>
SOE	Simulação Orientada a Eventos - <i>Event-Driven Simulation</i>
SMA	Sistema Multiagente
UML	<i>Unified Modeling Language</i>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO . . . . .</b>	<b>21</b>
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA . . . . .</b>	<b>27</b>
2.1 NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS . . . . .	27
2.2 PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS E O EFEITO DE AGLOMERAÇÃO . . . . .	30
2.2.1 Tamanho de partícula . . . . .	31
2.2.2 Força iônica . . . . .	32
2.2.3 Potencial zeta . . . . .	32
2.2.4 Massa molar . . . . .	35
2.2.5 Potencial Hidrogeniônico - pH . . . . .	35
2.2.6 Teor de fármaco . . . . .	35
2.2.7 Impedimento Estérico . . . . .	36
2.2.8 Considerações sobre os parâmetros físico-químicos . . . . .	36
2.3 NANOTECNOLOGIA COMPUTACIONAL . . . . .	38
2.3.1 Modelagem e Simulação Molecular . . . . .	39
2.3.2 Simulação Orientada a Eventos e o Modelo Browniano . . . . .	41
2.3.2.1 Colisões elásticas . . . . .	44
2.3.2.2 Colisões Inelásticas . . . . .	44
2.4 SISTEMAS MULTIAGENTES . . . . .	45
2.4.1 Ferramentas de modelagem e implementação SMA . . . . .	47
2.4.2 Considerações sobre SMA como metodologias de simulação . . . . .	48
2.5 TRABALHOS RELACIONADOS . . . . .	50
2.5.1 Simulação Multiagente de nano robôs para entrega de fármaco em tecidos tumorais . . . . .	50
2.5.2 Modelagem baseada em agentes de células-tronco HSC . . . . .	52
2.5.3 Coordenando robôs microscópios em fluidos viscosos . . . . .	52
2.5.4 Carreadores lipídicos nanoestruturados: efeito da fração em fase sólida e a distribuição sobre a liberação de materiais encapsulados . . . . .	54
2.5.5 Considerações dos Trabalhos Relacionados . . . . .	55
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS . . . . .</b>	<b>57</b>
3.1 METODOLOGIAS . . . . .	58
3.2 FERRAMENTAS . . . . .	60
<b>4 RESULTADOS . . . . .</b>	<b>63</b>

4.1	<i>ARTIGO 1 - SIMULATION ENVIRONMENT FOR POLYMERIC NANOPARTICLES: EXPERIMENT DATABASE</i>	63
4.2	<i>ARTIGO 2 - SIMULATION ENVIRONMENT FOR POLYMERIC NANOPARTICLES BASED ON MULTI-AGENT SYSTEM</i>	83
4.3	<i>ARTIGO 3 - NANOCAPSULES: EVALUATING COMPUTATIONAL SIMULATION BY LABORATORY EXPERIMENTATION</i>	99
4.4	DISCUSSÕES E CONSIDERAÇÕES DOS RESULTADOS	111
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS</b>	<b>113</b>
5.1	PERSPECTIVAS	114
5.2	PRODUÇÃO CIENTÍFICA REALIZADA	115
<b>REFERÊNCIAS</b>		<b>117</b>
<b>APÊNDICES</b>		<b>123</b>
<b>APÊNDICE A – TRABALHOS PUBLICADOS</b>		<b>125</b>
A.1	<i>MULTI-AGENT SYSTEMS TO EVALUATE THE AGGLOMERATION EFFECT ON NANOPARTICLES</i>	125
A.2	AVALIAÇÃO DE ARQUITETURA DE SISTEMA MULTIAGENTE PARA EFEITO DE AGLOMERAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS	127
A.3	A INSTABILIDADE E O COMPORTAMENTO DE AGLOMERAÇÃO EM NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS: PROCESSOS E TÉCNICAS DE DETECÇÃO	134
A.4	FERRAMENTAS DE SIMULAÇÃO MULTIAGENTES NO CONTEXTO DE SISTEMAS NANOPARTICULADOS	137
<b>APÊNDICE B – MODELAGEM DO SISTEMA</b>		<b>149</b>
B.1	MODELAGEM DE PROCESSO	149
B.2	MODELAGEM E INTERFACE DO AMBIENTE DE SIMULAÇÃO	149
B.3	MODELAGEM DO SMA	152
<b>APÊNDICE C – TRECHOS SIGNIFICATIVOS DA IMPLEMENTAÇÃO</b>		<b>159</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Nanociência é o estudo de fenômenos e manipulações de materiais em escala atômica e molecular, em que as propriedades diferem significativamente daquelas em escala maior. Já a Nanotecnologia preocupa-se com o projeto, caracterização, produção e aplicação de estruturas em escala nano, ou seja,  $10^{-9} \text{ m}$  (DOWLING; CLIF; GROBERT, 2004).

É possível afirmar que a Nanotecnologia e as pesquisas envolvendo a Nanociência (logo, NNs) formam um conjunto de atividades para uma promissora nova revolução industrial, envolvendo Física, Química, Biologia, Matemática, Computação e Engenharia, como ciências básicas. Os resultados de pesquisas mostram a criação de ferramentas experimentais e computacionais para o projeto e a construção de nanoestruturas, como pontos quânticos (*quantum dots*<sup>1</sup>), nanofios, nanossensores, nanocatalisadores, nanocarreadores, entre outros (NETO, 2014).

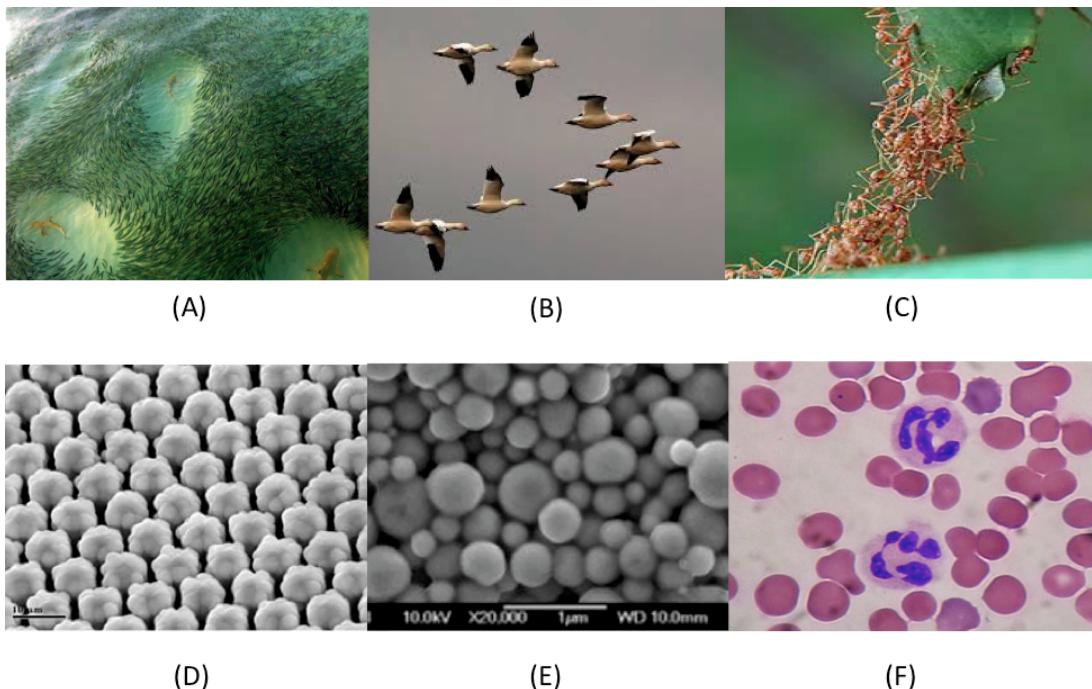
Conforme Bagul, Mahajan e Dhake (2012), nanopartículas (NPs) são dispersões particuladas ou partículas sólidas com um tamanho na faixa de 10-1000 nm. Segundo alguns autores, como Mora-Huertas, Fessi e Elaissari (2010) e Bagul, Mahajan e Dhake (2012), a característica peculiar mais relevante de uma nanopartícula é a sua enorme área de superfície quando comparada com seu volume, ou seja, a maioria dos seus átomos está disposta na superfície do material. Isso faz com que as nanopartículas sejam ideais para aplicações em materiais compósitos, transporte e entrega de fármacos, armazenamento de energia química, entre outros (BARUA; MITRAGOTRI, 2014). E isso se deve pelo tamanho subcelular das NPs, as quais permitem maior captação intracelular do que outros sistemas de partículas, gerando, inclusive, melhora na estabilidade das substâncias ativas e biocompatibilidade com o tecidos e células quando produzidas a partir de materiais que são biocompatíveis ou biodegradáveis (MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2010; BARUA; MITRAGOTRI, 2014; FRANK et al., 2015).

Outro ponto importante, quando se investiga o universo em escala muito reduzida, é a capacidade de auto-organização das partículas, muito parecido ao que ocorre com as entidades biológicas. Os mecanismos respondem a estímulos do ambiente sem a necessidade de um controle consciente (DOWLING; CLIF; GROBERT, 2004). Na Figura 1, são ilustrados alguns comportamentos coletivos auto-organizados. Em (A), observa-se cardumes de peixes isolando, de forma colaborativa, tubarões. Em (B), o voo coordenado de gansos para redução do atrito com o vento. Em (C), formigas cooperando para atingir uma folha. Em (D), nanotubos de carbono crescidos por deposição química de vapor. Em (E) nanopartículas poliméricas que respondem a estímulos do ambiente - como pH - e de outras partículas - como carga elétrica de superfície. Finalmente, em (F), células do sistema imunológico combatendo uma infecção.

---

<sup>1</sup> Parte da matéria em que os elétrons estão confinados nas três dimensões espaciais. Dessa forma, apresenta propriedades eletrônicas como de semicondutores e comportam-se como átomos artificiais, resultando em quantização ou discretização dos níveis de energia (NETO, 2014).

Figura 1 – 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.



Fonte: Compilação de imagens e composição pelo autor.

Barua e Mitragotri (2014) afirmam que nanopartículas aparecem como uma modalidade eficaz para o tratamento de diversas doenças, como o câncer, doenças cardiovasculares e inflamatórias. Várias formas de nanopartículas como lipossomas, partículas poliméricas, micelas, dendrímeros, pontos quânticos, NPs de ouro e nanotubos de carbono têm sido produzidos e testados para aplicações terapêuticas. Vilela Neto (2014) escreve que a Nanociência investiga a produção e a caracterização de nanoestruturas poliméricas, que envolvem a Biologia Molecular. Essas nanoestruturas investigadas estão sendo utilizadas também em cosméticos, no meio ambiente, na alimentação, etc. (WILCZEWSKA et al., 2012; FRANK et al., 2015; DUDEFOI et al., 2017; EL-SAY; EL-SAWY, 2017).

Conforme Ntika, Kefalas e Stamatopoulou (2013), as nanopartículas podem transportar uma carga farmacêutica e, devido ao seu tamanho, conseguem escapar da detecção do sistema imunológico e acessar áreas específicas de um organismo. Em contrapartida, se um composto formado por nanopartículas (sistema nanoparticulado) apresentar aglomeração após um tempo, consequentemente, esse sistema estará em instabilidade (JO et al., 2015), uma vez que não garante as propriedades desejadas, como tamanho, área de superfície e características de sedimentação. Inclusive, esse sistema com comportamento de aglomeração pode apresentar características de toxicidade (WILCZEWSKA et al., 2012; BAGUL; MAHAJAN; DHAKE, 2012).

A partir desse contexto, surge uma questão-problema: como acompanhar, descrever

ou, até mesmo, prever o comportamento dessas nanoestruturas, principalmente o efeito de aglomeração?

A área da Computação aplicada à Nanotecnologia (ou Nanotecnologia Computacional) tem ferramentas computacionais para auxiliar a compreensão de fenômenos físicos e químicos que ocorrem em escala nanométrica aplicadas à nanoeletrônica, lógica e computação, sensores e novos materiais com características específicas. A simulação computacional orientada a eventos é uma forma de avaliar o comportamento de auto-organização da matéria, sendo que os sistemas e a simulação são realizados, no tempo e no espaço, utilizando modelos analíticos e fundamentos físicos, químicos e de ciência dos materiais (NETO, 2014; BARBOSA; KROTT; BARBOSA, 2016; SEDGEWICK; WAYNE, 2011).

Sistemas Multiagentes (SMA) são empregados em investigações com diferentes propósitos, principalmente em simulações computacionais. Esses sistemas são compostos de entidades de software autônomas, denominadas agentes, que atuam e interagem em um ambiente compartilhado, alterando o estado do ambiente (WOOLDRIDGE, 2001; BORDINI; HÜBNER; WOOLDRIDGE, 2007). A abordagem orientada a agentes permite um grau de abstração que não é usual em metodologias tradicionais de projeto e desenvolvimento de sistemas, tornando explícitas certas funcionalidades. E esse nível de abstração apresenta vantagem à medida que as aplicações tornam-se maiores e mais complexas (como em simulações, com maior número de variáveis, restrições, operações, tratamentos de exceções, entre outros). Desse modo, possibilita representar problemas e soluções de forma mais natural possível (MÓRA et al., 1998), com característica de projeto e desenvolvimento de sistema a partir do agente ou a partir da organização (HÜBNER; BORDINI; VIEIRA, 2004).

Já na modelagem e simulação molecular, na área da Dinâmica Molecular, modelar e simular referem-se a métodos para mimetizar o comportamento de moléculas ou de sistemas moleculares. Esses processos seguem leis e princípios da Física Clássica e da Física Quântica, levando em consideração campos de força e dependência do tempo (NAMBA; SILVA; SILVA, 2008). Portanto, ao lidar com estruturas na escala nanométrica, como já afirmado, a área superficial da nanopartícula comparada com o seu volume e a habilidade de auto-organização da matéria, que respondem ao ambiente sem um controle consciente (BUSHAN, 2007), possibilitam o uso de simulação para avaliação do comportamento desses elementos.

Nesta tese, assume-se que o modelo matemático é um modelo científico com formalismo para expressar entidades (partículas), relações de interação e de restrição entre partícula-partícula e partícula-ambiente e seus parâmetros (variáveis). Os modelos matemáticos são classificados em determinísticos e estocásticos. Também, há uma subclassificação, heurísticos (baseados em explicações dos mecanismos naturais das operações de um sistema observado) e empíricos (baseados em observações diretas do sistema estudado) (SILVA; LIMA, 2007).

Portanto, esta pesquisa tem como base o modelo estocástico conhecido como movimento Browniano ou modelo de partícula da teoria cinética. Segundo Silva e Lima (2007), esse modelo

é um dos mais simples processos da estocástica de tempo contínuo, pois conforme Sedgewick e Wayne (2011), contempla colisões de corpos rígidos por meio de equações de conservação do momento linear, conservação da energia cinética e, após uma colisão, alguma força normal que atue perpendicularmente à superfície do ponto de colisão. E esse modelo também garante certa fidelidade às simulações de suspensões coloidais que tenham um número reduzido de parâmetros de entrada.

A linha de pesquisa seguida nesta investigação é a de Modelagem e Simulação de Biossistemas e Nanomateriais, que envolve Sistemas Multiagentes Inteligentes. Essa linha de pesquisa foi adotada porque a combinação de técnicas computacionais inteligentes com a Nanociência pode reduzir o tempo e os custos necessários para o desenvolvimento e análise de estruturas em escala nanométrica.

Este trabalho objetiva, dessa forma, avaliar o efeito de aglomeração de nanopartículas poliméricas por meio do projeto, da implementação e de testes de um ambiente de simulação, tendo como base a abordagem de sistema multiagentes. E para que o objetivo geral seja atingido, é importante:

1. definir os parâmetros físico-químicos envolvidos nos processos de produção e caracterização de nanopartículas poliméricas;
2. compreender as principais técnicas físico-químicas de avaliação de aglomeração em nanopartículas poliméricas;
3. investigar e descrever as metodologias e técnicas de análise estrutural e funcional de nanoestruturas por meio de ferramentas de modelagem e simulação;
4. identificar, descrever e implementar o modelo estocástico de partícula relacionado ao movimento Browniano;
5. definir e descrever a arquitetura multiagente adequada para o contexto de simulação de nanopartículas;
6. identificar as ferramentas adequadas para projetar e implementar o ambiente de simulação com base em SMA;
7. projetar e implementar o ambiente de simulação por meio de SMA;
8. realizar simulações para diferentes valores de entradas dos parâmetros físico-químicos especificados;
9. avaliar os resultados das simulações, comparando com dados experimentais de trabalhos científicos (grupo controle).

Segundo Fagan (2009), a área da Nanociência é uma ciência multidisciplinar, por ter muitos conceitos e entendimentos baseados na modelagem de fenômenos químicos, físicos e biológicos que se conectam e formam a base da Nanociência. Neste projeto, estão envolvidos conceitos de produção e caracterização de nanoestruturas poliméricas, física, química, matemática e computação, em especial, sistemas multiagentes e simulação orientada a eventos. A

Figura 2 ilustra o esquema visual com as palavras mais frequentes que ocorrem no resumo e na introdução deste trabalho.

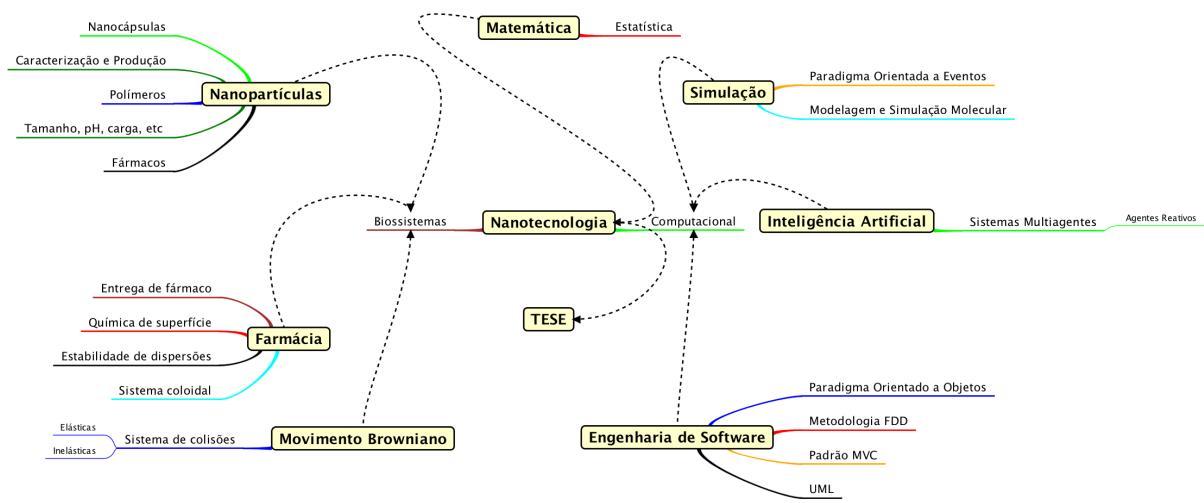
Figura 2 – Conceitos, áreas e temas relacionados que ocorrem no resumo e na introdução deste trabalho.



Fonte: o autor.

A Figura 3 apresenta como este trabalho relacionou diferentes áreas e subáreas da Nanociência.

Figura 3 – Mapa mental das áreas e subáreas relacionadas na tese.



Fonte: o autor.

A linha de pesquisa Modelagem e Simulação de Biossistemas e Nanomateriais, do Programa de Pós-graduação em Nanociências, promove a investigação de produtos e processos na área de Nanociências. Essa linha aborda metodologias de simulação no escopo da Dinâmica Molecular, contudo, a abordagem de simulação por meio de Sistemas Multiagentes também

pode ser uma alternativa viável para simular sistemas complexos, como nanoparticulados, a fim de avaliar certos comportamentos que envolvam, principalmente, interações. Essa abordagem de simulação SMA possui combinações de técnicas computacionais inteligentes e pode reduzir o tempo e os custos necessários para o desenvolvimento e análise de estruturas em escala nanométrica.

Portanto, este trabalho justifica-se por sua abordagem inovadora e interdisciplinar de forma que auxilie na compreensão do efeito de aglomeração em nanopartículas poliméricas por meio de um ambiente simulado.

Por fim, o texto está dividido em capítulos. O Capítulo 2 trata dos principais conteúdos desta investigação, como Nanoestruturas Poliméricas; Nanotecnologia Computacional; Modelagem e Simulação Molecular; Simulação Orientada a Eventos; Movimento Browniano; e Sistemas Multiagentes. Além disso, apresenta os trabalhos relacionados com esta investigação, principalmente na aplicação de SMA no contexto de simulação. Os Capítulos 3 e 4 apresentam a metodologia e resultados do trabalho. Finalmente, seguem as conclusões, perspectivas, referências bibliográficas e apêndices deste trabalho.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste capítulo, são apresentados conceitos e relações relevantes à compreensão desta pesquisa. Destacam-se as seções Simulação Orientada a Eventos (2.3.2) e Trabalhos Relacionados (2.5). Na seção 2.3.2, é descrito como simulações orientadas a eventos tratam o movimento de moléculas em gás, sistemas gravitacionais unidimensionais, entre outros. Portanto, contemplam a Dinâmica Molecular, pois esse paradigma sugere que o modelo (Browniano) de interação entre partículas é adequado. A seção 2.5 relaciona trabalhos que foram essenciais para dar suporte científico e tecnológico nesta investigação.

### 2.1 NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS

Conceitualmente, as nanopartículas poliméricas (NPPs) são definidas como partículas coloidais sólidas (ou suspensões coloidais<sup>1</sup>), que incluem tanto nanoesferas quanto nanocápsulas (WILCZEWSKA et al., 2012; MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2010; MALI; BATHE, 2015). Alguns dos principais métodos de produção de NPPs são: dispersão de polímeros pré-formados; polimerização de monômeros; gelificação iônica ou coacervação de polímeros hidrofílicos (BAGUL; MAHAJAN; DHAKE, 2012; MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2010; MALI; BATHE, 2015).

As nanocápsulas são constituídas por um invólucro polimérico disposto ao redor de um núcleo oleoso, podendo o fármaco estar dissolvido nesse núcleo e/ou adsorvido à parede polimérica. Por outro lado, as nanoesferas, que não apresentam óleo em sua composição, são formadas por uma matriz polimérica, onde o fármaco pode ficar retido ou adsorvido (BAGUL; MAHAJAN; DHAKE, 2012).

A Figura 4 apresenta duas nanocápsulas e duas nanoesferas. A nanocápsula indicada pela letra "a", o fármaco está dissolvido no núcleo oleoso da estrutura. Já a nanocápsula representada pela letra "b" ilustra o fármaco adsorvido à parede polimérica. A nanoesfera indicada pela letra "c" mostra o fármaco retido na matriz polimérica da estrutura. Por último, a nanoesfera "d" ilustra o fármaco adsorvido ou disperso molecularmente na matriz polimérica. NPPs são, geralmente, revestidas com tensoativos<sup>2</sup>, a fim de reduzir a tensão superficial (WILCZEWSKA et al., 2012; MALI; BATHE, 2015).

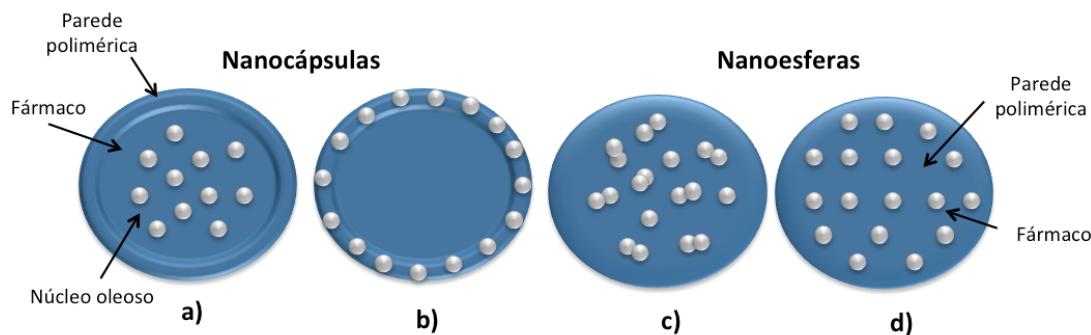
Os polímeros, portanto, tem como objetivo proteger o fármaco da degradação ou do metabolismo, promovendo a liberação sustentada desse fármaco, mantendo concentrações plasmáticas

<sup>1</sup> Define-se como um colóide um sistema composto por ao menos duas fases, sendo uma dispersante e uma ou mais fases com partículas dispersas (FILHO; SERRA, 2015).

<sup>2</sup> Conhecido também como surfactante, são compostos que reduzem a tensão de superfície entre dois líquidos ou entre um líquido e um sólido. Esses compostos formam agentes que atuam como detergentes, emulsionantes, ou dispersantes (MCNAUGHT; WILKINSON, 1997).

em níveis terapêuticos por determinados períodos de tempo (JO et al., 2015). Os polímeros mais utilizados são os poliésteres biodegradáveis, especialmente poli- $\epsilon$ -caprolactona (PCL), ácido poli-lático (PLA). Eudragit (RS100, S100, RL100, L100, E100, etc.) também são polímeros poli-meta-acrilatos que permitem alcançar diferentes perfis de liberação desejada de fármaco (KHOEE; YAGHOOBIAN, 2009; MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2010; PATRA et al., 2017).

Figura 4 – Representação esquemática de nanocápsulas e nanoesferas poliméricas.



Fonte: Tradução e adaptação de Dalcin, Ourique e Gomes (2017).

Os diferentes sistemas coloidais são classificados de acordo com a natureza das fases dispersa/dispersante envolvidas. Por exemplo, um colóide sólido/líquido é normalmente chamado de “sol” (tintas); sistemas líquido/líquido são designados como “emulsões” (cremes); colóides do tipo líquido/sólido são conhecidos como “géis” ou “emulsões sólidas”; sistemas líquido/gás são ditos “aerossóis”, entre outros (FILHO; SERRA, 2015).

Conforme Bagul, Mahajan e Dhake (2012), as nanopartículas poliméricas biodegradáveis têm sido utilizadas como dispositivos eficientes de entrega de fármacos, devido à sua capacidade de circular durante um período prolongado em algum órgão específico. Uma outra situação, é o revestimento hidrofílico com polietilenoglicol (PEG). Esse revestimento adicional protege o sistema nanoestruturado e permite uma prolongada circulação (BREGOLI et al., 2016).

Já as nanopartículas lipossomais<sup>3</sup> têm sido utilizadas como carreadores em potencial, com certa vantagem (redução de toxicidade ou efeitos colaterais), porém com aplicações limitadas. Por exemplo, apresentam baixa eficiência de encapsulação, liberação rápida de fármaco solúvel em água e baixa estabilidade de armazenamento. Por outro lado, as nanopartículas poliméricas oferecem vantagens específicas sobre os lipossomas, pois aumentam a estabilidade de fármacos encapsulados e possuem propriedades de liberação de fármaco com maior sustentação<sup>4</sup> (BAGUL; MAHAJAN; DHAKE, 2012).

<sup>3</sup> Lipossomas são estruturas esféricas, em que uma fase aquosa é totalmente cercada por uma ou mais bicamadas de fosfolipídeos em forma de vesículas. A estabilidade dos lipossomas pode ser afetada por fatores químicos, físicos e biológicos (BATISTA; CARVALHO; MAGALHÃES, 2007).

<sup>4</sup> Liberação sustentada é um tipo de liberação controlada, pois não há uma precisão de tempo e espaço de liberação, mas sim uma liberação gradativa.

Uma das características fundamentais dessas nanopartículas é o seu tamanho, geralmente no limite de aproximadamente 1000 nm (JO et al., 2015), embora a variação média obtida seja 100-500 nm (MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2010). Filho e Serra (2015) defendem que nanomateriais são sistemas que possuem tamanho entre 1 e 100 nm e, portanto, apresentam propriedades físicas e químicas diferenciadas dos sistemas na forma *bulk* (ditos convencionais). Esses autores afirmam que características como reatividade, toxicidade, absorção de luz, entre outras podem ser bastante diferentes das exibidas em sistemas de dimensões maiores. Por outro lado, Jo et al. (2015) afirmam que as nanopartículas de tamanho até 1000 nm permitem a penetração da barreira biológica e estendem a biodisponibilidade em tecidos tumorais, por exemplo.

Nos trabalhos realizados por Mora-Huertas, Fessi e Elaissari (2010), Bagul, Mahajan e Dhake (2012), há compilações de algumas vantagens de se utilizar nanopartículas poliméricas, a saber: são mecanismos de entrega e liberação de fármacos; seu tamanho subcelular permite a absorção intracelular relativamente mais elevada do que outros sistemas particulados; elas podem melhorar a estabilidade das substâncias ativas e podem ser biocompatíveis com o tecido. Dessa forma, nanopartículas poliméricas têm sido extensivamente estudadas como transportadores de fármacos no campo farmacêutico (JO et al., 2015). Sendo assim, podem aumentar a redução de efeitos adversos e possibilidade de administração por diferentes vias (oral, tópica, parenteral, vaginal, ocular entre outras) (FRANK et al., 2015; MALI; BATHE, 2015; DALCIN; OURIQUE; GOMES, 2017).

Entretanto, nas suspensões coloidais, com o tempo, pode ocorrer aglomeração das partículas e, consequentemente, a sedimentação (instabilidade em alguns casos). Há fatores que influenciam a estabilidade das suspensões como, por exemplo, a adsorção de moléculas ativas à superfície das nanopartículas e a presença de tensoativos adsorvidos. Além disso, avaliar esse efeito de aglomeração ou estabilidade é bastante importante, pois se pode verificar a toxicidade das partículas em escala nano, uma vez que esse efeito altera o tamanho, a área de superfície e as propriedades de sedimentação das nanopartículas (MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2010). Portanto, se o sistema nanoestruturado produzido apresentar aglomeração, ele poderá perder sua finalidade, como por exemplo, capacidade de não ser detectado pelo sistema imunológico e habilidade de entregar determinado fármaco em algum alvo pré-determinado no corpo humano.

Schaffazick et al. (2003), Mora-Huertas, Fessi e Elaissari (2010), Mali e Bathe (2015) elencaram alguns parâmetros físico-químicos que podem ser utilizados para monitorar o efeito de aglomeração. Tais parâmetros são tamanho de partícula, distribuição de tamanho das partículas, potencial zeta (ou carga elétrica de superfície), distribuição da massa molar do polímero, teor de fármaco, pH e a força/carga iônica do ambiente. Dessa forma, uma propriedade atraente de nanopartículas é a possibilidade de controle do tamanho, forma (não tratada neste estudo) e características de superfície dessas partículas (JO et al., 2015).

Conforme o estudo relatado por Dowling, Clif e Grobert (2004), é possível afirmar que a caracterização de materiais - a determinação da sua forma, tamanho, distribuição, propriedades mecânicas e químicas - é uma parte importante do processo industrial. O processo de caracterização tem duas grandes finalidades: ser parte fundamental da pesquisa e desenvolvimento de novos processos, materiais e produtos; e, consequentemente, controlar a qualidade. Há uma variedade de técnicas que são capazes de criar nanoestruturas com graus de qualidade, velocidade e custo. Essas abordagens de fabricação são (DOWLING; CLIF; GROBERT, 2004; DOYLE, 2013):

- *bottom-up* - envolve a construção de estruturas, átomo por átomo ou molécula por molécula. A variedade de abordagens para alcançar este objetivo pode ser dividida nas categorias síntese química, auto-montagem e montagem de posição (FILHO; SERRA, 2015; DOYLE, 2013);
- *top-down* - é a construção de nanoestruturas a partir de um bloco (ou "pedaço") maior de material que sofre ataque químico ou algum tipo de moagem ou usinagem. A partir desse bloco, surgem nanoestruturas por remoção de material (como por exemplo, em circuitos de microchips). Isto pode ser feito por meio de técnicas de engenharia de precisão e de litografia, e essa abordagem *top-down* tem sido desenvolvida e refinada pela indústria de semicondutores nos últimos 30 anos (DOWLING; CLIF; GROBERT, 2004).

Assim sendo, a produção de nanopartículas poliméricas segue a abordagem *bottom-up*, pois o processo é uma síntese química de auto-montagem em nanoescala (JO et al., 2015; SANTOS, 2016).

## 2.2 PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS E O EFEITO DE AGLOMERAÇÃO

Neste estudo, assume-se que aglomeração ocorre quando as partículas estão unidas livremente em um conjunto que pode ser simplesmente quebrado por forças mecânicas. Já a agregação<sup>5</sup> é um padrão definido de moléculas que podem estar em qualquer estado físico (NICHOLS et al., 2002). A aglomeração é um processo de contato e adesão em que partículas dispersas permanecem juntas por interações físicas fracas, sendo um processo reversível (MCNAUGHT; WILKINSON, 1997).

Nanopartículas aglomeram ou agregam quando colocadas em ambiente ou em fluido biológico. Mas a aglomeração frequentemente ocorre quando há elevada força iônica, que protege a repulsão devido às cargas sobre as nanopartículas.

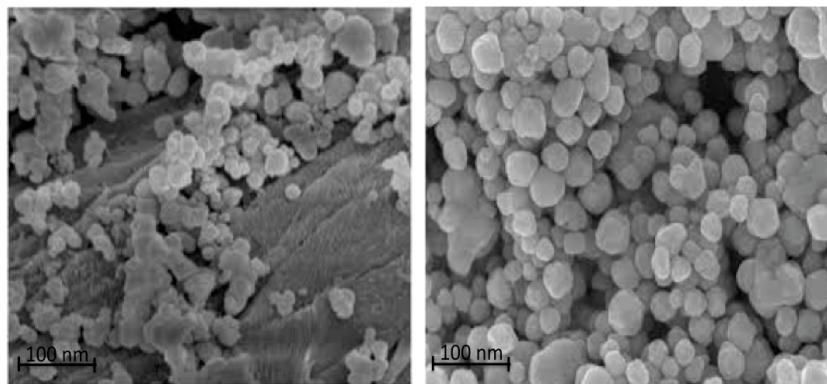
Portanto, acompanhar o efeito de aglomeração, como já mencionado, é fundamental, por exemplo, para avaliação de toxicidade das partículas em escala nano, uma vez que esse efeito altera o tamanho, a área de superfície, logo, as propriedades de sedimentação das nanopartículas

---

<sup>5</sup> De acordo com Nichols et al. (2002, p. 2103), "cada termo tem um significado específico, mas, infelizmente, eles são frequentemente trocados à vontade e isso resultou em confusão universal".

(WILCZEWSKA et al., 2012; MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2010). Na Figura 5, é possível visualizar o efeito de aglomeração em nanopartículas. Em ambas imagens há distribuição média de tamanho das partículas, mas há formação de *cachos* de aglomerados. A imagem da esquerda apresenta uma quantidade reduzida de partículas em relação à imagem da direita.

Figura 5 – Nanopartículas visualizadas por microscopia eletrônica por varredura (MEV).



Fonte: Compilação e adaptação realizada pelo autor, para fornecer a ideia do efeito de aglomeração.

A caracterização de nanoestruturas envolve determinar propriedades específicas, tais como morfologia, tamanho de partícula, potencial zeta, pH, taxa de associação, cinética de liberação, determinação do ativo (conteúdo do fármaco), entre outros. O índice de polidispersão fornece informações sobre a homogeneidade do tamanho da distribuição.

Sendo assim, essas propriedades são verificadas com precisão em experimentos reais em laboratório, sendo algumas analisadas também em simulação computacional. As subseções que seguem apresentam os principais parâmetros avaliados na caracterização de NPPs e a relação com o efeito de aglomeração.

### 2.2.1 Tamanho de partícula

O tamanho de partícula e a distribuição de tamanho (porcentagem de partículas com determinado tamanho) são características importantes dos sistemas nanoparticulados (JAIN; MEHRA; JAIN, 2014). Conforme já apresentado, muitos estudos têm demonstrado que as nanopartículas tem vantagens sobre as micropartículas em sistemas de entrega de fármacos. Bagul, Mahajan e Dhake (2012) afirmam que os métodos mais rápidos e rotineiros para determinar o tamanho da partícula são por espectroscopia de correlação de fóton (*Photon-Correlation Spectroscopy - PCS*) ou espalhamento dinâmico de luz (*Dynamic Light Scattering - DLS*). A espectroscopia de correlação de fóton determina o diâmetro da partícula pelo movimento browniano<sup>6</sup> e pelas propriedades de dispersão de luz. Porém, o método exige que a viscosidade do meio seja conhecida.

<sup>6</sup> Movimento aleatório das partículas suspensas num fluido. O termo "movimento Browniano" também pode se referir ao modelo matemático usado para descrever tais movimentos aleatórios, que muitas vezes é chamado de teoria da partícula (MCNAUGHT; WILKINSON, 1997).

Os resultados obtidos por espectroscopia de correlação de fótons são normalmente confirmados por meio de microscopia eletrônica de transmissão (MET) ou por microscopia eletrônica por varredura (MEV) (MOHANRAJ; CHEN, 2006).

As nanopartículas, como escrito anteriormente, têm maior risco de aglomeração durante o armazenamento e o transporte de fármacos nanopartículados. É sempre um desafio formular essas estruturas com um menor tamanho possível e com máxima estabilidade (MOHANRAJ; CHEN, 2006; BAGUL; MAHAJAN; DHAKE, 2012).

### 2.2.2 Força iônica

A força iônica de uma solução (no caso o ambiente da simulação) é uma medida de sua concentração de íons ( $mol.dm^{-3}$ ). A força iônica de uma solução é função da concentração de todos os íons presentes naquela solução. Na simulação, em princípio, assume-se que será uma solução não mista de uma determinada substância. Assim:

$$I = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n c_i z_i^2 \quad (2.1)$$

onde  $c_i$  é a concentração molar do íon,  $z_i$  é o número de carga elétrica ( $e$ ) daquele íon, sendo a soma considerada a de todos os íons na solução.

Portanto, a força iônica de uma solução influencia diretamente na carga elétrica da superfície (potencial zeta) de estruturas particuladas. A carga líquida na superfície da partícula afeta a distribuição de íons na sua vizinhança, aumentando a concentração de contra-íons junto à superfície. Assim, forma-se uma dupla camada elétrica na interface da partícula com o líquido, como ilustrado na Figura 6. Esse diagrama mostra a concentração iônica e a diferença de potencial em função da distância da superfície carregada de uma partícula em suspensão num meio de dispersão.

### 2.2.3 Potencial zeta

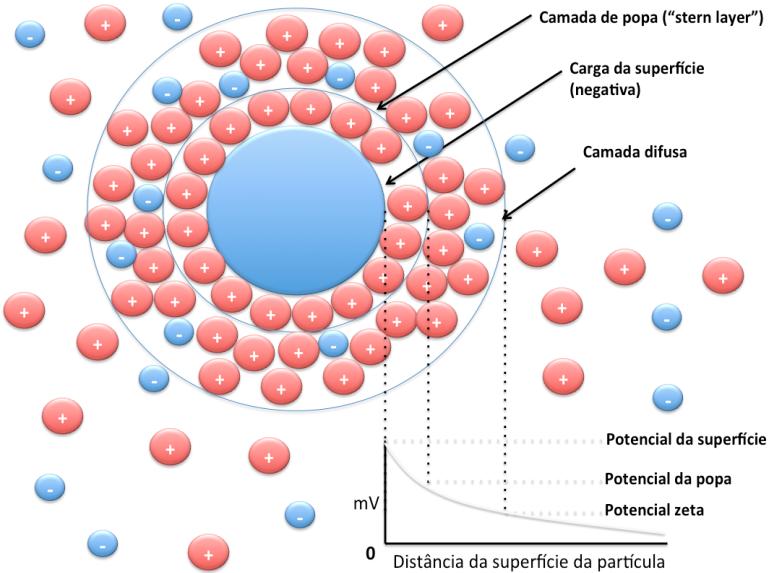
Segundo os autores Bagul, Mahajan e Dhake (2012), o potencial zeta é, normalmente, utilizado para caracterizar a propriedade de carga da superfície das nanopartículas. Ele reflete o potencial elétrico das partículas e é influenciado pela composição da partícula e o meio no qual ela está dispersa.

Uma partícula está carregada eletricamente quando possui uma pequena quantidade de carga desequilibrada. Objetos carregados eletricamente interagem exercendo forças, de atração ou repulsão, uns sobre os outros. Todas as partículas têm sempre uma carga que é um múltiplo inteiro da carga elementar

$$e = 1,602 \times 10^{-19} \text{ C.} \quad (2.2)$$

Assim, assume-se que a força elétrica entre duas cargas com o mesmo sinal é repulsiva, enquanto que a força elétrica entre duas cargas com sinais opostos é atrativa. Dessa forma,

Figura 6 – Representação esquemática do potencial zeta.



Fonte: Traduzido e adaptado de Lahore et al. (2010).

partículas carregadas estarão estabilizadas quando houver repulsão e estarão aglomeradas quando houver atração.

A Figura 6 apresenta a seguinte situação:

- o potencial da superfície é parcialmente blindado;
- a partir desse plano de blindagem, a diminuição do potencial decai exponencialmente com a distância;
- na superfície carregada, as cargas estão distribuídas uniformemente;
- os contra-íons adsorvem sobre a superfície carregada, formando outra camada;
- a segunda camada, difusa, é formada por íons distribuídos segundo Boltzmann<sup>7</sup>;
- e a constante dielétrica do solvente influencia a dupla camada (MCNAUGHT; WILKINSON, 1997; KIRBY, 2010).

As nanopartículas com um potencial zeta acima de  $(+/-) 30$  mV têm se mostrado estáveis em suspensões, uma vez que a carga superficial impede a aglomeração das partículas. O potencial zeta também pode ser usado para determinar se a carga de um material ativo está adequadamente encapsulada no centro da nanocápsula ou adsorvida à superfície (MOHANRAJ; CHEN, 2006).

A Tabela 1 ilustra alguns polímeros formadores de NPPs tendo como base o parâmetro potencial zeta.

<sup>7</sup> Segundo McNaught e Wilkinson (1997), na matemática e mecânica estatística, a distribuição de Boltzmann é a distribuição de probabilidade, ou uma medida de probabilidade, ou a distribuição de partículas de frequência em um sistema composto de vários estados possíveis.

Tabela 1 – Potencial zeta de polímeros específicos.

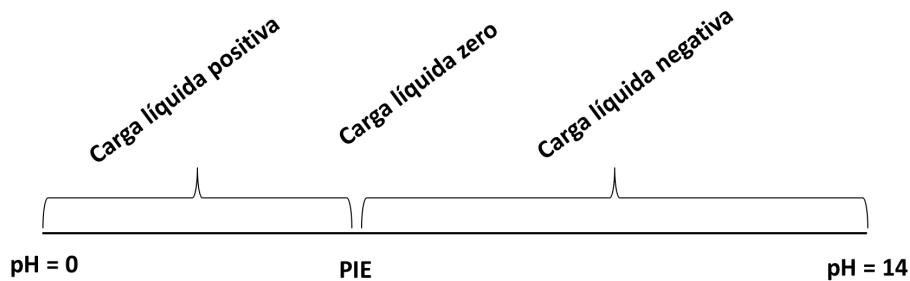
Polímero	Potencial Zeta (mV)	Referência
PLA	-3.80	(MAZZARINO et al., 2010)
Pluronic F68	-28.50	(MAZZARINO et al., 2010)
PCL	-7.27	(OURIQUE et al., 2008)
Eudragit RS 100	+14.57	(SANTOS et al., 2014)
Eudragit RL 100	+22.00 a +42.00	(DAS; SURESH; DESMUKH, 2010)
Quitosana	+45.00	(RAFIEE et al., 2014)

Fonte: o autor.

Mora-Huertas, Fessi e Elaissari (2010) afirmam que não há uma tendência específica do potencial zeta sobre o comportamento de nanopartículas poliméricas. O potencial zeta de nanocápsulas, por exemplo, depende da natureza química do polímero, da natureza química do agente de estabilização e do pH do meio. Portanto, quando nanocápsulas são preparadas a partir de polímeros de poliéster ou derivados de metacrilato não iônico utilizando agentes estabilizantes, valores negativos de potencial zeta são obtidos devido à presença de grupos carboxílicos. Da mesma forma, os valores positivos de potencial zeta são obtidos quando os polímeros catiônicos são utilizados.

Sendo assim, o potencial zeta pode mudar com concentração de sais, concentração de íons (pH por exemplo), concentração de tensoativos. A concentração do íon, que influencia o potencial zeta e o leva a valor zero, é chamado de ponto isoelétrico (PIE) que é uma medida importante para verificar estabilidade (JO et al., 2015; MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2010), como mostra a Figura 7.

Figura 7 – Ponto isoelétrico.



Fonte: o autor.

A Equação 2.3 é utilizada para medir o potencial,

$$\mu = \frac{\varepsilon \zeta f(\kappa R)}{1,5 \eta} \quad (2.3)$$

em que  $\mu$  é a mobilidade eletroforética, medida em  $\text{mV}^{-1}\text{s}^{-1}$ , e  $\varepsilon$  é a permissividade elétrica do meio fluido ( $\text{C}^2\text{kg}^{-1}\text{m}^{-3}\text{s}^2$ ),  $\zeta$  é o potencial zeta,  $\eta$  é a viscosidade do meio,  $f(\kappa R)$  é função de Henry e  $R$  é o raio da partícula.

#### **2.2.4 Massa molar**

A massa molar de um elemento químico ou de uma substância é numericamente igual à massa atômica desse elemento ou do total das massas atômicas componentes da substância em unidades de massa atômica. Dessa forma, conhecendo-se a massa atômica de um elemento ou dos elementos constituintes da substância, sabe-se também a sua massa molar (NELSON; COX, 2001). Esses mesmos autores afirmam que massa molar é a massa de um mol de moléculas. Um mol é um conjunto de  $6,02 \times 10^{23}$  moléculas. No caso de polímeros, as moléculas não apresentam todos o mesmo tamanho, ou seja, em um mol de moléculas há uma distribuição de valores de massa.

Dessa forma, a massa molar de um polímero corresponde a um valor médio de massa molar. Registra-se, também, que a massa molar não é massa molecular e nem peso molecular.

A determinação da distribuição de massa molar do polímero, após preparação, pode fornecer informações em relação à influência de componentes da formulação sobre o processo de polimerização (SCHAFFAZICK et al., 2003). Acredita-se, assim, que este parâmetro não influencia diretamente o efeito de aglomeração, mas indiretamente.

#### **2.2.5 Potencial Hidrogeniônico - pH**

Schaffazick et al. (2003) afirmam que as informações relevantes sobre a estabilidade de suspensões nanoparticuladas podem ser obtidas mediante o monitoramento do pH, em função do tempo. É um valor em escala numérica utilizada para especificar a acidez ou basicidade de uma solução aquosa. As soluções com valores de pH menor do que 7 são ácidas e soluções com valores maior do que 7 são básicas. Em termos gerais, valores de pH da dispersão de nanocápsulas estão dentro de uma faixa de 3,0 a 7,5 quando os métodos de nanoprecipitação, emulsão-difusão ou camada-por-camada são aplicados. Segundo Mora-Huertas, Fessi e Elaissari (2010), valores de pH influenciam o potencial zeta de dispersões coloidais, que podem ter impacto sobre a sua estabilidade. O pH da dispersão parece ser um fator fundamental que controla o tamanho das nanopartículas, logo a carga elétrica da superfície das partículas e, consequentemente, a sua biodistribuição.

#### **2.2.6 Teor de fármaco**

A taxa de associação ou teor de fármaco refere-se a quantidade de fármaco associado às nanopartículas, porém a determinação da quantidade de fármaco associada é especialmente complexa devido ao tamanho reduzido dessas nanoestruturas, que dificulta a separação da fração de fármaco livre da fração associada (MOHANRAJ; CHEN, 2006).

Quando a concentração do fármaco é maior do que a saturação (ponto de máxima concentração), nanocristais do fármaco podem ser formados concomitantemente com as nanocápsulas no processo de preparação. Assim, após o armazenamento do fármaco na nanocápula, pode haver o efeito de aglomeração dessas nanocápsulas (neste caso, precipitação) devido à aglomeração inicial dos nanocristais de fármaco (GUTERRES et al., 1995). Essa situação foi percebida por Guterres et al. (1995) quando nanocápsulas de diclofenaco foram preparadas com PLA e triglicerídeos. Após a preparação, a formulação mostrou 100% de encapsulação do fármaco diclofenaco (2 mg/mL). Contudo, após 30 dias, a concentração de fármaco nas amostras diminuiu em 50% e, depois de 8 meses de armazenamento, os cristais de diclofenaco foram observados nas paredes do recipiente. Provavelmente, esses nanocristais foram estabilizados por tensoativos na sequência à preparação, por isso geraram aglomerados e, consequentemente, precipitação.

Sendo assim, segundo Pohlmann et al. (2008), teor do fármaco influencia o efeito de aglomeração (ou instabilidade da concentração), pois os nanocristais formados nas formulações sobressaturadas aglomeram e precipitam durante o armazenamento em nanocápsulas com o passar do tempo.

### **2.2.7 Impedimento Estérico**

O impedimento estérico<sup>8</sup> tem relação com o volume e isolamento de uma partícula. Segundo Ingeniería (2017), é uma propriedade da estrutura espacial de uma molécula que obstrui ou atrasa a reação com outra molécula, importante na química orgânica. Impedimento estérico ocorre quando o tamanho dos substituintes dentro de uma molécula evita ou dificulta que reações químicas ocorram em moléculas relacionadas.

Embora essa propriedade, às vezes, seja um problema, também pode ser considerada um recurso útil, pois é explorada por químicos para mudar o padrão de reatividade de uma molécula, interrompendo reações laterais indesejadas (proteção estérica) ou conduzindo a uma preferência por um curso de reação. Impedimento estérico pode obstruir a aproximação mesmo que as partículas tenham cargas diferentes (LI et al., 2011). Essa propriedade é influenciada pela escolha do tipo do polímero.

Segundo Santos (2017), o potencial zeta tem dependência ao tipo de tensoativo, à incorporação do fármaco e ao lipídeo usado. Em caso de tensoativos não-iônicos, a propriedade de impedimento estérico é um efeito que garante a estabilidade de dispersões coloidais.

### **2.2.8 Considerações sobre os parâmetros físico-químicos**

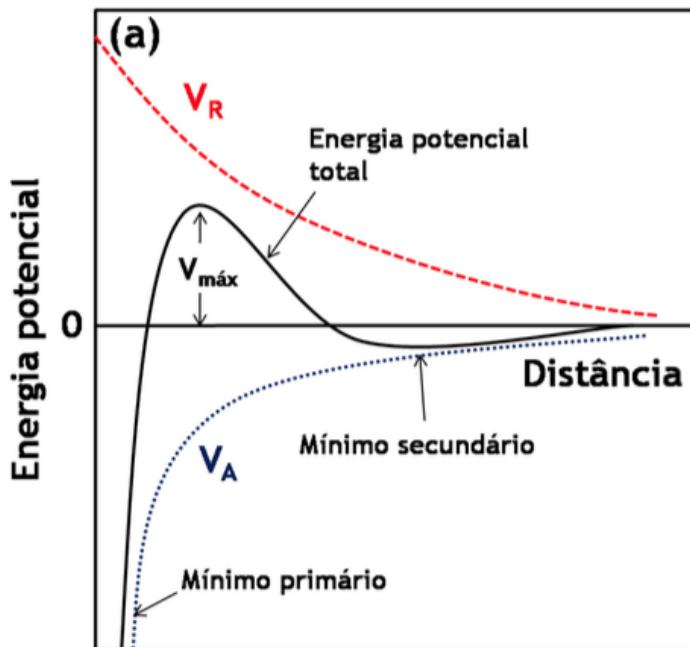
Conforme Filho e Serra (2015), a obtenção de uma suspensão coloidal (NPPs) estável exige que certas condições de estabilização sejam apontadas de acordo com a teoria DLVO (dos autores Deryagin, Landau, Verwey e Overbeek). Essa teoria trata do balanço entre forças

---

<sup>8</sup> Do inglês, *steric hindrance*.

atrativas e repulsivas entre as partículas em suspensão. Assim, pode-se afirmar que um sistema nanoparticulado polimérico será mais estável se as forças repulsivas atuantes entre suas partículas forem mais intensas, como ilustrado na Figura 8.

Figura 8 – Balanço dos potenciais de repulsão ( $V_R$ ) e atração ( $V_A$ ) entre partículas de acordo com a teoria DLVO.



Fonte: Filho e Serra (2015).

O ponto de  $V_{max}$  mostra que até aquela distância o diferencial de potenciais entre repulsão  $V_R$  e atração  $V_A$  garante a atração ou repulsão, sendo que a partir do ponto  $V_{max}$ , as energias de potenciais entre partículas não influenciam umas às outras.

Na Tabela 2, pode-se observar quais os métodos<sup>9</sup> tratam determinados parâmetros, bem como o tempo estimado para a finalização do processo. O EDL é Espalhamento Dinâmico de Luz (*Dynamic Light Scattering - DLS*). A metodologia CLAE é a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (*High-Performance Liquid Chromatography - HPLC*). Registra-se que alguns equipamentos que operacionalizam essas metodologias possuem elevado custo de manutenção, sendo que o tempo e a acurácia dos resultados dependem da experiência do operador. Vislumbra-se assim, uma oportunidade para a utilização de sistemas simulados.

A Tabela 3 mostra os principais polímeros tratados nesta revisão, a associação desses polímeros com fármacos específicos a serem encapsulados, os parâmetros empíricos discutidos até o momento e a relação final com o efeito de aglomeração (ou instabilidade). Essa compilação serve de referência para a simulação pretendida, principalmente para avaliar o comportamento do ambiente de simulação proposto, uma vez que cada polímero-fármaco foi avaliado em trabalhos científicos.

<sup>9</sup> Dados pesquisados em manuais de alguns equipamentos utilizados em experimentos.

Tabela 2 – Métodos que tratam dos parâmetros apontados.

Parâmetros / Métodos*	EDL	Difração a Laser	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.

Fonte: Zamberlan, Borin e Fagan (2015)

Finalmente, com essa discussão sobre parâmetros físico-químicos e a relação com o efeito de aglomeração, pode-se concluir que há uma migração da química de volumes para química de superfícies (fenômeno consequência da nanoscalas, ou seja, átomos interfaciais em virtude da alta razão superfície/volume). Além disso, é possível perceber que alguns parâmetros influenciam outros, quase em um fluxo circular. Por exemplo, o tamanho influencia diretamente a estabilidade da solução, mas é dependente do teor do fármaco. Por outro lado, a força iônica e o pH do ambiente modificam o potencial zeta que também age diretamente no efeito de aglomeração das partículas e é considerado um indicador chave da estabilidade de dispersões coloidais. Já em relação a massa molar, não há indícios na literatura de que esse parâmetro influencie diretamente a estabilidade de uma solução. As propriedades de tempo, de temperatura e de impedimento estérico são fundamentais para a definição de estabilidade ou instabilidade de uma solução, contudo, não são tratadas no modelo de simulação proposto.

### 2.3 NANOTECNOLOGIA COMPUTACIONAL

Nas seções que seguem, busca-se apresentar a área da Computação como facilitadora<sup>10</sup> dos processos de medição, manipulação e desenvolvimento de nanoestruturas.

A Nanotecnologia pode ser categorizada em relação a aplicações, estruturas e ferramentas. Ao relacionar ferramentas, entende-se que são mecanismos para auxiliar na medição, manipulação e desenvolvimento de nanoestruturas, sendo que a área da Computação fornece inúmeros recursos para contribuir tanto na medição quanto na manipulação de nanomateriais. Dessa forma, pode-se assumir que Nanotecnologia Computacional contribui para modelagem

<sup>10</sup> Por meio de ferramentas e técnicas computacionais

Tabela 3 – Relação polímero-fármaco e parâmetros-estabilidade.

Polímero	Fármaco	Teor do fármaco (mg/mL)	Tamanho (nm)	Potencial zeta (mV)	pH	Estável	Referência
Eudragit RS100	Clotrimazol	1 3	169 ± 15 173 ± 12	14.5 ± 2.5 14.4 ± 3.0	5.7 ± 0.1 5.6 ± 0.1	sim sim	(SANTOS et al., 2014)
Eudragit RS100	Dihidromiracetina	1 2 5	161 ± 2.5 151 ± 0.7 123 ± 1.0	11.4 ± 0.6 12.7 ± 0.4 13.4 ± 1.0	5.6 ± 0.04 4.2 ± 0.01 3.8 ± 0.01	sim sim não	(DALCIN et al., 2017)
PCL	Nisina	1	234 ± 6.0	-6.62 ± 0.42	5.3 ± 1.32	sim	(ABREU et al., 2016)
PCL	Tretinoína	0.5	228 ± 0.8	-7.27 ± 0.66	6.6 ± 0.31	sim	(OURIQUE et al., 2008)
PLGA	Sparfloxacino	1	210 ± 3.8	22.8 ± 1.3	ND	sim	(GUPTA et al., 2010)
Eudragit RL100	Anfotericina B	1	263 ± 4.0	30.2 ± 0.2	ND	sim	(DAS; SURESH; DESMUKH, 2010)
Quitosana	Pravastatina	1	159 ± 13	30.2 ± 2.5	ND	sim	(BADRAN et al., 2016)
		2.5	170 ± 15	20.6 ± 3.1		sim	
		5.0	185 ± 17	32.1 ± 3.1		sim	
		7.5	247 ± 20	25.2 ± 2.3		não	
		10.0	270 ± 23	25.6 ± 3.4		não	
PLA	Curcumina	5 10	127 ± 1.9 258 ± 05	ND	ND	NI	(MAZZARINO et al., 2010)
PLA + Pluronic F68	Curcumina	2.5 5.0	249 ± 1.1 502 ± 0.7	ND	ND	NI	(MAZZARINO et al., 2010)
PLA + Solutol HS15	Curcumina	2.5 5.0	256 ± 0.7 509 ± 0.5	ND	ND	NI	(MAZZARINO et al., 2010)

ND = Não Determinado.

NI = Não Informado.

Fonte: o autor.

molecular, simulação de nanodispositivos, computação de alto desempenho, nanoinformática e computação inspirada na Nanotecnologia (NETO, 2014).

### 2.3.1 Modelagem e Simulação Molecular

Acredita-se que a Computação aplicada à Nanotecnologia tem seu foco no projeto e construção de ferramentas computacionais para auxiliar a compreensão de fenômenos físicos e químicos que ocorrem em escala nanométrica aplicados à nanoeletrônica, lógica e computação, sensores, fármacos, cosméticos e novos materiais com características específicas. Os sistemas e a simulação computacional são realizados no tempo e no espaço utilizando modelos analíticos e fundamentos físicos, químicos e de ciência dos materiais (NETO, 2014; BARBOSA; KROTT; BARBOSA, 2016).

A modelagem molecular envolve métodos e técnicas computacionais para imitar o comportamento de sistemas atômicos e moleculares. De acordo com Vilela Neto (2014), assume-se que modelar é o processo de extrair informações realmente relevantes de determinado sistema, como aspectos estruturais (conjunto de atributos ou características e seus possíveis valores) e aspectos funcionais (operações ou métodos e suas restrições). Os métodos computacionais da modelagem molecular estão associados à execução de cálculos de alta complexidade computacional. Esses métodos envolvem esforço computacional, com alocação extrema de recursos de *hardware* e *software*, por exemplo, a manipulação de muitas variáveis, a enorme variação de valores nessas variáveis, bem como suas inúmeras operações e restrições.

A modelagem, de uma forma geral, é a criação de um modelo que possa representar um determinado domínio por meio de uma linguagem computacional (mais natural possível) que siga um ponto de vista. Portanto, um modelo deve ser a representação do conhecimento aplicado a uma ferramenta que promova o estudo do comportamento de sistemas complexos.

Há inúmeros métodos de simulação, como por exemplo Monte Carlo (comportamento estocástico), Dinâmica Browniana e Dinâmica Molecular (ambos com comportamento dinâmico). Registra-se que a Dinâmica Molecular avalia eficientemente diferentes propriedades configuracionais e quantidades dinâmicas que não podem ser obtidas por Monte Carlo, pois não possui correlação temporal (BARBOSA; KROTT; BARBOSA, 2016). O método Monte Carlo baseia-se em números aleatórios para a obtenção das propriedades físicas do sistema estudado, por isso a classificação estocástica (DAN, 2014), pois gera um número grande de configurações aleatórias (microestados) de sistemas equilibrados. E por fim, a Dinâmica Browniana, que é considerada um eficiente método de simulação de moléculas poliméricas ou partículas coloidais em solvente (moléculas pequenas), com um conjunto reduzido de parâmetros. O solvente é tratado como um meio viscoso contínuo que dissipava energia quando o soluto se move por meio dele. A movimentação das partículas surge da colisão entre elas no solvente (SANTOS, 2010).

É possível afirmar que a simulação, como uma metodologia de investigação do movimento e da interação de átomos e moléculas, é um método de custo reduzido para explicações, comparações, predições e reproduções de experimentos. Isso justifica-se porque:

- a simulação não perturba os sistemas que estariam sob investigação;
- trabalha com situações hipotéticas (sistemas que ainda não existem);
- e pode ser visualizada por animações.

Segundo Namba, Silva e Silva (2008), a Dinâmica Molecular pode ser considerada um conjunto de ferramentas teóricas para auxiliar em experimentos, colhendo informações detalhadas sobre estrutura molecular, mudanças conformacionais, propriedades eletrônicas, dinâmicas e termodinâmicas do sistema. Ademais, possibilita gerar e acompanhar trajetórias de pontos do espaço (sistema de muitos corpos) por meio de equações do movimento.

Classifica-se a Dinâmica Molecular a partir de três métodos de simulação: *ab initio*, semi-empírico e empírico. *Ab initio* são métodos teóricos, da Dinâmica Molecular Quântica, que descrevem com precisão a natureza quântica dos elétrons e, por isso, têm alto esforço computacional, mesmo limitados a algumas centenas de átomos. Os semi-empíricos suportam um número maior de átomos, têm como base alguns parâmetros (distância entre átomos; ângulo de ligação; ângulos das interações) e os elétrons não são mais avaliados, mas sim o átomo. Já os métodos empíricos, da Dinâmica Molecular Clássica, que são baseados na física clássica, possuem um custo computacional baixo, apresentam forte dependência com aqueles parâmetros experimentais e, novamente, somente os átomos são avaliados (NAMBA; SILVA; SILVA, 2008).

Existem ferramentas de simulação consolidadas na área de Dinâmica Molecular, como Gromacs<sup>11</sup> e Siesta<sup>12</sup>, em que é possível modelar e acompanhar a simulação de milhares de estruturas como moléculas, átomos e elétrons; suas restrições como tempo e campos de força; suas interações inter e intra moleculares; e os eventos relacionados à pressão, temperatura, entre outros. Entretanto, tais ferramentas têm restrições para gerar a visualização do efeito de aglomeração, muitas vezes melhor visualizado em experimentos em laboratórios (experimentos *in vitro*) e com o uso de microscopia eletrônica.

De acordo com Martins (2016), os tipos de modelagem e simulação computacional são associados à escala dos sistema investigados, sendo a modelagem dependente dos parâmetros de entrada com suas correlações, tudo programado em código computacional.

### 2.3.2 Simulação Orientada a Eventos e o Modelo Browniano

No contexto de simulação, há o paradigma de Simulação Orientada a Eventos (SOE) que, conforme Sedgewick e Wayne (2011), é adequado para abordar o movimento de moléculas em gás, dinâmica de reações químicas, difusão atômica, sistemas gravitacionais unidimensionais, entre outros. Logo, conforme Sedgewick e Wayne (2011), as aplicações SOE contemplam a Dinâmica Molecular, pois, esse paradigma sugere que o modelo (de corpo rígido) de interação entre partículas obedeça a:

- uma estrutura exata -  $n$  partículas em movimento confinadas em uma caixa, em que cada partícula tem posição, velocidade, massa, carga e raio;
- um 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<sup>13</sup> - o ambiente ou a caixa (solvente) é um meio viscoso contínuo que dissipá energia enquanto a partícula (sólido) se move por meio dele.

Sedgewick e Wayne (2011) afirmam que este modelo é importante na mecânica estatística, pois 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). Por exemplo, Einstein<sup>14</sup> usou o modelo para explicar o movimento Browniano de grãos de pólen imersos em água (SEDGEWICK; WAYNE, 2011). Conforme Silva e Lima (2007), o movimento Browniano permanece na fronteira da pesquisa como um exemplo importante de processo estocástico e constitui uma ferramenta fundamental para o estudo de sistemas físicos e de não equilíbrio, como já mencionados. Contudo, o movimento Browniano como modelo matemático para o comportamento irregular das partículas em suspensão, em que cada partícula executa um movimento completamente independente das outras partículas, deve ser orientado pela equação

<sup>11</sup> <http://www.gromacs.org>

<sup>12</sup> <http://departments.icmab.es/leem/siesta>

<sup>13</sup> O pH do ambiente pode interferir nos processos de interação das partículas.

<sup>14</sup> Também conhecida como relação de Einstein na teoria cinética.

de difusão proposta por Einstein e pela equação de forças flutuantes de Langevin (SILVA; LIMA, 2007). E, justamente, neste ponto que a abordagem SMA surge como uma facilitadora, uma vez que é possível implementar propriedades internas dos agentes (partículas), regras de interação e de restrição com outros agentes e com o ambiente, e o comportamento desejado para observação emerge naturalmente dessas relações.

Em sistemas de simulação para nanopartículas poliméricas, assume-se que colisões inelásticas ocorrem quando corpos de carga opostas colidem (processo de atração) e colisões elásticas, quando corpos de cargas iguais colidem (processo de repulsão). Assim, essas colisões são influenciadas por elementos como carga da partícula e pH do ambiente.

As simulações orientadas a eventos de sistemas particulados preocupam-se exclusivamente com a próxima colisão. Logo, é preciso manter uma fila prioritária de eventos, em que um evento é uma colisão potencial em algum momento futuro, seja entre duas partículas ou entre uma partícula e uma parede. A prioridade associada a cada evento é seu tempo, então, quando se remove o mínimo (tempo) da fila de prioridade, é obtida a próxima colisão potencial.

Dessa forma, para prever colisões, a velocidade da partícula é uma informação importante. Por exemplo, suponha que no tempo  $t$ , uma partícula de raio  $s$  na posição  $(r_x, r_y)$  movendo-se com velocidade  $(v_x, v_y)$  na caixa (ambiente). Considere também uma parede vertical em  $x = 1$  com  $y$  entre 0 e 1. O principal interesse está no componente horizontal do movimento, então é possível focar no componente  $x$  da posição  $r_x$  e do componente  $x$  da velocidade  $v_x$ . Se  $v_x$  é negativa, a partícula não está em um curso de colisão com a parede, mas se  $v_x$  for positiva, há uma colisão potencial com a parede. Dividindo a distância horizontal à parede  $(1 - s - r_x)$  pela magnitude da componente horizontal da velocidade  $(v_x)$ , é possível constatar que a partícula atingirá a parede depois de  $dt = (1 - s - r_x)/v_x$  unidades de tempo, quando a partícula irá colidir na posição  $(1 - s, r_y + v_y dt)$ , a menos que atinja alguma outra partícula ou uma parede horizontal antes desse tempo. Assim, insere-se uma entrada na fila de prioridade com prioridade  $t - dt$  (e informação apropriada descrevendo o evento colisão partícula-parede). Os cálculos de colisão-predição para outras paredes são semelhantes. O cálculo para duas partículas colidindo também é similar. Note-se que muitas vezes o cálculo leva a uma previsão de que a colisão não acontecerá (se a partícula estiver se afastando da parede, ou se duas partículas estiverem se afastando uma da outra), não será necessário inserir na fila de prioridade nesses casos (SEDGEWICK; WAYNE, 2011). A Figura 9 ilustra os processos que predizem e resolvem a colisão da partícula com a parede da caixa.

Depois de prever colisões, é necessário resolver (ou tratar) as colisões. Portanto, quando uma colisão ocorre, é preciso resolvê-la aplicando fórmulas físicas que especificam o comportamento de uma partícula após uma colisão elástica com uma parede ou com outra partícula. Novamente, tendo como base o exemplo da Figura 9, em que a partícula atinge a parede vertical, se a colisão ocorrer, a velocidade da partícula mudará de  $(v_x, v_y)$  para  $(-v_x, v_y)$  naquele momento. Os cálculos de resolução de colisão para outras paredes são semelhantes, assim como são os

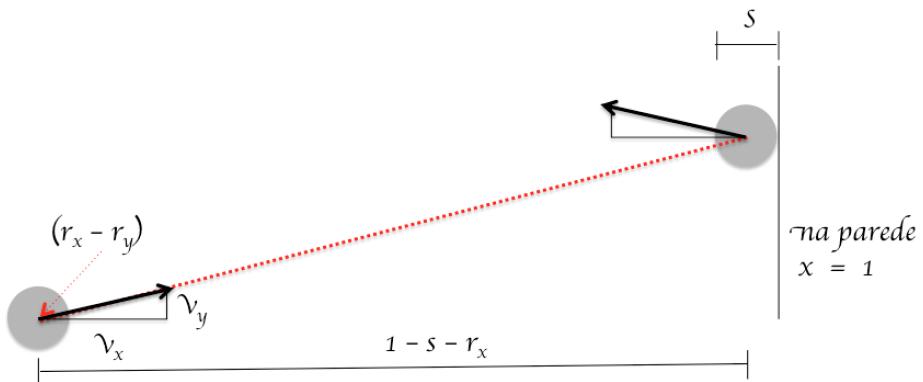
Figura 9 – Predição e a resolução da colisão de partícula com a parede.

**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  $t + dt$**

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



Fonte: Traduzido de Sedgewick e Wayne (2011).

cálculos para duas partículas colidindo (SEDGEWICK; WAYNE, 2011). A Figura 10 mostra a predição e o tratamento da colisão entre duas partículas. Perceba que a partícula de maior raio tende a influenciar mais a de menor raio.

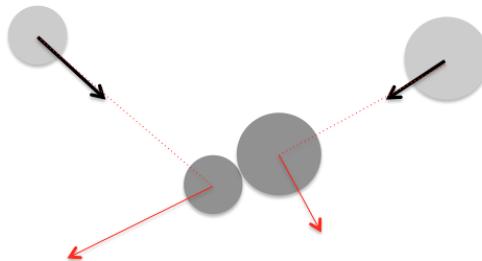
Figura 10 – Predição e a resolução da colisão de partícula com outra partícula de diferentes raios. Colisão bidimensional (componentes perpendiculares à linha tangente ou ao plano no ponto de contato).

**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



Fonte: Traduzido de Sedgewick e Wayne (2011).

### 2.3.2.1 Colisões elásticas

Halliday, Walker e Resnick (2010) afirmam que uma colisão perfeitamente elástica é definida como aquela em que não há perda de energia cinética<sup>15</sup> na colisão, ou seja, não há dissipação de energia mecânica e a energia cinética dos objetos depois do impacto continua a mesma.

As "colisões" em que os objetos não sofrem impacto, como a dispersão de Rutherford ou a movimentação de satélites em torno de um planeta são colisões do tipo elásticas. Inclusive a dispersão atômica ou nuclear também são tidas como elásticas, pois a força repulsiva mantém as partículas fora de contato umas com as outras (HALLIDAY; WALKER; RESNICK, 2010).

### 2.3.2.2 Colisões Inelásticas

Conforme Ho-Kim, Kumar e Lam (2004), quando uma colisão ocorre e a energia cinética do sistema não se conserva, isto é, há a dissipação de energia mecânica, tem-se o conceito de colisão inelástica. Caso não exista ação de forças externas sobre o sistema, o princípio da conservação do momento linear<sup>16</sup> será obedecido, apesar de não haver conservação de energia cinética.

Em sistemas isolados, como em coloidais, essa dissipação acontece devido a algumas propriedades dos corpos colididos, como por exemplo a estrutura e a composição molecular. Ademais, em colisões com corpos microscópicos, tem-se um aumento da energia interna e da temperatura, inclusive há deformação dos corpos (HALLIDAY; WALKER; RESNICK, 2010). Já na Física Nuclear, uma colisão inelástica é aquela em que a partícula colidante (entrante) faz com que o núcleo da partícula atingida fique excitado ou até mesmo quebre (HO-KIM; KUMAR; LAM, 2004).

As Equações 2.4 e 2.5 ilustram a velocidade de dois corpos após colisão inelástica em uma dimensão, ou seja, componentes na mesma linha ao plano no ponto de contato.

$$v_a = \frac{C_R m_b (u_b - u_a) + m_a u_a + m_b u_b}{m_a + m_b} \quad (2.4)$$

$$v_b = \frac{C_R m_a (u_a - u_b) + m_a u_a + m_b u_b}{m_a + m_b} \quad (2.5)$$

onde  $v_a$  é a velocidade final do primeiro corpo após o impacto,  $v_b$  é a velocidade final do segundo corpo depois da colisão,  $u_a$  é a velocidade inicial do primeiro corpo antes da colisão,  $u_b$  é a

<sup>15</sup> A energia cinética é a energia que está relacionada com o estado de movimento de um corpo. Se um corpo estiver em repouso, a energia cinética é zero.

<sup>16</sup> Na mecânica clássica, a conservação do momento linear é implicada pelas leis de Newton e é o produto da massa e velocidade de um corpo. Ademais, a conservação do momento linear (com fórmula modificada e definições apropriadas) é válida em eletrodinâmica, mecânica quântica, teoria quântica de campos e relatividade geral (HO-KIM; KUMAR; LAM, 2004).

velocidade inicial do segundo corpo antes do impacto,  $m_a$  é a massa do primeiro corpo,  $m_b$  é a massa do segundo corpo,  $C_R$  é o coeficiente de resolução, em que se for 1 há colisão elástica e se for 0 há colisão perfeitamente inelástica.

Para colisões bidimensionais e tridimensionais, as velocidades nas fórmulas das Equações 2.4 e 2.5 são as componentes perpendiculares à linha tangente ou ao plano no ponto de contato (também visualizado na Figura 10).

Uma colisão perfeitamente inelástica ocorre quando a quantidade máxima de energia cinética de um sistema é perdida. Em colisões desse tipo, as partículas colididas ficam juntas, ou seja, a energia cinética é perdida unindo os dois corpos. Além disso, é preciso considerar a conservação do momento, que ocorre se a superfície tiver atrito igual a zero<sup>17</sup>. Entretanto, as colisões parcialmente inelásticas são a forma mais comum de colisões no mundo real, pois, os objetos envolvidos nas colisões não se prendem, mas alguma energia cinética ainda é perdida (HALLIDAY; WALKER; RESNICK, 2010).

Finalmente, dentro deste contexto de simulações orientadas a eventos, há o desafio de monitorar, descrever ou, até mesmo, prever o comportamento de aglomeração em nanopartículas. Portanto, acredita-se que em termos de animação computacional, as características físicas presentes na escala macroscópica possuem equivalentes na escala nanométrica e são capazes de gerar o mesmo comportamento de interação tanto na escala nanométrica quanto na escala macroscópica. Acredita-se que por meio de colisões elásticas e inelásticas pode-se garantir a interação das nanopartículas nas animações realizadas e possivelmente simular aglomerações.

## 2.4 SISTEMAS MULTIAGENTES

Os SMA formam uma área de investigação na Inteligência Artificial Distribuída (IAD), tratando os aspectos referentes à computação distribuída em sistemas de inteligência artificial (WOOLDRIDGE, 2001). SMA consistem de várias entidades chamadas agentes que interagem em um ambiente compartilhado com o objetivo de atingir algum objetivo individual ou coletivo. A Simulação estuda a modelagem da operação de um sistema físico ou conceitual ao longo do tempo (UHRMACHER; WEYNNS, 2009). Esses mesmos autores afirmam que por mais de vinte anos, o campo de SMA e o campo de simulação foram combinados em linhas de pesquisa. Sempre que, por um lado, os agentes têm sido amplamente utilizados como uma ferramenta para a concepção de modelos e simulação de problemas, por outro lado, a simulação tem sido muitas vezes utilizada para o desenho de SMA em uma variedade de domínios de aplicação. Sendo assim, Uhrmacher e Weyns (2009) acreditam que os esforços de investigação em conjunto prometem benefícios entre as duas áreas de investigação e sua obra tem como objetivo integrar e consolidar os conhecimentos e experiências adquiridos nas duas áreas.

---

<sup>17</sup> Ressalta-se neste ponto, que as simulações orientadas a eventos em sistemas coloidais nanoparticulados, a superfície é um meio aquoso que se assume com capacidade de fricção igual a zero.

A definição da arquitetura interna do agente está associada com o tipo de tarefa que o agente irá realizar e qual o seu papel na sociedade multiagente. Dessa forma, o que caracteriza um agente e a sociedade que ele está inserido são as interações com o ambiente e os processos internos que possibilitam a realização dessas interações (WOOLDRIDGE, 2001). A especificação de quais e como são esses processos internos é chamada de arquitetura. Diferentes arquiteturas têm sido propostas com o objetivo de caracterizar os agentes (e a sociedade em que estão inseridos) com um nível de inteligência e de autonomia. Dessa forma, as arquiteturas podem ser classificadas, de acordo com o mecanismo utilizado pelo agente para a seleção das ações (BORDINI; HÜBNER; WOOLDRIDGE, 2007).

Uma vez considerado isto, segundo Wooldridge (2001), o agente pode ser classificado como:

- reativo, em que a escolha da ação (resposta) está diretamente situada na ocorrência de um conjunto de eventos (estímulos) que ele percebe no ambiente, captados por seus sensores ou por mensagens enviadas por outros agentes;
- cognitivo ou deliberativo, pois possui um processo explícito para escolher a ação a ser realizada. Essa ação pode ser escolhida, também, através de uma função de utilidade e realizada por meio de um plano e uma representação simbólica do ambiente. Um agente cognitivo é um agente racional que possui alguma representação explícita de seu conhecimento e objetivos. Um agente pode ser mais cognitivo do que outro, conforme o grau de racionalidade explícita de seu comportamento (HÜBNER; BORDINI; VIEIRA, 2004; WOOLDRIDGE, 2001).

Arquiteturas de agentes cognitivos, segundo Oliveira (1996) e Wooldridge (2001), podem ser classificadas em arquiteturas funcionais, em que o agente é composto por módulos que representam cada uma das funcionalidades necessárias para sua operação. O agente possui conhecimento, um conjunto de objetivos, capacidade de percepção, comunicação, decisão e raciocínio. Além dessa, há as arquiteturas baseadas em estados mentais, que adotam uma perspectiva de inspiração psicológica para definir a estrutura dos agentes, que são entidades cujo estado é constituído de componentes mentais tais como crenças, desejos, capacidades, escolhas e compromissos. Pode ocorrer que uma arquitetura baseada em estados mentais também conte tempo aspectos funcionais, e vice-versa, não sendo excludentes, e podendo ser complementares (BORDINI; HÜBNER; WOOLDRIDGE, 2007). As abordagens utilizadas para a modelagem de agentes são as mais diversas, e uma frequentemente utilizada é a abordagem que considera agentes como sendo sistemas intencionais. Sistemas intencionais são aqueles a que são atribuídas atitudes intencionais (estados mentais) (MÓRA, 2000).

As definições e propriedades que caracterizam a noção de agente têm por objetivo não meramente dividir o mundo entre entidades que são e que não são agentes, mas servirem de

ferramentas para analisar sistemas, bem como especificar, projetar e implementar sistemas cujos elementos básicos sejam agentes (ZAMBERLAN, 2002).

Sendo assim, é possível afirmar que todas as abordagens de modelagem e desenvolvimento de sistemas multiagentes podem ser classificadas em *top-down*, que parte da organização em direção à estrutura e comportamento dos agentes, e *bottom-up*, que parte dos aspectos individuais do agente de maneira que surjam os aspectos coletivos. Essa classificação é muito similar à que ocorre com as metodologias de desenvolvimento de nanoestruturas, também conhecidas, e com o mesmo princípio, *top-down* e *bottom-up*, já discutidas anteriormente.

#### **2.4.1 Ferramentas de modelagem e implementação SMA**

Nos últimos anos, muitas ferramentas ou *kits* de desenvolvimento de sistemas baseados em agentes têm sido distribuídos (ou lançados). Cada *kit* ou ferramenta possui uma variedade de características e funcionalidades. Há inúmeros estudos de comparação entre essas ferramentas, como por exemplo o trabalho de Petreska e Stamatopoulou (2013).

Nesta pesquisa, tentou-se avaliar se tais *kits* ou ferramentas possuem algumas características e funcionalidades, como: se há ambiente de desenvolvimento integrado, qual a linguagem de programação, o tipo do sistema operacional, se há suporte ao usuário (manuais e exemplos), se há integração com outras bibliotecas, se há possibilidade de executar o sistema com visualização 2D ou 3D, entre outros.

De acordo com Petreska e Stamatopoulou (2013), a modelagem e a verificação de sistemas multiagentes apresentam muitos desafios, principalmente quando se trata de confiabilidade, robustez e visualização da execução do sistema simulado (propriedades espaciais). Dessa forma, a propriedade de visualização de cenários de simulação também é uma propriedade importante na construção de sistemas de simulação.

As ferramentas ou ambientes de simulação multiagentes, adequadas ao contexto de sistemas nanoparticulados, são:

- FLAME<sup>18</sup>: é um sistema de cunho geral para a construção de modelos baseados em agentes, que gera software de simulação altamente eficiente e que pode ser executado em qualquer plataforma computacional, como por exemplo em supercomputadores paralelos de alto desempenho e em unidades de processamento gráfico (GPU). É possível configurar modelos em grande escala com milhões de agentes;
- JASON<sup>19</sup>: plataforma para o desenvolvimento de sistemas multiagentes, com muitas características customizáveis pelo usuário. É o interpretador para a linguagem *AgentSpeak(L)*;

---

<sup>18</sup> <http://www.flame.ac.uk>

<sup>19</sup> <http://jason.sourceforge.net/wp>

- MASON<sup>20</sup> (*Multi-Agent Simulator Of Neighborhoods/Networks*): é uma biblioteca de eventos discretos em Java para simulação multiagentes;
- NetLogo<sup>21</sup>: ambiente de simulação, ou seja, é tanto uma linguagem de programação, quanto um ambiente de modelagem programável para simulação de sistemas multiagentes. Possui uma interface gráfica para a visualização imediata da simulação;
- Repast<sup>22</sup>: é um conjunto de plataformas, em código livre e aberto, para modelagem e simulação multiagentes. Tem versões em Java, para estações de trabalho e pequenos aglomerados de computadores (*cluster*), e em C++, para supercomputadores e *cluster* computacionais de alto desempenho;
- SeSAM<sup>23</sup>: ambiente genérico para a modelagem e experimentação de simulação baseada em agentes. É uma ferramenta para a construção de modelos complexos, que incluem interdependências dinâmicas ou comportamento emergente;
- SWARM<sup>24</sup>: simulador de propósito geral, principalmente de complexidade social baseado nas linguagens de programação Objective-C e Java.

Das ferramentas analisadas, somente JASON e SWARM não possuem um ambiente integrado de desenvolvimento, porém JASON pode ser incorporada (como *plugin*) em outros ambientes de desenvolvimento. Todas as ferramentas executam nos principais sistemas operacionais e possuem excelente suporte ao desenvolvedor. FLAME e Repast são as únicas que não possuem código aberto, ou seja, não permitem a alteração do código fonte da ferramenta. A ferramenta NetLogo, por sua vez, destaca-se por possuir, também, o ambiente de execução da simulação integrado. FLAME e Repast podem ser executadas em *clusters* computacionais ou em placas gráficas, possibilitando a simulação, em larga escala, de muitos agentes.

Registra-se, finalmente, que não foram investigadas questões de desempenho e robustez das ferramentas descritas.

#### **2.4.2 Considerações sobre SMA como metodologias de simulação**

Os ambientes de simulação de nanoestruturas podem ser considerados essencialmente reativos, ou seja, ideais para arquiteturas reativas de agentes. Alguns pesquisadores da Computação tenderiam à indicação de utilização de técnicas de Resolução Distribuída de Problemas, ao invés de SMA, contudo, o uso de SMA possibilita projetar sistemas complexos de simulação, por exemplo, de maneira naturalmente distribuída e *bottom-up*.

O paradigma de SMA baseia-se em sistemas naturais, nos quais se percebe o surgimento de um comportamento inteligente a partir da interação de seus elementos, como ocorre em um formigueiro (a colônia possui um comportamento inteligente, enquanto que a formiga não) e

<sup>20</sup> <http://cs.gmu.edu/~eclab/projects/mason>

<sup>21</sup> <https://ccl.northwestern.edu/netlogo>

<sup>22</sup> <http://repast.sourceforge.net>

<sup>23</sup> <http://130.243.124.21/sesam>

<sup>24</sup> <http://xenia.media.mit.edu/~nelson/research/swarm>

nos neurônios (células simples, mas de sua interação e organização emerge um comportamento complexo e inteligente) (HÜBNER; BORDINI; VIEIRA, 2004). A coletividade possui características que não podem ser reduzidas aos seus elementos formadores. Neste ponto, não se pretende afirmar que nanopartículas possam vir a ter um comportamento inteligente, mas sim complexo, uma vez que interagem, havendo um esquema de organização e um ambiente bastante reativo. Uma característica significativa na teoria orientada a agentes é a autonomia, também existente em estruturas em escala reduzida como átomos e moléculas, apesar da forte interação existente. Em relação à organização de um sistema multiagente reativo ou cognitivo, há eventos, restrições e interações, o que também ocorre num ambiente na escala nano.

Na computação baseada em agentes, o comportamento de um agente dá-se pelo ciclo perceber, planejar e atuar. Dessa forma, o que o agente percebe depende do seu estado interno e do ambiente em que está inserido; o que planeja depende do que percebe e do seu estado interno; e que ação ele realmente se compromete em realizar depende do que planeja e do estado do ambiente (D'INVERNO et al., 2009), muito semelhante com o que ocorre em Simulações Orientadas a Eventos. Por exemplo, uma partícula seria um agente que interage com outras partículas e com a parede de uma caixa. A caixa seria o ambiente contendo o solvente (que dissiparia ou não a energia de interação das partículas). Dessa forma, as partículas devem perceber outras partículas, as paredes da caixa e o solvente do ambiente. Na sequência, planejar suas próximas ações (calcular as forças de colisão elástica ou inelástica) e atuar (atualizar dados de trajetória e velocidade).

Das duas abordagens para desenvolvimento de SMA, a abordagem *bottom-up*, que parte dos aspectos individuais do agente de maneira que surjam os aspectos coletivos, é bastante indicada. Primeiro, porque os agentes são projetados independente de algum problema específico. Segundo, a interação inter-agentes não é construída previamente, mas em situações genéricas por meio da especificação de um protocolo de comunicação para os agentes. E terceiro, porque não existe um controle centralizado. Dessa forma, há vantagens como a viabilização de sistemas adaptativos e evolutivos, em que o SMA tem habilidade de adaptação a novas situações (inclusão ou exclusão de agentes ou mudanças na organização). Como já mencionado, é naturalmente adequado para a modelagem de sistemas complexos e concorrentes (ou distribuídos), isto é, adequado para simulações em ambientes nanoestruturados.

A área de SMA encontra-se consolidada, com metodologias e ferramentas para projeção e implementação de sistemas multiagentes, tanto reativos quanto cognitivos. Entretanto, mesmo a arquitetura reativa sendo a que melhor se enquadra no contexto desta investigação, é possível projetar e implementar a simulação de nanopartículas a partir da teoria intencional de agentes baseada em estados mentais. Uma justificativa de se utilizar arquitetura cognitiva baseada em estados mentais, segundo Móra (2000), é que essa arquitetura baseia-se na abordagem intencional, pois possui um forte apelo conceitual (como abstração) e linguagens de programação seguindo o paradigma lógico (programação declarativa), sendo bastante natural para os projetistas e analistas

que utilizam a abordagem orientada a agentes. Ela fornece descrições sucintas para sistemas complexos, além de ajudar o projetista a entender e a explicar o comportamento desses sistemas, podendo, ainda, ser usada pelos agentes para raciocinar sobre eles próprios e sobre outros agentes - reciprocidade, segundo nomenclatura adotada por Dennett (1987). Outra justificativa para essa escolha, é que em *benchmark* realizado, é possível observar ferramentas, no contexto de SMA baseados em estados mentais, com bom desempenho. Por exemplo, no trabalho realizado por Cardoso et al. (2013), procurou-se avaliar dois modelos para programação concorrente com agentes e com atores, visto que os sistemas distribuídos têm crescido com os recursos computacionais de processadores de multi núcleos.

## 2.5 TRABALHOS RELACIONADOS

A seção que segue trata de trabalhos correlacionados à proposta, ilustrando ferramentas de desenvolvimento ou sistemas nanoparticulados simulados por meio de SMA.

### 2.5.1 Simulação Multiagente de nano robôs para entrega de fármaco em tecidos tumorais

O trabalho apresentado por Ntika, Kefalas e Stamatopoulou (2013) discute a simulação de entrega de fármaco específico em tecido tumoral por meio de simulação por SMA. A simulação foi projetada, implementada e avaliada tendo como referência alguns requisitos iniciais, como consumo de energia, capacidade de carga de fármaco e raio de percepção ou abrangência de alguns agentes. No trabalho, buscou-se simular o comportamento de nanorobôs, os agentes responsáveis pela entrega do fármaco.

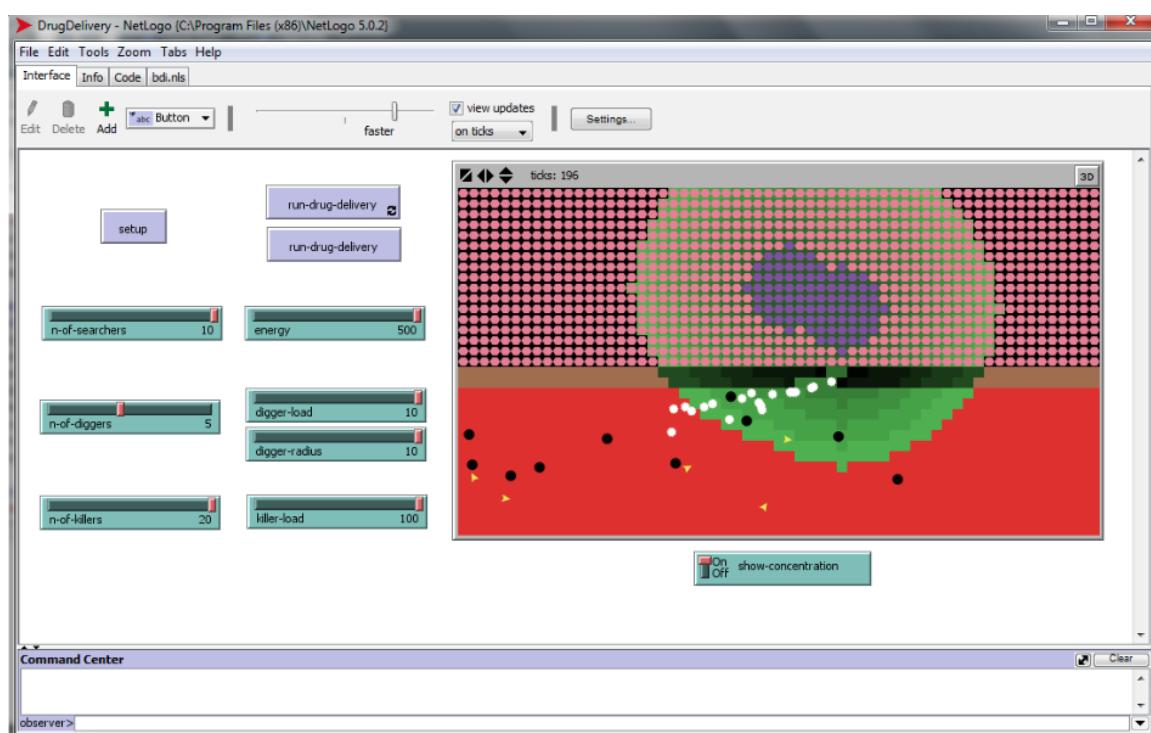
O uso de nanorobôs foi proposto como uma situação hipotética e suas principais características, conforme Ntika, Kefalas e Stamatopoulou (2013), foram biocompatibilidade, energia mínima para funcionamento, habilidades de comunicação e de navegação (por exemplo, busca do alvo) e coordenação descentralizada e cooperativa. A proposta do experimento, simulando a aplicação das nanopartículas, foi o de reconhecimento e ligação ao alvo, com a liberação da carga com a biodegradação da superfície protetora. Para isso, projetou-se três tipos de nanorobôs: buscador ou explorador (*searcher*); rompedor da barreira (*digger*); entregador do fármaco (*killer*).

Conforme Ntika, Kefalas e Stamatopoulou (2013), devido à complexidade do sistema biológico, foi necessário aplicar camadas de abstrações e focar em alguns parâmetros e funcionalidades. Por exemplo, a forma como os nanorobôs são injetados foi desconsiderada. Já o fluxo sanguíneo (velocidade) e os obstáculos no sangue (macromoléculas) foram levados em consideração. As limitações das ferramentas de simulação no que tange ao tempo, tamanho, densidade, viscosidade, o tamanho dos nanorobôs em relação ao tamanho das células do corpo, os recursos de energia por parte dos nanorobôs foram todos considerados na simulação.

A plataforma de simulação NetLogo foi utilizada para a construção e realização da simulação. Os resultados obtidos foram a interface gráfica gerada (Figura 11) e a análise de algumas situações, como se o tumor foi eliminado, se houve falha em eliminar o tumor ou falha em completar o experimento. Para tanto, foram executadas 500 simulações para cada experimento, com os seguintes parâmetros: número de agentes do tipo *searcher*; número capacidade de carga e raio dos *diggers*; número capacidade de carga e energia dos *killers*; movimentação randômica dos agentes e colaboração entre agentes.

O propósito, então, foi estimar quais os valores ideais de parâmetros para os experimentos possíveis (análise qualitativa). As conclusões foram: é possível uma combinação de valores nos parâmetros que elimine o tumor; grande quantidade de *diggers* não elimina o tumor; a quantidade de carga de fármaco influencia na eliminação do tumor e não o raio de percepção; valores médios nos parâmetros causam eliminação de tumor; quanto maior a energia destinada aos agentes, maior chance de eliminação do tumor.

Figura 11 – Resultado da interface gráfica para a simulação.



Fonte: Ntika, Kefalas e Stamatopoulou (2013).

Segundo a discussão feita por Ntika, Kefalas e Stamatopoulou (2013), a entrega de fármaco por meio de nanoeestruturas é uma área promissora, pois há um maior aproveitamento da nanotecnologia, seja no desenvolvimento de estruturas para revestimento de substâncias farmacêuticas e proteínas, seja no projeto de sensores químicos e estruturas com propriedade “furtiva” (não são detectadas pelo sistema imune, logo com possibilidade de invadir a barreira hematoencefálica). Em relação ao processo de fabricação, os autores citam dendrímeros, nanocristais, micelas poliméricas, nanopartículas lipídicas e lipossomas.

### 2.5.2 Modelagem baseada em agentes de células-tronco HSC

Na pesquisa realizada por d'Inverno et al. (2009), foi utilizado SMA para simulação biológica de sistema complexo (modelagem e simulação) conhecido como sistema de células-tronco hematopoiéticas em adultos (*Hematopoietic Stem Cell - HSC*). Sistemas biológicos, conforme os autores do trabalho, possuem comportamento reativo e complexo, como auto-regulação e auto-organização, sendo um desafio compreender os mecanismos e processos de interação. Por isso o uso de SMA, pois são reconhecidos para modelagem e simulação desses sistemas complexos (D'INVERNO et al., 2009), uma vez que representam explicitamente o ambiente, as células são modeladas como agentes contendo as propriedades físicas, químicas e biológicas e há facilidade em alterar parâmetros do experimento.

Segundo esses mesmos autores, o sistema de células-tronco hematopoiético em adultos possui limitações, como dificuldade em rastrear células tronco em corpos humanos adultos, impossibilitando observar o comportamento do sistema. A alternativa defendida é uso de modelagem e simulação para a compreensão do comportamento (predição) tanto individual, quanto coletivo.

No trabalho, foi proposto um *framework*<sup>25</sup> contendo a estrutura base do ambiente de simulação, dos agentes representando as células, dos processos estocásticos do sistema de simulação, entre outros (Figura 12).

Para a realização do trabalho, foi utilizada a biblioteca MASON. Os principais componentes da estrutura foram modelados e implementados separadamente. Agentes celulares foram usados para modelar as células individuais do sistema. O Ambiente representa o ambiente físico, biológico e químico onde as células encontram-se. O Mecanismo de Simulação (do inglês, *Simulation Engine*) tem como objetivo promover a "movimentação" da simulação de um sistema de células. Isso ocorre por meio da atualização do ambiente em resposta às solicitações (*requests*) e aos sinais (*signals*) dos agentes.

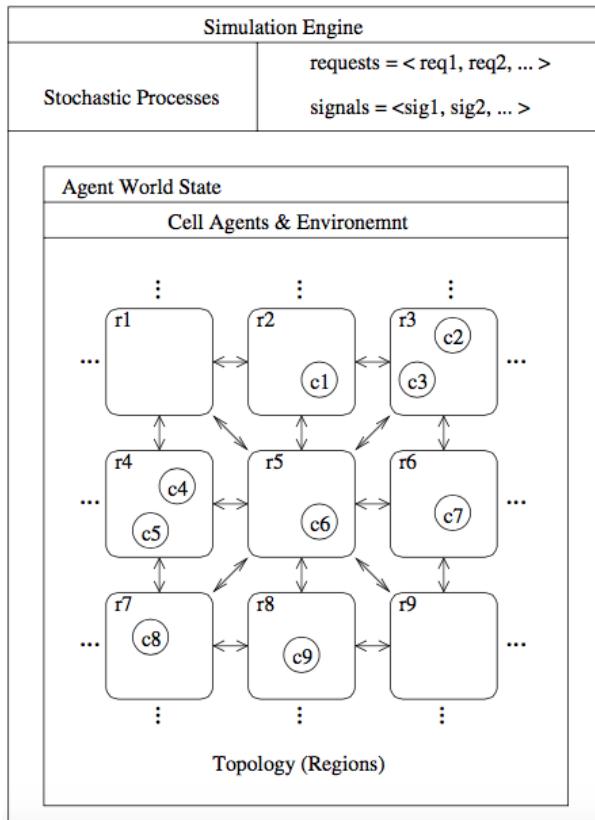
Um ponto importante a se notar no trabalho apresentado por d'Inverno et al. (2009), é que a inicialização de um ambiente que inclui informações químicas e topológicas permite reduzir a necessidade de recorrer a processos estocásticos (funções de probabilidade). Além disso, é possível modelar o movimento físico de células para garantir a auto-organização em sistemas de células-tronco.

### 2.5.3 Coordenando robôs microscópios em fluidos viscosos

No trabalho apresentado por Hogg (2007), é discutido o controle multiagente (por simulação) que fornece estratégias para aglomerar robôs microscópicos (tratados no texto como nanorobôs) em ambientes de fluidos relevantes para aplicações médicas. É afirmado que,

<sup>25</sup> Na Computação, *framework* é um repositório com modelos e partes de programas com o propósito de facilitar a construção de novos programas, sempre tendo como base códigos programados obedecendo boas práticas de desenvolvimento.

Figura 12 – Framework para modelagem Células Tronco, onde  $r_i$  são regiões e  $c_i$  são os agentes células.



Fonte: d'Inverno et al. (2009).

ao contrário de robôs maiores, forças viscosas e movimento browniano tendem a dominar o comportamento. Os exemplos vão desde microrganismos modificados (bactérias programáveis) a robôs utilizados no desenvolvimento da computação molecular, sensores e motores. Foram avaliados os controles para a localização de uma célula de tamanho específico emitindo um tipo de sinal químico em um fluido em movimento. Os parâmetros correspondentes a substâncias químicas liberadas em resposta à lesão ou infecção em pequenos vasos sanguíneos também foram considerados.

Esses mesmos autores afirmam que robôs, com tamanhos comparáveis às bactérias, poderiam fornecer novas habilidades por meio da sua capacidade de sentir e agir em ambientes em escala reduzida. Robôs poderiam ser úteis em uma variedade de contextos de investigação biológica e médica. Por exemplo, robôs e materiais em nanoescala no interior do corpo podem melhorar o diagnóstico e tratamento de doenças (HOGG, 2007). Contudo, a fabricação desses robôs está além da capacidade da tecnologia atual, mas o progresso atual em dispositivos em nanoescala de engenharia poderia, eventualmente, permitir a produção de tais robôs.

Nesse artigo, afirma-se que é possível avaliar métodos de controle, antes de construir os robôs, por meio de simulação, garantindo assim um ambiente com sinais químicos, movimentação das células e robôs de acordo com as características do fluido. Os robôs poderiam agir de forma

independente, por exemplo, ao detectar padrões específicos de produtos químicos. Essa ação coordenada produziria um efeito de aglomeração, necessário para uma resposta rápida e adequada à infecção, por exemplo.

A aglomeração de robôs em escala reduzida, segundo Hogg (2007), difere significativamente de robôs maiores em vários aspectos. Primeiro, o ambiente físico é dominado pelo fluxo de fluido viscoso e requer movimento em três dimensões. Segundo, o ruído térmico é significativo para sensores e movimento browniano limita a capacidade de seguir caminhos precisamente especificados. Terceiro, alvos são reconhecíveis por meio de assinaturas químicas ao invés de marcações visuais ou formas específicas. Quarto, as tarefas envolvem um grande número de robôs, cada um com capacidades limitadas em detecção, comunicação e computação. Dessa forma, essas características sugerem que controle por simulação multiagente com arquitetura reativa é particularmente bem adequado para robôs em escala bastante reduzida.

#### **2.5.4 Carreadores lipídicos nanoestruturados: efeito da fração em fase sólida e a distribuição sobre a liberação de materiais encapsulados**

O trabalho apresentado por Dan (2014) discute a importância de emulsões, nanopartículas lipídicas sólidas e carreadores lipídicos nanoestruturados como veículos para encapsulação de compostos hidrofóbicos (insolúveis em água). Assim como nanopartículas poliméricas, as nanopartículas à base de lipídios têm sido amplamente investigadas como veículos para encapsulação de compostos como fármacos, aditivos alimentares, ou cosméticos.

Estudos de taxas de liberação desse tipo de partícula ainda apresentam resultados contraditórios. Alguns trabalhos relatam que a fração sólida resulta em melhor taxa de liberação, enquanto que outros, relatam o contrário. Portanto, no trabalho realizado por Dan (2014), investigou-se a liberação de materiais encapsulados de nanopartículas à base de lipídios usando simulações pelo método Monte Carlo. Por fim, foi descoberto que, surpreendentemente, a velocidade de liberação independe do tamanho da fração da fase sólida.

Esse trabalho é relevante e relacionado, pois examinou alguns parâmetros (efeito da fração da fase sólida, tamanho do domínio e distribuição de tamanho) para o processo de liberação de material encapsulado por carreados lipídicos sólidos. A simulação realizada baseou-se, então, nesses parâmetros e levou em consideração, de forma significativa, a distribuição de tamanho das partículas (como pretendido nesta pesquisa). Outro fator relevante, foi a forma como as simulações foram conduzidas:

- as nanopartículas eram 2D em um cubo com limites específicos;
- os tamanhos de partículas ficaram sempre entre 5 a 50 nm;
- a solução ou sistema simulado era completamente homogêneo (no caso, fase líquida);
- as partículas e moléculas foram posicionadas randomicamente.

### **2.5.5 Considerações dos Trabalhos Relacionados**

Nas investigações dentro da Nanociência, a pesquisa de entrega de fármacos nanoestruturados é realizada em inúmeros centros de pesquisa e pode ser considerada uma das mais promissoras. No trabalho de Ntika, Kefalas e Stamatopoulou (2013), foram combinadas as áreas de entrega de fármacos e SMA. A relação com a pesquisa desta Tese refere-se, principalmente, às referências bibliográficas utilizadas, ferramentas de construção da simulação, modelo estatístico utilizado para o processo de avaliação e as camadas de abstrações utilizadas.

Em relação ao trabalho de d'Inverno et al. (2009), esta investigação também especifica, executa e avalia o comportamento de partículas que interagem obedecendo uma dinâmica de auto-organização, como em um sistema hematopoietico (compreendido por processos intracelulares e eventos que interagem entre células). Outra relação, há a possibilidade de alteração dos valores dos parâmetros de entrada.

Uma contribuição do trabalho apresentado por Hogg (2007) para esta pesquisa é como os grupos de robôs foram controlados coletivamente (comportamento individual versus coletivo em resposta ao ambiente e a outros agentes). Geralmente, os estudos computacionais de controlar grupos de robôs complementam os estudos para controlar individualmente. E isso pode ser estendido para um sistema com partículas que apresentam um comportamento coordenado em resposta a diferentes estímulos. Por exemplo, o efeito de aglomeração gerado por propriedades físico-químicas do ambiente, como força iônica do ambiente.

Já as contribuições do trabalho de Dan (2014) são: a forma como as simulações foram conduzidas; como a implementação de distribuição de tamanho e posicionamento de partículas foram realizadas; a forma como os parâmetros específicos das partículas e do ambiente foram manipulados.

Finalizando, a pesquisa apresentada neste texto pode ser considerada inovadora e interdisciplinar. Primeiro, por não haver uma simulação SMA para sistemas nanoparticulados até esta data. Segundo, por flexibilizar a simulação a partir de parâmetros empíricos de entrada, como potencial zeta e massa da partícula; e pH do ambiente.



### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

A partir do tema e do objetivo propostos para este trabalho, iniciou-se uma pesquisa bibliográfica sobre nanopartículas poliméricas, comportamento de aglomeração dessas estruturas, processos de produção e caracterização de nanopartículas, dinâmica molecular e sistemas multiagentes.

Concomitantemente, investigaram-se sistemas multiagentes como ferramentas de simulação, bem como, arquiteturas e ambientes de desenvolvimento desses sistemas adequados para avaliar o comportamento de aglomeração de nanoestruturas. Também, foram mapeados e estudados trabalhos científicos com relatos de experimentos de produção e caracterização de nanopartículas poliméricas, ou seja dados de experimentos (parâmetros), como estabilidade da dispersão, tipo e quantidade de fármaco, tipo de polímero, distribuição de tamanho, potencial zeta, pH, entre outros.

A simulação computacional, como já mencionado, é uma ferramenta para a compreensão de fenômenos físicos, químicos e biológicos. A partir de modelos elaborados, é possível imitar um processo ou operação do mundo real, por meio de formalizações em computadores ou expressões matemáticas, a fim de descrever comportamentos de um sistema real (acompanhar aspectos estruturais e funcionais). Dessa forma, esse modelo computacional - programa de computador - trata variáveis que apresentam o mesmo comportamento dinâmico e estocástico do sistema real. Comportamento dinâmico são sistemas em que os modelos devem contemplar alterações constantes baseadas em alguma regra ou causa. Comportamento estocástico são sistemas em que os modelos devem contemplar aleatoriedade dos eventos (PRADO, 1999).

Registra-se, contudo, que a simulação não substitui a teoria ou a experiência laboratorial, mas contribui para seus avanços. Quando elaborada e aplicada de forma eficaz, a simulação pode levar a novas compreensões teóricas e descobertas experimentais, contribuindo consideravelmente na predição do comportamento de substâncias ou materiais em escala macro ou nanométrica.

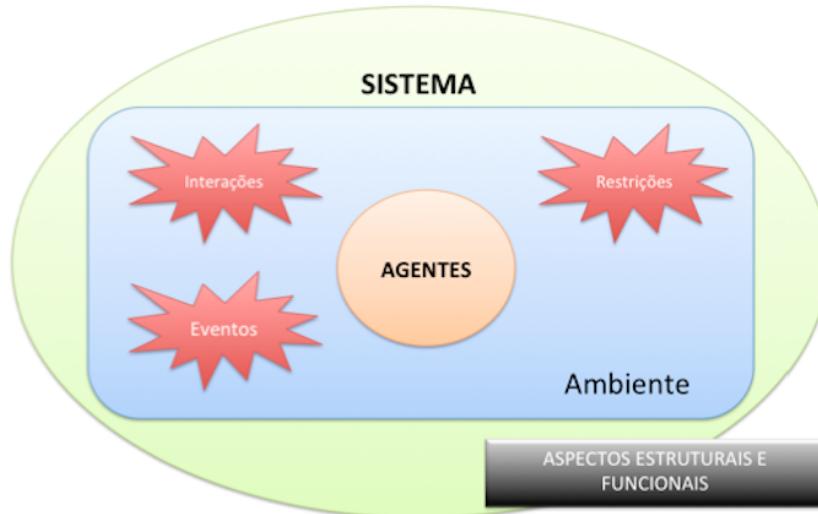
Dessa forma, a partir da modelagem e da execução, em forma de simulação SMA, pretende-se avaliar aspectos comportamentais e estruturais de um conjunto de nanopartículas, com o intuito de acompanhar o efeito de aglomeração. Para que isso aconteça, foi importante:

1. definir o processo de avaliação da proposta de tese pela comparação com experimentos de laboratório;
2. pesquisar e analisar trabalhos de bioinformática de agentes químicos virtuais;
3. pesquisar e analisar trabalhos de simulação;
4. instalar, configurar e testar ferramentas de simulação SMA;
5. definir um fluxo para acompanhar o efeito de aglomeração, em que é necessário:

- a) definir os processos de produção e avaliação de nanopartículas;
- b) investigar e descrever as metodologias e técnicas de análise estrutural e funcional de nanoestruturas por meio de ferramentas de modelagem e simulação;
- c) identificar, descrever e implementar o modelo estocástico de partícula relacionado ao movimento Browniano;
- d) encontrar e descrever a arquitetura multiagente adequada para o contexto de simulação de nanopartículas;
- e) projetar e implementar o ambiente de simulação, com base em sistema multiagente, que trate parâmetros como quantidade de partículas, distribuição média de tamanho, tipo e quantidade de fármaco, tipo de polímero, potencial zeta, pH e resultado da dispersão.

A Figura 13 ilustra o universo de um sistema de simulação contendo ambiente (com seus eventos, interações e restrições) e agentes (elementos). Neste trabalho assume-se que agentes são representações de nanopartículas, macromoléculas e/ou carga elétrica; eventos são os processos de aglomeração, agitação, solubilização e/ou funcionalização; interações são forças químicas, interações de superfície, dependência de pH e repulsão; e, finalmente, restrições, que podem ser definidas pelo tipo e tamanho da partícula, quantidade e concentração da partícula.

Figura 13 – Simulação: aspectos estruturais e funcionais.



Fonte: o autor.

### 3.1 METODOLOGIAS

A metodologia deste trabalho é a simulação computacional para avaliar o efeito de aglomeração de partículas poliméricas a partir de parâmetros de entradas. As interações pretendidas

devem obedecer o modelo estocástico da teoria cinética, conhecido como Browniano<sup>1</sup>. Essa simulação ocorre em um ambiente (estudo de caso necessário) capaz de:

- gerar animações das interações das partículas por meio de SMA, obedecendo ao modelo Browniano de partículas;
- gerenciar dados de trabalhos experimentais realizados em laboratório;
- gerar gráficos de distribuição de tamanho de partículas, potencial zeta e pH;
- ilustrar a distribuição de tamanho e de posição das partículas.

As simulações foram avaliadas por experimentos, previamente mapeados e cadastrados na base de dados do ambiente de simulação construído (como um grupo controle), contendo dados como quantidade de partículas, tamanho máximo e mínimo de partícula, distribuição média de tamanho, potencial zeta, conteúdo do fármaco, pH e o resultado final da suspensão (aglomerado ou não).

Dessa forma, projetou-se e implementou-se o *Multi-agent System for Polymeric Nanoparticles* (MASPN), como resultado do estudo de caso, para gerenciar experimentos, exibir gráficos, ilustrar resultados da simulação por animações em duas dimensões (2D), etc.

Portanto, por se tratar de um sistema computacional, o uso de uma metodologia (Engenharia de Software) específica para construção de um *software* é fundamental. Para isso, optou-se pelo uso de uma metodologia ágil, conhecida como *Feature-Driven Development* (FDD). Uma metodologia de desenvolvimento de *software*, como a FDD, é usada em projetos em que se tem um conjunto mínimo de funcionalidades, que necessitam de boas práticas durante o ciclo de desenvolvimento e que sejam orientados a objetos, com desenvolvimento iterativo e incremental. A metodologia deve promover a colaboração entre os desenvolvedores desde a fase de planejamento até os testes do sistema (PRESSMAN, 2010).

A FDD é composta por cinco processos, divididos em duas fases (Concepção e Planejamento; Construção), conforme ilustrado na Figura 14. A primeira fase possui três processos com o objetivo de desenvolver um modelo geral, listando e planejando as características ou requisitos do sistema. Já na segunda fase, é tratada a construção do projeto, sempre de forma iterativa, incremental e por usos de diagramas visuais (PRESSMAN, 2010).

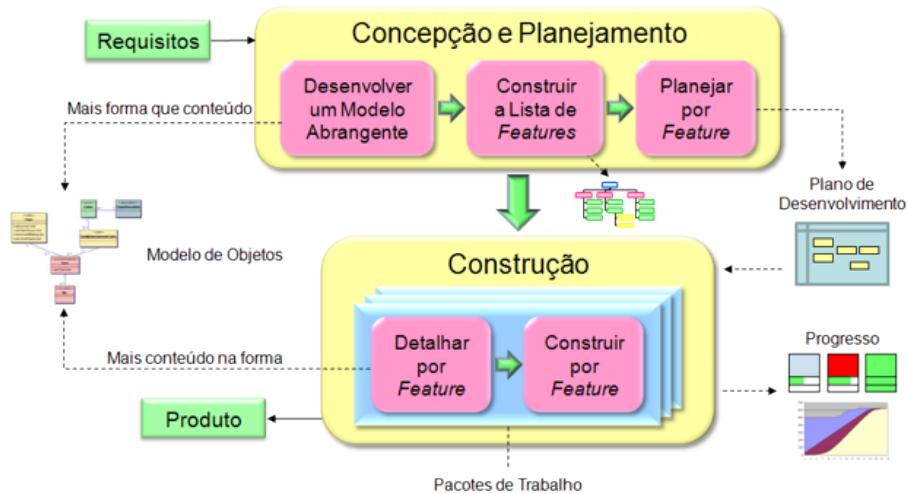
Já a metodologia para o projeto e a implementação do SMA<sup>2</sup> deve obedecer às orientações da Engenharia de Software Orientada a Agentes (*Agent-Oriented Software Engineering - AOSE*). Neste trabalho, assume-se que uma metodologia de projeto e de construção de SMA fazem parte de um conjunto de métodos, processos e ferramentas para o desenvolvimento de um sistema baseado em agentes, sendo que a modelagem deve contemplar objetivos do sistema, papéis e interações dos seus elementos (PADGHAM; WINIKOFF, 2004). Portanto, a metodologia

---

<sup>1</sup> Detalhes na seção 2.3.2

<sup>2</sup> Os diagramas dessa modelagem encontram-se no Apêndice B.3.

Figura 14 – Fases da metodologia FDD.



Fonte: Heptagon (2015).

escolhida foi a *Prometheus* (Figura 15), pois atende aos requisitos desta investigação, além de possuir uma ferramenta de modelagem (*Prometheus Design Tools - PDT*) para especificar as principais etapas da metodologia:

- especificação do sistema: descrição dos objetivos e cenários do sistema. Para isso, elenca as principais funcionalidades;
- projeto arquitetural: definição da Visão Geral do sistema. Os agentes são organizados em papéis e são descritas suas relações;
- projeto detalhado: detalha-se, então, todos os agentes e seus papéis. Descrevem-se eventos, planos e dados.

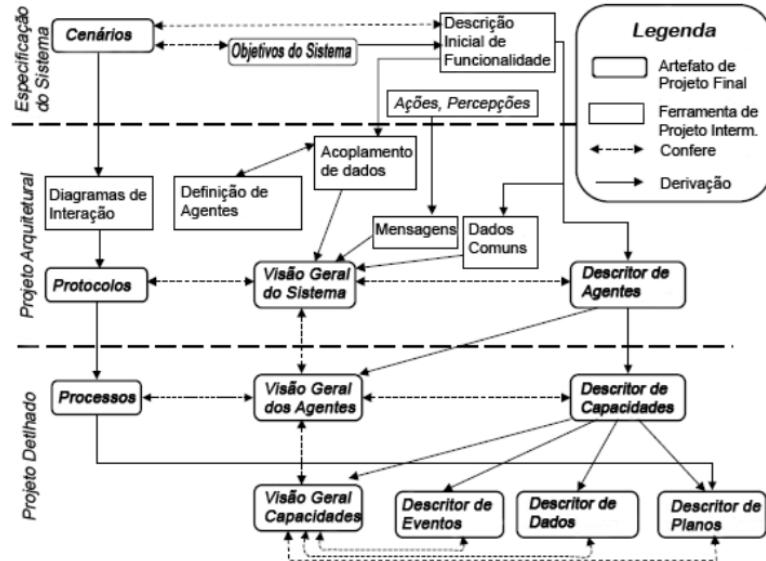
O processo de implementação do MASPN foi orientado a *Model-View-Controller* (MVC), que é um padrão arquitetural de software para implementação de interfaces de usuário em computadores. Divide-se o software em três partes interligadas, *model* que trata dos dados, lógica e regras do sistema; *view* que fornece a representação da informação, ou seja, a saída do processamento por meio de texto, gráficos ou animações; finalmente, *controller* que recebe a entrada dos dados do sistema e faz a ligação entre o *model* e a *view* (BORGES, 2014).

A Figura 16 contempla as diferentes metodologias utilizadas nesta pesquisa, desde a metodologia geral da pesquisa até a da construção do SMA, passando pela metodologia de projeto de sistemas.

### 3.2 FERRAMENTAS

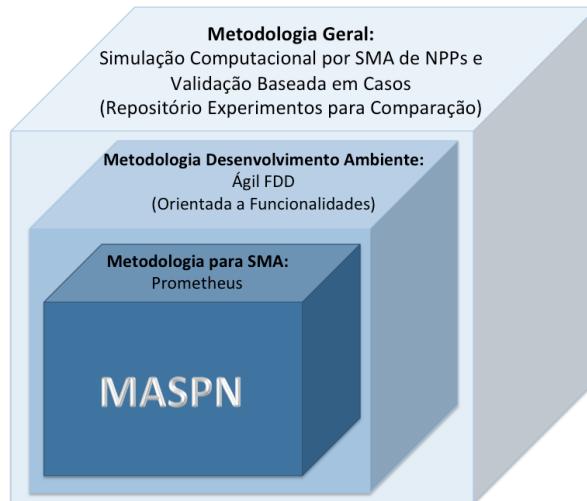
Para o projeto e implementação do MASPN e do SMA (simulação das interações das NPPs) foram utilizadas as ferramentas:

Figura 15 – Fases e processos da metodologia *Prometheus*



Fonte: Adaptação e tradução de Padgham e Winikoff (2004)

Figura 16 – Metodologias aplicadas para cada fase do trabalho: *Multi-Agent System for Polymeric Nanoparticle* (MASPN).



Fonte: o autor.

- *algs4*: pacote Java contendo classes e métodos que garantem a fidelidade de sistemas de colisões elásticas e inelásticas. Ele possui implementações de inúmeras funções para computação científica e simulação orientada a eventos, inclusive para resolução de colisões partícula-partícula e partícula-parede, obedecendo o modelo estocástico de partícula (SEDGEWICK; WAYNE, 2011);
- Astah<sup>3</sup>: sistema de diagramação de artefatos da Linguagem de Modelagem Unificada - UML (*Unified Modeling Language*). Utilizada para representação dos aspectos estruturais e

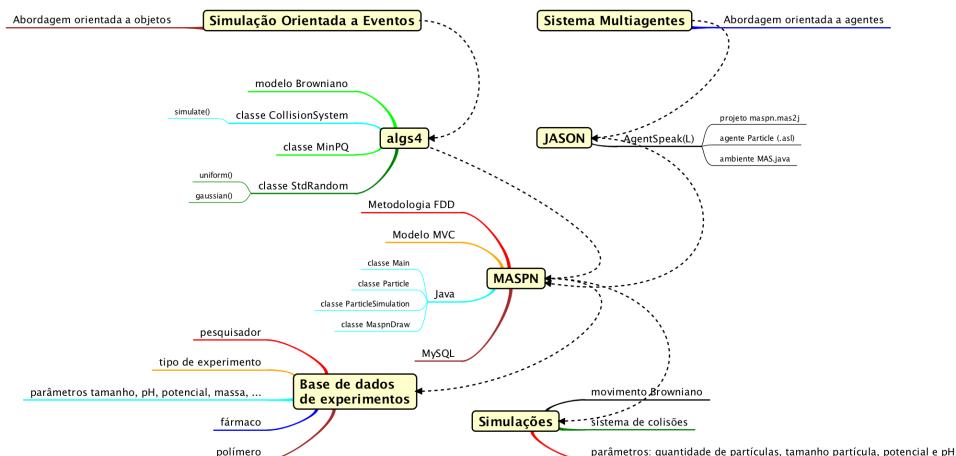
<sup>3</sup> <http://astah.net/editions/community>

funcionais do sistema. Essa ferramenta também realiza a diagramação do Modelo Entidade Relacionamento para o banco de dados do ambiente;

- BonitaBMP<sup>4</sup>: ambiente de diagramação de processos, em geral, do sistema;
- JASON<sup>5</sup>: interpretador da linguagem *AgentSpeak(L)* e que fornece uma plataforma para o desenvolvimento de SMA, com características personalizáveis e com integração à linguagem de programação Java;
- *Java Development Kit - JDK*<sup>6</sup>: plataforma para implementar e executar programas escritos na linguagem de programação Java;
- JFreeChart<sup>7</sup>: conjunto reutilizável de bibliotecas ou classes (*framework*) para a linguagem de programação Java, que permite a criação de gráficos interativos e não-interativos;
- MySQL<sup>8</sup>: sistema de gerenciamento de banco de dados relacional;
- Netbeans<sup>9</sup>: plataforma de desenvolvimento de *software* (*Integrated Development Environment - IDE*). Ela permite que as aplicações sejam desenvolvidas a partir de um conjunto de componentes de módulos;
- PDT<sup>10</sup>: ferramenta de modelagem do SMA.

As tecnologias, funcionalidade e propriedades envolvidas na construção do MASPNA podem ser visualizadas na Figura 17.

Figura 17 – Mapa mental do MASPNA com tecnologias, recursos e propriedades.



Fonte: o autor.

<sup>4</sup> <http://bonitasoft.com/>

<sup>5</sup> <http://jason.sourceforge.net/wp/>

<sup>6</sup> <http://www.oracle.com/technetwork/java/index.html>

<sup>7</sup> <http://www.jfree.org/jfreechart/>

<sup>8</sup> <https://dev.mysql.com>

<sup>9</sup> <https://netbeans.org/>

<sup>10</sup> <https://sites.google.com/site/rmitagents/software/prometheusPDT/downloads>

## 4 RESULTADOS

Esta investigação alcançou resultados significativos frente às ações e objetivos assumidos na Introdução e discutidos no Capítulo 3 - Materiais e Métodos. Esses resultados podem ser visualizados em artigos publicados e em artigos a serem submetidos.

Os principais processos e técnicas para avaliação do comportamento de aglomeração de sistemas nanoparticulados foram identificados e apontados na Tabela 2 (ZAMBERLAN; BORIN; FAGAN, 2015) no Capítulo 2. Como já mencionado, alguns equipamentos possuem elevado custo de manutenção (e operação), sendo que o tempo e a precisão dos resultados dependem da experiência do operador. Dessa forma, vislumbra-se uma oportunidade para a utilização de sistemas simulados.

Outro ponto importante identificado, é a relação polímero-fármaco e o resultado da aglomeração em diferentes experimentos, conforme ilustrado na Tabela 3. Entretanto, os diferentes métodos de preparação precisam ter seus resultados avaliados quanto à estabilidade do sistema nanoparticulado gerado. Isto é, com o passar do tempo pode ocorrer aglomeração das partículas, o que implica em sedimentação e instabilidade das suspensões, logo perda da finalidade ou validade do sistema<sup>1</sup>.

Portanto, o ambiente projetado e implementado fornece a possibilidade que um pesquisador consulte experimentos publicados e cadastrados no banco de dados do sistema e os simule, acompanhando o comportamento da dispersão até seu resultado. Também, tenha a possibilidade de inserir valores hipotéticos nos parâmetros de entrada da ferramenta, tais como quantidade de partículas, distribuição média de tamanho, carga elétrica e pH, por exemplo, executar a simulação e analisar se tal combinação de valores gera uma dispersão aglomerada ou não.

Nos Apêndices B.3 e C há partes importantes da modelagem e da implementação do sistema, respectivamente.

### 4.1 ARTIGO 1 - *SIMULATION ENVIRONMENT FOR POLYMERIC NANOPARTICLES: EXPERIMENT DATABASE*

O primeiro resultado fundamental foi o projeto e a construção do ambiente de simulação, como uma ferramenta de software, apresentado em (ZAMBERLAN et al., 2016). Esse artigo contempla a 'caixa' intermediária de metodologias do trabalho, ilustrada na Figura 16.

Nesse trabalho, foram tratados:

- os requisitos e os parâmetros de entrada do sistema;

---

<sup>1</sup> Capacidade de não ser detectado pelo sistema imunológico, habilidade de entregar determinado fármaco em alvo pré-determinado e tempo de prateleira

- a modelagem e a diagramação das funcionalidades do ambiente;
- as interfaces gráficas do ambiente;
- a exibição de distribuição de partículas (tamanho e posição);
- a exibição dos gráficos de distribuição normal;
- a possibilidade comparar resultados experimentais cadastrados previamente no ambiente com simulações teóricas e hipotéticas, via a funcionalidade de gerenciar experimentos.

Registra-se que para o projeto e construção do ambiente de simulação, procurou-se seguir os processos previstos na metodologia FDD.

## SIMULATION ENVIRONMENT FOR POLYMERIC NANOPARTICLE: EXPERIMENT DATABASE<sup>1</sup>

### AMBIENTE DE SIMULAÇÃO PARA NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS: REPOSITÓRIO DE EXPERIMENTOS

Alexandre Oliveira Zamberlan<sup>2</sup>, Ana Júlia Figueiró Dalcin<sup>3</sup>, Guilherme Chagas Kurtz<sup>4</sup>,  
Rafael Heitor Bordini<sup>5</sup>, Renata Platcheck Raffin<sup>6</sup> and Solange Binotto Fagan<sup>7</sup>

#### 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.

#### RESUMO

*As simulações em Nanociência são utilizadas amplamente e os processos de validação estão relacionados com modelos matemáticos. O artigo apresenta o projeto e a implementação do módulo de gerenciamento de experimentos inserido no ambiente de simulação MASPn. As simulações que são executadas no ambiente necessitam de validação, por isso a importância de uma base de dados para a correlação. Esse banco de dados fornece suporte à avaliação das formulações estáveis, comportando-se como uma ferramenta de reconhecimento de padrões. O ambiente de simulação, como uma ferramenta de software, foi projetado e implementado seguindo a metodologia Feature-Driven Development (FDD). Os resultados obtidos foram o levantamento de requisitos e os parâmetros de entrada do sistema; modelagem e diagramação das funcionalidades do MASPn; interfaces gráficas do sistema; exibição de distribuição de partículas (tamanho e*

<sup>1</sup> Partial results of PhD thesis.

<sup>2</sup> PhD Student. Programa de Pós-graduação em Nanociências - Centro Universitário Franciscano. E-mail: alexz@unifra.br

<sup>3</sup> PhD Student. Programa de Pós-graduação em Nanociências - Centro Universitário Franciscano. E-mail: anajuliadalcin@hotmail.com

<sup>4</sup> Research professor. Science Computer - Centro Universitário Franciscano. E-mail: guilhermekurtz@unifra.br

<sup>5</sup> Research professor. Science Computer - PUCRS. E-mail: rafael.bordini@pucrs.br

<sup>6</sup> Research professor. Programa de Pós-graduação em Nanociências - Centro Universitário Franciscano. E-mail: reraffin@gmail.com

<sup>7</sup> Advisor. Programa de Pós-graduação em Nanociências - Centro Universitário Franciscano. E-mail: solange.fagan@gmail.com

posição); e exibição dos gráficos de distribuição normal. Além disso, destaca-se a possibilidade de correlação entre os resultados experimentais e simulações teóricas.

**Palavras-chave:** engenharia de software, feature-driven development, nanomateriais, nanocápsulas.

## INTRODUCTION

Research in Nanotechnology presents the creation of experimental and computational tools for the design and construction of nanostructures, such as nanowires, nanosensors, nanocatalysts, nanocarriers and so on. (VILELA NETO, 2014). These nanoparticles have particle dispersions or solid particles with much larger surface area than its volume; in other words, the majority of their atoms are disposed on the surface of the material. Thus, the nanoparticles are ideal for applications in composite materials, drug delivery, for example (BARUA; MITRAGOTRI, 2014). Besides, when investigating the universe at a very small scale, the self-organizing ability of the particles or matter is very similar to what happens with the biological entities - the mechanisms respond to environmental stimuli without the need for conscious control (DOWLING; CLIF; GROBERT, 2004).

According to Ntika, Kefalas and Stamatopoulou (2013), the nanoparticles can carry a drug charge, and because of its size, they can escape the detection of the immune system. In contrast, a compound formed by nanoparticles (nanoparticulated system) may produce agglomeration; therefore, this system will be unstable (JO et al., 2015), since it does not ensure the desired properties, such as size, surface area and sedimentation characteristics.

So one challenge is to track, describe or even predict the behaviour of nanostructures, especially the agglomeration behaviour. For that, the computer simulation is a way to evaluate the self-organizing behaviour of matter (BARBOSA; KROTT; BARBOSA, 2016; VILELA NETO, 2014). However, the simulation method comprises a very important step - validation of results. This validation process ensures that the simulation results represent the reality of the simulated environment. Results of validation processes are generally associated with scientific or mathematical model database. The simulation environment MASN (Multi-agent System for Polymeric Nanoparticles) aims to evaluate the agglomeration effect of polymeric nanoparticles (ZAMBERLAN; FAGAN, 2015; ZAMBERLAN; BORDINI; FAGAN, 2015), but the environment (or tool) does not have a module to validate the simulations following mathematical or analytical method. Thus, an experiment database for correlation is important for all the simulation process. This database can support the evaluation of stable formulations, behaving as a pattern recognition tool.

Therefore, in this paper, the experiment management module to support the validation process in MASN is presented. As a result, modelling of environment and system interfaces are detailed in accordance with the Feature-Driven Development (FDD) method.

Finally, the paper is divided into five sections to facilitate understanding. The next section covers the concepts related to polymeric nanoparticles, discussing physicochemical parameters and the agglomeration effect. In the Materials and Methods section we present some tools used to design and implement the simulation environment.

## POLYMERIC NANOPARTICLES

Polymeric nanoparticles are defined as polymeric colloidal suspensions, which include nanospheres and nanocapsules; these are prepared by polymerization methods (synthesis of polymers) or through pre-formed polymer (BAGUL; MAHAJAN; DHAKE, 2012; MOHANRAJ; CHEN, 2006; WILCZEWSKA et al., 2012).

A polymeric coating disposed to surrounding an oil core forms Nanocapsules. The drug may be dissolved in this core and/or adsorbed to the polymeric wall. On the other hand, nanospheres, which do not have oil in their composition, are formed of a polymer matrix, where the drug may be trapped or adsorbed (BAGUL; MAHAJAN; DHAKE, 2012). Polymeric nanoparticles are generally formed by surfactants, in order to reduce the surface tension (WILCZEWSKA et al., 2012).

Therefore, polymers must protect the drug from degradation or metabolism, promoting sustained release of the drug by keeping concentrations of plasma at therapeutic levels for certain periods of time (JO et al., 2015).

Although liposomal nanoparticles have been used as potential carriers, polymeric nanoparticles stand out due to their specific advantages over liposomes by increasing the stability of the encapsulated drugs. Polymeric nanoparticles have sustained release properties of the drug, an increased encapsulation efficiency and an increased storage stability (BAGUL; MAHAJAN; DHAKE, 2012).

A key feature of these nanoparticles is its size, usually within the limits of approximately 1000 nm (JO et al., 2015), although variations average obtained is 100-500 nm (MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2010).

In a study fulfilled by Mora-Huertas, Fessi and Elaissari (2010), and Bagul, Mahajan, Dhake (2012), there are compilations of some advantages of using nanoparticles: drug delivery mechanisms; the subcellular size allows a higher absorption than other particulate systems; stability of active substances; biocompatibility with tissue cells and synthesized from materials that are biocompatible or biodegradable. Thus, polymeric nanoparticles have been extensively studied as drug carriers in the pharmaceutical field (JO et al., 2015).

However, over time, agglomeration can occur in the suspensions, and thus causing sedimentation (unstable suspensions). There are factors that influence the stability of the suspensions, for example adsorption active molecules to the surface of the nanoparticles and the presence of

surfactants adsorbed. Moreover, evaluate this agglomeration effect or stability is quite important, because it can check the toxicity of the particles at the nanoscale, considering that this effect alters the size, surface area and sedimentation properties of nanoparticles (MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2010). Therefore, if the produced nanostructured system expresses agglomeration, it will lose its purpose, for example, the ability to not be detected by the immune system (stealth mode) and the ability to deliver a particular drug to the predetermined target in the human body.

Schaffazick et al. (2003) have listed some physicochemical parameters that can be used to monitor the stability of such polymeric colloidal suspensions, which is called the agglomeration effect. Such parameters are particle size, particle size distribution, zeta potential (or electric charge surface), molecular weight distribution of the polymer, drug content, pH, and encapsulation efficiency. Under these circumstances, an attractive property of nanoparticles is the possibility to control size, shape (not addressed in this study), and surface characteristics of these particles (JO et al., 2015).

## PHYSICOCHEMICAL PARAMETERS AND THE EFFECT OF AGGLOMERATION

In this paper, it is assumed that agglomeration occurs when the particles are distributed freely into assembly that can simply be broken by mechanical forces. Aggregation<sup>8</sup> is a defined pattern of molecules, which can be in any physical state (NICHOLS et al., 2002). Agglomeration is a contact process and adhesion, which dispersed particles remain together by weak physical interactions, being a reversible process (MCNAUGHT; WILKINSON, 1997). Nanoparticles may agglomerate or aggregate when inserted in an environment or biological fluid. But agglomeration often occurs when there is high ionic strength that protects the repulsion due to electric charge on the nanoparticles. Therefore, monitoring the effect of agglomeration, as mentioned before, is essential (MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2010; WILCZEWSKA et al, 2012). The characterization of nanostructures occurs in an experimental laboratory, and some are analysed by computer simulation (VILELA NETO, 2014). In the following, the main parameters evaluated in the nanoparticles characterization, and the relationship with the effect of agglomeration are described.

### Particle size

The particle size and size distribution (percentage of particles with specific size) are important characteristics of the nanoparticle systems (JAIN; MEHRA; JAIN, 2014). Bagul, Mahajan and Dhake (2012) state that the fastest and usual methods for determining the particle size are Photon-Correlation Spectroscopy (PCS) or Dynamic Light Scattering (DLS). PCS determines the particle diameter by

<sup>8</sup> According to Nichols et al., (2002 p.2103), each term has a specific meaning, but unfortunately, they are often exchanged and this resulted in confusion.

Brownian movement and by the light scattering properties. However, the method that requires the viscosity of the medium must be known. The results of PCS are usually checked by means of Transmission Electron Microscopy (TEM) or Scanning Electron Microscopy (SEM) (MOHANRAJ; CHEN, 2006).

Nanoparticles have a higher risk of agglomeration during nanoparticle drug delivery. And it is a challenge to formulate structures with the smallest possible size and maximum stability (BAGUL; MAHAJAN; DHAKE, 2012; MOHANRAJ; CHEN, 2006).

## Zeta potential

The ionic strength of a solution influences the electrical charge of the surface (zeta potential) of particulate structures. The liquid charge on particle surface affects the distribution of ions in its neighbourhood, as this increases the concentration of contra-ions close to the surface. Thus, it forms a double electrical layer on the particle surface with the liquid.

In accordance with Bagul, Mahajan and Dhake (2012), the zeta potential is usually used to characterize the charging property of the surface of the nanoparticles. It reflects the electric potential of the particles and it is impacted by composition of the particle and the medium in which it is dispersed. A particle is electrically charged when it has a small amount of unbalanced charge. Electrically charged objects interact exerting (generating) forces of attraction or repulsion on each other. All particles observed have a charge that is a multiple integer of the elementary charge

$$e = 1,602 \times 10^{-19} \text{ C} \quad (1)$$

Hence, it is assumed that the charge of any object is always a multiple integer of the elementary charge and the electric force between two charges with the same sign is repulsive, and while the electric force between two charges with opposite signs is attractive. Thus, charged particles are stabilized when there is repulsion, and they will get aggregated when there is attraction. Mora-Huertas, Fessi and Elaissari (2010) argue that there is no specific trend of zeta potential on the behaviour of polymeric nanoparticles. For example, the zeta potential of the nanocapsules depends on the chemical nature of the polymer, the chemical nature of the stabilizing agent and the pH.

## pH

Schaffazick et al. (2003) claim the relevant information about stability of nanoparticulate suspensions may be obtained by monitoring the pH, over time. In general, pH values of the nanocapsules are dispersed within a range of 3.0 to 7.5. According to Mora-Huertas, Fessi and Elaissari (2010) pH of dispersion determines the zeta potential of colloidal dispersions, which may have some impact on

their stability. The pH of the dispersion appears to be a key factor controlling the size the nanoparticles and, consequently, its biodistribution.

## Drug Content

The association rate (or drug content) refers to the amount of drug associated with nanoparticles, but the determination of the amount of associated drug is particularly complex due to the small size of these nanostructures, which makes the separation of free drug fraction of the associated fraction (MOHANRAJ; CHEN, 2006). When the drug concentration is greater than the saturation (point of maximum concentration) nanocrystal drugs can be formed concurrently with the nanocapsules in the preparation process. Thus, after the drug entrapment in nanocoating, there may be the effect of agglomeration of these nanocapsules (precipitation) due the initial agglomeration of drug nanocrystals (GUTERRES et al., 1995). Thus, according to Pohlmann et al. (2008), the drug content influences the agglomeration effect (or instability of concentration), because the nanocrystals formed in formulations agglomerate and precipitate during storage of nanocapsules in the course of time.

## CONSIDERATIONS ON THE PHYSICO-CHEMICAL PARAMETERS

According to Filho and Sierra (2015), in order to obtain a stable colloidal suspension (PNs) requires certain conditions and those are identified in accordance with the DLVO theory (Deryagin, Landau, Verwey and Overbeek). This theory deals with the balance between attractive and repulsive forces among the particles in suspension. Thus, it can be stated that a polymeric nanoparticulate system will be more stable if the repulsive forces acting between its particles are more intense.

Table 1 illustrates the main polymers handled in this paper, the association of such polymers with specific drugs to be encapsulated, the empirical parameters discussed so far and the final relationship with the agglomeration effect (or instability). This compilation serves as a reference for the desired simulation, especially for assessing environmental behaviour simulation proposed since each drug-polymer has been reported in scientific studies.

Finally, this discussion of physical-chemical parameters and the relationship to agglomeration effect, it can be concluded that there is migration of the chemical volume to surface chemistry (phenomenon consequence of nanoscale). Besides, it is possible to see that some parameters influence others, almost in a circle way. For example, the size directly influences the stability of the solution, but it is dependent on the drug contents. On the other hand, the ionic strength and pH of environment modify the zeta potential, which also acts directly on the effect of particle agglomeration and is considered a key indicator of stability in colloidal dispersions.

**Table 1** - Relationship between polymer-drug and parameters-stability.

Polymer	Drug	Drug content (mg / mL)	Size (nm)	Zeta potential (mV)	pH	Stable	Reference
Eudragit RS 100	Clotrimazole	1	169 ± 15	14.5 ± 2.5	5.7 ± 0.1	Yes	Santos et al. (2014)
		3	173 ± 12	14.4 ± 3.0	5.6 ± 0.1	Yes	
Eudragit RS 100	Dihydromyri-cetin	1	161 ± 2.5	11.4 ± 0.6	5.6 ± 0.04	Yes	Dalcin (2015)
		2	151 ± 0.7	12.7 ± 0.4	4.2 ± 0.01	Yes	
		5	123 ± 1.0	13.4 ± 1.0	3.8 ± 0.01	No	
PCL	Nisin	1	234 ± 6.0	-6.62 ± 0.42	5.3 ± 1.32	Yes	Abreu et al. (2016)
PCL	Tretinoin	0.5	228 ± 0.8	-7.27 ± 0.66	6.6 ± 0.31	Yes	Ourique et al. (2008)
PLGA	Sparfloxacin	1	210 ± 3.8	22.8 ± 1.3	ND	Yes	Gupta et al. (2010)
Eudragit RL 100	Anfotericin B	1	263 ± 4.0	30.2 ± 0.2	ND	Yes	Das, Suresh and Desmukh (2010)
		1	159 ± 13	30.2 ± 2.5		Yes	
Chitosan	Pravastatin	2.5	170 ± 15	20.6 ± 3.1		Yes	Bradan et al. (2016)
		5.0	185 ± 17	32.1 ± 3.1	ND	Yes	
		7.5	247 ± 20	25.2 ± 2.3		No	
		10.0	270 ± 23	25.6 ± 3.4		No	
PLA	Curcumin	5	127 ± 1.9	ND	ND	NI	Mazzarino et al. (2010)
PLA + Pluronic F 68	Curcumin	10	258 ± 05				
PLA + Solutol HS15	Curcumin	2.5	249 ± 1.1	ND	ND	NI	Mazzarino et al. (2010)
		5.0	502 ± 0.7				

\*ND = Not determined

\*NI = Not informed

## MATERIALS AND METHODS

The MASPn (simulation environment) aims to assess structural and functional aspects of nanoparticles, in order to monitor the agglomeration effect. For this, it is important to manage experimental data carried out in laboratory; generate graphs of particle size distribution, zeta potential and pH; generate particles interaction animations; illustrate the size distribution and particle position.

The simulations should be validated by a repository of experiments previously stored, containing data such as number of particles, maximum size and minimum particle average size distribution, zeta potential, drug content, pH and the final result of the solution (stable or not). Thus, a simulation environment is required to manage experiments, display graphs illustrating simulation results for animations.

Therefore, we used the software development methodology known as Feature-Driven Development. The FDD has five processes, divided into two phases (design and planning; construction). The first phase has three processes in order to develop an overall model by listing and planning the features and system requirements. In the second phase, it is discussed the construction of the project, always interactively, incrementally and by visual diagrams (PRESSMAN, 2010).

For the design and implementation of the simulation environment, some tools were used:

- BonitaBPM<sup>9</sup> (System for diagramming processes based on Business Process Modeling Notation<sup>10</sup> (BPMN));
- Astah<sup>11</sup> (Environment for diagramming structural and functional aspects of system based on Unified Modeling Language<sup>12</sup> (UML));
- Netbeans<sup>13</sup> (Integrated Development Environment (IDE) that allows applications to be developed from a set of component modules);
- Java Development Kit<sup>14</sup> (JDK) (the Java language platform that has packages, classes and operations for building a system);
- JFreeChart<sup>15</sup> (collection of reusable classes for building graphics);
- SQLite<sup>16</sup> (database management system, without the mechanism client-server database).

## RESULTS AND DISCUSSIONS

According to the FDD method, the first phase “Initial Modelling” aims to develop a general model. Thus, figure 1 illustrates the production processes and characterization of nanocapsules in accordance with the Business Process Modelling Notation (BPMN). In the modelling illustrated in the diagram it is possible to visualize the moment the designed simulation environment (MASPN) can be used. After the nanocapsule is produced, there is the characterization process. At this stage, numerous methods and techniques are used to verify and validate the key parameters such as size, pH,

<sup>9</sup><<http://bonitasoft.com>>

<sup>10</sup><<http://www.bpmn.org>>

<sup>11</sup><<http://astah.net/editions/community>>

<sup>12</sup><<http://www.uml.org>>

<sup>13</sup><<https://netbeans.org>>

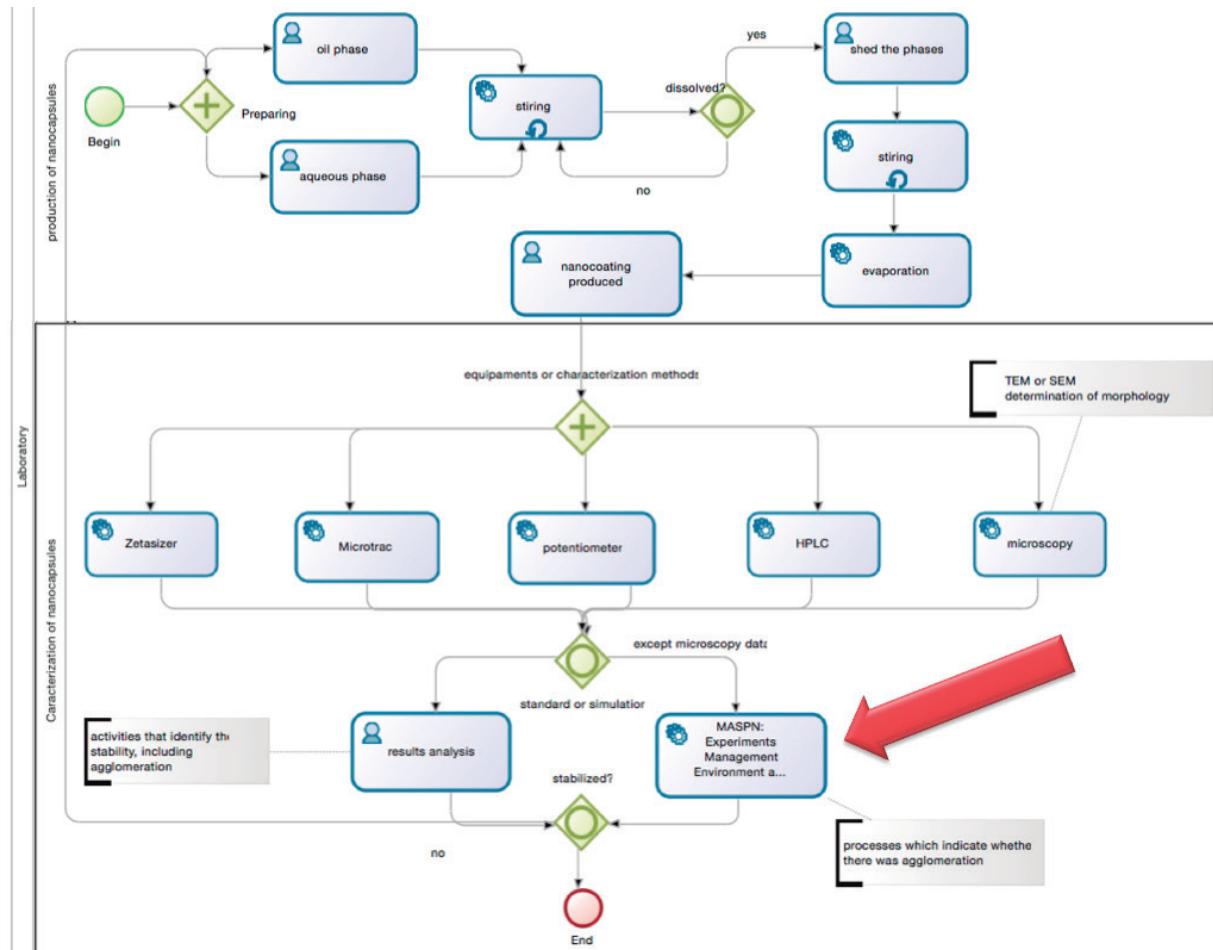
<sup>14</sup><<http://www.oracle.com/technetwork/java/index.html>>

<sup>15</sup><<http://www.jfree.org/jfreechart>>

<sup>16</sup><<http://www.sqlite.org>>

zeta potential, etc. The results are analysed by professionals able to understand if the solution produced is adequate or not, i.e., stable. At this point the simulation environment would be a professional support tool.

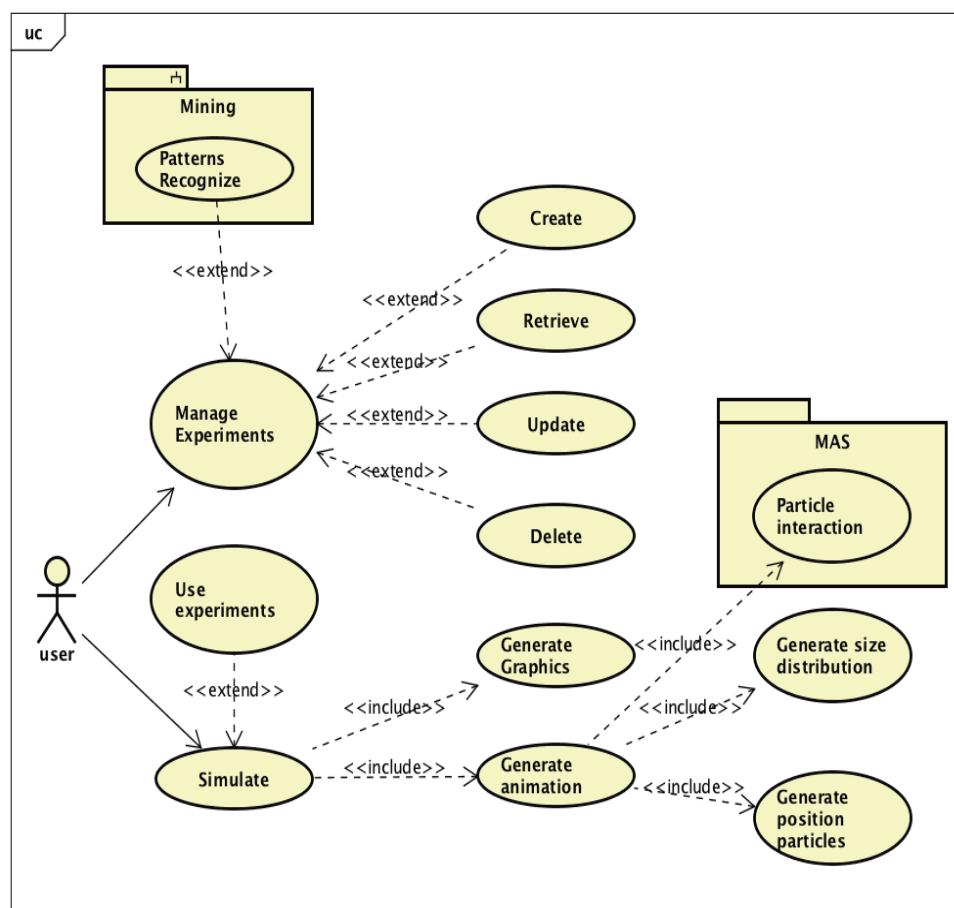
**Figure 1** - Production and characterization of Polymeric Nanoparticles.



It should be noted that the data used in simulations in the MASPN do not originate from the production process and characterization in the laboratory, but from published data according to table 1. Once this has been done, the laboratory data can be entered into the MASPN that will correlate with the data of scientific publications previously stored.

Following the FDD guidelines, even in the first stage and complementing the overall model, it is necessary to list and plan the system features. Thus, the main features of MASPN are in figure 2, where the system user can manage and simulate experiments. It may be noted that in the feature “Manage Experiments”, due to database, it is possible to identify patterns in experiments as: which polymer, with a particular drug at any concentration, has a stable result. This feature is within the subsystem “Mining”, represented by the use case “Patterns Recognize”.

Figure 2 - Use case diagram: MASPn features.



The feature “Manage Experiments” has resulted in the Experiments Management Interface (Figure 3), which exemplifies the stored experiments (DALCIN, 2015) in the database. In Experiments Interface it is possible to load files:

- publication in which the experiments were published (“Load Paper” button);
- data about particle size, zeta potential and pH generated by the equipment Zetasizer (“Load Sizes”, “Load Zetas” and “Load pHs” buttons).

The data stored in the database can be used in comparison with data collected in the laboratory (experimental results). The experiment management module performs and represents the validation process, since there is correlation of the simulation with the stored data. Figure 4 illustrates the idea of the correlation process.

**Figure 3** - Experiments Management Interface - control of publications and experiments.

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 potential (mV)	13.4	SD (+-)	1								
pH	3.8	SD (+-)	0.01								
Behaviour	Not stable	<b>+</b>	<b>-</b>								
<input type="button" value="Save"/> <input type="button" value="Remove"/> <input type="button" value="&gt;&gt;"/>											
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

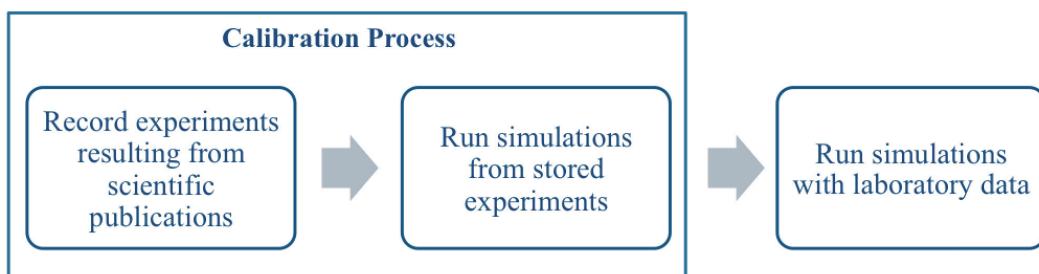
**Figure 4** - General view of simulations validation.

Figure 5 illustrates the main Graphical User Interface. The User can select a stored publication and a specific experiment. It is possible to generate simulation (“Generate” button). At this time, the features “Simulate”, “Generate Graphics”, “Generate Size Distribution” and “Generate Position Particles” are triggered.

Figure 6 shows the class diagram - structural aspects of the proposed system - where it is possible to see classes (files containing codes) responsible for the implementation of all planned features.

The *JFrameMain* class is the management of the application and it is through it that the other operations are executed. The *JFrameManageExperiments* class is responsible for managing (creation, updating, reading and removal) of the experiments from the database.

The *Draw* class is responsible for generating and drawing particles in a distributed manner, following the parameters informed/loaded in the main interface (amount of particles, minimum size, maximum size, distribution size and standard deviation).

Figure 7 illustrates the idea of particle interaction. Each particle will have different radius of coverage (or perception) of surface electric charge, drug content and molar mass, always obeying the environment ionic strength and pH. If the quantity of particles or the size of particles changes, these radii should influence the perception of the entire system. The coverage radius is measured from the centre of the particle towards its periphery.

Figure 5 - Initial Interface MASPN.

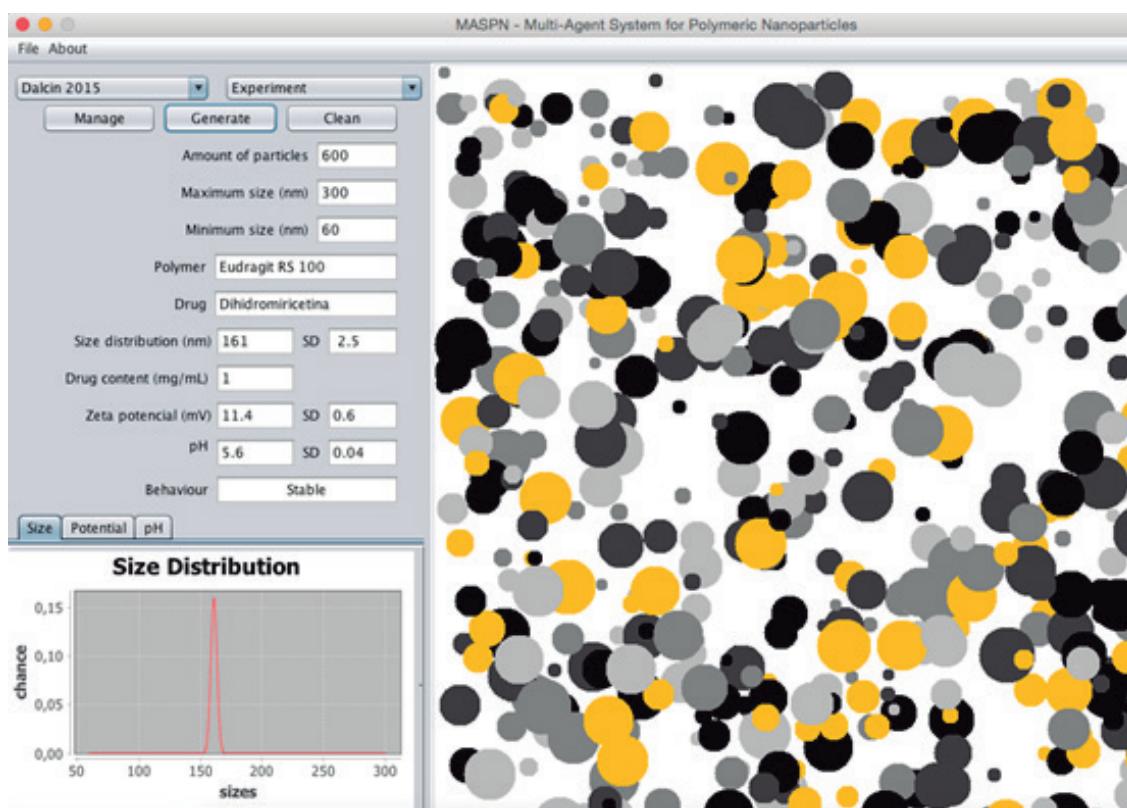
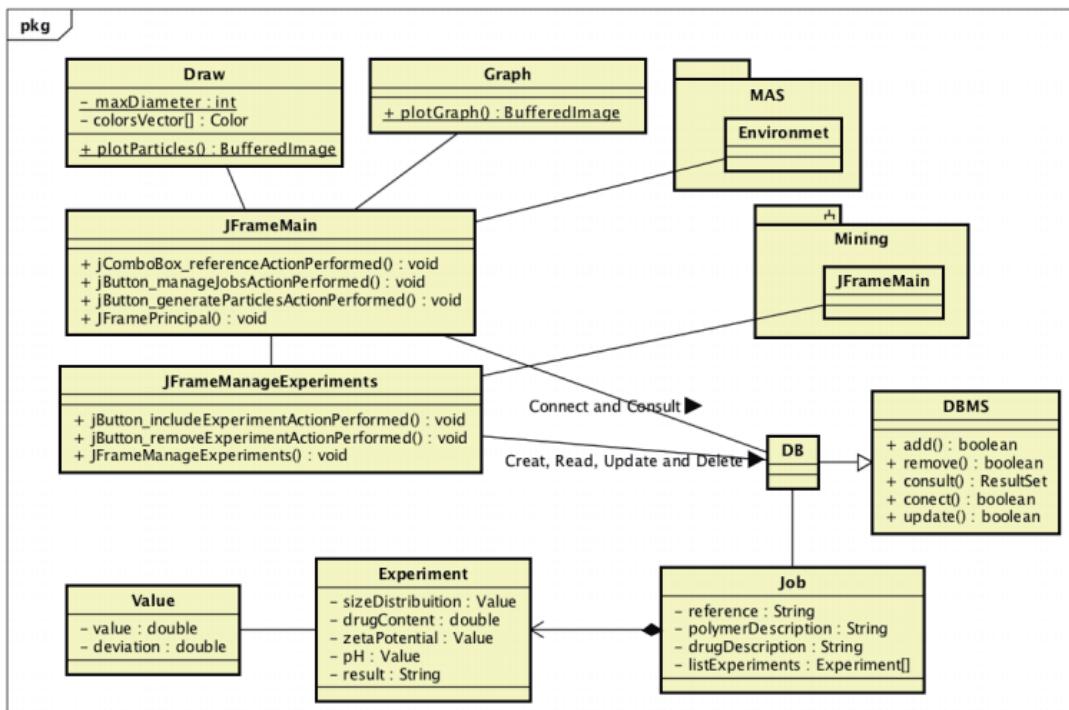


Figure 6 - Class Diagram.



The *Graph* class generates and draws the distribution graph in the main interface. Again, it has as parameters the loaded experiments file in Experiments Management Interface. This file contains all particle sizes, a process carried out in the Zetasizer equipment. The *Job*, *Experiment* and *Value* classes represent the handled data structures throughout the system processing.

**Figure 7** - Interaction Idea: perception radius ratio.

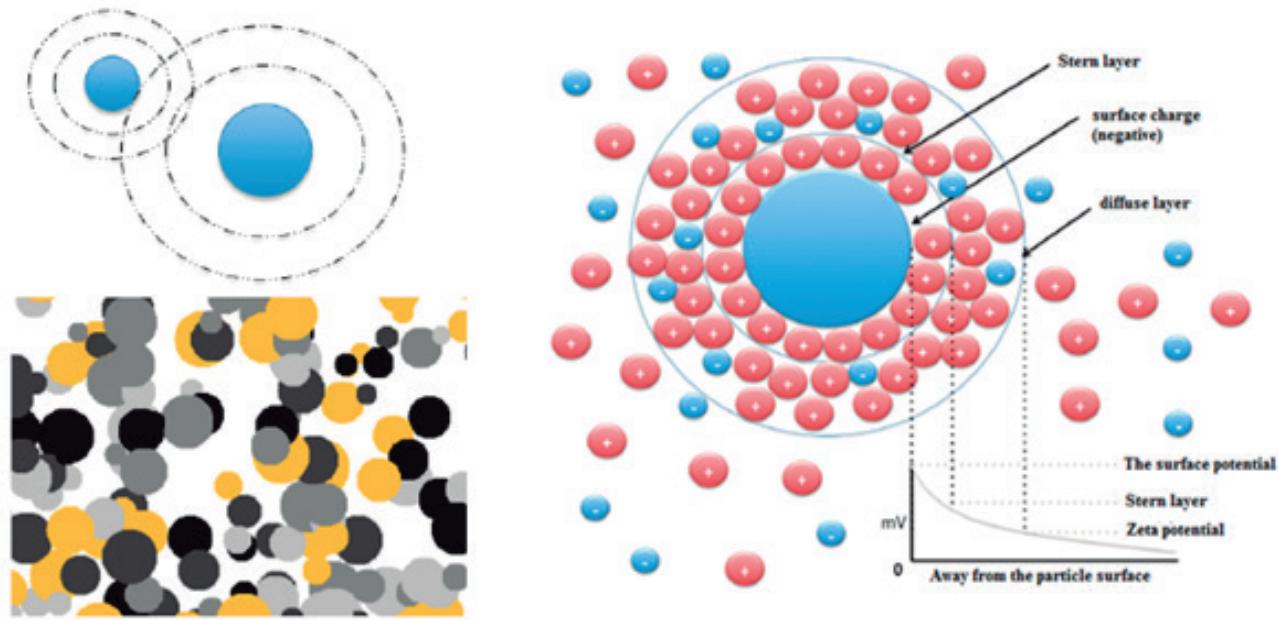


Figure 8 illustrates the sequence diagram, which represents operations and relations between classes. Following the stage of FDD “Design and Planning”, you must define the database conceptual model.

We believe the main result of this study is a module in MASPN to manage experiments in laboratory. As it was previously explained, every simulation process needs a kind of validation (by mathematical or analytical models). Nevertheless, in the MASPN project the simulation will be validated using experimental data from different investigations stored in our system.

Figure 9 shows the validation process in the simulation. The parameters resulting from the characterization are inserted into the simulation environment that will assist in the simulation. The simulation will generate the animation of the particles and the repository of stored experiments will support the whole process. Therefore, the validation process occurs from the correlation of the parameters inserted in the simulation interface with the data stored in the environment database.

Figure 8 - Sequence Diagram for the interaction of operations.

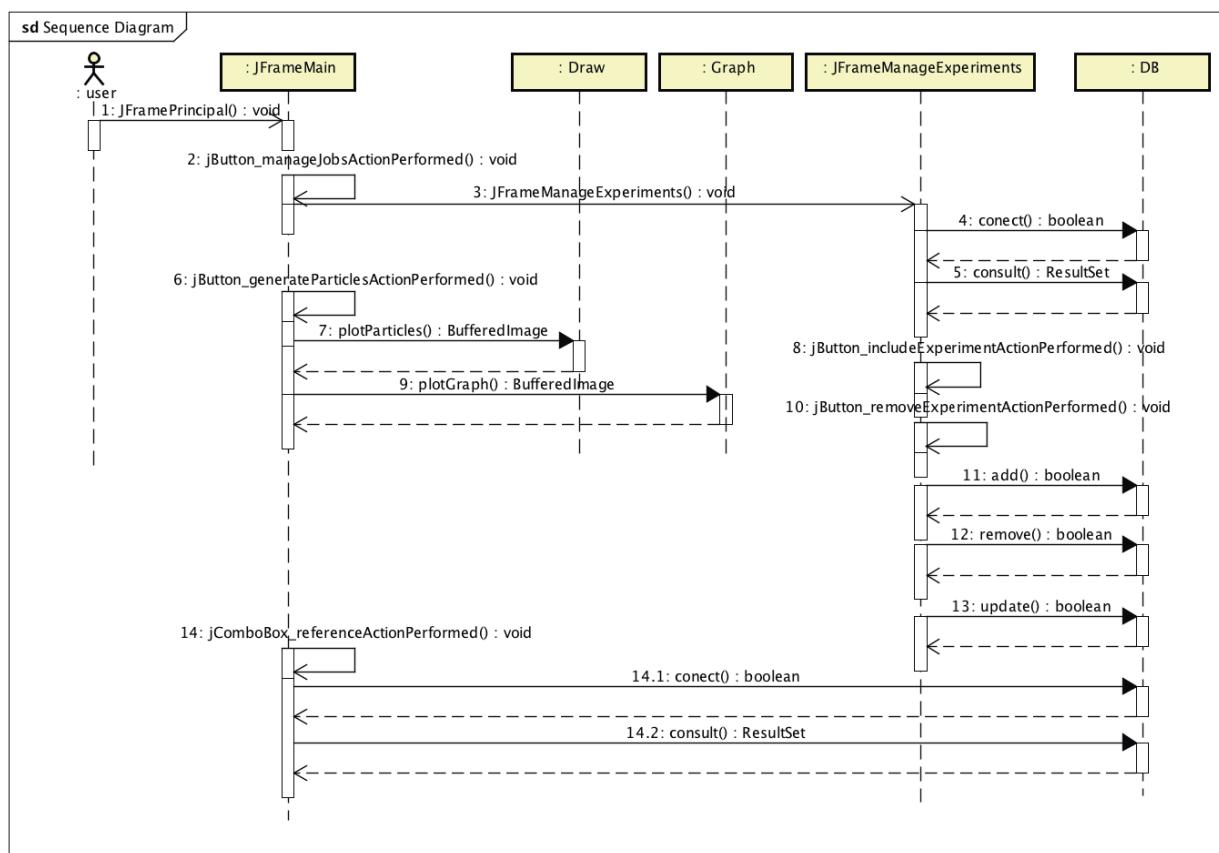
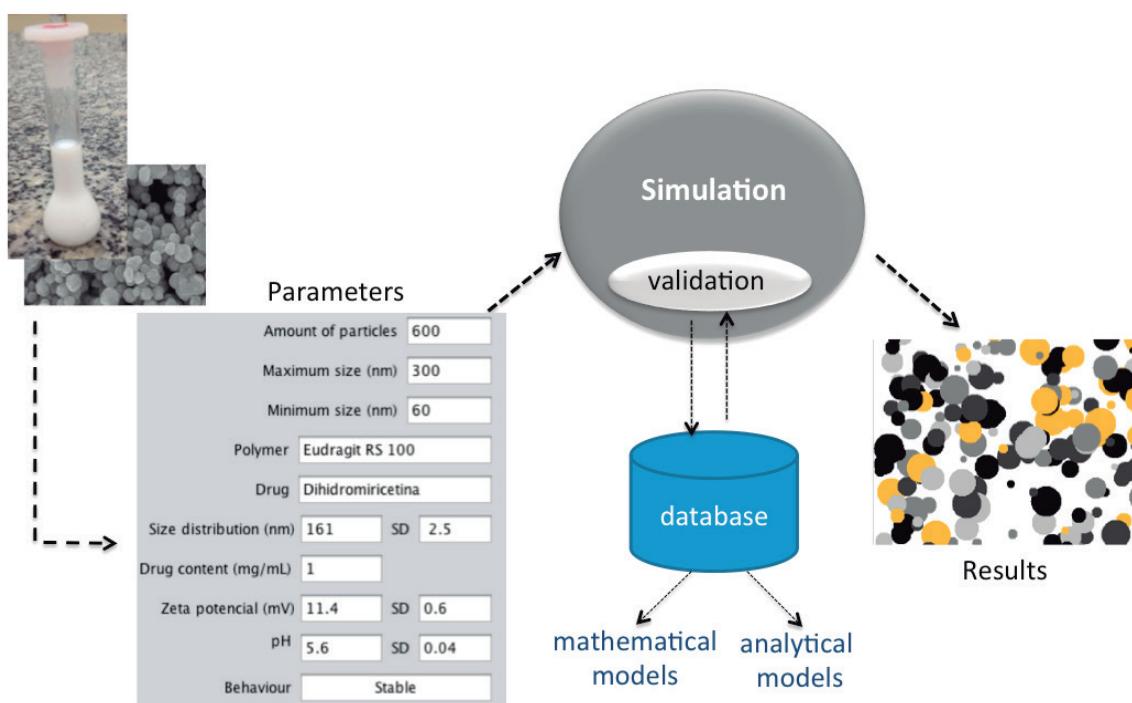


Figure 9 - Simulation environment and validation process by database.



## CONCLUSIONS

The investigation has evaluated the physicochemical characteristics of polymeric nanoparticles and their agglomeration behaviour. In this way, a model was developed by the object-oriented analysis, in accordance with FDD methodology. The generated diagram represent functional and structural aspects of the environment MASPN, and present graphical interfaces.

As the modelling of the system is the main result of this paper, the use of models for validation is indicated for future work. About the MASP tool, there are features that need implementation, as the interaction among particles through multi-agent systems. At last, the significant results are the implementation of the features “Generate size distribution” and “Generate particle distribution”.

## REFERENCES

- ABREU, L. C. L. de et al. Development and characterization of Nisin nanoparticles as potential alternative for the recurrent vaginal candidiasis treatment. **AAPS PharmSciTech**, p. 1-7, 2016.
- BAGUL, R.; MAHAJAN, V.; DHAKE, A. New approaches in nanoparticulate drug delivery system: A review. **International Journal of Current Pharmaceutical Research**, v. 4, n. 2, p. 29-38, 2012.
- 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 Simulation Physics**, v. 686. p. 1-11. 2016.
- 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.
- BRADAN M. M.; HARISA G. I.; ALQAHTANI, S. A.; ALANAZI F. K. ZOHEIR, K. M. Pravastatin-loaded chitosan Nanoparticles: formulation, characterization and cytotoxicity studies. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**. v. 32. p. 1-9, 2016.
- DALCIN, A. J. F. **Desenvolvimento, caracterização e avaliação da atividade antimicrobiana e antibiofilme de nanocápsulas de dihidromiricetina em cateteres urinários**. 2015. 97 pages. Dissertação (Mestrado em Nanociências) - Centro Universitário Franciscano, Santa Maria (RS), 2015.

DAS, S.; SURESH, P. K.; DESMUKH, R. Design of eudragit RL 100 nanoparticles by nanoprecipitation method for ocular drug delivery. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 6, n. 2, p. 318-323, 2010.

DOWLING, A.; CLIF, R.; GROBERT, N. **Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties**. London: UK, 2004.

FILHO, P. C. de S.; SERRA, O. A. Metodologias de síntese em fase líquida para obtenção de nanomateriais inorgânicos a base de terras raras. **Química Nova**, v. 38, n. 5, p. 679-696, 2015.

GUPTA, H. et al. Sparfloxacin-loaded PLGA nanoparticles for sustained ocular drug delivery. **Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine**, v. 6, n. 2, p. 324-333, 2010.

GUTERRES, S. et al. Poly (dl-lactide) nanocapsules containing Diclofenac: I. formulation and stability study. **International Journal of Pharmaceutics**, Elsevier, v. 113, n. 1, p. 57-63, 1995.

JAIN, K.; MEHRA, N. K.; JAIN, N. K. Potentials and emerging trends in nanopharmacology. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 15, p. 97-106, 2014.

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**, v. 11, n. 7, p. 1603-1611, 2015.

MCNAUGHT, A. D.; WILKINSON, A. **Compendium of Chemical Terminology (The Gold Book)**. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1997. Disponível em: <<https://goo.gl/1SNANQ>>.

MAZZARINO, L. et al. Curcumin-loaded polymeric and lipid nanocapsules: preparation, characterization and chemical stability evaluation. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 29, p. 933-40, 2010.

MOHANRAJ, V.; CHEN, Y. Nanoparticles - a review. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 5, n. 1, p. 561-573, 2006.

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.

NICHOLS, G. et al. A review of the terms agglomerate and aggregate with a recommendation for nomenclature used in powder and particle characterization. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 91, n. 10, p. 2103-2109, 2002.

NTIKA, M.; KEFALAS, P.; STAMATOPOULOU, I. Multi-agent system simulation of nano-robotic drug delivery in tumours of body tissues. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON SYSTEM THEORY, CONTROL AND COMPUTING (ICSTCC), 17th, 2013, Sinaia. **Anais...** Sinaia, Romania: Institute of Electrical and Electronics Engineers, 2013. p. 777-782

OURIQUE, A. et al. Tretinoin-loaded nanocapsules: Preparation, physicochemical characterization, and photostability study. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 352, n. 1, p. 1-4, 2008.

POHLMANN, A. R. et al. Determining the simultaneous presence of drug nanocrystals in drug-loaded polymeric nanocapsule aqueous suspensions: a relation between light scattering and drug content. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 359, n. 1, p. 288-293, 2008.

PRESSMAN, R. S. **Software Engineering:** a Practitioner's Approach. Seventh edition. New York: McGraw-Hill Education, 2010.

SANTOS, S. S. et al. Formulation and in vitro evaluation of coconut oil-core cationic nanocapsules intended for vaginal delivery of clotrimazole. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 116, p. 270-276, 2014.

SCHAFFAZICK, S. R. et al. Physicochemical characterization and stability of the polymeric nanoparticle systems for drug administration. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 726-737, 2003.

VILELA NETO, O. P. 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.

WILCZEWSKA, A. Z. et al. Nanoparticles as drug delivery systems. **Pharmacological reports**, v. 64, n. 5, p. 1020-1037, 2012.

ZAMBERLAN, A. O.; BORDINI, R. H.; FAGAN, S. B. Avaliação de arquitetura de sistema multagtente para efeito de aglomeração de nanopartículas. In: WESAAC - 9º WORKSHOP-ESCOLA DE SISTEMAS DE AGENTES, SEUS AMBIENTES E APLICAÇÕES. Niterói, v. 1, p. 173-178, 2015. **Anais...** Niterói: UFF, 2015.

ZAMBERLAN, A. O.; FAGAN, S. B. Multi-agent systems to evaluate the agglomeration effect on nanoparticles. In: XXXVIII ENCONTRO NACIONAL DE FÍSICA DA MATÉRIA CONDENSADA, 2015, Foz do Iguaçu - PR. **Anais...** São Paulo - SP: SBF, 2015. v. 1. p. 1-1.

## 4.2 ARTIGO 2 - *SIMULATION ENVIRONMENT FOR POLYMERIC NANOPARTICLES BASED ON MULTI-AGENT SYSTEM*

O segundo resultado significativo foi a inserção da abordagem Sistema Multiagente mesclada com o paradigma orientado a eventos, discutidos no Artigo 2 - *Simulation Environment for Polymeric Nanoparticles based on Multi-Agent System*. Nesse artigo, foi apresentada a relação do pacote *algs4* e da ferramenta JASON, ambos integrados no ambiente MASPN. O pacote *algs4* contém toda a implementação de equações do modelo Browniano que garantem as colisões elásticas e inelásticas, conforme apresentado na seção 2.3.2.

O uso de agentes como partículas auxilia na simulação das interações partícula-ambiente, porque o valor de pH do ambiente deve ser percebido pelas partículas e, neste caso, o pH tem relação muito importante no sistema coloidal, uma vez que pode excitar ou não a dispersão.

Esse artigo buscou atender a 'caixa' mais interna de metodologias do trabalho, ilustrada na Figura 16. O ambiente MASPN, como ferramenta de simulação, emerge como resultado, incluindo os seguintes recursos:

- interface gráfica para interação de partículas;
- parâmetros físico-químicos reduzidos e integrados;
- implementação do movimento Browniano via pacote *algs4*;
- integração JASON e *algs4*;
- e gráficos de distribuição (tamanho, potencial zeta e pH).

A arquitetura desse SMA pode ser considerada reativa. Entretanto, foi implementada via JASON, que também permite implementação de arquiteturas cognitivas, uma vez que interpreta a linguagem do paradigma lógico *AgentSpeak(L)*, baseada em programação declarativa e em estados mentais.

Esse resultado é considerado o mais importante, uma vez que apresenta a construção do SMA integrado com as funções do modelo de partícula pertencentes ao pacote *algs4*. Também, há detalhes dessa integração entre diferentes tecnologias, e testes de desempenho entre equipamentos com quantidade de partículas versus o tamanho médio de partícula.

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

Alexandre Zamberlan<sup>1</sup>, Tomas Gomes<sup>1</sup>,  
Guilherme Kurtz<sup>1</sup>, Rafael H. Bordini<sup>2</sup>, Solange B. Fagan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Postgraduate Program in Nanoscience  
UFN - Santa Maria - Brazil

<sup>2</sup>FACIN - PUCRS - Porto Alegre - Brazil

alexz@unifra.br, r.bordini@pucrs.br, sfagan@unifra.br

**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 MASPn 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 MASPn environment to generate Brownian motion with elastic and inelastic collisions. The MASPn 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).

## 1. Introduction

Nanoscience is the study of phenomena and manipulation of materials at atomic, molecular, and macromolecular scale, in which the properties differ significantly from those on a larger scale. Nanotechnology is concerned with the design, characterisation, production and application of nanoscale structures ( $10^{-9} \text{ m}$ ) [1].

Nanoscience and nanotechnology (NN) use computational resources in the production and characterisation of nanoparticles, such as nanowires, nanocarriers, nano-sensors, etc. An example of a computational resource is event-driven simulation [2], that could be used to observe (and even predict) the behaviour of nanostructured systems, such as the agglomeration effect. This effect indicates instability in nanoparticulate systems, given that the structures no longer have inherent nanoscale properties. Nanoparticles can carry a pharmaceutical load and, because of their size, can escape the detection of the immune system [3]. On the other hand, if a dispersion formed by nanoparticles presents agglomeration, the system will be unstable [4].

Research in computing science has generated several methods based on behaviour derived from nature, particularly in Multi-Agent Systems (MAS) that support intelligent collective behaviour [5]. Thus, MAS simulation appears as an alternative approach to investigate the agglomeration effect of nanoparticles, since particles and environment of a nanostructured system have characteristics and functionalities that are suitable for modeling and implementation as MAS simulations. An important point in research in the very small-scale universe is the capacity for self-organisation of matter, similar to what happens with biological entities that are often modeled in MAS, i.e., mechanisms respond to stimuli from the environment without conscious control [1].

This work presents the integration of the Multi-Agent System for Polymeric Nanoparticles (MASPN) with multi-agents techniques and event-oriented paradigm to support in the observation of agglomeration effects in polymeric nanoparticles (PNPs). So, the focus is the integration of the *algs4* package with JASON and particle interactions according to Brownian motion.

The reason to work with PNPs, nanocapsules, is because they are used for drug delivery in several treatments. In addition, PNPs are generally coated with non-ionic surfactants, which reduce immunological interactions and intermolecular interactions between chemical groups of different PNPs. Polymers must protect the drug from degradation or metabolism, promoting sustained release of the drug [4].

The research presented can be considered innovative and interdisciplinary: there is no MAS simulation of polymeric nanoparticle systems, and the proposed tool has the flexibility of the simulation because it is possible to deal with empirical parameters such as zeta potential and size (particle), and pH (environment).

The paper is structured as follows. The Background section introduces some important concepts around nanoparticles and simulations. Sections 3 and 4 present the research methodology and some images of the MASN tool as achieved results, respectively. Finally, conclusions and discussions for future work are presented.

## 2. Background

MASN uses input parameters related to the agents (particles) and the environment (dispersion). Size, electric charge surface (or zeta potential), and drug content are the particles parameters, whilst pH is parameter of the environment. MASN embraces concepts of event-oriented simulation and particle collision system. In addition, all these are integrated with a Multi-Agent System approach.

In this section, related work is also discussed. No relevant work was found which used MAS applied in the simulation of bodies in the areas of biology and chemistry in Nanoscience.

### 2.1. Physico-chemical parameters

Particle size and size distribution (percentage of particles with specific size) are important characteristics of the nanoparticle systems [6]. Zeta potential is used to characterise the charge property of nanoparticles surface and reflects the particles electric potential. It is related to the particles composition and the medium in which it is dispersed [7]. A particle is electrically charged when it has a small amount of unbalanced charge. Electric force

between two charges with the same sign is repulsive, while the electric force between two charges with opposite signs is attractive. Thus, charged particles are stabilised when there is repulsion, and they will be agglomerated when there is attraction [4].

Stability of nanoparticulate systems may be obtained by monitoring the pH over time. The pH of dispersion determines the zeta potential of colloidal dispersions, which may have impact on their stability. The pH of the dispersion can be an important element which to control the nanoparticles size and, consequently, its biodistribution [6]. Association rate (or drug content) refers to the amount of drug associated with nanoparticles [8]. Drug content influences the agglomeration effect (or instability of concentration), because the nanocrystals formed in formulations agglomerate and precipitate during storage of nanocapsules in the course of time [9].

Due to the nanoscale, atoms are inter-facial due to the high surface-to-volume ratio, the relationship of physico-chemical parameters to agglomeration behaviour indicates a migration from volume chemistry to surface chemistry.

## 2.2. Event-driven simulations

Computer science provides several resources to assist in the measurement and manipulation of nanomaterials. Thus, Computational Nanotechnology contributes to molecular modelling, nanostructural simulation, and nanoinformatics, which benefits from computing technology, for example high-performance computing. Molecular modeling involves computational methods and techniques to simulate the behaviour of atomic and molecular systems [10].

There are different simulation methods, such as Monte Carlo (stochastic behaviour), Brownian Dynamics, and Molecular Dynamics (both with dynamic behaviour). Molecular dynamics efficiently evaluates different structural properties and dynamic quantities that cannot be obtained by Monte Carlo, because it has no temporal correlation [11]. In general, Brownian Dynamics is considered an efficient method for simulation of large polymeric molecules or colloidal particles [2].

The Event-Oriented Simulation (EOS) paradigm is appropriate to address the motion of molecules in gas, dynamics of chemical reactions, atomic diffusion, one-dimensional gravitational systems, etc. [2]. For example, Einstein used the model to explain the Brownian motion of pollen grains immersed in water [2]. Hence, EOS applications recognise Molecular Dynamics, because this paradigm suggests that the hard body model of interaction between particles obey to the following [2]:

1. a defined structure:  $n$  moving particles confined in a box, where each particle has position, velocity, mass, charge and radius;
2. a predicted physical behaviour: particles interact by elastic and inelastic particle-particle collisions and particle-wall elastic collisions;
3. other existing forces (or not): environment or box (solvent) is a continuous viscous medium that dissipates energy while the particle (solute) moves through it.

In simulation systems for polymeric nanoparticles, inelastic collisions occur when bodies of opposite electrical charge collide (attraction process) and elastic collisions occur when bodies with electric charge with the same signal collide (repulsive process). These collisions are influenced by elements such as zeta potential and size particle, and environment pH.

### 2.3. Elastic and inelastic collisions

Perfectly elastic collision is defined when there is no loss of kinetic energy<sup>1</sup>, in other words, there is no dissipation of mechanical energy and the kinetic energy of the objects remains the same after impact [12].

When a collision occurs and the kinetic energy of the system is not conserved (there is mechanical energy dissipation), the concept of inelastic collision arises [13]. If there is no action of external forces on the system, the principle of conservation of linear momentum<sup>2</sup> will be obeyed, although there is no conservation of kinetic energy. In isolation, as in colloidal systems (the focus of this study), this dissipation occurs due to some properties of the collided bodies, such as structure and molecular composition.

Equations 1 and 2 illustrate the velocity of two bodies after inelastic collision in one dimension, in other words, components in the same line to the plane at the point of contact.

$$v_a = \frac{C_R m_b (u_b - u_a) + m_a u_a + m_b u_b}{m_a + m_b} \quad (1)$$

$$v_b = \frac{C_R m_a (u_a - u_b) + m_a u_a + m_b u_b}{m_a + m_b} \quad (2)$$

where  $v_a$  is the final velocity of the first body after impact,  $v_b$  is the final velocity of the second body after the collision,  $u_a$  is the initial velocity of the first body before the collision,  $u_b$  is the initial velocity of the second body before impact,  $m_a$  is the mass of the first body,  $m_b$  is the mass of the second body,  $C_R$  is the resolution coefficient, where 1 is elastic collision and 0 is collision perfectly inelastic.

For two-dimensional and three-dimensional collisions, the velocities in the formulas of Equations 1 and 2 are the perpendicular components to the tangent line or plane at the point of contact.

In inelastic collisions, the collided particles remain together, that is, the kinetic energy is lost joining two bodies. In addition, it is necessary to consider the conservation of the linear momentum, which occurs if the surface has friction equal to zero<sup>3</sup>. However, partially inelastic collisions are the most common form of collisions in the real world, because the objects involved in collisions do not bind, but some kinetic energy is still lost [12].

### 2.4. Multi-Agent System

The object-oriented paradigm provides resources for event-driven simulations, with frameworks or packages with numerous functionalities. However, in a simulation sys-

---

<sup>1</sup>Kinetic energy is energy that is related to the state of motion of a body. If a body is at rest, the kinetic energy is zero.

<sup>2</sup>In classical mechanics, the conservation of linear momentum is implied by Newton's laws and is the result of the multiplication of mass by the velocity of a body. In addition, the conservation of linear momentum (with modified formula and appropriate definitions) is valid in electrodynamics, quantum mechanics, quantum field theory, and general relativity [13].

<sup>3</sup>In event-oriented simulations in nanoparticulate colloidal systems, the surface (environment) is an aqueous medium that friction capacity is zero.

tem in which particles interact by exchanging information between them and perceiving the environment (feedback), the MAS paradigm becomes a very attractive alternative: "...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..." [14].

An agent internal architecture is associated with the type of task the agent will perform and its role in the multi-agent society. Thus, what defines an agent and the society where it is situated are the interactions with the environment and the internal processes that make possible the accomplishment of these interactions [5]. Different architectures have been proposed in order to specify the agents (and the society in which they are inserted) with a level of intelligence and autonomy. In this way, the architectures can be classified according to the mechanism used by the agent to select actions [15]. Definitions and properties that characterise the notion of agency do not divide the world between entities that are agents (or not), but serve as tools to analyse systems, as well as to specify, design and implement systems whose basic elements are agents [16].

Simulation environments for nanostructures can be considered essentially reactive, that is, suitable for reactive agent architectures. A significant feature in agent-oriented theory is autonomy, which also exists in small-scale structures such as atoms and molecules, despite the strong interaction [17]. Regarding the organisation of a reactive or cognitive multi-agent system, there are events, constraints and interactions that also occur in a nanoscale environment.

In agent-based computing, the behaviour of an agent occurs through the cycle of perceiving, planning and acting [18], very similar to what occurs in event oriented simulations. For example, a particle can be considered an agent that interacts with other particles and the wall of a box. The box is the environment containing the solvent (which would dissipate or not the interaction energy of the particles). In this way, the particles must perceive other particles, the walls of the box and the environment solvent. Next, the particle plans next actions (calculate the elastic or inelastic collision forces) and act (update trajectory and velocity data).

## 2.5. Related Work

Drug delivery research can be considered one of the most promising areas in Nanoscience investigations.

Ntika, Kefalas and Stamatopoulou [3] show that drug delivery and MAS areas can be combined. The relationship with this research is mainly due to the bibliographical references used for simulation building tools, and statistical model for the evaluation process, and the layers of abstractions.

Another research discussed performs and evaluates the behaviour of interacting particles obeying a dynamics of self-organisation, as in a hematopoietic system (intracellular processes and events interacting among cells) [18].

In the research conducted by Hogg [19], groups of robots were collectively controlled (individual versus collective behaviour in response to the environment and other agents). Generally, computational studies of controlling groups of robots complement studies to individually controlled one. This can be extended to a system with particles

that exhibit coordinated behaviour in response to different stimuli, namely agglomeration effect generated by physical-chemical properties of the environment, such as pH.

The study discussed by Dan [20] brought contributions in 3 points: i) how simulations were conducted; ii) how size distribution and particle positioning were implemented; iii) how specific particle and environmental parameters were manipulated.

Finally, the research presented in this work can be considered innovative and interdisciplinary. First, there is no MAS simulation for nanoparticulate systems. Secondly, the flexibility of the simulation is based on empirical input parameters such as zeta potential and size (particle) and pH (environment).

### 3. Materials and methods

Computational resources (methodologies, languages and technologies) used for the construction of the MASPN were:

1. Feature-driven development (FDD): an iterative and incremental software development process. It is an agile method for developing software. There are five processes, divided into two phases (design and planning; construction). The first phase has three processes in order to develop an overall model by listing and planning the features and system requirements. In the second phase, it is discussed the construction of the project, always interactively, incrementally and using visual diagrams [21];
2. *algs4*<sup>4</sup> package: implementations of various functions for scientific computing and event-oriented simulation;
3. JASON<sup>5</sup>: multi-agent systems development platform, with many user-customisable features. It is an interpreter for the AgentSpeak(L) language [22];
4. Netbeans<sup>6</sup>: a software development platform written in Java. The NetBeans Platform allows applications to be developed from a set of modular software components called modules. Applications based on the NetBeans Platform, including the NetBeans integrated development environment (IDE), can be extended by third party developers.

The FDD methodology was selected for dealing well with heterogeneous systems integration. This is mainly because it is a flexible and customisable methodology.

From the classes and methods available in the *algs4* package, implementations were made to define the best parameters of these methods, as well as the most adequate ones, guaranteeing greater fidelity in the animations of interactions among particles (Brownian motion). The *algs4* package has classes for event-oriented simulation and to determine the ordered sequence of collisions. The *MinPQ* class is used to create a priority queue for future events, ordered by time. For collision resolution, the package has physical formulas that specify the behaviour of the particle after a particle-particle or particle-wall elastic collision. There are 3 equations implemented to coordinate collisions of rigid bodies [2]:

1. conservation of linear momentum;

---

<sup>4</sup><http://algs4.cs.princeton.edu/code/javadoc/>

<sup>5</sup><http://jason.sourceforge.net/wp>

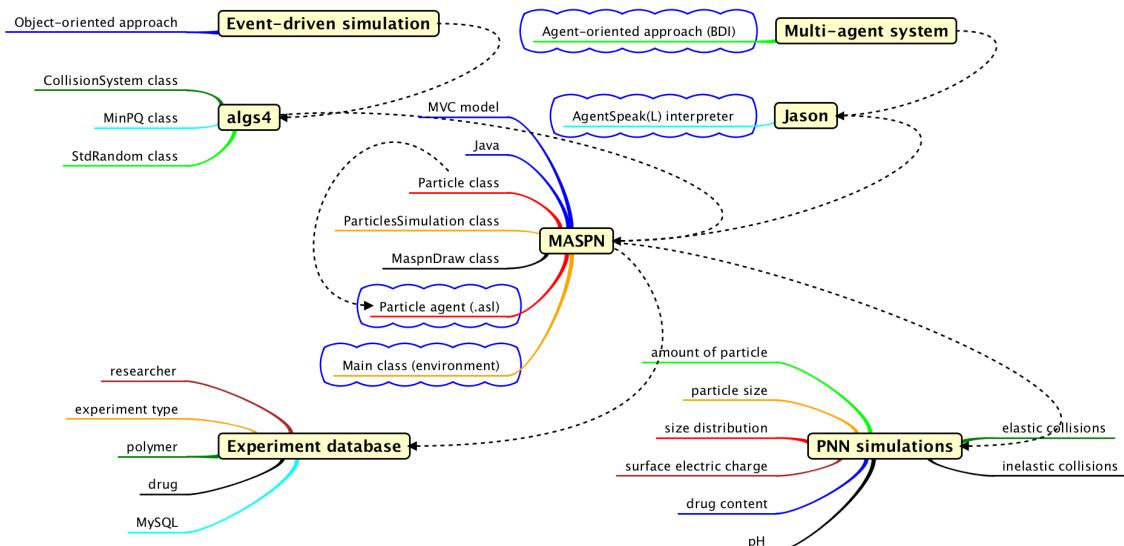
<sup>6</sup><https://netbeans.org/>

2. conservation of kinetic energy;
3. after a collision, the normal force acts perpendicular to the surface of the collision point.

Several agent-based systems development tools have been made available. Each one has particular features and functionalities. There are comparative studies that evaluate performance, robustness, usability, etc [23]. JASON was chosen because:

1. it can be easily integrated with the Java technology;
2. it allows distributed and parallel programming;
3. it is the interpreter of the AgentSpeak(L) that obeys the logical paradigm with declarative programming;
4. there is continuous update and maintenance process;
5. it has examples in several domains;
6. there is a collection of tutorials and documentation that support new projects.

Technologies, features and properties involved in the construction of MASPN can be seen in Figure 1.



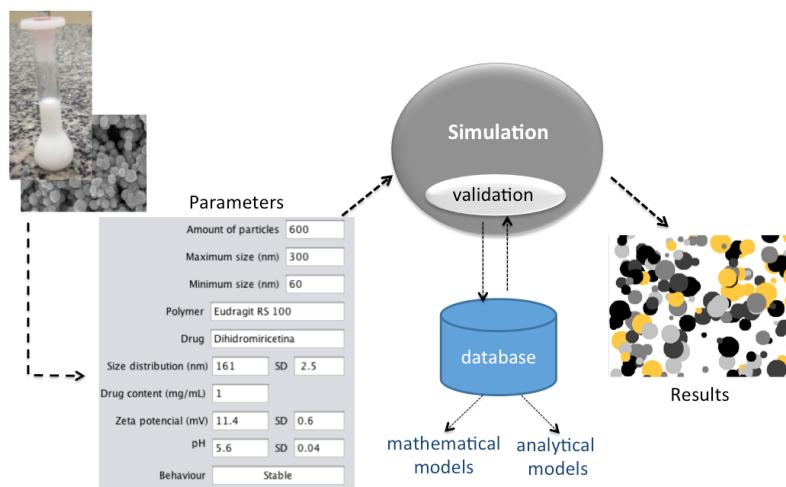
**Figure 1. MASPN mind map: technologies, resources and properties.**

#### 4. Results and Discussion

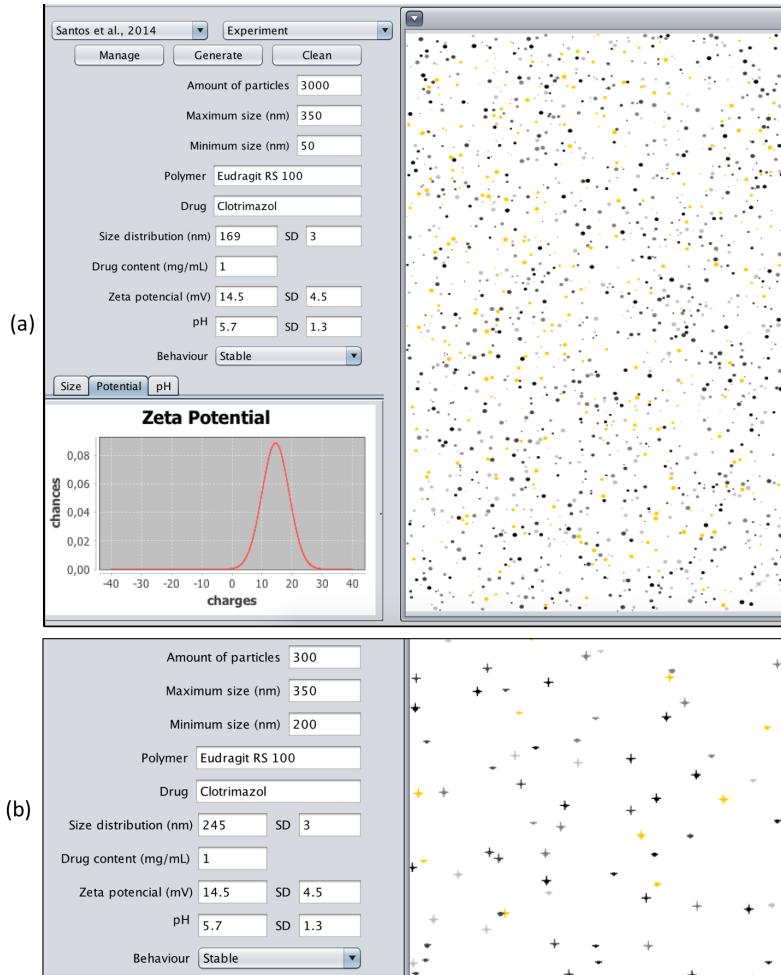
As mentioned, MASPN manages experiments, performs simulations, generates distribution charts and performs 2D animations. Figure 2 illustrates how the process takes place, from the production and characterisation phases to the evaluation phase of colloidal dispersion results. MASPN users can change values in the parameters and can follow the updated behaviour of the particles.

Figure 3 (a) shows MASPN main interface in which it is possible to enter values to the parameters or select values embedded in experiments from scientific papers. After that, it is possible to generate a simulation and observe interactions of particles according to Brownian motion (elastic and inelastic collisions).

MASPN has some features implemented. The *Manage Experiments* and *Generate Graphics* features were detailed in [17]. The *Generate Size Distribution* and *Generation*



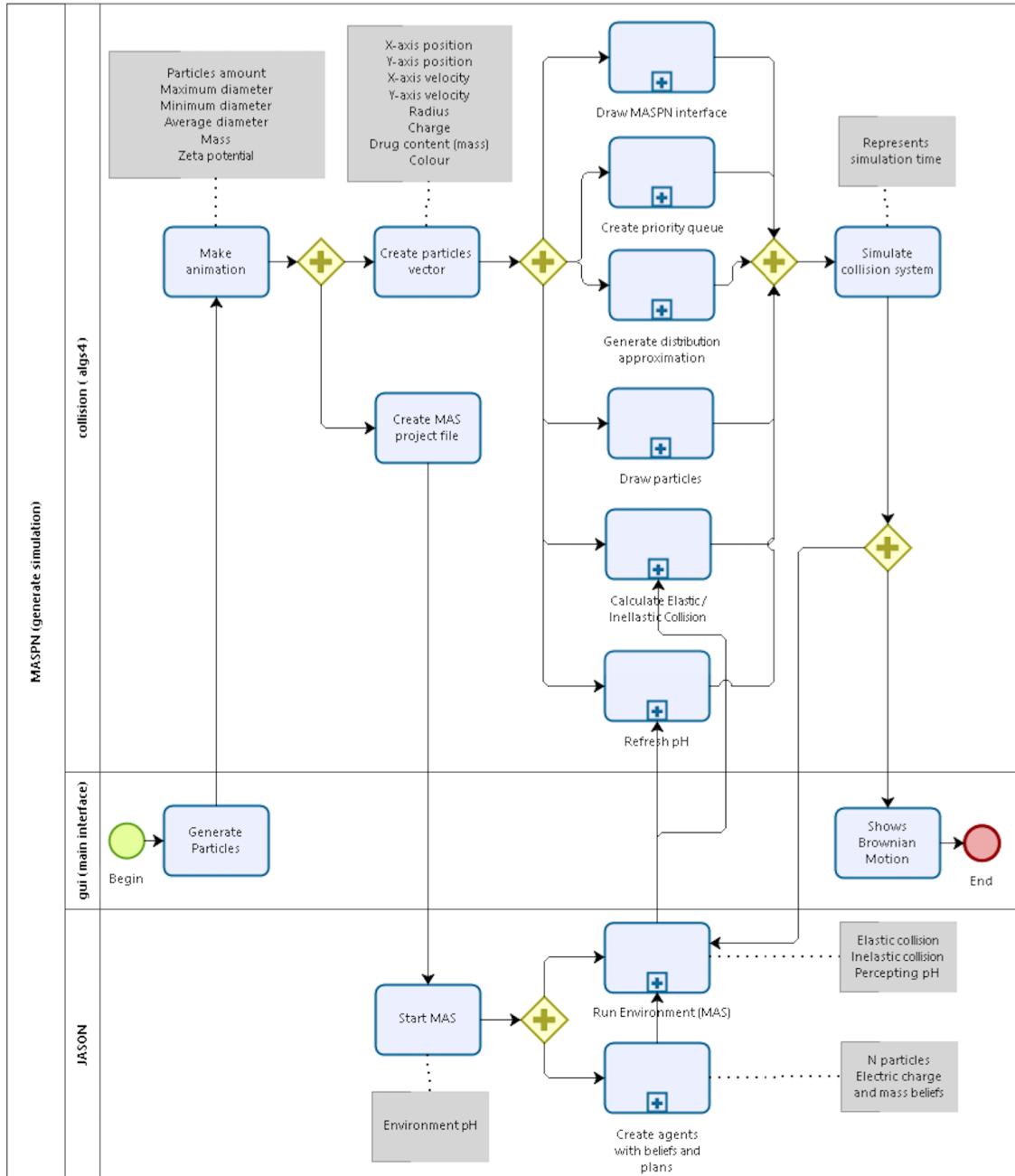
**Figure 2. Process flow for agglomeration evaluation [17].**



**Figure 3. (a) MASPn main interface. (b) MASPn showing the absolute charge of the particles.**

*Position Particles* features were implemented according to the object-oriented approach and the *algs4* package methods. The *Pattern Recognition* feature was designed but not

yet implemented.



**Figure 4. MASPN Process Modelling Diagram.**

Once an experiment has been chosen to be simulated in MASPN, the main process obeys the flow shown in Figure 4. The process has 3 levels: (i) GUI (Graphical User Interface); (ii) collision; (iii) JASON.

The main process begins in the GUI with the "Generate Particles" task. Here, the user triggers the simulation in the graphical interface. The next action is to "Make (or create) animation", with information about particle amount, maximum and minimum particle diameter, mean distribution, mass, and zeta potential of the particles. In parallel, two tasks are triggered: "Create particles vector" and "Create MAS project file".

1. The "Create particles vector" task contains the ParticleSimulation class (Figure 6 shows the class diagram), in which all the parameters of the main interface are received so that the Brownian motion of the particles is executed. For each particle parameter, such as position in the Cartesian coordinate system, velocity, mass and radius, the *uniform* method from the *StdRandom* class in the *algs4* package is used. Then, the 6 sub-processes are executed concurrently: "Draw MASPN interface"; "Create priority queue"; "Generate distribution approximation"; "Draw particles"; "Calculate Elastic/Inelastic collisions"; "Refresh pH";
2. The "Create MAS project file" task triggers the beginning of the MAS with pH values. Here, we generate a project file (*mas.mas2j*), which is the main JASON project file. Figure 5 illustrates what the project file looks like. This point is fundamental, since each particle has specific properties that must be mapped as beliefs. In this example, the instantiation of each particle with charge and mass is done, and both values are inserted as beliefs of agents.

```

1  MAS maspn {
2
3      infrastructure: Centralised
4
5      environment: MAS
6
7      agents:
8          particle1    particle.asl   [beliefs="charge(12),mass(1)"];
9          particle2    particle.asl   [beliefs="charge(10),mass(0.8)"];
10         //...
11         particle_n   particle.asl   [beliefs="charge(13),mass(0.9)"];
12
13     aslSourcePath:
14         "src/asl";
15 }
```

**Figure 5. MAS project**

After building a particle, it is inserted into the vector. Finally, the vector is sent to simulation ("Simulate collision system" task). Brownian motion simulation is initiated, obeying a maximum execution time.

Once the multi-agent system is started, the values of the physical-chemical parameters must be sent to the environment class (MAS) and to the agents in the MAS. The "Run Environment (MAS)" process ensures that particle control will not be centralised but distributed to agents, including collisions control (elastic and inelastic). This process is responsible for triggering the initial events of the simulation. It is also responsible for receiving and executing all actions sent by the agents (particles) to be performed in the environment. The multi-agent system adds the pH perception to the agents, as it is an environment parameter. In addition, always at the end of the *executionAction* method (within the "Run Environment MAS" task), there is a method call to check if the pH has been updated ("Refresh pH").

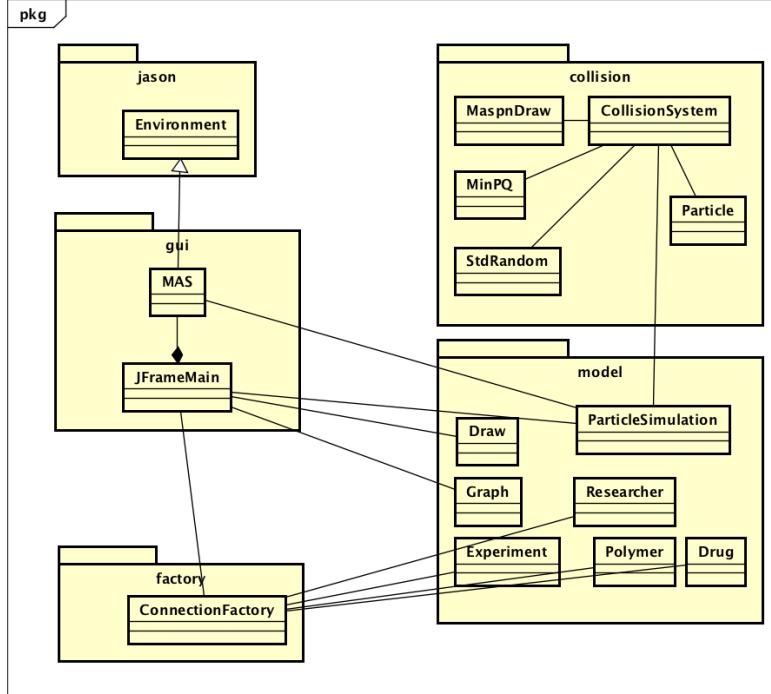
The *Particle* class (within the "Draw particle" task) represents a particle moving in the unit box, with a given position, velocity, radius, and mass. Methods are provided to move the particle, predict and resolve elastic collisions between other particles and vertical or horizontal walls. This data type is mutable because position and velocity change. The *CollisionSystem* class (within the "Draw particle" task) represents a collection of particles moving in the unit box, according to the laws of elastic collision. This event-based simulation relies on a priority queue. The *MinPQ* class (within the "Create priority

queue” task) represents a priority queue of generic keys. It supports the usual insert and delete-the-minimum operations, along with methods for peeking at the minimum key, testing if the priority queue is empty, and iterating through the keys. This implementation uses a binary heap. The insert and delete-the-minimum operations take logarithmic amortised time [2]. The *min*, *size* and *is-empty* operations take constant time.

Construction takes time proportional to the specified capacity or the number of items used to initialise the data structure. The *StdRandom* class (within the ”Draw particle” task) provides static methods for generating random numbers from various discrete and continuous distributions, including Bernoulli, uniform, Gaussian, exponential, Pareto, Poisson, and Cauchy [2].

The charge parameter uses the *gaussian* method because it takes into account the standard deviation. The *uniform* and *gaussian* methods are static methods for generating random numbers (continuous distributions). At this point, Figure 3 (b) shows the substitution of the circle of each particle by the absolute charge of the particle; thus, proving that particle distribution and their charges are in agreement with the simulation model. If the zeta potential distribution graph is observed, it is possible to notice the equivalence.

The class diagram (Figure 6) provides an overview of the package organisation, classes, and the dependency relationships among them. In the diagram, it is possible to see the MASPN integration with JASON and *algs4*. At this point, we emphasise that the diagrams have mostly a conceptual function.



**Figure 6. Class diagram for MASPN.**

#### 4.1. Comparative performance

Some limitations have occurred, for example the maximum number of agents instantiated. For initial performance testing, we have used two computers:

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

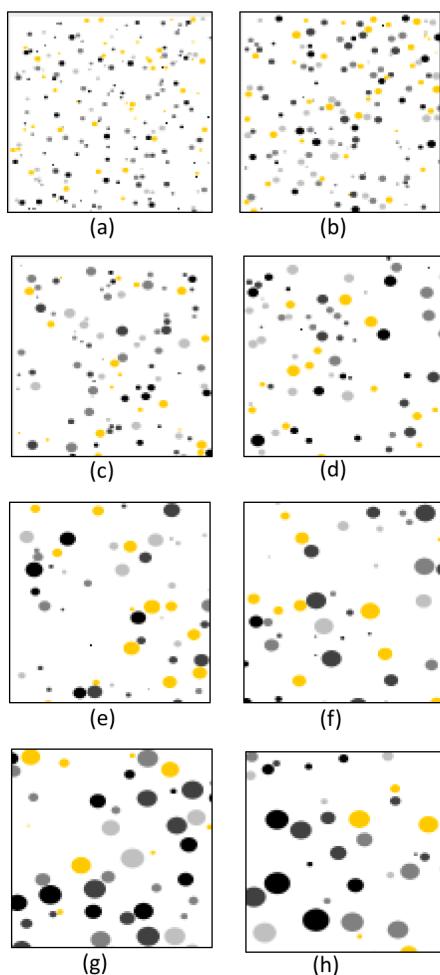
All results are shown in Table 1.

**Table 1. Comparative performance: amount of particles versus maximum size.**

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



**Figure 7. Amount of particles versus maximum size:** (a) 10000 - 200 nm; (b) 8000 - 300 nm; (c) 5400 - 400 nm; (d) 3400 - 500 nm; (e) 2500 - 600 nm; (f) 2000 - 700 nm; (g) 1500 - 800 nm; (h) 1300 - 900 nm.

Regardless of the equipment, the result is very similar. We believe that the Netbeans tool, when allocating memory to the program, tries to assign a RAM memory default value. For this reason the results are similar on both computers. We have evaluated

the ratio of particle size (mean size) versus amount of particles, and we realised that the lower the average particle size distribution, the more particles can be handled. So, the ability to handle particles at the nano scale is conditioned by the average particle size.

The images in Figure 7 were scaled to the proportion  $100x100$  pixels, following the relation presented in Table 1. We decided to use the minimum particle size of 50 nm in all comparisons, varying only the maximum size. Also, we decided to use grayscale and yellow for the animation of the particles. This decision was made to facilitate visual analysis.

The greater the difference between the minimum and maximum particle size, for example, 50 nm and 900 nm, the quality of the animation will also be impaired. That is because particles of minimum size will not be drawn correctly.

Within this context, we believe that increasing the computational resources or using parallel and distributed programming techniques could support simulations with more particles in MASPN.

## 5. Conclusions

Using agents as particles helps to simulate particle-environment interaction because ambient pH values must be perceived by the particles. In this case, the pH has a very important relation with colloidal system because it can excite dispersion or not, i.e. speed and surface charge of the particles alter.

This research uses the JASON tool, agent-oriented approach, and provides features to aid in simulations of inelastic collisions. First, because in order to generate or produce inelastic collisions, the colliding particles need to interact, share or exchange information of electric charge (zeta potential), mass (drug content), speed and direction. Second, the behaviour of the particles (velocity, for example) is conditioned to ambient information, such as pH value.

The MAS paradigm is based on natural systems, which shows intelligent behaviour from the interaction of its elements, as in an anthill (the colony has an intelligent behaviour, while the ant does not) and the neurons (simple cells, but interaction and organisation emerges complex and intelligent behaviour). At this point, we do not intend to say nanoparticles have intelligent behaviour, but rather complex, as they interact with an organisation scheme and a very reactive environment.

The MAS area of research is consolidated, with methodologies and tools for the projection and implementation of multi-agent systems, both reactive and cognitive. However, even if the reactive architecture best fits the research, it is possible to design and implement nanoparticle simulation based on the intentional theory of agents based on mental states. This theory is based on the intentional approach, since it has a strong conceptual appeal (as abstraction), being quite natural for designers and analysts who use the agent-oriented approach. In the MASPN environment we opted for a reactive architecture, but implemented with a tool for cognitive programming.

Another pertinent conclusion is the Brownian motion of a colloidal system on the macro scale is equivalent on the nanometer scale because with the integration of the physicochemical parameters of the MASPN in the functions of the *algs4* package it was

possible to guarantee fidelity of the elastic collisions system interactions. While MAS contributed to the inelastic collisions system.

This research is relevant because the approach is innovative and interdisciplinary in a way that helps to understand the agglomeration effect on polymer particles by means of a simulated environment.

Future work prospects are to introduce high-performance computing techniques to increase the particle handling capacity. Designing and implementing an online Web-based version can also lead to wider use of the system.

## References

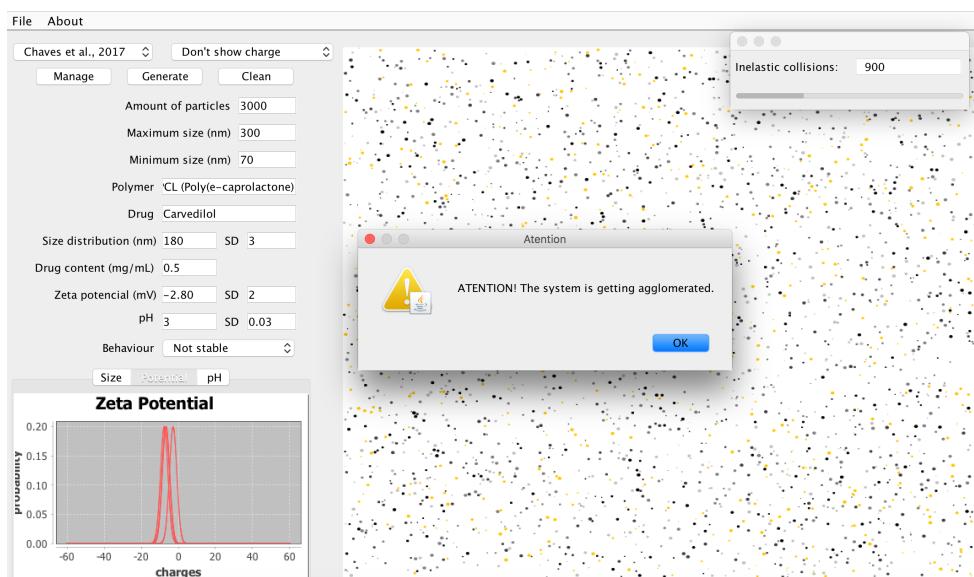
- [1] A. Dowling, R. Clif, and N. Grobert, “Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties,” tech. rep., The Royal Academic of Engineering, London, UK, 2004.
- [2] R. Sedgewick and K. Wayne, *Algorithms*. Boston: Addison-Wesley Professional, 4th ed., 2011.
- [3] M. Ntika, P. Kefalas, and I. Stamatopoulou, “Multi-agent system simulation of nano-robotic drug delivery in tumours of body tissues,” in *System Theory, Control and Computing (ICSTCC), 2013 17th International Conference*, (Sinaia), pp. 777–782, IEEE, 2013.
- [4] D. H. Jo, J. H. Kim, T. G. Lee, and J. H. Kim, “Size, surface charge, and shape determine therapeutic effects of nanoparticles on brain and retinal diseases,” *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, vol. 11, no. 7, pp. 1603–1611, 2015.
- [5] M. Wooldridge, *Introduction to Multiagent Systems*. New York, NY, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2001.
- [6] K. Jain, N. K. Mehra, and N. K. Jain, “Potentials and emerging trends in nanopharmacology,” *Current Opinion in Pharmacology*, vol. 15, pp. 97 – 106, 2014. Cardiovascular and renal.
- [7] R. Bagul, V. Mahajan, and A. Dhake, “New approaches in nanoparticulate drug delivery system: A review,” *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, vol. 4, no. 2, pp. 29–38, 2012.
- [8] V. Mohanraj and Y. Chen, “Nanoparticles – a review,” *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, vol. 5, no. 1, pp. 561–573, 2006.
- [9] A. R. Pohlmann, G. Mezzalira, C. de Garcia Venturini, L. Cruz, A. Bernardi, E. Jäger, A. M. Battastini, N. P. da Silveira, and S. S. Guterres, “Determining the simultaneous presence of drug nanocrystals in drug-loaded polymeric nanocapsule aqueous suspensions: a relation between light scattering and drug content,” *International journal of pharmaceutics*, vol. 359, no. 1, pp. 288–293, 2008.
- [10] O. P. V. Neto, “Intelligent computational nanotechnology: The role of computational intelligence in the development of nanoscience and nanotechnology,” *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, vol. 11, pp. 1–17, 2014.

- [11] R. de C. Barbosa, L. B. Krott, and M. C. Barbosa, “Structural behavior of an anomalous fluid under hydrophobic, hydrophilic and heterogeneous confinement,” *Journal of Physics - VIII Brazilian Meeting on Simulational Physics*, vol. 686, 2016.
- [12] D. Halliday, J. Walker, and R. Resnick, *Fundamentals of Physics*. New York: John Wiley & Sons, 2010.
- [13] Q. Ho-Kim, N. Kumar, and C.-S. Lam, *Invitation to contemporary physics*. New York: World Scientific, 2004.
- [14] A. M. Uhrmacher and D. Weyns, *Multi-Agent Systems: Simulation and application*. Computational analysis, synthesis, and design of dynamic models series, Boca Raton, FL, USA: CRC Press, 2009.
- [15] R. H. Bordini, J. F. Hübner, and M. Wooldridge, *Programming multi-agent systems in AgentSpeak using Jason*. Liverpol, UK: Wiley, 2007.
- [16] A. O. Zamberlan, “Em direção a uma técnica para programação orientada a agentes BDI,” Master’s thesis, PUCRS, 2002.
- [17] A. Zamberlan, A. J. Dalcin, G. Kurtz, R. Bordini, R. Raffin, and S. Fagan, “Simulation environment for polymeric nanoparticle: experiment database,” *Disciplinarum Scientia*, vol. 17, no. 3, pp. 429–446, 2016.
- [18] M. d’Inverno, P. Howells, S. Montagna, I. Roeder, and R. Saunders, “Agent-based modeling of stem cells,” in *Multi-Agent Systems: Simulation and application* (A. M. Uhrmacher and D. Weyns, eds.), Computational analysis, synthesis, and design of dynamic models series, ch. 13, pp. 389–418, Boca Raton, FL, USA: CRC Press, 2009.
- [19] T. Hogg, “Coordinating microscopic robots in viscous fluids,” *Autonomous Agents and Multi-Agent Systems*, vol. 14, no. 3, pp. 271–305, 2007.
- [20] N. Dan, “Nanostructured lipid carriers: effect of solid phase fraction and distribution on the release of encapsulated materials,” *Langmuir*, vol. 30, no. 46, pp. 13809–13814, 2014.
- [21] R. S. Pressman, *Software Engineering: a Practitioner’s Approach*. New York: McGraw-Hill Education, seventh edition ed., 2010.
- [22] A. Rao, “AgentSpeak(L): BDI agents speak out in logical computable language,” in *Agents Breaking Away*, (Eindhoven, The Netherlands), pp. 42–55, Springer, 1996.
- [23] I. Petreska and I. Stamatopoulou, “A comparative study of tools for visualisation of state-based spatial multi-agent models,” in *Proceedings of the 6th Balkan Conference in Informatics*, BCI ’13, (New York, NY, USA), pp. 53–60, ACM, 2013.

#### 4.3 ARTIGO 3 - NANOCAPSULES: EVALUATING COMPUTATIONAL SIMULATION BY LABORATORY EXPERIMENTATION

O terceiro resultado significativo foi a avaliação do grau de confiabilidade da ferramenta MASPn com experiências científicas publicadas, que foram armazenadas no banco de dados do ambiente e utilizadas como grupo controle do processo de avaliação. A metodologia utilizada nessa investigação foi qualitativa-subjetiva, composta por um formulário respondido por profissionais das áreas experimental e teórica de simulação, por meio da escala de Likert. Além disso, foi projetado e implementado uma interface que contabiliza e exibe a progressão das colisões inelásticas (Figura 18). Enquanto ferramenta de apoio à produção e caracterização de nanocápsulas poliméricas, os resultados foram positivos. Com esses resultados, pode-se concluir que diferentes áreas têm percepções equivalentes, garantindo a confiabilidade, além de um esquema de visualização de colisões inelásticas.

Figura 18 – Interface que contabiliza e exibe a progressão de colisões inelásticas.



Fonte: o autor.

A análise qualitativa-subjetiva, via escala Likert, em que as linhas de Pesquisa Desenvolvimento e Caracterização de Sistemas Bioativos e Nanoestruturados, e Modelagem e Simulação de Biossistemas e Nanomateriais, nas áreas da Farmácia, Química, Física e Computação fazem integração também por avaliação qualitativa. Comparando diferentes percepções dos profissionais dessas áreas, em que as metodologias de análise são diferentes, entretanto, com mesmo objetivo.

A ideia de simulação proposta segue a estrutura do apresentado por Ntika, Kefalas e Stamatopoulou (2013):

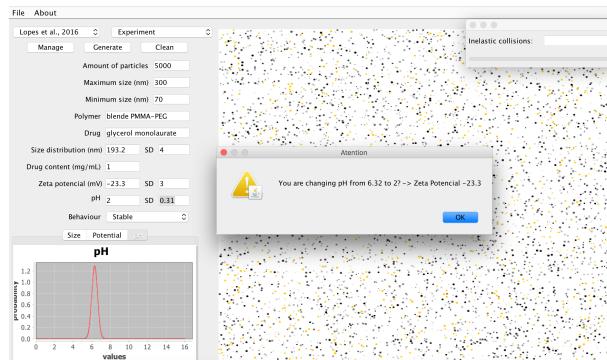
- um número  $n$  de simulações para cada combinação de valores nos parâmetros de entrada (variáveis básicas do sistema);

- para cada uma das entradas (quantidade e tamanho das partículas, porcentagem de partículas com  $n$  tamanho, valores de pH, etc.), trabalhar com valores baseados em experimentos em laboratório.

O propósito foi estimar quais os valores ideais dos parâmetros para os experimentos possíveis (análise qualitativa). Portanto, pretende-se auxiliar na verificação de quais configurações ocorrem ou não o efeito de aglomeração. Registra-se, nesse ponto, que o trabalho realizado por Ntika, Kefalas e Stamatopoulou (2013) foi referência para a análise estatística desta pesquisa.

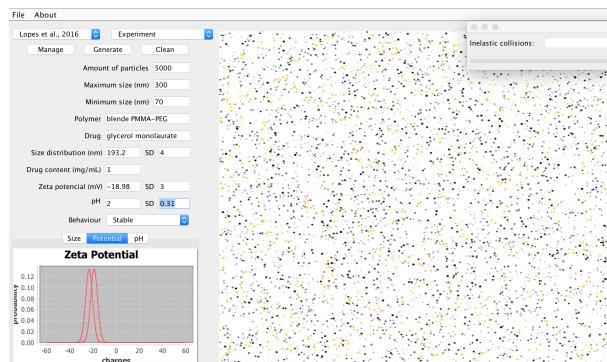
Para garantir fidelidade à realidade de dispersões coloidais, foi necessário tratar a influência do pH no potencial zeta, uma vez que o fator mais significativo que afeta o potencial é o pH, conforme ilustrado nas Figuras 19 e 20.

Figura 19 – Situação exemplo 1: pH foi modificado e há caixa de diálogo informando a alteração sobre um potencial zeta na ferramenta MASPN.



Fonte: o autor.

Figura 20 – Situação exemplo 2: potencial zeta foi influenciado com a troca do pH na ferramenta MASPN.



Fonte: o autor.

Neste artigo<sup>2</sup>, simulações de sistemas coloidais foram realizadas sem o tratamento da propriedade impedimento estérico e em tempo zero. Entretanto, para levar em consideração impedimento estérico é necessário analisar, por exemplo os ângulos dos substituintes.

<sup>2</sup> Artigo não submetido a periódico ou a evento.

# Nanocapsules: evaluating computational simulation by laboratory experimentation

**Alexandre de O. Zamberlan<sup>1</sup>, Ana Júlia F. Dalcin<sup>1</sup>, Ivana Zanella da Silva<sup>1</sup>, Rafael H. Bordini<sup>2</sup>, Solange B. Fagan<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Postgraduate Program in Nanoscience  
Franciscan University - Santa Maria - Brazil

<sup>2</sup>FACIN - PUCRS - Porto Alegre - Brazil

alexz@unifra.br, anajuliadalcin@gmail.com

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

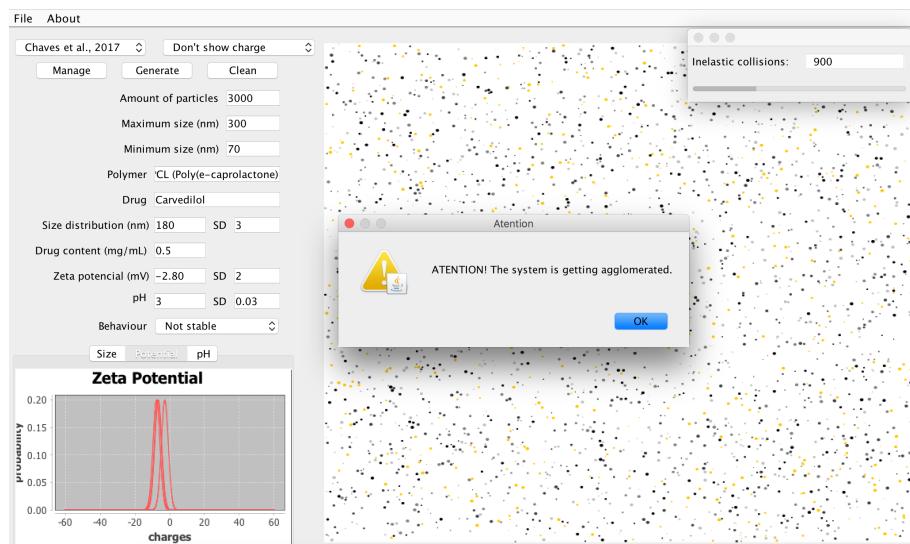
**Abstract.** Experiments for the nanocapsules production and characterisation should be supported by computational simulations, mainly to reduce experiment time, equipment wear and material waste. In order to help and reduce this gap, a simulation environment for nanocapsules - colloidal dispersion - 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.

## 1. Introduction

There are different types of polymeric nanoparticles (PNP), in which nanocapsules and nanospheres differ according to composition and structural organisation. Nanocapsules are defined by vesicular structures consisting of a thin polymeric shell and a normally oily central cavity where the active substance may be dissolved [1, 2]. Due to this, it is considered a reservoir system, which has a submicron diameter of less than 1 *mcm*, typically between 200 and 400 *nm*. The active component may be dissolved in the oily central cavity or may adsorb to the polymer wall [3, 4, 5]. Nanocapsules are composed of the drug, polymer, oil, surfactant and water and are produced by different methods with size distributions smaller than 1 micron in diameter. The nanometric size generates greater surface area, thus, correlated their biological responses [6]. For this reason, the nanoparticles are suitable for applications in composite materials, transport and delivery of drugs, storage of chemical energy, for example [7, 3]. PNPs attract researchers' attention

because their bioavailability, biodegradability, and photostability characteristics of drugs, to modulate interaction with cells and tissues, reduce drug adverse effects, increase encapsulation efficiency, increase solubility, reduce therapeutic doses, biological fluids and during storage [6, 3, 4, 5].

The nanocapsules can be produced with natural or synthetic polymers and can be used to encapsulate bioactive drugs and compounds. In addition, the polymers protect the lipophilic nucleus and control the release of lipophilic drugs. Therefore, the proper choice of the polymer is important to achieve specific purposes and modulate the release and degradation characteristics of the particles [3, 6]. Thus, computational modelling and simulation are resources that can produce accuracy in results, decrease production time and characterisation, and preserve the life of laboratory equipment. Modelling and simulations through the Multi-agent approach has been used in numerous investigations in biology, chemistry, physics, etc. The MASPn (Multi-agent System for Polymer Nanoparticles) environment [8, 9] is a feature built to aid in the production and characterisation of polymer nanoparticles (Figure 1 shows main interface).



**Figure 1. MASPn interface.**

This environment is able to handle some parameters: amount of particles, maximum size, minimum size, polymer, drug, size distribution, drug content, zeta potential and pH.

Multi-agent Systems (MAS) are used in investigations with different purposes [10], mainly in computational simulations. These systems are composed of autonomous software entities, named agents, that act and interact in a shared environment, changing the state of the environment [11, 12]. Simulation environments for nanostructures can be considered essentially reactive, that is, suitable for reactive agent architectures. A significant feature in agent-oriented theory is autonomy, which also exists in small-scale structures such as atoms and molecules, despite the strong interaction [8]. Regarding the organisation of a reactive or cognitive multi-agent system, there are events, constraints and interactions that also occur in a nanoscale environment. MASPn guarantees simulations of Brownian motion, at the nanoscale, generating elastic and inelastic collisions [9]. Therefore, the objective of this article is to present the confidence of MASPn through

the correlation of experimental works of nanocapsules produced with diverse drugs and polymers.

## 2. Methodology

The methodology used is evaluation of results among the simulations and laboratory experiments in scientific papers in the period from 2016 to 2018. Through subjective evaluation taking into account the chart of size distribution and the distribution of the particles at the end of the simulation (human eye) using Likert scale (0 means agglomerated; 5 means stabilised).

Qualitative-subjective analysis, using the Likert scale, in which the research lines Development and characterisation of bioactive and nanostructured systems (1) and Modelling and Simulation of biosystems and nanomaterials (2), in the areas of Pharmacy, Chemistry, Physics and Computation, make integration by qualitative evaluation. Comparing different perceptions of professionals in these areas, in which the methodologies of analysis are different, however, with the same objective.

Ten experiments were used and for each group of values in the experiments, we ran in the MASPN tool for 1000 and 5000 particles. Some professionals from the areas of Pharmacy, Physics and Computational Simulation qualitatively evaluated (visually) for 10 seconds each execution and assigned values from 1 to 5 for each situation. In which 1 means fully agglomerated, 2 means partially agglomerated, 3 in doubt, 4 means partially stable and 5 fully stable. The experiments selected (Table 2) for the evaluation are in scientific publications in which contain production and characterisation of polymer nanocapsules - as a control group.

Reference	Polymer	Drug	Drug content (mg/mL)	Size (nm)	Zeta potential (mV)	pH	Stable
[13]	Eudragit RS 100® PCL (Poly(e-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
[14]	Galactomanano acetilado	-α-isabolol	0.4	127 ± 0.2	-1.3 ± 3.2	-	Yes
[15]	PLGA-PEG	Paclitaxel	0.6	120 ± 0.2	-18 ± 3	-	Yes
[16]	Polyarginine	Elisidepsin	0.25 1.6	186 ± 7 178 ± 15	55 ± 6 30 ± 11	-	Yes
[17]	blende PMMA-PEG	glycerol monolaurate	1.0	193.2 ± 4	-23.3 ± 3	6.32 ± 0.31	Yes
[18]	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
[19]	PCL (Poly(e-caprolactone)) Ethyl cellulose	Lemon oil Rosemary oil Curcumin	0.12	141 ± 4 150 ± 8 157 ± 2.9	-4.82 ± 0.6 -7.06 ± 0.3 -3.8 ± 0.28	-	Yes
[20]	protamine	Cyclosporin A	0.5	198 ± 12	15 ± 1	-	Yes
[21]	PCL (Poly(e-caprolactone))	Lippia sidoides	2.5	173.6	-42	-	Yes
[22]	PGA-PEG	Doxetaxel	0.25	122 ± 2	-34 ± 5	-	Yes

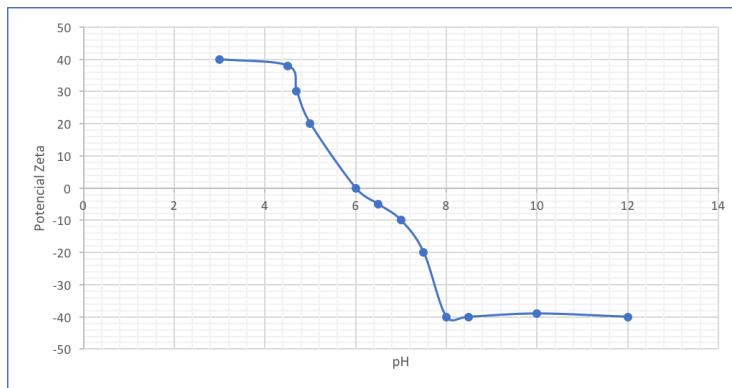
**Table 1. Selected experiments.**

An another evaluation point, using the experiments in Table 2, was the verification of the particles zeta potential when pH values were modified. That is, pH values when altered should influence the particle electric charge - agglomeration effect. This change should be noted in the zeta potential and pH distribution charts. In addition, when the zeta potential changes, it is possible that the attraction between particles occurs, thus changing the mean diameter value.

The idea of simulation performed follows the structure presented by [23]: i) number of simulations for each combination of values in the input parameters (basic system variables); ii) for each of the inputs (amount and size of particles, percentage of particles with  $n$  size, pH values, etc.), run simulation with values based on laboratory experiments.

### 3. Results and Discussions

To ensure fidelity to the reality of colloidal dispersion, we address the influence of pH on zeta potential, since the most important factor affecting the electric charge is pH. A zeta potential value used without an environment definition (pH, ionic strength, concentration of any additives) is a nonsense number [24]. Dispersion with pH less than 7 are considered acidic, and pH is higher than 7, basic or alkaline. The investigation carried out in [25] shows that if a particle in a dispersion with negative zeta potential had its pH changed (more alkaline), it would be more negative; and it would have neutral potential if acid were added to the dispersion. In general, zeta potential is positive when pH is less than 6, and negative if pH is higher. In the example of Figure 3, we can observe that if the pH of the dispersion is less than 5 or greater than 8, there is sufficient charge to produce stability. However, if the pH of the system is between 5 and 8, the dispersion may be unstable.



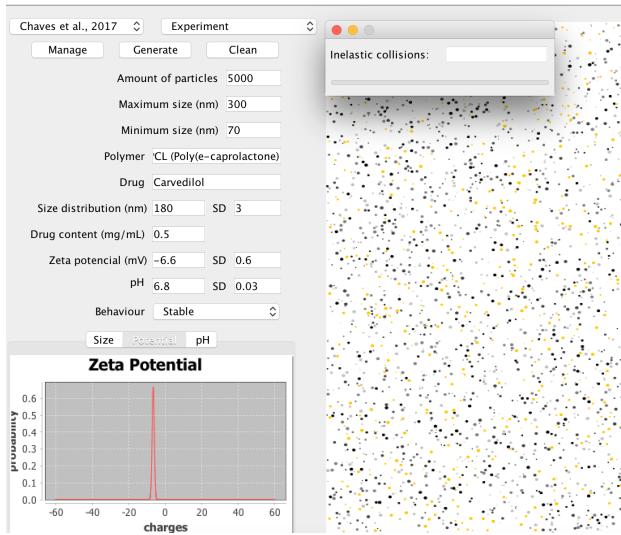
**Figure 2. Behaviour of zeta potential from pH variation.**

In this research, we do not consider the steric hindrance property, which has relation to volume and isolation of a particle. Steric hindrance can obstruct the approach even though the particles have different charges [26]. This property is influenced by the choice of polymer type.

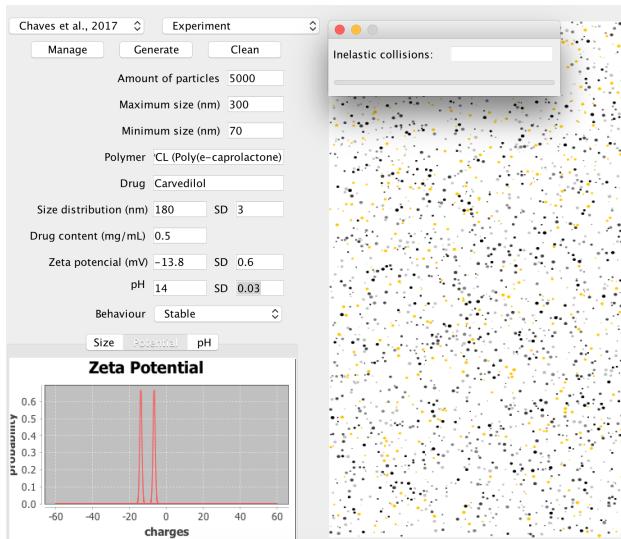
In [13], there are values for pH equal to 6.8 and standard deviation of 0.03; zeta potential equal to -6.6 and standard deviation of 0.6 (Figure 3). By manually changing the pH value to 14.0 while maintaining the standard deviation, the zeta potential value changed to -13.8 with the same standard deviation (Figure 4).

Subsequently, by manually modifying the pH value to 2 with the same standard deviation, the zeta potential value changed to -1.81. After five minutes of simulation the amount of inelastic collisions was 640 (Figure 5).

In [17], the value for pH is equal to 6.32 and standard deviation equal to 0.31; zeta potential -23.3 and standard deviation equal to 3.0 (Figure 6). By manually changing the pH value to 14.0 while maintaining the standard deviation, the zeta potential value changed to -30.98 with the same standard deviation (Figure 7).



**Figure 3. Experiment published in [13], with original values.**



**Figure 4. Experiment published in [13], with pH value equal to 14.**

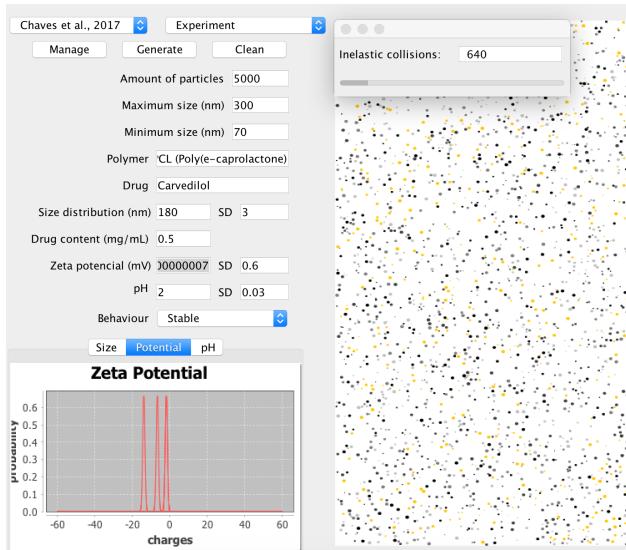
Subsequently, by manually modifying the pH value to 2 with the same standard deviation, the zeta potential value changed to -18.98. We note that the 3 figures show that the system is not agglomerated (Figure 8).

In the research presented in [16], there is no pH information, as others in Table 2. Thus, we assume that if the system is not agglomerated and the zeta potential is 55 mV, it would be logical that the pH value was between 2 and 5. However, we manually switched the zeta potential value to 10 mV, keeping the standard deviation and we realised that the system went into the agglomerate state, as shown in Figure 9.

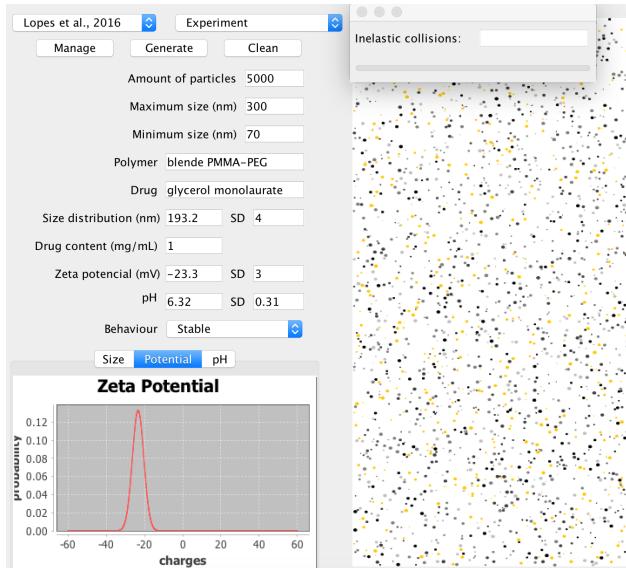
Finally, Table 2 presents the results of the visual evaluations by the Likert scale. We consider a subjective evaluation, but it is useful to guide us in tool adjustments.

We highlight points in the experiment:

- The decision for particle amount values (1000 and 5000) is due to the computa-



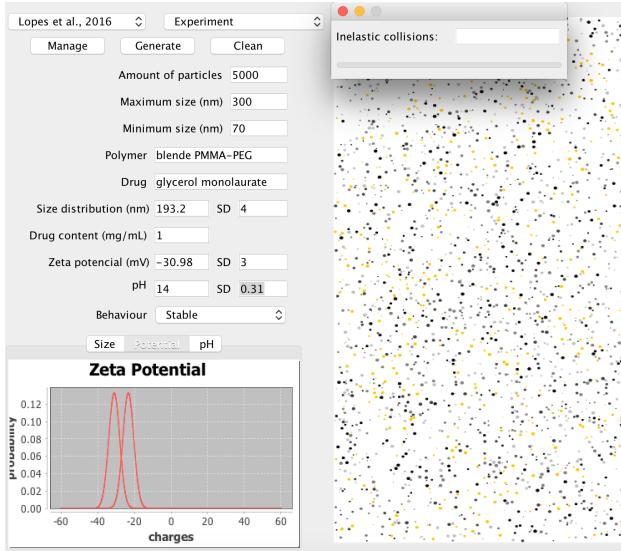
**Figure 5. Experiment published in [13], with pH value equal to 2.**



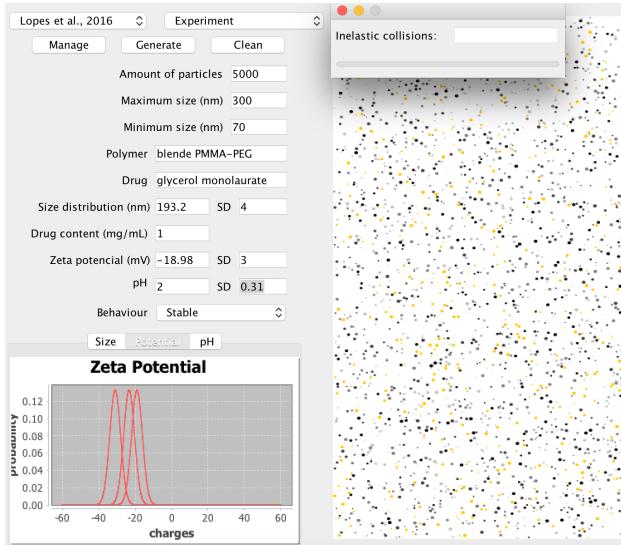
**Figure 6. Experiment published in [17], with original values.**

tional capacity of MASPn [9];

- Simulations in which the zeta potential parameter is distant from zero indicates that all particles have the same charge. However, when the zeta potential value is close to zero and with a significant standard deviation, the particles will have positive and negative charges, thus generating agglomeration;
- When the scientific text does not report pH values, the MASPn tool does not process correctly, since it is dependent on this information. Thus, we used these experiments for pH variation to follow the behaviour of the zeta potential, hence the particle size (agglomeration effect);
- Rarely in scientific paper are reported quantities of particles, maximum size and minimum size. Therefore, these values were based on the maximum computing capacity of the tool on a 2.7 GHz Intel Core i5 processor computer and 8 GB



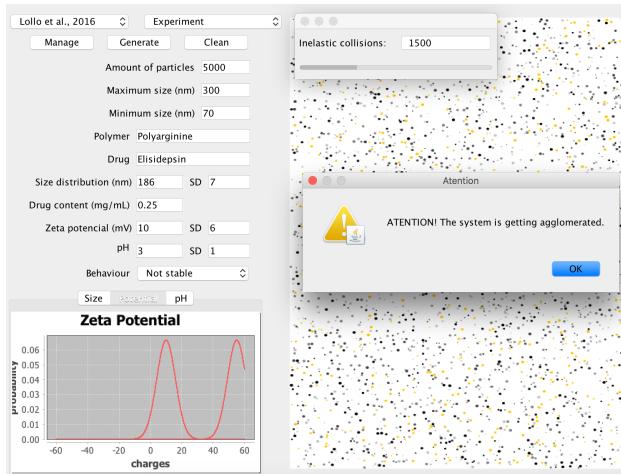
**Figure 7. Experiment published in [17], with pH value equal to 14.**



**Figure 8. Experiment published in [17], with pH value equal to 2.**

memory 1867 MHz DDR3 [9].

We consider that the value 5 on the scale is 100% stable or not agglomerated. Thus, as the final average was 5, then the MASPN tool at this time presents 100% reliability. Despite the results presented, we emphasise that the influence of temperature and time may change for better fidelity, but even so MASPN allows simulations in order to avoid experimental waste (time, material, wear equipment).



**Figure 9.** Experiment in [16], with manual zeta potential change (from 55 to 10 mV).

Experiment reference	Appraiser 1		Appraiser 2		Appraiser 3		Overall average		
	1000	5000	1000	5000	1000	5000	1000	5000	AVG
[13]	5	5	5	5	5	5	5	5	5
[14]	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[15]	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[16]	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[17]	5	5	5	5	5	5	5	5	5
[18]	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[19]	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[20]	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[21]	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[22]	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**Table 2. Results of visual evaluation.** 1 means fully agglomerated, 2 means partially agglomerated, 3 in doubt, 4 means partially stable and 5 fully stable.

## 4. Conclusions

The MASPn tool evaluated in this work is still considered a prototype, since the executed simulations obey a reduced model of input parameters. Until now, the focus of the tool is to guarantee Brownian motion of nanoparticles, promoting the most reliable behaviour of the system of particle collisions. We believe that the MASPn tool has potential, but still needs to be refined and improved over parameters such as time, temperature and, especially, steric hindrance property. At the point, it is possible to minimise the production of nanocapsules by testing some possible combinations of parameters that would be difficult to test in the laboratory.

## References

- [1] D. H. Jo, J. H. Kim, T. G. Lee, and J. H. Kim, “Size, surface charge, and shape determine therapeutic effects of nanoparticles on brain and retinal diseases,” *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, vol. 11, no. 7, pp. 1603–1611, 2015.

- [2] C. N. Patra, R. Priya, S. Swain, G. K. Jena, K. C. Panigrahi, and D. Ghose, “Pharmaceutical significance of eudragit: A review,” *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 3, no. 1, pp. 33 – 45, 2017.
- [3] A. D. Mali and R. S. Bathe, “Updated review on nanoparticles as drug delivery systems,” *International Journal of Analytical, Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, vol. 4, no. 9, pp. 18 – 34, 2015.
- [4] C. Mora-Huertas, H. Fessi, and A. Elaissari, “Polymer-based nanocapsules for drug delivery,” *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 385, no. 1–2, pp. 113 – 142, 2010.
- [5] S. S. Santos, A. Lorenzoni, N. S. Pegoraro, L. B. Denardi, S. H. Alves, S. R. Schaffazick, and L. Cruz, “Formulation and in vitro evaluation of coconut oil-core cationic nanocapsules intended for vaginal delivery of clotrimazole,” *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 116, pp. 270–276, 2014.
- [6] L. A. Frank, R. V. Contri, R. C. R. Beck, A. R. Pohlmann, and S. S. Guterres, “Improving drug biological effects by encapsulation into polymeric nanocapsules,” *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, vol. 7, no. 5, pp. 623–639, 2015.
- [7] S. Barua and S. Mitragotri, “Challenges associated with penetration of nanoparticles across cell and tissue barriers: A review of current status and future prospects,” *Nano Today*, vol. 9, no. 2, pp. 223 – 243, 2014.
- [8] A. Zamberlan, A. J. Dalcin, G. Kurtz, R. Bordini, R. Raffin, and S. Fagan, “Simulation environment for polymeric nanoparticle: experiment database,” *Disciplinarum Scientia*, vol. 17, no. 3, pp. 429–446, 2016.
- [9] A. Zamberlan, A. J. Dalcin, R. Bordini, and S. Fagan, “Nanocapsules: evaluating computational simulation by laboratory experimentation,” *Submit to Journal Transactions on Nanotechnology*, vol. X, no. X, pp. 1–8, 2018.
- [10] A. M. Uhrmacher and D. Weyns, *Multi-Agent Systems: Simulation and application*. Computational analysis, synthesis, and design of dynamic models series, Boca Raton, FL, USA: CRC Press, 2009.
- [11] M. Wooldridge, *Introduction to Multiagent Systems*. New York, NY, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2001.
- [12] R. H. Bordini, J. F. Hübner, and M. Wooldridge, *Programming multi-agent systems in AgentSpeak using Jason*. Liverpol, UK: Wiley, 2007.
- [13] P. dos Santos Chaves, A. F. Ourique, L. A. Frank, A. R. Pohlmann, S. S. Guterres, and R. C. R. Beck, “Carvedilol-loaded nanocapsules: Mucoadhesive properties and permeability across the sublingual mucosa,” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 114, pp. 88 – 95, 2017.
- [14] G. F. D. Teixeira, A. E. Vieira-Neto, F. N. da Costa, A. R. A. e Silva, and A. R. Campos, “Antinociceptive effect of (-)-bisabolol in nanocapsules,” *Biomedicine Pharmacotherapy*, vol. 91, pp. 946 – 950, 2017.
- [15] T. Boissenot, A. Bordat, B. Larrat, M. Varna, H. Chacun, A. Paci, V. Poinsignon, E. Fattal, and N. Tsapis, “Ultrasound-induced mild hyperthermia improves the anticancer

- efficacy of both taxol® and paclitaxel-loaded nanocapsules,” *Journal of Controlled Release*, vol. 264, pp. 219 – 227, 2017.
- [16] G. Lollo, A. Gonzalez-Paredes, M. Garcia-Fuentes, P. Calvo, D. Torres, and M. J. Alonso, “Polyarginine nanocapsules as a potential oral peptide delivery carrier,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 106, no. 2, pp. 611 – 618, 2017.
  - [17] L. Q. S. Lopes, C. G. Santos, R. de Almeida Vaucher, R. P. Raffin, and R. C. V. Santos, “Nanocapsules with glycerol monolaurate: Effects on candida albicans biofilms,” *Microbial Pathogenesis*, vol. 97, pp. 119 – 124, 2016.
  - [18] A. Gonzalez-Paredes, D. Torres, and M. J. Alonso, “Polyarginine nanocapsules: A versatile nanocarrier with potential in transmucosal drug delivery,” *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 529, no. 1, pp. 474 – 485, 2017.
  - [19] M. J. Galindo-Pérez, D. Quintanar-Guerrero, M. de los Ángeles Cornejo-Villegas, and M. de la Luz Zambrano-Zaragoza, “Optimization of the emulsification-diffusion method using ultrasound to prepare nanocapsules of different food-core oils,” *LWT - Food Science and Technology*, vol. 87, pp. 333 – 341, 2018.
  - [20] P. Jakubiak, L. N. Thwala, A. Cadete, V. Préat, M. J. Alonso, A. Beloqui, and N. Csaba, “Solvent-free protamine nanocapsules as carriers for mucosal delivery of therapeutics,” *European Polymer Journal*, vol. 93, pp. 695 – 705, 2017.
  - [21] N. de Oliveira Frederico Pinto, T. H. S. Rodrigues, R. de Cássia Alves Pereira, L. M. A. e Silva, C. A. Cáceres, H. M. C. de Azeredo, C. R. Muniz, E. S. de Brito, and K. M. Canuto, “Production and physico-chemical characterization of nanocapsules of the essential oil from lippia sidoides cham.,” *Industrial Crops and Products*, vol. 86, pp. 279 – 288, 2016.
  - [22] E. Borrajo, R. Abellan-Pose, A. Soto, M. Garcia-Fuentes, N. Csaba, M. J. Alonso, and A. Vidal, “Docetaxel-loaded polyglutamic acid-peg nanocapsules for the treatment of metastatic cancer,” *Journal of Controlled Release*, vol. 238, pp. 263 – 271, 2016.
  - [23] M. Ntika, P. Kefalas, and I. Stamatopoulou, “Multi-agent system simulation of nano-robotic drug delivery in tumours of body tissues,” in *System Theory, Control and Computing (ICSTCC), 2013 17th International Conference*, (Sinaia), pp. 777–782, IEEE, 2013.
  - [24] A. Rafiee, M. H. Alimohammadian, T. Gazor, F. Riazi-rad, S. M. R. Fatemi, A. Parizadeh, I. Haririan, and M. Havaskary, “Comparison of chitosan, alginate and chitosan/alginate nanoparticles with respect to their size, stability, toxicity and transfection,” *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, vol. 4, no. 5, pp. 372–377, 2014.
  - [25] K. Jain, N. K. Mehra, and N. K. Jain, “Potentials and emerging trends in nanopharmacology,” *Current Opinion in Pharmacology*, vol. 15, pp. 97 – 106, 2014. Cardiovascular and renal.
  - [26] Z. Li, E. Cheng, W. Huang, T. Zhang, Z. Yang, D. Liu, and Z. Tang, “Improving the yield of mono-dna-functionalized gold nanoparticles through dual steric hindrance,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 133, no. 39, pp. 15284–15287, 2011. PMID: 21894982.

#### 4.4 DISCUSSÕES E CONSIDERAÇÕES DOS RESULTADOS

No Artigo 1, a pesquisa avaliou as características físico-químicas das nanopartículas poliméricas e seu comportamento de aglomeração, bem como abordado e detalhado no Capítulo 2. Desta forma, um modelo foi desenvolvido pela análise orientada a objetos, de acordo com a metodologia FDD, com diagramas representando aspectos funcionais e estruturais, e interfaces gráficas do ambiente MASP. Como a modelagem do sistema foi o principal resultado desse artigo, o uso de modelos para validação foi sinalizado para o trabalhos futuros. Por fim, os resultados significativos foram a implementação dos recursos "Gerar distribuição de tamanhos" e "Gerar distribuição de partículas".

O Artigo 2 assumiu algumas perspectivas apontadas no Artigo 1 para serem incrementadas e implementadas. Foram necessárias melhorias da modelagem, logo na implementação do sistema proposto. Nesse artigo, definiu-se que o uso de agentes como partículas ajudaria a simular a interação partículas-ambiente porque os valores de pH ambiente devem ser percebidos pelas partículas. Nesse caso, o pH tem uma relação muito importante com o sistema coloidal porque pode excitar a dispersão ou não, ou seja, a velocidade e a carga superficial das partículas alteram. Além disso, como mencionado no Capítulo 3, a ferramenta JASON, para implementação de SMAs e agentes, fornece recursos para auxiliar em simulações de colisões inelásticas. Primeiro, porque para gerar ou produzir colisões inelásticas, as partículas que colidem precisam interagir, compartilhar ou trocar informações de carga elétrica (potencial zeta), massa (conteúdo de drogas), velocidade e direção. Em segundo lugar, o comportamento das partículas (velocidade, por exemplo) é condicionado à informação ambiente, como o valor do pH.

Outra consideração importante no artigo foi que, mesmo se a arquitetura reativa de agentes se encaixe melhor na pesquisa, é possível projetar e implementar a simulação de nanopartículas com base na teoria intencional de agentes com base em estados mentais. Essa teoria baseia-se na abordagem intencional, uma vez que possui um forte apelo conceitual (como abstração), sendo bastante natural para projetistas e analistas que usam a abordagem orientada por agentes. Outra conclusão pertinente foi que o movimento Browniano de um sistema coloidal na escala macro pode ser equivalente na escala nanométrica, desde que se utilize um modelo reduzido de parâmetros. Isso, porque com a integração dos parâmetros físico-químicos do MASP, nas funções do pacote *algs4* foi possível garantir a fidelidade do sistema de colisões elásticas, enquanto o SMA contribuiu para o sistema de colisões inelásticas.

Conforme já discutido, na computação baseada em agentes, o comportamento de um agente dá-se pelo ciclo perceber, planejar e atuar (D'INVERNO et al., 2009). O ato perceber é um comprometimento passivo com o ambiente, que envolve simplesmente perceber outros agentes e determinadas situações do ambiente. Por exemplo, conforme ilustrado na Figura 26, um agente "partícula" pode perceber a carga elétrica de outro agente pela sua posição e seu raio de abrangência. Quanto maior sua carga elétrica, maior o raio. Em consequência da percepção do agente ao ambiente, um plano é selecionado para executar uma das possíveis ações programadas.

Os tipos de ações que um agente partícula pode escolher fazer é permanecer em seu local atual, mover para um novo local, afastar ou aproximar de outro agente.

O Artigo 3 marca a parte final de um ciclo desta pesquisa, pois foi nele que se procurou verificar a confiabilidade da proposta: simulações SMA para auxiliar no acompanhamento do efeito de aglomeração. A ferramenta MASP, avaliada nesse trabalho, ainda é considerada um protótipo, uma vez que as simulações executadas obedecem a um modelo reduzido de parâmetros de entrada.

Até agora, o foco da ferramenta foi garantir o movimento Browniano de nanopartículas, promovendo o comportamento mais confiável do sistema de colisões de partículas. Nesse artigo, percebeu-se que simulações de sistemas coloidais sem o uso de temperatura e tempo geram uma restrição nas simulações, uma vez que só pode ser considerado o sistema simulado em tempo zero. Há outros parâmetros que também devem ser considerados no futuro, como por exemplo: pKa do fármaco; taxa de associação da dispersão, viscosidade do meio; dispersão sem a presença de fármaco (branco). Sendo assim, sem contemplar todos esses parâmetros, a análise da evolução real do sistema coloidal avaliado por simulação seria incompleto. Entretanto, acredita-se que isso é uma perspectiva excelente para melhorias da ferramenta em trabalhos de mestrado e de doutorado, uma vez que obrigatoriamente envolverá química, física e computação.

## 5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O trabalho tratou de informações fundamentais sobre nanopartículas poliméricas, parâmetros físico-químicos essenciais para avaliar o efeito de aglomeração de uma dispersão, Nanotecnologia Computacional e Sistemas Multiagentes. Essa revisão e a discussão de trabalhos relacionados delimitaram o contexto desta pesquisa, justificando a investigação: simulações em computador - presentes em todas as áreas de investigação científica - como uma poderosa metodologia com finalidade de descrever e acompanhar resultados ou realizar experimentos "inacessíveis" ou hipotéticos pelos métodos tradicionais.

Neste estudo, buscou-se entender e definir o efeito aglomeração como um processo em que as partículas estão unidas livremente em um conjunto que pode ser simplesmente quebrado por forças mecânicas (processo reversível). Também se discutiu que a agregação é um padrão definido de moléculas que podem estar em qualquer estado físico.

A pesquisa assumiu que a abordagem orientada a agentes permite um grau de abstração que não é usual em metodologias tradicionais de desenvolvimento de sistemas. Dessa forma, tentou-se avaliar os aspectos de aglomeração das nanopartículas por meio de sistema multiagente. Para isso, foram necessárias algumas etapas:

1. compreender os processos de produção e caracterização de nanopartículas;
2. identificar e testar metodologias de análise estrutural e funcional de nanoestruturas por meio de ferramentas de simulação;
3. compreender e implementar o modelo Browniano por meio do pacote *algs4*;
4. identificar a arquitetura de SMA adequada para este contexto;
5. projetar e implementar o ambiente de simulação baseado na teoria de agentes;
6. definir a relação entre partículas e a relação dessas com o ambiente (assumindo que cada partícula é um agente no sistema), para detalhar o uso de agentes no cenário de simulação de nanoestruturas;
7. e identificar os principais processos de avaliação de aglomeração de nanopartículas.

Os principais processos e técnicas para avaliação do comportamento de aglomeração de sistemas nanoparticulados foram identificados e apontados no Capítulo 2. Como já mencionado, alguns equipamentos possuem elevado custo de manutenção (e operação), sendo que o tempo e a precisão dos resultados dependem da experiência do operador. Dessa forma, vislumbra-se uma oportunidade para a utilização de sistemas simulados.

Outro ponto importante já identificado, é a relação polímero-fármaco e o resultado da aglomeração em diferentes experimentos, conforme discutido também no Capítulo 2. Entretanto, os diferentes métodos de preparação precisam ter seus resultados avaliados quanto à estabilidade

do sistema nanoparticulado gerado. Isto é, com o passar do tempo pode ocorrer aglomeração das partículas, o que implica em sedimentação e instabilidade das suspensões, logo perda da finalidade ou validade do sistema.

Outro apontamento realizado foi a avaliação de ferramentas de simulação multiagentes para a área da Nanociência. Buscou-se elencar algumas características e funcionalidades dessas ferramentas, com o intuito de auxiliar na decisão acerca da mais adequada para simular interações moleculares. Dessa forma, foi realizada uma revisão bibliográfica sobre simulação computacional, focando no universo de simulação molecular e seus principais métodos. Além disso, investigaram-se ferramentas de simulação multiagentes utilizadas na simulação biológica em geral.

Portanto, esse contexto corroborou com as hipóteses assumidas para esta tese, a fim de resolver a questão problema de como acompanhar, descrever ou, até mesmo, prever o comportamento dessas nanoestruturas, principalmente o efeito de aglomeração. Concluiu-se que:

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.

## 5.1 PERSPECTIVAS

É possível afirmar que esta pesquisa é relevante, pois possui uma abordagem inovadora e interdisciplinar, de forma a ajudar a compreender o efeito de aglomeração sobre partículas poliméricas por meio de um ambiente simulado. Sabe-se que uma pesquisa deve promover novas investigações, seja por limitações encontradas, seja por uma visão imatura de prováveis investigações. Assim, registram-se alguns possíveis trabalhos futuros:

- 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 sob um modelo matemático diferente do Browniano;
- 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 MASPNA para ensino de Física: conceitos e aplicações: colisões elásticas e inelásticas do movimento Browniano.

Das perspectivas possíveis, algumas já estão em operação - "Módulo de mineração de dados em experimentos com nanopartículas poliméricas no ambiente de simulação multiagente MASPNA". O objetivo desse projeto é implementar o módulo de mineração de dados em experimentos com nanopartículas poliméricas no ambiente MASPNA, integrando os recursos computacionais necessários. Experimentos realizados em laboratórios (publicados ou não) produzem uma grande quantidade de informação que é coletada, tratada e armazenada, constituindo assim uma base de dados. Mas, apenas disponibilizar esses dados não é suficiente para um melhor aproveitamento das informações. É necessário ter ferramentas que facilitem a análise desses dados e auxiliem no desenvolvimento de estratégias de ação, isto é, a tomada de decisão sobre quais valores de parâmetros produzem sistemas estáveis, quais os valores de um parâmetro específico podem influenciar na estabilidade de uma solução, entre outros. A interpretação de dados tem sido feita por meio, e é a estatística um método matemático bem estabelecido com suporte teórico que permite tais análises, entretanto, mineração de dados também é uma metodologia que permite análise de dados e reconhecimento de padrões.

Por fim, a partir desta tese de doutorado será possível explorar a relação de produção e caracterização de nanopartículas poliméricas com simulação computacional em ferramenta projetada e construída na instituição, em que pesquisadores (professores e/ou alunos) de várias áreas poderão explorar customizações e/ou alterações para diversas finalidades: estudo da biologia, física, química, computação paralela e distribuída, sistemas multiagentes, entre outras.

## 5.2 PRODUÇÃO CIENTÍFICA REALIZADA

Esta investigação promoveu algumas publicações que estão disponíveis no Apêndice A. A primeira publicação, em formato resumo, foi no XXXVII ENFMC *Brazilian Physical Society Meeting* 2015, com o título "*Multi-agent systems to evaluate the agglomeration effect on nanoparticles*"(ZAMBERLAN; FAGAN, 2015). Esse trabalho teve o objetivo de registrar esta proposta em um dos principais eventos da Sociedade Brasileira de Física.

Outra publicação, no formato de resumo expandido, foi no IX WESAAC Workshop-Escola de Sistemas de Agentes, seus Ambientes e apliCações, 2015, sob o título "Avaliação de arquitetura de Sistema Multiagente para efeito de aglomeração de nanopartículas"(ZAMBERLAN; BORDINI; FAGAN, 2015). Nesse trabalho, buscou-se apresentar a ideia da pesquisa para a comunidade científica focada em Sistemas Multiagentes. Ambas as publicações e suas respectivas apresentações trouxeram pontos positivos para a pesquisa.

Na sequência, publicou-se no VII Workshop em Nanociências 2015, formato resumo, sob o título "A instabilidade e o comportamento de aglomeração em nanopartículas poliméricas: processos e técnicas de detecção"(ZAMBERLAN; BORIN; FAGAN, 2015), em que se identifi-

caram os principais processos, técnicas e equipamentos para avaliação do comportamento de aglomeração de sistemas nanoparticulados.

No XIX Simpósio de Ensino, Pesquisa e Extensão 2015, publicou-se artigo completo com o título "Ferramentas de simulação multiagentes no contexto de sistemas nanoparticulados" (ZAMBERLAN et al., 2015). Nele, foi apresentada uma avaliação de ferramentas de simulação multiagentes para a área da Nanociência. Essas últimas publicações influenciaram diretamente todo o processo de modelagem e especificação da simulação por SMA.

Já no artigo completo, mais recente publicado, apresentou-se a proposta da ferramenta MASPН obedecendo preceitos da Engenharia de Software (ZAMBERLAN et al., 2016).

## REFERÊNCIAS

- ABREU, L. C. L. de et al. Development and characterization of nisin nanoparticles as potential alternative for the recurrent vaginal candidiasis treatment. *AAPS PharmSciTech*, Springer, p. 1–7, 2016. Citado na página 39.
- BADRAN, M. M. et al. Pravastatin-loaded chitosan nanoparticles: formulation, characterization and cytotoxicity studies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, Elsevier, 2016. Citado na página 39.
- BAGUL, R.; MAHAJAN, V.; DHAKE, A. New approaches in nanoparticulate drug delivery system: A review. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, v. 4, n. 2, p. 29–38, 2012. Citado 7 vezes nas páginas 21, 22, 27, 28, 29, 31 e 32.
- 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>>. Citado 3 vezes nas páginas 23, 39 e 40.
- 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>>. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 22.
- BATISTA, C. M.; CARVALHO, C. M. B. de; MAGALHÃES, N. S. S. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: Estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, SciELO Brasil, v. 43, n. 2, p. 167–179, 2007. Citado na página 28.
- BORDINI, R. H.; HÜBNER, J. F.; WOOLDRIDGE, M. *Programming multi-agent systems in AgentSpeak using Jason*. Liverpool, UK: Wiley, 2007. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 46.
- BORGES, L. E. *Python para Desenvolvedores: Aborda Python 3.3*. [S.l.]: Novatec Editora, 2014. Citado na página 60.
- BREGOLI, L. et al. Nanomedicine applied to translational oncology: a future perspective on cancer treatment. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, Elsevier, v. 12, n. 1, p. 81–103, 2016. Citado na página 28.
- BUSHAN, B. *Handbook of nanotechnology*. Springer, 2007. Disponível em: <<http://www.nanotec.org.uk/report/>>. Citado na página 23.
- CARDOSO, R. C. et al. Towards benchmarking actor- and agent-based programming languages. In: *Proceedings of the 2013 Workshop on Programming Based on Actors, Agents, and Decentralized Control*. New York, NY, USA: ACM, 2013. (AGERE! 2013), p. 115–126. ISBN 978-1-4503-2602-5. Disponível em: <<http://doi.acm.org/10.1145/2541329.2541339>>. Citado na página 50.

DALCIN, A. et al. Anti biofilm effect of dihydromyricetin-loaded nanocapsules on urinary catheter infected by pseudomonas aeruginosa. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, Elsevier, v. 156, p. 282–291, 2017. Citado na página 39.

DALCIN, A. J. F. *Desenvolvimento, caracterização e avaliação da atividade antimicrobiana e antibiofilme de nanocápsulas de dihidromiricetina em cateteres urinários*. Dissertação (Mestrado) — Centro Universitário Franciscano, Santa Maria (RS), 2015. Citado na página 150.

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. Citado 2 vezes nas páginas 28 e 29.

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. Citado 3 vezes nas páginas 40, 54 e 55.

DAS, S.; SURESH, P. K.; DESMUKH, R. Design of eudragit rl 100 nanoparticles by nanoprecipitation method for ocular drug delivery. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, Elsevier, v. 6, n. 2, p. 318–323, 2010. Citado 2 vezes nas páginas 34 e 39.

DENNETT, D. *The intentional stance*. Cambridge, MA: MIT Press, 1987. Citado na página 50.

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. Citado 5 vezes nas páginas 49, 52, 53, 55 e 111.

DOWLING, A.; CLIF, R.; GROBERT, N. *Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties*. London, UK, 2004. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 30.

DOYLE, J. Nanotechnology in anesthesia and medicine. *Advances in Anesthesia*, v. 31, n. 1, p. 181–200, 2013. Citado na página 30.

DUDEFOI, W. et al. Nanoscience and nanotechnologies for biobased materials, packaging and food applications: New opportunities and concerns. *Innovative Food Science Emerging Technologies*, 2017. ISSN 1466-8564. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1466856417302497>>. Citado na página 22.

EL-SAY, K. M.; EL-SAWY, H. S. Polymeric nanoparticles: Promising platform for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 528, n. 1, p. 675 – 691, 2017. ISSN 0378-5173. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517317305604>>. Citado na página 22.

FAGAN, S. B. As nanotecnologias no ensino. *Cadernos IHU Ideias*, n. 125, ano 7, 2009. Citado na página 24.

FILHO, P. C. de S.; SERRA, O. A. Metodologias de síntese em fase líquida para obtenção de nanomateriais inorgânicos a base de terras raras. *Quim. Nova*, v. 38, n. 5, p. 679–696, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20150049>>. Citado 6 vezes nas páginas 27, 28, 29, 30, 36 e 37.

- FRANK, L. A. et al. Improving drug biological effects by encapsulation into polymeric nanocapsules. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, John Wiley Sons, Inc., v. 7, n. 5, p. 623–639, 2015. ISSN 1939-0041. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/wnan.1334>>. Citado 3 vezes nas páginas 21, 22 e 29.
- GUPTA, H. et al. Sparfloxacin-loaded plga nanoparticles for sustained ocular drug delivery. *Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine*, Elsevier, v. 6, n. 2, p. 324–333, 2010. Citado na página 39.
- GUTERRES, S. et al. Poly (dl-lactide) nanocapsules containing diclofenac: I. formulation and stability study. *International Journal of Pharmaceutics*, Elsevier, v. 113, n. 1, p. 57–63, 1995. Citado na página 36.
- HALLIDAY, D.; WALKER, J.; RESNICK, R. *Fundamentals of Physics*. New York: John Wiley & Sons, 2010. Citado 2 vezes nas páginas 44 e 45.
- HEPTAGON. *FDD - Feature Driven Development*. 2015. Website. Disponível em: <<http://www.heptagon.com.br/fdd>>. Citado na página 60.
- HO-KIM, Q.; KUMAR, N.; LAM, C.-S. *Invitation to contemporary physics*. New York: World Scientific, 2004. ISBN 978-981-238-303-7. Citado na página 44.
- HOGG, T. Coordinating microscopic robots in viscous fluids. *Autonomous Agents and Multi-Agent Systems*, v. 14, n. 3, p. 271–305, 2007. Citado 4 vezes nas páginas 52, 53, 54 e 55.
- HÜBNER, J. F.; BORDINI, R. H.; VIEIRA, R. Introdução ao desenvolvimento de sistemas multiagentes com Jason. In: *XII Escola de Informática da SBC*. Paraná: Fernando Takashi Itakura et. al, 2004. p. 51–89. Disponível em: <<http://www.das.ufsc.br/~jomil/pubs/2004/Hubner-eriPR2004.pdf>>. Citado 3 vezes nas páginas 23, 46 e 49.
- INGENIERÍA Real Academia de. *Impedimento Estérico*. 2017. Disponível em: <<http://diccionario.raing.es/es/lema/impedimento-esterico>>. Citado na página 36.
- 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>>. Citado na página 31.
- 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. Citado 5 vezes nas páginas 22, 28, 29, 30 e 34.
- KHOEE, S.; YAGHOOBIAN, M. An investigation into the role of surfactants in controlling particle size of polymeric nanocapsules containing penicillin-g in double emulsion. *European journal of medicinal chemistry*, Elsevier, v. 44, n. 6, p. 2392–2399, 2009. Citado na página 28.
- KIRBY, B. J. *Micro-and nanoscale fluid mechanics: transport in microfluidic devices*. England: Cambridge University Press, 2010. Disponível em: <<http://www.kirbyresearch.com/index.cfm/wrap/textbook/microfluidicsnanofluidics.html>>. Citado na página 33.
- LAHORE, M. F. et al. *Expanded Bed Chromatography, Surface Energetics of Biomass Deposition. Encyclopedia of Industrial Biotechnology*. Liverpool, UK: Wiley, 2010. 1 - 15 p. Citado na página 33.

LI, Z. et al. Improving the yield of mono-dna-functionalized gold nanoparticles through dual steric hindrance. *Journal of the American Chemical Society*, v. 133, n. 39, p. 15284–15287, 2011. PMID: 21894982. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/ja205712a>>. Citado na página 36.

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. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 29.

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. Citado na página 41.

MAZZARINO, L. et al. Curcumin-loaded polymeric and lipid nanocapsules: preparation, characterization and chemical stability evaluation. *Lat Am J Pharm*, v. 29, p. 933–40, 2010. Citado 2 vezes nas páginas 34 e 39.

MCNAUGHT, A. D.; WILKINSON, A. *Compendium of Chemical Terminology (The Gold Book)*. <http://goldbook.iupac.org/>: Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1997. Disponível em: <<http://goldbook.iupac.org/PDF/goldbook.pdf>>. Citado 4 vezes nas páginas 27, 30, 31 e 33.

MOHANRAJ, V.; CHEN, Y. Nanoparticles – a review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, v. 5, n. 1, p. 561–573, 2006. Disponível em: <<http://www.tjpr.freehosting.net>>. Citado 3 vezes nas páginas 32, 33 e 35.

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>>. Citado 7 vezes nas páginas 21, 27, 28, 29, 31, 34 e 35.

MÓRA, M. *Um modelo de agente executável*. Tese (Doutorado) — Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brasil, Porto Alegre, 2000. Citado 2 vezes nas páginas 46 e 49.

MÓRA, M. et al. BDI models and systems: reducing the gap. In: *Agents Theory, Architecture and Languages Workshop*. Canarias: Springer-Verlag, 1998. Citado na página 23.

NAMBA, A. M.; SILVA, V. B. da; SILVA, C. H. T. P. da. Dinâmica molecular: teoria e aplicações em planejamento de fármacos. *Eclética Química*, v. 33, n. 4, p. 13–24, 2008. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 40.

NELSON, D. L.; COX, M. M. *Principles of biochemistry*. 4th. ed. New York: Lehninger, 2001. Citado na página 35.

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. Citado 3 vezes nas páginas 21, 23 e 39.

NICHOLS, G. et al. A review of the terms agglomerate and aggregate with a recommendation for nomenclature used in powder and particle characterization. *J. Pharm. Sci.*, v. 91, n. 10, p. 2103–2109, October 2002. Citado na página 30.

- 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. Citado 6 vezes nas páginas 22, 50, 51, 55, 99 e 100.
- OLIVEIRA, F. Inteligência artificial distribuída. In: *IV Escola regional de informática*. Canoas, RS: Sociedade Brasileira de Computação, 1996. Citado na página 46.
- OURIQUE, A. et al. Tretinoin-loaded nanocapsules: Preparation, physicochemical characterization, and photostability study. *International journal of pharmaceutics*, Elsevier, v. 352, n. 1, p. 1–4, 2008. Citado 2 vezes nas páginas 34 e 39.
- PADGHAM, L.; WINIKOFF, M. *Developing Intelligent Agent Systems: A practical guide*. London: John Wiley & Sons, 2004. v. 13. Citado 2 vezes nas páginas 59 e 61.
- 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>>. Citado na página 28.
- PETRESKA, I.; STAMATOPOULOU, I. A comparative study of tools for visualisation of state-based spatial multi-agent models. In: *Proceedings of the 6th Balkan Conference in Informatics*. New York, NY, USA: ACM, 2013. (BCI '13), p. 53–60. ISBN 978-1-4503-1851-8. Disponível em: <<http://doi.acm.org/10.1145/2490257.2490289>>. Citado na página 47.
- POHLMANN, A. R. et al. Determining the simultaneous presence of drug nanocrystals in drug-loaded polymeric nanocapsule aqueous suspensions: a relation between light scattering and drug content. *International journal of pharmaceutics*, Elsevier, v. 359, n. 1, p. 288–293, 2008. Citado na página 36.
- PRADO, D. *Usando o Arena em simulação*. MG: Desenvolvimento Gerencial, 1999. Citado na página 57.
- PRESSMAN, R. S. *Software Engineering: a Practitioner's Approach*. Seventh edition. New York: McGraw-Hill Education, 2010. Citado na página 59.
- 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. Citado na página 34.
- SANTOS, C. G. *Desenvolvimento de uma blenda polimérica de PMMA PEG para desenvolvimento de nanocarreadores*. Tese (Doutorado) — Centro Universitário Franciscano, Santa Maria, 2016. Citado na página 30.
- SANTOS, C. G. dos. *Desenvolvimento e caracterização de uma nova blenda polimérica de poli(metil metacrilato)-poli(etilenoglicol) para produção de nanocápsulas e aplicação em drgu delivery*. Tese (Doutorado) — Centro Universitário Franciscano, Santa Maria, 2017. Citado na página 36.
- SANTOS, R. B. dos. *Simulação Computacional de Nanopartículas de Carbono Imersas em Solução Aquosa*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal da Bahia - UFBA, Salvador, 2010. Citado na página 40.

- SANTOS, S. S. et al. Formulation and in vitro evaluation of coconut oil-core cationic nanocapsules intended for vaginal delivery of clotrimazole. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, Elsevier, v. 116, p. 270–276, 2014. Citado 2 vezes nas páginas 34 e 39.
- SCHAFFAZICK, S. R. et al. Physicochemical characterization and stability of the polymeric nanoparticle systems for drug administration. *Quim. Nova*, v. 26, n. 5, p. 726–737, 2003. Citado 2 vezes nas páginas 29 e 35.
- SEDGEWICK, R.; WAYNE, K. *Algorithms*. 4th. ed. Boston: Addison-Wesley Professional, 2011. ISBN 032157351X, 9780321573513. Citado 6 vezes nas páginas 23, 24, 41, 42, 43 e 61.
- SILVA, J.; LIMA, J. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, Sociedade Brasileira de Física, v. 29, n. 1, p. 25–37, 2007. Citado 3 vezes nas páginas 23, 41 e 42.
- 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). Citado na página 45.
- WILCZEWSKA, A. Z. et al. Nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmacological reports*, Elsevier, v. 64, n. 5, p. 1020–1037, 2012. Citado 3 vezes nas páginas 22, 27 e 31.
- WOOLDRIDGE, M. *Introduction to Multiagent Systems*. New York, NY, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2001. ISBN 047149691X. Citado 3 vezes nas páginas 23, 45 e 46.
- ZAMBERLAN, A. et al. Simulation environment for polymeric nanoparticle: experiment database. *Disciplinarum Scientia*, v. 17, n. 3, p. 429–446, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 63 e 116.
- ZAMBERLAN, A. O. *Em direção a uma técnica para programação orientada a agentes BDI*. Dissertação (Mestrado) — PUCRS, 2002. Citado na página 47.
- 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. Citado na página 115.
- 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. Citado 3 vezes nas páginas 38, 63 e 115.
- 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. Citado na página 115.
- 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. Citado na página 116.

## **APÊNDICES**



## APÊNDICE A – TRABALHOS PUBLICADOS

A.1 *MULTI-AGENT SYSTEMS TO EVALUATE THE AGGLOMERATION EFFECT ON NANOPARTICLES*

**Multi-agent systems to evaluate the agglomeration effect on nanoparticles**

Alexandre Zamberlan, Solange Binotto Fagan  
*Centro Universitário Franciscano*

Nanoscience is the study of phenomena and manipulation of materials at atomic, molecular and macromolecular scales in which the properties differ significantly from those at larger scale. In the same way, Nanotechnology is the design, characterization, production and application of structures at the nanoscale. The most important distinguishing feature of a nanoparticle is its huge surface area compared to its volume. Another important point, when investigating the universe on a very small scale, is the ability to self-organization of matter, very similar to what happens with biological entities. In this case, the mechanisms respond to environmental stimuli without conscious control. Therefore, one way to assess this behavior is through computer simulation. Theoretical methods based on computer simulations are present in all areas of scientific research and its importance is noted in studies that use this methodology in order to anticipate results or perform experiments often inaccessible. In computer simulations there is the challenge of monitoring, describe or even predict the nanoparticle agglomeration behavior. We assume agglomeration is when particles are joined loosely together which can be simply broken by mechanical forces and aggregation is a definite pattern of molecules which may be in any physical state. Agglomeration is a process of contact and adhesion whereby dispersed particles are held together by weak physical interactions and it is a reversible process. The characterization of nanostructures involves determining specific properties such as morphology, particle size, zeta potential, pH, association rate of release kinetics, determination of the content, etc. The polydispersity index provides information about the homogeneity of the size distribution and the level of agglomeration of particles. However, all these properties are checked in real experiments in the laboratory (in vitro experiment). And some can be verified by computer simulation. One property found in the laboratory only is the effect of agglomeration. Therefore, the aim of this study is to evaluate clustering aspects of nanoparticles through the modeling and implementation of a multi-agent system. To do this, we specify production and evaluation process of nanoparticles; methodologies and techniques for structural and functional analysis of nanostructures through modeling and simulation tools; appropriate multi-agent system architecture for nanoparticles evaluation context; design and implement the simulation environment based on multi-agent system. Finally, this study contributes to the simulation of nanoparticles, especially carbon nanotubes, to monitor the effect of agglomeration.

## A.2 AVALIAÇÃO DE ARQUITETURA DE SISTEMA MULTIAGENTE PARA EFEITO DE AGLOMERAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS

# Avaliação de arquitetura de Sistema Multiagente para efeito de aglomeração de nanopartículas

Alexandre de O. Zamberlan<sup>1</sup>, Rafael H. Bordini<sup>2</sup>, Solange B. Fagan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Nanociências  
Centro Universitário Franciscano

<sup>2</sup>FACIN-PUCRS

alexz@unifra.br, r.bordini@pucrs.br, solange.fagan@gmail.com

**Abstract.** This article discusses about a proper Multiagent System architecture for the evaluation of nanoparticle agglomeration effect. Reactive or deliberative architectures of multiagent systems are employed in several simulations such as traffic control, rescue teams and evacuation procedures. Likewise, Nanotechnology, which projects, characterizes, produces and applies nano-scale structures, also uses simulations to nanostructures behavior assessments. Another important point, when investigating the universe on a very small scale, is the ability of matter self-organization, which is very similar to what happens with biological entities. In this case, the mechanisms respond to environmental stimuli without conscious control. Therefore, setting an appropriate architecture for this simulation is a key factor.

**Resumo.** Este artigo discute sobre a arquitetura de Sistema Multiagentes adequada para avaliação do efeito de aglomeração de nanopartículas. Arquiteturas reativas ou deliberativas de sistemas multiagentes são empregadas em diversas simulações, como por exemplo, controle de tráfego, equipes de salvamento, procedimentos de evacuação, entre outros. Da mesma forma, na Nanotecnologia, que projeta, caracteriza, produz e aplica estruturas em nano escala, também se utiliza de simulações para avaliações de comportamento de nanoestruturas. Um ponto importante, ao investigar o universo em uma escala muito pequena, é a capacidade de auto-organização da matéria, muito semelhante ao que acontece com entidades biológicas. Portanto, definir a arquitetura adequada para essa simulação é um fator fundamental.

## 1. Introdução

Sistemas multiagentes (SMA) são empregados em investigações com diferentes propósitos, principalmente em simulações computacionais. Esses sistemas são compostos de entidades de software autônomas, denominadas agentes, que atuam e interagem em um ambiente compartilhado, alterando o estado do ambiente [Wooldridge 2001] e [Bordini et al. 2007]. A abordagem orientada a agentes permite um grau de abstração que não é usual em metodologias tradicionais de projeto e desenvolvimento de sistemas, tornando explícitas certas funcionalidades. E esse nível de abstração apresenta vantagem à medida em que as aplicações tornam-se maiores e mais complexas (como em simulações, com maior número de variáveis, restrições, operações, tratamentos de exceções, entre

outros), pois possibilita representar problemas e soluções de forma mais natural possível [Móra et al. 1998], com característica de projeto e desenvolvimento de sistema *bottom-up* ou *top-down*, ou seja, a partir do agente ou a partir da organização [Hübner et al. 2004].

O que caracteriza um agente e a sociedade que ele está inserido são as interações com o ambiente e os processos internos que possibilitam a realização dessas interações [Wooldridge 2001]. A especificação de quais e como são esses processos internos é chamada de arquitetura. Diferentes arquiteturas têm sido propostas com o objetivo de caracterizar os agentes (e a sociedade em que estão inseridos) com um nível de inteligência e de autonomia. Dessa forma, as arquiteturas podem ser classificadas, de acordo com o mecanismo utilizado pelo agente para a seleção das ações [Bordini et al. 2007].

Na modelagem e simulação molecular, na área da Dinâmica Molecular, modelar e simular referem-se a métodos para mimetizar o comportamento de moléculas ou de sistemas moleculares. Esses processos seguem leis e princípios da Física Clássica e da Física Quântica, levando em consideração campos de força e dependência do tempo [Vilela Neto 2014]. Ao lidar com estruturas na escala nanométrica, a principal característica que distingue uma nanopartícula é sua área superficial comparada com o seu volume [Bushan 2007]. E outro ponto importante, foco desta investigação, é a habilidade de auto-organização da matéria, quando em escala muito pequena, bastante similar com o que ocorre com entidades biológicas, que respondem ao ambiente sem um controle consciente [Bushan 2007]. Por isso, a simulação é uma maneira de avaliar comportamento desses elementos.

Sendo assim, surge o objetivo desta pesquisa, discutir qual a arquitetura de sistemas multiagentes adequada para este propósito de simulação. Para tanto, o texto está dividido em seções. A Seção 2 trata da Nanotecnologia e a modelagem molecular, bem como o que se espera dessa técnica. A Seção 3 discute sobre arquiteturas básicas de SMA. Finalmente, algumas considerações sobre este estudo e as referências bibliográficas.

## 2. Modelagem e simulação molecular

A Nanociência é o estudo de fenômenos e manipulações de materiais em escala atômica, molecular e macromolecular, em que as propriedades diferem significativamente dos em escala maior. Já a Nanotecnologia preocupa-se com o projeto, caracterização, produção e aplicação de estruturas em escala nano [Dowling et al. 2004].

Acredita-se que a Computação aplicada à Nanotecnologia (ou Nanotecnologia Computacional) tem seu foco no projeto e construção de ferramentas computacionais para auxiliar a compreensão de fenômenos físico e químicos que ocorrem em escala nanométrica aplicadas à nanoeletrônica, lógica e computação, sensores e novos materiais com características específicas. Os sistemas e a simulação computacional são realizados no tempo e no espaço utilizando modelos analíticos e fundamentos físicos, químicos e de ciência dos materiais [Vilela Neto 2014].

A modelagem molecular envolve métodos e técnicas computacionais para imitar o comportamento de sistemas atômicos e moleculares. Conforme [Vilela Neto 2014], assume-se que modelar é o processo de extrair informações realmente relevantes de determinado sistema, como aspectos estruturais (conjunto de atributos ou características e seus possíveis valores) e aspectos funcionais (operações ou métodos e suas restrições).

Os métodos computacionais da modelagem molecular estão associados à execução de cálculos de alta complexidade computacional. Esses métodos envolvem esforço computacional, com alocação extrema de recursos de *hardware* e *software*, por exemplo, a manipulação de muitas variáveis, a enorme variação de valores nessas variáveis, bem como suas inúmeras operações e restrições [Vilela Neto 2014].

A modelagem, de uma forma geral, é a criação de um modelo que possa representar um determinado domínio por meio de uma linguagem computacional (mais natural possível) que siga um ponto de vista. Portanto, um modelo deve ser a representação do conhecimento aplicado a uma ferramenta que promova o estudo do comportamento de sistemas complexos.

Há ferramentas de simulação consolidadas na área de Dinâmica Molecular, como Gromacs (<http://www.gromacs.org>) e Siesta (<http://departments.icmab.es/leem/siesta/>), em que é possível modelar e acompanhar a simulação de milhares de estruturas como moléculas, átomos e elétrons; suas restrições como tempo e campos de força; suas interações inter e intra moleculares; e os eventos relacionados à pressão, temperatura, entre outros. Entretanto, o efeito de aglomeração, objetivo desta discussão, é melhor visualizado em experimentos em laboratórios (experimentos *in vitro*). Em simulações, há o desafio de monitorar, descrever ou, até mesmo, prever o comportamento de aglomeração em nanopartículas.

Neste estudo, assume-se que aglomeração é quando as partículas estão unidas frouxamente em conjunto e que pode ser simplesmente quebrado por forças mecânicas. Já a agregação é um padrão definido de moléculas que podem estar em qualquer estado físico [Nichols et al. 2002]. A aglomeração é um processo de contato e adesão em que partículas dispersas permanecem juntas por interações físicas fracas, sendo um processo reversível [McNaught and Wilkinson 1997]. Nanopartículas aglomeram ou agregam quando colocadas em ambiente ou em fluido biológico. Mas a aglomeração frequentemente ocorre quando há elevada força iônica, que protege a repulsão devido às cargas sobre as nanopartículas. Acompanhar o efeito de aglomeração é fundamental, por exemplo para avaliação de toxicidade das partículas em escala nano, uma vez que esse efeito altera o tamanho, a área de superfície e propriedades de sedimentação das nanopartículas [Schaffazick et al. 2003].

A caracterização de nanoestruturas envolve determinar propriedades específicas, tais como morfologia, tamanho de partícula, potencial zeta, pH, taxa de associação de cinética de libertação, determinação do conteúdo, entre outros. O índice de polidispersão fornece informações sobre a homogeneidade do tamanho da distribuição e o nível de aglomeração das partículas. E, como já mencionado, essas propriedades são verificadas em experimentos reais em laboratório, sendo algumas possíveis em simulação computacional [Schaffazick et al. 2003].

### **3. Arquiteturas de Sistemas Multiagentes**

Os SMA formam uma área de investigação na Inteligência Artificial Distribuída (IAD), tratando os aspectos referentes à computação distribuída em sistemas de inteligência artificial. A definição da arquitetura interna do agente está associada com o tipo de tarefa que o agente irá realizar e qual o seu papel na sociedade multiagente. Uma vez considerado isto, o agente pode ser classificado como [Wooldridge 2001]: reativo, em que a esco-

lha da ação (resposta) está diretamente situada na ocorrência de um conjunto de eventos (estímulos) que ele percebe no e do ambiente, captados por seus sensores ou por mensagens enviadas por outros agentes; cognitivo ou deliberativo, pois possui um processo explícito para escolher a ação a ser realizada. Essa ação pode ser escolhida, também, através de uma função de utilidade e realizada por meio de um plano e uma representação simbólica do ambiente. Um agente cognitivo é um agente racional que possui alguma representação explícita de seu conhecimento e objetivos. Um agente pode ser mais cognitivo do que outro, conforme o grau de racionalidade explícita de seu comportamento [Hübner et al. 2004] e [Wooldridge 2001].

Arquiteturas de agentes cognitivos, segundo [Oliveira 1996], podem ser classificadas em arquiteturas funcionais, em que o agente é composto por módulos que representam cada uma das funcionalidades necessárias para sua operação. O agente possui conhecimento, um conjunto de objetivos, capacidade de percepção, comunicação, decisão e raciocínio. Além dessa, há as arquiteturas baseadas em estados mentais, que adotam uma perspectiva de inspiração psicológica para definir a estrutura dos agentes, que são entidades cujo estado é constituído de componentes mentais tais como crenças, desejos, capacidades, escolhas e compromissos. Pode ocorrer que uma arquitetura baseada em estados mentais também conte com aspectos funcionais, e vice-versa, não sendo excluientes, e podendo ser complementares [Bordini et al. 2007]. As abordagens utilizadas para a modelagem de agentes são as mais diversas, e uma freqüentemente utilizada é a abordagem que considera agentes como sendo sistemas intencionais. Sistemas intencionais são aqueles a que são atribuídas atitudes intencionais (estados mentais) [Móra 2000].

De acordo em [Zamberlan 2002], as definições e propriedades que caracterizam a noção de agente têm por objetivo não meramente dividir o mundo entre entidades que são e que não são agentes, mas servirem de ferramentas para analisar sistemas, bem como especificar, projetar e implementar sistemas cujos elementos básicos sejam agentes.

#### **4. Considerações Finais**

Os ambientes de simulação de nanoestruturas podem ser considerados essencialmente reativos, ou seja, ideais para arquiteturas reativas de agentes. Muitos pesquisadores tenderiam à indicação de utilização de técnicas de Resolução Distribuída de Problemas, ao invés de Sistemas Multiagentes. Mas, com o uso de SMA é possível projetar sistemas complexos de simulação, por exemplo, de maneira naturalmente distribuída e *bottom-up*.

O paradigma de SMA baseia-se em sistemas naturais, nos quais se percebe o surgimento de um comportamento inteligente a partir da interação de seus elementos, como ocorre em um formigueiro (a colônia possui um comportamento inteligente, enquanto que a formiga não) e nos neurônios (células simples, mas sua interação e organização emerge um comportamento complexo e inteligente) [Hübner et al. 2004]. A coletividade possui características que não podem ser reduzidas aos seus elementos formadores. Neste ponto, não pretende-se afirmar que nanopartículas possam vir a ter um comportamento inteligente, mas sim complexo, uma vez que interagem, há um esquema de organização e um ambiente bastante reativo. Uma característica bastante significativa na teoria orientada a agentes é a autonomia, também existente em estruturas em escala reduzida, como átomos e moléculas, apesar da forte interação existente. Em relação à organização de um sistema multiagente reativo ou cognitivo, há eventos, restrições e interações, o mesmo que ocorre

num ambiente na escala nano.

Das duas abordagens para desenvolvimento de SMA, a abordagem *bottom-up* que parte dos aspectos individuais do agente de maneira que surjam os aspectos coletivos é bastante indicada. Isso porque, os agentes são projetados independente de algum problema específico; a interação inter-agentes não é construída previamente, bastando projetar um protocolo de comunicação para situações genéricas e porque não existe um controle centralizado. Dessa forma, há vantagens como a viabilização de sistemas adaptativos e evolutivos, em que o SMA tem habilidade de adaptação de novas situações (inclusão ou exclusão de agentes ou mudanças na organização); como já mencionado, é naturalmente adequado para a modelagem de sistemas complexos e distribuídos. Assim sendo, adequado para simulações em ambientes nanoestruturados.

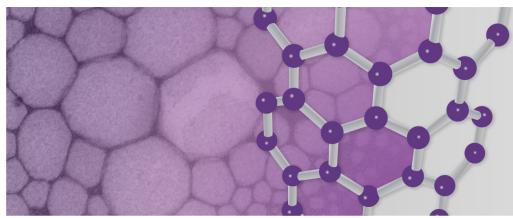
A área de SMA encontra-se consolidada, com metodologias e ferramentas para projeção e implementação de sistemas multiagentes, tanto reativos quanto cognitivos. Entretanto, mesmo a arquitetura reativa sendo a que melhor se enquadre no contexto desta discussão, é possível projetar e implementar a simulação de nanopartículas a partir da teoria intencional de agentes baseada em estados mentais. Uma justificativa de se utilizar arquitetura cognitiva baseada em estados mentais, segundo [Móra 2000], é que essa arquitetura baseia-se na abordagem intencional, pois possuem um forte apelo conceitual, como abstração, pois são bastante naturais para os projetistas e analistas que utilizam a abordagem orientada a agentes; fornecem descrições sucintas para sistemas complexos, além de ajudar o projetista a entender e a explicar o comportamento desses sistemas; podem ser usados pelos agentes para raciocinar sobre eles próprios e sobre outros agentes (reciprocidade, segundo nomenclatura adotada [Dennett 1987]). Outra justificativa para essa escolha, é que em *benchmark* realizados, é possível observar ferramentas, no contexto de SMA baseados em estados mentais, com bom desempenho. Por exemplo, no trabalho realizado por [Cardoso et al. 2013], procurou-se avaliar dois modelos para programação concorrente com agentes e com atores, visto que os sistemas distribuídos têm crescido com os recursos computacionais de processadores de multi núcleos. Sendo assim, um contexto adequado para aplicação de simulações de nanoestruturas.

Ressalta-se que esta pesquisa está inserida em um trabalho mais amplo, de avaliar os aspectos de aglomeração das nanopartículas por meio de sistema multiagente. Assim sendo, são necessárias algumas etapas: compreender os processos de produção e caracterização de nanopartículas; identificar e testar metodologias de análise estrutural e funcional de nanoestruturas através de ferramentas de simulação; identificar a arquitetura de sistema multiagente adequada para este contexto; projetar e implementar o ambiente de simulação baseado na teoria Multiagente. Dessa forma, neste artigo buscou-se discutir as áreas de modelagem e simulação molecular e sistemas multiagentes. As próximas ações nesta pesquisa são: i) definir a relação entre partículas e a relação das partículas com ambiente, assumindo que cada partícula será um agente no sistema, detalhando assim como se dará o uso de agentes no cenário de simulação de nanoestruturas; e ii) testar algumas métricas utilizadas em [Cardoso et al. 2013] para avaliar arquiteturas reativas e arquiteturas cognitivas implementadas em Jason.

## Referências

- Bordini, R. H., Hübner, J. F., and Wooldridge, M. (2007). *Programming multi-agent systems in AgentSpeak using Jason*. Wiley.
- Bushan, B. (2007). *Handbook of nanotechnology*. Springer.
- Cardoso, R. C., Zatelli, M. R., Hübner, J. F., and Bordini, R. H. (2013). Towards benchmarking actor- and agent-based programming languages. In *Proceedings of the 2013 Workshop on Programming Based on Actors, Agents, and Decentralized Control*, AGERE! 2013, pages 115–126, New York, NY, USA. ACM.
- Dennett, D. (1987). *The intentional stance*. MIT Press, Cambridge, MA.
- Dowling, A., Clif, R., and Grobert, N. (2004). Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties. Technical report, The Royal Academic of Engineering.
- Hübner, J. F., Bordini, R. H., and Vieira, R. (2004). Introdução ao desenvolvimento de sistemas multiagentes com Jason. In *XII Escola de Informática da SBC*, pages 51–89, Paraná. Fernando Takashi Itakura et. al.
- McNaught, A. D. and Wilkinson, A. (1997). *Compendium of Chemical Terminology (The Gold Book)*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, <http://goldbook.iupac.org/>.
- Móra, M. (2000). *Um modelo de agente executável*. PhD thesis, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brasil, Porto Alegre.
- Móra, M., Lopes, J., Coelho, J., and Viccari, R. (1998). BDI models and systems: reducing the gap. In *Agents Theory, Architecture and Languages Workshop*, Canarias. Springer-Verlag.
- Nichols, G., Byard, S., Bloxham, M. J., Botterill, J., Dawson, N. J., Dennis, A., Diart, V., North, N. C., and Sherwood, J. D. (2002). A review of the terms agglomerate and aggregate with a recommendation for nomenclature used in powder and particle characterization. *J. Pharm. Sci.*, 91(10):2103–2109.
- Oliveira, F. (1996). Inteligência artificial distribuída. In *IV Escola regional de informática*, Canoas, RS. Sociedade Brasileira de Computação.
- Schaffazick, S. R., Guterres, S. S., de Lucca Freitas, L., and Pohlmann, A. R. (2003). Physicochemical characterization and stability of the polymeric nanoparticle systems for drug administration. *Quim. Nova*, 26(5):726–737.
- Vilela Neto, O. P. (2014). Intelligent computational nanotechnology: The role of computational intelligence in the development of nanoscience and nanotechnology. *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, 11:1–17.
- Wooldridge, M. (2001). *Introduction to Multiagent Systems*. John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA.
- Zamberlan, A. O. (2002). Em direção a uma técnica para programação orientada a agentes BDI. Master's thesis, PUCRS.

A.3 A INSTABILIDADE E O COMPORTAMENTO DE AGLOMERAÇÃO EM NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS: PROCESSOS E TÉCNICAS DE DETECÇÃO



## VII Workshop em Nanociências

18 e 19 de agosto de 2015



CENTRO UNIVERSITÁRIO  
FRANCISCANO

ISSN: 2236-5575

# A INSTABILIDADE E O COMPORTAMENTO DE AGLOMERAÇÃO EM NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS: PROCESSOS E TÉCNICAS DE DETECÇÃO

ALEXANDRE DE OLIVEIRA ZAMBERLAN ([alexz@unifra.br](mailto:alexz@unifra.br)) / Programa de Pós-graduação em Nanociências/Centro Universitário Franciscano, Santa Maria - RS

DIEGO BECKER BORIN ([diegoborin@unifra.edu.br](mailto:diegoborin@unifra.edu.br)) / Programa de Pós-graduação em Nanociências/Centro Universitário Franciscano, Santa Maria - RS

ORIENTADOR: SOLANGE BINOTTO FAGAN ([sfagan@unifra.br](mailto:sfagan@unifra.br)) / Programa de Pós-graduação em Nanociências/Centro Universitário Franciscano, Santa Maria - RS

### Palavras-Chave:

Caracterização; Nanociência; Nanopartículas poliméricas; Toxicidade

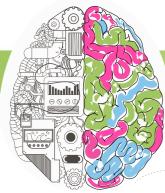
Nanopartículas têm sido empregadas como mecanismos de entrega e liberação de fármacos, principalmente pelo seu tamanho subcelular que permite a absorção intracelular (fagocitose) relativamente mais elevada do que outros sistemas particulados. Além disso, elas podem melhorar a estabilidade das substâncias ativas e podem ser biocompatíveis com o tecido e células sintetizadas a partir de materiais que são biocompatíveis ou biodegradáveis (MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2010). Conceitualmente, as nanopartículas são definidas como partículas coloidais sólidas (ou suspensões coloidais) que incluem tanto nanoesferas quanto nanocápsulas, e são preparadas por métodos de polimerização (síntese de polímeros ou métodos com polímeros pré-formatados). As nanocápsulas são constituídas por um invólucro polimérico disposto ao redor de um núcleo oleoso, podendo o fármaco estar dissolvido nesse núcleo e/ou adsorvido à parede polimérica. Por outro lado, as nanoesferas, que não apresentam óleo em sua composição, são formadas por uma matriz polimérica, onde o fármaco pode ficar retido ou adsorvido (SCHAFFAZICK et al., 2003; MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2010). Dessa forma, nanopartículas poliméricas têm sido extensivamente estudadas como transportadoras de fármacos. Contudo, nas suspensões coloidais, com o tempo, pode ocorrer aglomeração das partículas e, consequentemente, a sedimentação, gerando instabilidade dessas suspensões. Há fatores que influenciam a estabilidade das suspensões como, por exemplo, a adsorção de moléculas ativas à superfície das nanopartículas e a presença de tensoativos adsorvidos. Ademais, avaliar a estabilidade ou, também, efeito de aglomeração é bastante importante, pois se pode verificar, por exemplo, a toxicidade das partículas em escala nano, uma vez que esse efeito altera o tamanho, a área de superfície e as propriedades de sedimentação das nanopartículas (SCHAFFAZICK et al., 2003). Portanto, se o sistema nanoestruturado produzido apresentar aglomeração, ele perderá sua finalidade, ou até mesmo sua validade, como por exemplo, capacidade de não ser detectado pelo sistema imunológico (modo furtivo) e habilidade de entregar determinado fármaco em algum alvo pré-determinado no corpo humano. O tamanho de partícula, o

potencial zeta, a distribuição da massa molar do polímero, o teor de fármaco, o pH e o índice de polidispersão (IPD) são alguns dos parâmetros físico-químicos que podem ser utilizados para monitorar a estabilidade dessas suspensões coloidais poliméricas (SCHAFFAZICK et al., 2003). Conforme Dowling, Clif e Grobert (2004), é possível afirmar que a caracterização de materiais - a determinação da sua forma, tamanho, distribuição, propriedades mecânicas e químicas - é uma parte importante do processo industrial. Além disso, tem como finalidade o controle de qualidade, e como parte da pesquisa e desenvolvimento de novos processos, materiais e produtos. Por isso, segundo Mora-Huertas, Fessi, Elaissari (2010), mesmo diferentes métodos de preparação - nanoprecipitação, emulsão-difusão, dupla emulsificação, emulsão-coacervação, polímero de revestimento e camada-a-camada – precisam ter seus resultados avaliados quanto à estabilidade do sistema nanoparticulado gerado. Sendo assim, surge o objetivo deste estudo: identificar as principais técnicas e processos para avaliação do comportamento de aglomeração de sistemas nanoparticulados. A partir disso, apontar suas características quanto ao custo e ao tempo de processo, bem como os subprocessos atrelados. Consequentemente, com as informações obtidas será possível estabelecer critérios para a seleção de um método de acordo com as suas vantagens, limitações e desempenho. Para isso, uma pesquisa bibliográfica em artigos científicos e em manuais de equipamentos será realizada. Finalmente, registra-se que neste estudo, assume-se que aglomeração ocorre quando as partículas estão unidas livremente em um conjunto que pode ser simplesmente quebrado por forças mecânicas. Já a agregação é um padrão definido de moléculas que podem estar em qualquer estado físico (NICHOLS et al., 2002). A aglomeração é um processo de contato e adesão em que partículas dispersas permanecem juntas por interações físicas fracas, sendo um processo reversível. Nanopartículas aglomeraram ou agregam quando colocadas em ambiente ou em fluido biológico. Mas a aglomeração frequentemente ocorre quando há elevada força iônica, que protege a repulsão devida às cargas sobre as nanopartículas (MCNAUGHT; WILKINSON, 1997).

## REFERÊNCIAS:

- DOWLING, A.; CLIF, R.; GROBERT, N. **Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties**. London: Royal Academic of Engineering, 2004.
- MCNAUGHT, A. D.; WILKINSON, A. **Compendium of Chemical Terminology (The Gold Book)**. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1997.
- MORA-HUERTAS, C.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v.385, p.113-142, 2010.
- NICHOLS, G. et al. A review of the terms agglomerate and aggregate with a recommendation for nomenclature used in powder and particle characterization. **J. Pharm. Sci.**, v.91, p.2103–2109, 2002.
- SCHAFFAZICK, S. R. et al. Physicochemical characterization and stability of the polymeric nanoparticle systems for drug administration. . **Quim. Nova**, v.26, p.726–737, 2003.

#### A.4 FERRAMENTAS DE SIMULAÇÃO MULTIAGENTES NO CONTEXTO DE SISTEMAS NANOPARTICULADOS



## FERRAMENTAS DE SIMULAÇÃO MULTIAGENTES NO CONTEXTO DE SISTEMAS NANOPARTICULADOS

Alexandre Zamberlan<sup>1</sup>; Guilherme C. Kurtz<sup>2</sup>; Rafael H. Bordini<sup>3</sup>; Solange B. Fagan<sup>4</sup>

### RESUMO

O trabalho objetiva apresentar uma avaliação de ferramentas de simulação multiagentes para a área da Nanociência. Busca-se no trabalho apontar algumas características e funcionalidades dessas ferramentas a fim de auxiliar na decisão de qual a mais adequada para simular interações moleculares. Assim, foi realizada uma revisão bibliográfica sobre simulação computacional, focando o universo de simulação molecular e seus principais métodos. Além disso, investigou-se, em trabalhos científicos, ferramentas de simulação multiagentes utilizadas na simulação biológica em geral.

**Palavras-chave:** Dinâmica Molecular; Interação Molecular; Nanotecnologia; Simulação; Teoria de Agentes.

### 1. INTRODUÇÃO

A linha de pesquisa Modelagem e Simulação de Biossistemas e Nanomateriais, do Programa de Pós-graduação em Nanociências, promove a investigação de produtos e processos na área de Nanociências. Essa linha aborda metodologias de simulação no escopo da Dinâmica Molecular. Contudo, a abordagem de simulação por meio de Sistemas Multiagentes (SMA) também pode ser uma alternativa viável para simular sistemas complexos, como nanoparticulados, a fim de avaliar certos comportamentos que envolvam, principalmente, interações. Essa abordagem de simulação SMA possui combinações de técnicas computacionais inteligentes e pode reduzir o tempo e os custos necessários para o desenvolvimento e análise de estruturas em escala nanométrica.

<sup>1</sup> Doutorando do Programa em Nanociências – Centro Universitário Franciscano. alexz@unifra.br

<sup>2</sup> Professor dos cursos de Informática – Centro Universitário Franciscano. guilhermekurtz@unifra.br

<sup>3</sup> Coorientador e Professor da FACIN – PUCRS. rafael.bordini@pucrs.br

<sup>4</sup> Orientadora do Programa em Nanociências – Centro Universitário Franciscano. sfagan@unifra.br



A área da Computação possui diversos métodos baseados em comportamentos advindos da natureza, como sistemas de comportamento coletivo inteligente ou SMA. O sistema é composto por um conjunto de agentes (entidades de software) convivendo em sociedade, que se comunicam e cooperam com a finalidade de resolver um problema maior, que não seria solucionado por um agente específico (WOOLDRIDGE, 2001). SMA são empregados em diversas simulações, como por exemplo, controle de tráfego, equipes de salvamento, procedimentos de evacuação, entre outros. Além disso, é uma área consolidada, com inúmeras metodologias e ferramentas para projeto e implementação de sistemas. De acordo com Bordini, Hübner e Wooldridge (2007), a abordagem orientada a agentes permite um grau de abstração que não é usual em metodologias tradicionais de projeto e desenvolvimento de sistemas. E esse nível de abstração apresenta vantagem à medida em que as aplicações tornam-se maiores e mais complexas (como em simulações, com maior número de variáveis, restrições, operações, tratamentos de exceções, entre outros).

Sendo assim, este trabalho tem como objetivo analisar e comparar algumas das principais ferramentas de simulação multiagentes adequadas ao escopo de sistemas nanoparticulados. Para isso, o texto está dividido em 6 seções. A seção 2 apresenta o contexto geral da pesquisa – simulação computacional. A seção 3 e 4 tratam, respectivamente, da metodologia e dos resultados. Finalmente, conclusões e referências bibliográficas.

## 2. CONTEXTO

Um sistema molecular é bastante dinâmico – átomos e moléculas estão em constante movimentação. Por exemplo, no caso das biomoléculas, tais movimentações estão correlacionadas e determinam a função da molécula (SCHAFFAZICK et al., 2003).

Neste trabalho, o contexto de simulação baseia-se em um modelo computacional - programa de computador cujas variáveis apresentam o mesmo comportamento dinâmico e estocástico do sistema real. Comportamento dinâmico são sistemas em que os modelos devem contemplar alterações constantes



baseadas em alguma regra ou causa. Comportamento estocástico são sistemas que os modelos devem contemplar aleatoriedade dos eventos (PRADO, 1999).

## 2.1 Modelagem e Simulação

A simulação computacional é uma ferramenta para a compreensão de fenômenos físicos, químicos e biológicos. A partir de modelos elaborados, é possível imitar um processo ou operação do mundo real, por meio de formalizações em computadores ou expressões matemáticas, a fim de descrever comportamentos de um sistema real (acompanhar aspectos estruturais e funcionais). Contudo, a simulação não substitui a teoria ou a experiência laboratorial, mas contribui para seus avanços. Quando elaborada e aplicada de forma eficaz, pode levar a novas compreensões teóricas e descobertas experimentais. Além disso, a simulação contribui consideravelmente na predição do comportamento de substâncias ou materiais em escala macro ou nanométrica.

A modelagem molecular envolve métodos e técnicas computacionais para imitar o comportamento de sistemas atômicos e moleculares. Conforme (VILELA NETO, 2014), assume-se que modelar é o processo de extrair informações realmente relevantes de determinado sistema, como aspectos estruturais (conjunto de atributos ou características e seus possíveis valores) e aspectos funcionais (operações ou métodos e suas restrições). Os métodos computacionais da modelagem molecular estão associados à execução de cálculos de alta complexidade computacional. Esses métodos envolvem esforço computacional, com alocação extrema de recursos de hardware e software, por exemplo, a manipulação de muitas variáveis, a enorme variação de valores nessas variáveis, bem como suas inúmeras operações e restrições.

A modelagem, de uma forma geral, é a criação de um modelo que possa representar um determinado domínio por meio de uma linguagem computacional (mais natural possível) que siga um ponto de vista. Portanto, um modelo deve ser a representação do conhecimento aplicado a uma ferramenta que promova o estudo do comportamento de sistemas complexos.

Ao lidar com estruturas na escala nanométrica, a área superficial da



nanopartícula comparada com o seu volume e a habilidade de auto-organização da matéria, que respondem ao ambiente sem um controle consciente (BUSHAN, 2007), possibilitam o uso de simulação para avaliação do comportamento desses elementos. Dessa forma, a simulação computacional é uma forma de avaliar o comportamento de auto-organização da matéria, sendo que os sistemas e a simulação são realizados no tempo e no espaço utilizando modelos analíticos e fundamentos físicos, químicos e de ciência dos materiais (VILELA NETO, 2014).

Há inúmeros métodos de simulação, como por exemplo Monte Carlo (estocástico), Dinâmica Browniana e Dinâmica Molecular (ambos com comportamento dinâmico). Registra-se que a Dinâmica Molecular avalia eficientemente diferentes propriedades configuracionais e quantidades dinâmicas que não podem ser obtidas por Monte Carlo, pois não possui correlação temporal. O método Monte Carlo baseia-se em números aleatórios para a obtenção das propriedades físicas do sistema estudado, por isso a classificação estocástica.

Finalmente, é possível afirmar que a simulação, como uma metodologia de investigação do movimento e da interação de átomos e moléculas, é um método de custo reduzido para explicações, comparações, predições e reproduções de experimentos. Isso justifica-se porque i) a simulação não perturba os sistemas que estariam sob investigação; ii) trabalha com situações hipotéticas (sistemas que ainda não existem); iii) e pode ser visualizada por animações.

## 2.2 Dinâmica Molecular

Na modelagem e simulação molecular, na área da Dinâmica Molecular, modelar e simular referem-se a métodos, como já apresentado, para mimetizar o comportamento de moléculas ou de sistemas moleculares. Esses processos seguem leis e princípios da Química, Física Clássica e da Física Quântica, levando em consideração campos de força e dependência do tempo (VILELA NETO, 2014).

Segundo Namba, Silva e Silva (2008), a Dinâmica Molecular pode ser considerada como um conjunto de ferramentas teóricas para auxiliar em experimentos, colhendo informações detalhadas sobre estrutura molecular, mudanças conformacionais, propriedades eletrônicas, dinâmicas e termodinâmicas



do sistema. Ademais, possibilita gerar e acompanhar trajetórias de pontos do espaço (sistema de muitos corpos) por meio de equações do movimento.

Classifica-se a Dinâmica Molecular a partir de três métodos de simulação: *ab initio*, semi-empírico e empírico. *Ab initio* são métodos teóricos, da Dinâmica Molecular Quântica, que descrevem com precisão a natureza quântica dos elétrons e, por isso, têm alto esforço computacional, mesmo limitados a algumas centenas de átomos. Os semi-empíricos suportam um número maior de átomos, têm como base alguns parâmetros (distância entre átomos; ângulo de ligação; ângulos das interações) e os elétrons não são mais avaliados, mas sim o átomo. Já os métodos empíricos, da Dinâmica Molecular Clássica, que são baseados na física clássica possuem um custo computacional baixo, apresentam forte dependência com aqueles parâmetros experimentais e, novamente, somente os átomos são avaliados.

Há ferramentas de simulação consolidadas na área de Dinâmica Molecular, como Gromacs (Dinâmica Molecular Clássica) e Siesta (Dinâmica Molecular Quântica), em que é possível modelar e acompanhar a simulação de milhares de estruturas como moléculas, átomos e elétrons; suas restrições como tempo e campos de força; suas interações inter e intra moleculares; e os eventos relacionados à pressão, temperatura, entre outros. Ao final, essas ferramentas relatam as condições finais das propriedades e comportamentos do sistema, tanto por texto quanto por gráficos.

Conforme Namba, Silva e Silva (2008), Simulação de Dinâmica Molecular é uma das técnicas computacionais mais versáteis para o estudo de macromoléculas biológicas.

### 2.3 Sistemas Multiagentes

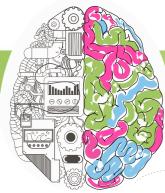
O paradigma de SMA baseia-se em sistemas naturais, em que é possível perceber o surgimento de um comportamento inteligente a partir da interação de seus elementos, como por exemplo em um formigueiro (a colônia possui um comportamento inteligente, enquanto que a formiga não) e nos neurônios (células simples, mas de sua interação e organização emerge um comportamento complexo e inteligente) (HÜBNER; BORDINI; VIEIRA, 2004). A sociedade desses elementos



(coletividade) tem características que não podem ser reduzidas aos seus elementos formadores. Neste ponto, não se pretende afirmar que nanopartículas possam vir a ter um comportamento inteligente, mas sim complexo, uma vez que interagem, havendo um esquema de organização e um ambiente bastante reativo. Uma característica bastante significativa na teoria orientada a agentes é a autonomia, também existente em estruturas em escala reduzida como átomos e moléculas, apesar da forte interação existente. Em relação à organização de um sistema multiagente, há eventos, restrições e interações, o que também ocorre num ambiente na escala nano.

A inteligência de um SMA ocorre pelo comportamento social dos agentes que interagem e cooperam entre si. Por exemplo, há uma linha de pesquisa dentro de Sistemas Multiagentes que investiga o comportamento de colônias de insetos - comportamento coletivo inteligente, do inglês *Swarm Intelligence* (TEAHAN, 2010).

Nos últimos anos, muitas ferramentas ou *kits* de desenvolvimento de sistemas baseados em agentes têm sido distribuídos (ou lançados). Cada *kit* ou ferramenta possui uma variedade de características e funcionalidades. Há inúmeros estudos de comparação entre essas ferramentas, como por exemplo o trabalho de (PETRESKA; STAMATOPOULOU, 2013). Em geral, busca-se avaliar se tais *kits* ou ferramentas possuem algumas características e funcionalidades, como: se há ambiente de desenvolvimento integrado, qual a linguagem de programação, o tipo do sistema operacional, se há suporte ao usuário (manuais e exemplos), se há integração com outras bibliotecas, se há possibilidade de executar o sistema com visualização 3D, entre outros. De acordo com (PETRESKA; STAMATOPOULOU, 2013), a modelagem e a verificação de sistemas multiagentes apresentam muitos desafios, principalmente quando se trata de confiabilidade, robustez e visualização da execução do sistema simulado (propriedades espaciais). Dessa forma, a propriedade de visualização de cenários de simulação também é uma propriedade importante na construção de sistemas de simulação.



### 3. METODOLOGIA

Neste estudo, algumas ferramentas ou ambientes de simulação multiagentes, adequadas ao contexto de sistemas nanoparticulados, foram selecionados:

- FLAME<sup>5</sup>: é um sistema de cunho geral para a construção de modelos baseados em agentes, que gera software de simulação altamente eficiente e que pode ser executado em qualquer plataforma computacional, como por exemplo em supercomputadores paralelos de alto desempenho e em unidades de processamento gráfico (GPU). É possível configurar modelos em grande escala com milhões de agentes;
- Jason<sup>6</sup>: plataforma para o desenvolvimento de sistemas multiagentes, com muitas características customizáveis pelo usuário. É o interpretador para a linguagem AgentSpeak(L);
- MASON<sup>7</sup>: é uma biblioteca de eventos discretos em Java para simulação multiagentes;
- NetLogo<sup>8</sup>: ambiente de simulação, ou seja, é tanto uma linguagem de programação, quanto um ambiente de modelagem programável para simulação de sistemas multiagentes. Possui uma interface gráfica para a visualização imediata da simulação;
- Repast<sup>9</sup>: é um conjunto de plataformas, em código livre e aberto, para modelagem e simulação multiagentes. Tem versões em Java, para estações de trabalhos e pequenos aglomerados de computadores (*cluster*), e em C++, para supercomputadores e *cluster* computacionais de alto desempenho;
- SeSAM<sup>10</sup>: ambiente genérico para a modelagem e experimentação de simulação baseada em agentes. É uma ferramenta para a construção de modelos complexos, que incluem interdependências dinâmicas ou comportamento emergente;

<sup>5</sup> <http://www.flame.ac.uk>

<sup>6</sup> <http://jason.sourceforge.net/wp>

<sup>7</sup> <http://cs.gmu.edu/~eclab/projects/mason>

<sup>8</sup> <https://ccl.northwestern.edu/netlogo>

<sup>9</sup> <http://repast.sourceforge.net>

<sup>10</sup> <http://130.243.124.21/sesam>



- SWARM<sup>11</sup>: simulador de propósito geral, principalmente de complexidade social baseado nas linguagens de programação Objective-C e Java.

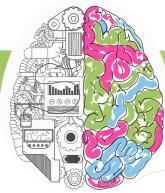
#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

No quadro 1, pode-se observar características e funcionalidades das ferramentas estudadas.

**Quadro 1:** Comparativo das ferramentas.

Ferramentas	Ambiente gráfico integrado	Geração de relatórios	Plataforma	Linguagem de Programação	Suporte	Licença
FLAME	Sim	Sim	Linux, MacOsX e Windows	C	E-mail para desenvolvedor; relatório técnico e manual do utilizador; publicações selecionadas; exemplos	Gratuito
Jason	Não	Não	Linux, MacOsX e Windows	AgentSpeak e Java	FAQ; listas de discussão; exemplos; tutorial; documentação	Gratuito e Código aberto
MASON	Sim	Sim	Linux, MacOsX e Windows	Java	Lista de email; documentação; tutoriais; extensões de terceiros; documentos de referência	Gratuito e Código aberto
NetLogo	Sim	Sim	Linux, MacOsX e Windows	NetLogo	Documentação; FAQ; referências selecionadas; tutoriais; extensões de terceiros; lista defeito; listas de discussão	Gratuito e código aberto
Repast	Sim	Sim	Linux, MacOsX e Windows	Java; Python; Visual Basic, .Net, C++, J#,	Documentação; FAQ; referências	Gratuito

<sup>11</sup> <http://xenia.media.mit.edu/~nelson/research/swarm>



				C#	selecionadas; tutoriais; extensões de terceiros; lista defeito; listas de discussão	
SeSAM	Sim	Sim	Linux, MacOsX e Windows	Simulação compilada a partir de especificação visual; programação visual	Tutoriais; lista de email; FAQ; WIKI; contato autor	Gratuito e código aberto
SWARM	Não	Não	Linux, MacOsX e Windows	Objective-C e Java	Wiki; tutoriais; exemplos; documentação; FAQ; publicações selecionadas; listas de discussão	Gratuito e código aberto

Das ferramentas analisadas, somente Jason e SWARM não possuem um ambiente integrado de desenvolvimento. Todas as ferramentas executam nos principais sistemas operacionais e possuem excelente suporte ao desenvolvedor. FLAME e Repast são as únicas que não possuem código aberto, ou seja, a possibilidade de alteração no código fonte da ferramenta. A ferramenta NetLogo, por sua vez, destaca-se, pois possui também o ambiente de execução da simulação integrado. FLAME e Repast podem ser executadas em *clusters* computacionais ou em placas gráficas, possibilitando a simulação, em larga escala, de muitos agentes.

## 5. CONCLUSÃO

O artigo tratou de simulação computacional com foco na modelagem e simulação molecular. Discutiu-se sobre os tipos de simulação existentes nessa área. Buscou-se identificar alguns *kits* de desenvolvimento de sistemas de simulação na área de Sistemas Multiagentes e apontar algumas propriedades e funcionalidade básicas que auxiliassem na escolha da ferramenta. Neste trabalho, não se investigou questões de desempenho e robustez das ferramentas avaliadas, ficando



isso para trabalhos futuros.

## REFERÊNCIAS

BORDINI, R. H.; HÜBNER, J. F.; WOOLDRIDGE, M. Programming multi-agent systems in AgentSpeak using Jason. Liverpool, UK: Wiley, 2007.

DOWLING, A.; CLIF, R.; GROBERT, N. Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties. London, UK, 2004.

GROMACS. Fast, Flexible and Free. Disponível em <http://www.gromacs.org>. Acessado em Agosto de 2014.

NAMBA, A. M.; SILVA, V. B. da; SILVA, C. H. T. P. da. Dinâmica molecular: teoria e aplicações em planejamento de fármacos. Eclética Química, v. 33, n. 4, p. 13–24, 2008.

PETRESKA, I.; STAMATOPOULOU, I. A comparative study of tools for visualisation of state-based spatial multi-agent models. In: Proceedings of the 6th Balkan Conference in Informatics. New York, NY, USA: ACM, 2013. (BCI '13), p. 53– 60. ISBN 978-1-4503-1851-8. Disponível em: <<http://doi.acm.org/10.1145/2490257.2490289>>.

PRADO, D. Usando o arena em simulação. Belo Horizonte, MG: MG: Ed. de Desenvolvimento Gerencial, 1999.

SANCHEZ, M. L. et al. Multi-agent based simulation of news digital markets. International Journal of Computer Science & Applications, v. 2, n. 1, p. 7–14, 2005.

SCHAFFAZICK, S. R. et al. Physicochemical characterization and stability of the polymeric nanoparticle systems for drug administration. Quim. Nova, v. 26, n. 5, p. 726–737, 2003.



SIESTA. Disponível em <http://departments.icmab.es/leem/siesta/>. Acessado em Outubro de 2014.

TEAHAN, W. J. Artificial Intelligence - Agent Behavior. Willian John Teahan & Ventus Publishing ApS, v. I, 2010.

VILELA NETO, O. P.. Intelligent Computational Nanotechnology: The Role of Computational Intelligence in the Development of Nanoscience and Nanotechnology. Journal of Computational and Theoretical Nanoscience Vol. 11, 1–17, 2014.

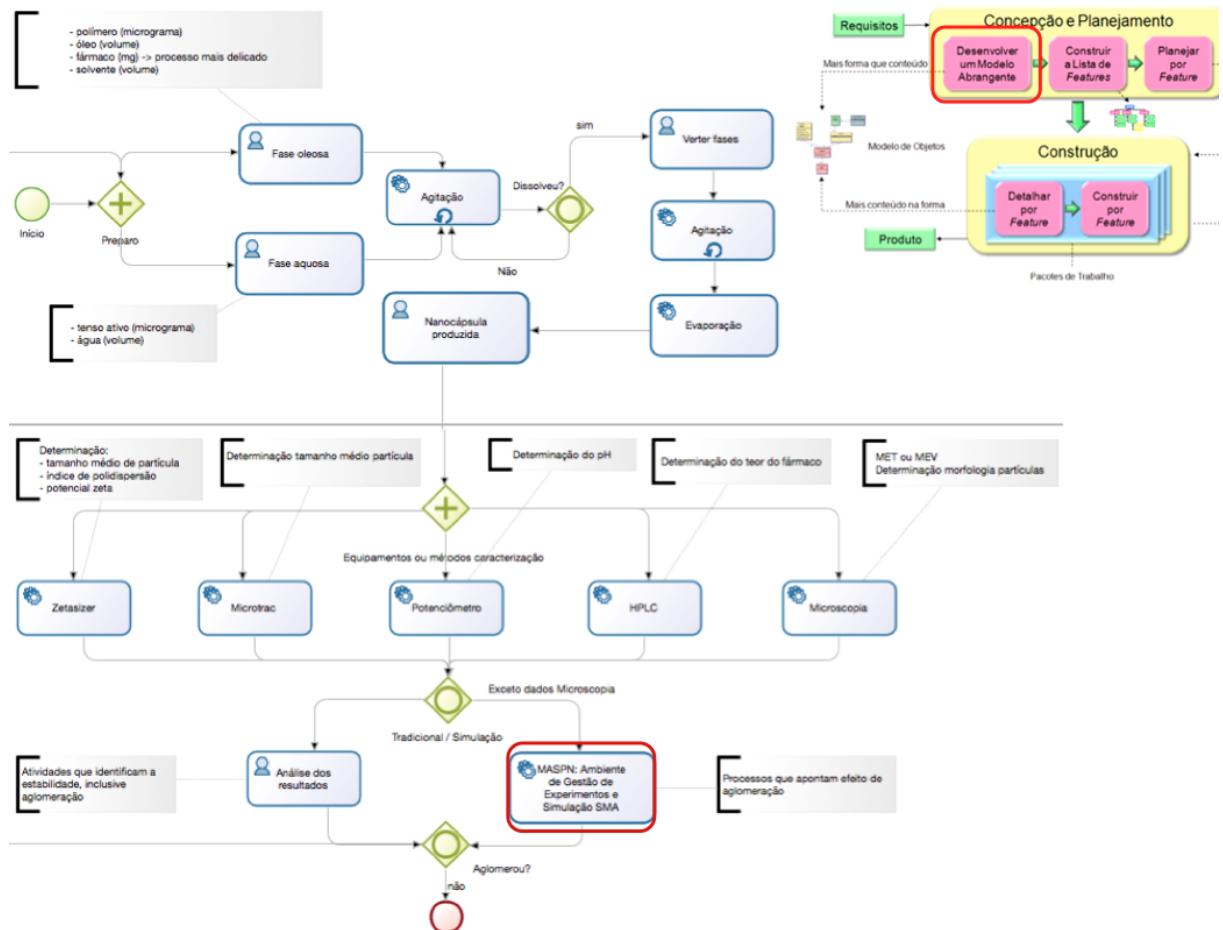
WOOLDRIDGE, M. Introduction to Multiagent Systems. New York, NY, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2001. ISBN 047149691X.

## **APÊNDICE B – MODELAGEM DO SISTEMA**

## B.1 MODELAGEM DE PROCESSO

De acordo com a metodologia FDD, a primeira fase "Concepção e Planejamento" tem como objetivo desenvolver um modelo geral. Assim, a Figura 21 ilustra os processos de produção e caracterização de nanocápsulas de acordo com a Notação de Modelagem de Processos de Negócio (*Business Process Modeling Notation - BPMN*). Na modelagem ilustrada no diagrama, é possível visualizar o momento em que o ambiente de simulação (*Multi-agent System for Polymerics Nanoparticles - MASPN*) projetado pode ser utilizado.

Figura 21 – Modelagem BPMN dos processos produção e caracterização de NPPs.

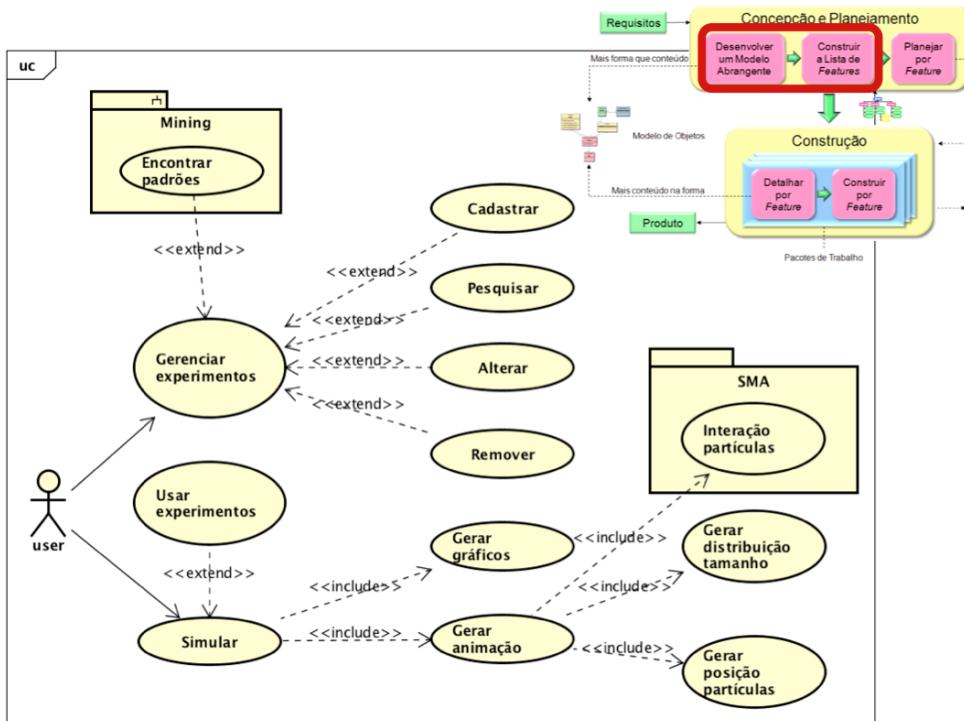


## B.2 MODELAGEM E INTERFACE DO AMBIENTE DE SIMULAÇÃO

Obedecendo à orientação da FDD, ainda na primeira fase, e complementando o modelo geral, é preciso listar e planejar as características do sistema. Dessa forma, as principais funcionalidades do ambiente de simulação MASPN podem ser visualizadas na Figura 22, em que

o usuário do sistema pode gerenciar e simular experimentos. Pode-se destacar que dentro da funcionalidade gerenciar experimentos, devido ao uso de um repositório, é possível identificar padrões de experimentos como: qual o polímero, com determinado fármaco, numa concentração qualquer teve seu resultado estável. Essa funcionalidade está dentro do subsistema "*Mining*", representada pelo caso de uso "Encontrar padrões".

Figura 22 – Diagrama de casos de uso: funcionalidades do MASPN.

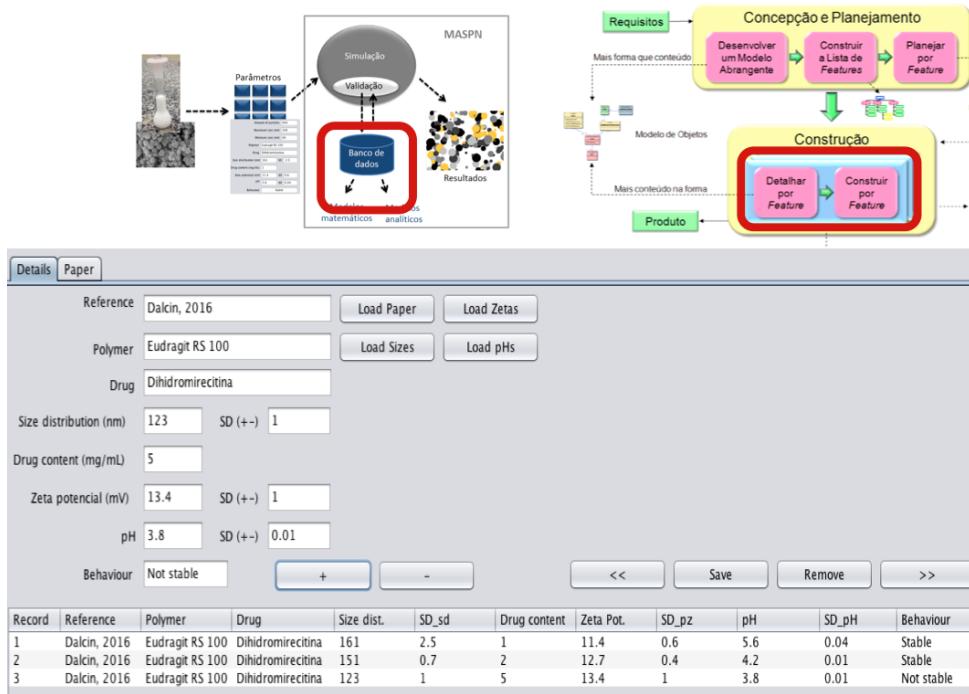


Em relação à funcionalidade "Gerenciar experimentos", é possível acompanhar na Figura 23 a interface de Gestão de Experimentos (*Manage*). Na imagem, é exemplificado o cadastro dos experimentos realizados em (DALCIN, 2015), como também mostra a Tabela 3. Nessa interface de experimentos, é possível carregar arquivo referente à publicação em que os experimentos foram relatados (botão "*Load Paper*").

A Figura 24 ilustra a interface gráfica principal. Nela o usuário pode selecionar uma publicação cadastrada e um experimento específico. A partir disso, consegue gerar a simulação (botão "*Generate*"). Nesse momento, as funcionalidades "Simular", "Gerar gráficos", "Gerar distribuição de tamanho" e "Gerar posição de partículas" entram em operação. Registra-se, contudo, que as funcionalidades "Gerar animação" e "MAS - Interação partículas" ainda não foram implementadas (Figura 22).

Em termos de aspectos estruturais do sistema proposto, a Figura 25 apresenta o Diagrama de Domínio, em que é possível visualizar classes responsáveis pela implementação de todas as funcionalidades previstas. A classe *JFrameMain* é a gestora da aplicação e é por meio dela que as demais operações são chamadas e executadas. A classe *JFrameManageExperiments* é a responsável pela gestão (criação, atualização, leitura e remoção) dos experimentos junto ao

Figura 23 – Interface para gestão dos experimentos, tendo como controle a referência de publicação.



banco de dados.

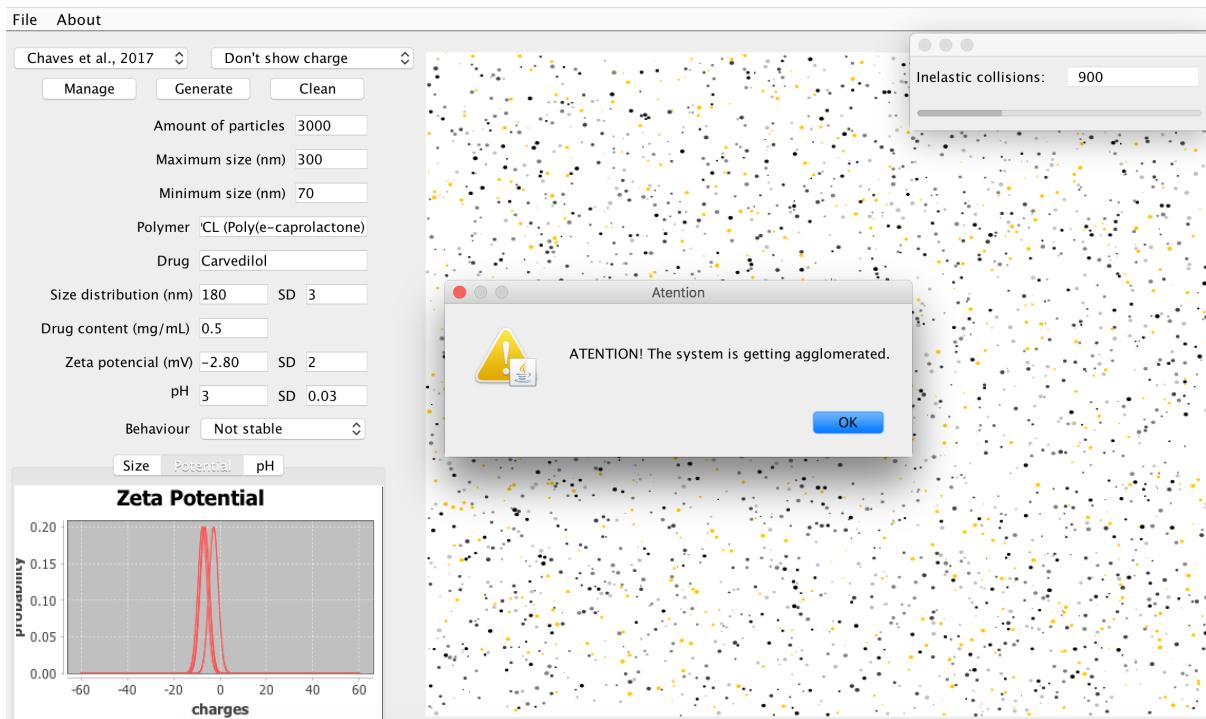
A classe *Draw* é a responsável por gerar e desenhar as partículas de forma distribuída, seguindo os parâmetros informados/carregados na interface principal (quantidade de partículas, tamanho mínimo, tamanho máximo, distribuição de tamanho e desvio padrão). A Figura 26 ilustra a ideia da interação das partículas. Cada partícula terá diferentes raios de abrangência ou percepção para carga elétrica da superfície, teor do fármaco e massa molar, obedecendo sempre a força iônica e o pH do ambiente. Se a quantidade de partículas ou o tamanho de algumas partículas alterarem, esses raios de percepção devem influenciar todo o sistema. O raio de abrangência é medido do centro da partícula em direção à sua periferia.

A classe *Graph* gera e desenha o gráfico de distribuição de tamanho, pH e potencial zeta na interface principal. Novamente, tem-se como parâmetros os experimentos cadastrados na interface de gestão de experimentos.

As classes *Job*, *Experiment* e *Value* representam as estruturas de dados para manipulação, durante o processamento do sistema, dos experimentos cadastrados. As classes *DB* e *DBMS* representam o banco de dados e o sistema gerenciador do banco, respectivamente. O pacote *Mining* é o responsável pelo reconhecimento de padrões existentes no repositório de experimentos.

A fim de complementar as estruturas responsáveis pelas funcionalidades do sistema, a Figura 27 ilustra o Diagrama de Sequência, em que as implementações previstas em cada classe relacionam-se e complementam o Diagrama de Classe. Esse processo de modelagem é conhecido como Validação de Modelos.

Figura 24 – Interface inicial do MASPN.



Novamente na fase da FDD "Concepção e Planejamento", é preciso definir o modelo conceitual do banco de dados. Assim, na Figura 28 é mostrada a estrutura do banco, ou seja, o que efetivamente será armazenado no repositório. Cada entidade na imagem representa uma tabela do banco de dados. Sendo assim, informações sobre polímeros, fármacos, pesquisador que realiza experimentos e resultados dos diferentes experimentos são armazenados nessas estruturas.

Finalmente, para o projeto e construção do ambiente de simulação, procurou-se seguir os processos previstos na metodologia FDD. Foi desenvolvido um modelo abrangente por meio da análise orientada a objetos. A partir desse modelo, foi construída a lista de funcionalidades pelo processo de decomposição funcional. Os diagramas gerados, seguidos pelas interfaces gráficas, indicam o planejamento incremental por diagramação do projeto nos processos planejar e detalhar por funcionalidades. Em relação a programação e testes do processo construir por funcionalidade, foram implementados as funcionalidades "Gerenciar experimentos", "Gerar gráficos", "Gerar distribuição de tamanho" e "Gerar posição de partículas" (Figura 22). Entretanto, a funcionalidade "Interação de partículas", por se tratar do sistema multiagente, é detalhada na próxima seção.

### B.3 MODELAGEM DO SMA

Conforme tratado no Capítulo 3, a metodologia *Prometheus* e a ferramenta PDT foram utilizadas para o projeto do SMA proposto. Na primeira fase, Especificação do Sistema, são definidos os objetivos desse sistema. A Figura 29 aponta os dois grandes objetivos: interação

Figura 25 – Diagrama de Domínio.

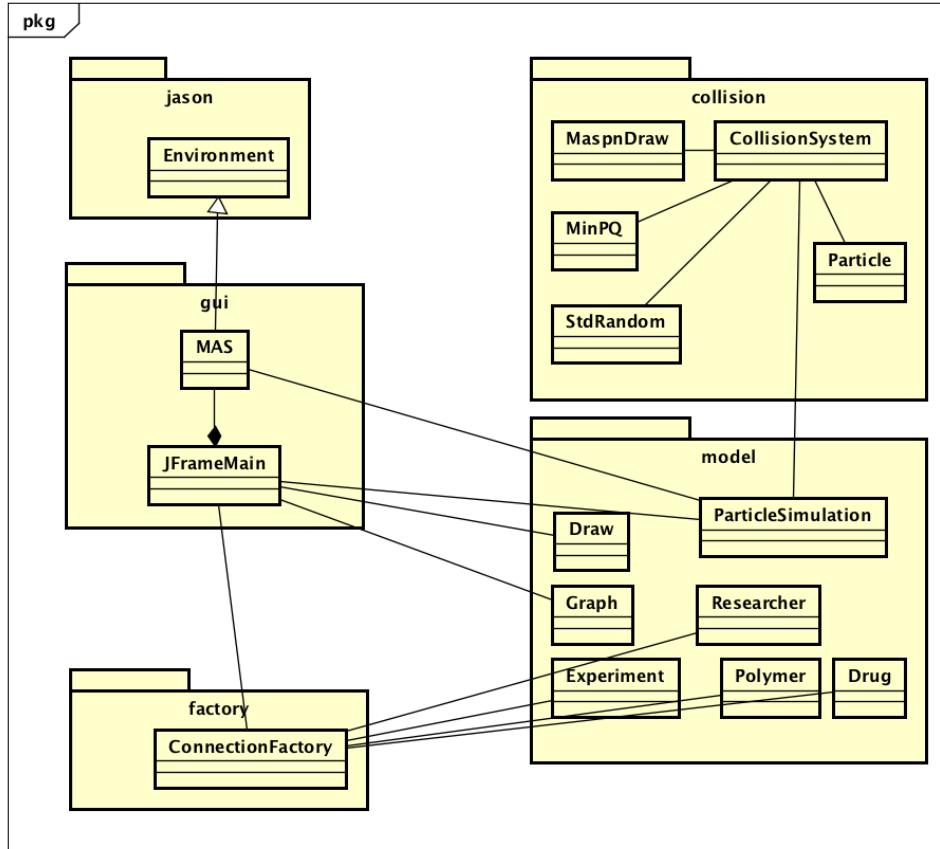
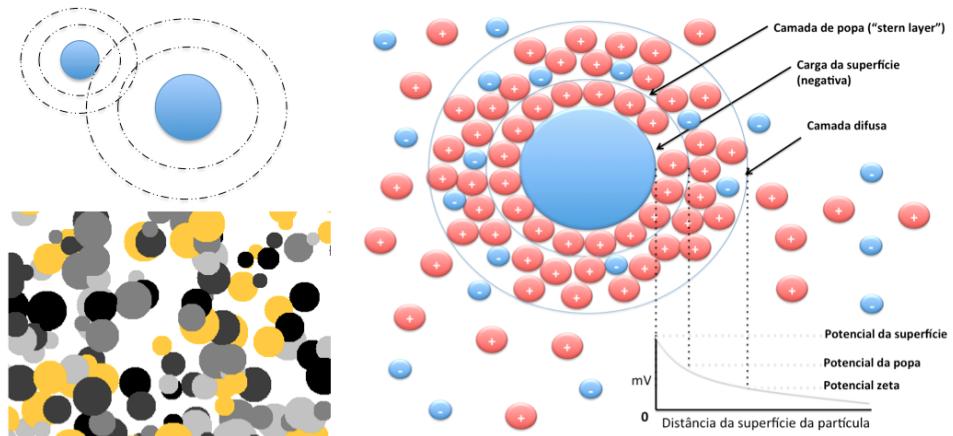


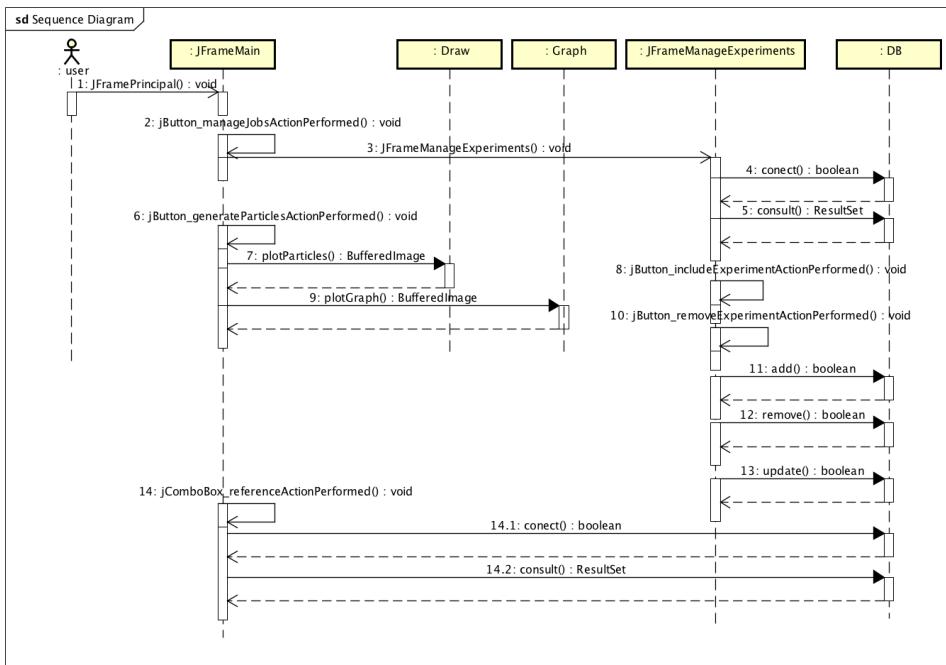
Figura 26 – Ideia de interação: relação raio de percepção, tamanho de partícula e quantidade de partícula.



entre os elementos e a estabilidade do sistema como um todo.

Os próximos passos da fase são: descrição dos cenários do sistema (quando chegam percepções, quando ações ocorrem, etc.); identificação e especificação das funcionalidades do sistema (partes do comportamento do sistema que podem ser embutidos em um agente ou partícula), conforme apresentado na Figura 30. Deve-se notar que os papéis do sistema são: *carga*

Figura 27 – Diagrama de Sequência.



*elétrica<sup>1</sup> e massa molar da partícula; pH e força iônica do ambiente.* E tais papéis implicam, respectivamente, nas ações *emanar carga elétrica superficial, emanar massa molar, emanar pH, emanar força iônica e emanar tamanho da partícula*. Essas ações, consequentemente, produzem as percepções: *potencial zeta ou carga elétrica da superfície da partícula, massa molar, pH e força iônica*.

Para garantir essas propriedades, o cenário ou modelo proposto assume algumas definições, como apresentado no Capítulo 2. A massa molar de um elemento químico ou de uma substância é numericamente igual à massa atômica desse elemento ou do total das massas atômicas componentes da substância em unidades de massa atômica. Dessa forma, conhecendo-se a massa atômica de um elemento ou dos elementos constituintes da substância, sabe-se também a sua massa molar. A força iônica de uma solução (no caso da simulação) é uma medida de sua concentração de íons. A força iônica de uma solução é função da concentração de todos os íons presentes naquela solução. Assume-se que será uma solução não mista de uma determinada substância, conforme Equação 2.1. Uma partícula está carregada eletricamente quando possui uma pequena quantidade de carga desequilibrada. Objetos carregados eletricamente interagem exercendo forças, de atração ou repulsão, uns sobre os outros. Todas as partículas observadas têm sempre uma carga que é um múltiplo inteiro da carga elementar, segundo a Equação 2.2. Assim, assume-se que a carga de qualquer objeto é sempre um múltiplo inteiro da carga elementar e a força elétrica entre duas cargas com o mesmo sinal é repulsiva, enquanto que a força elétrica entre duas cargas com sinais opostos é atrativa.

Na próxima fase da metodologia, Projeto Arquitetural, o primeiro passo é identificar os

<sup>1</sup> Estimada pelo potencial zeta.

Figura 28 – Diagrama de Entidade e Relacionamento para o projeto de Banco de Dados.

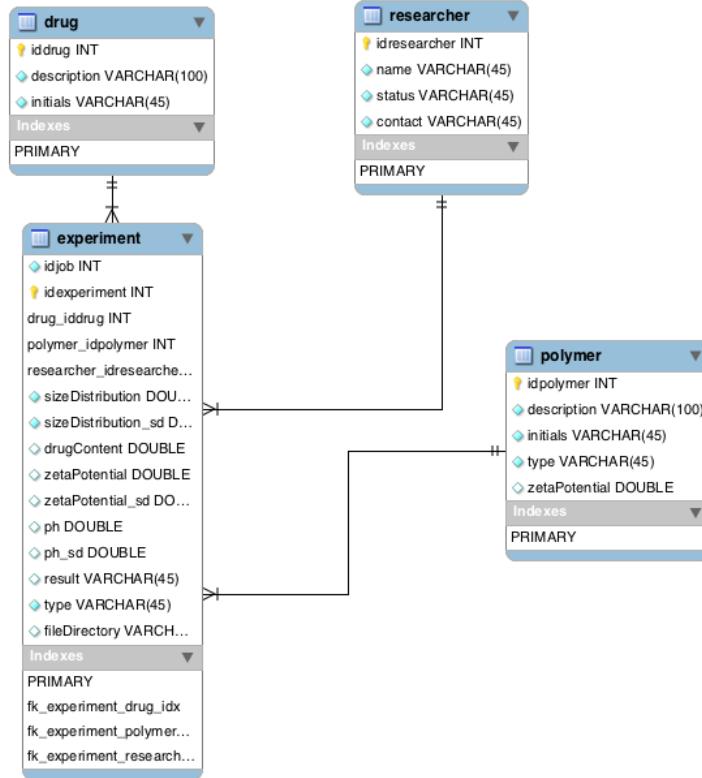
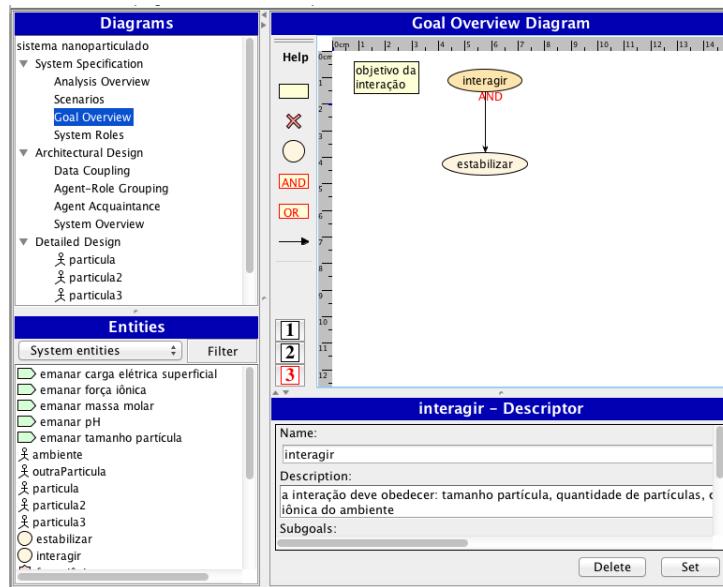


Figura 29 – Especificação do sistema: objetivos gerais.



tipos de agentes do sistema, seus comportamentos e suas funcionalidades. Como consequência, surge o diagrama de agrupamento de agente-papel (Figura 31).

Na sequência, deve-se identificar os dados que serão utilizados no sistema (Figura 32), que são as variáveis básicas do sistema definidas pelo usuário da simulação: quantidade e tamanho das partículas, porcentagem de partículas com  $n$  tamanho, valores de pH.

Figura 30 – Especificação do sistema: papéis.

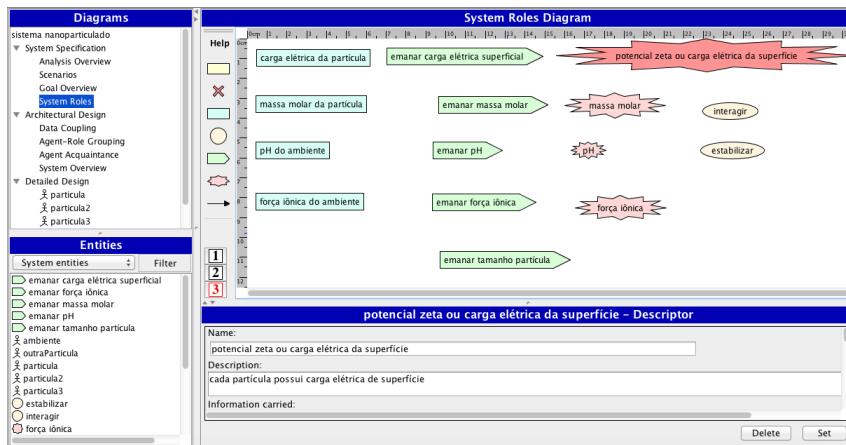
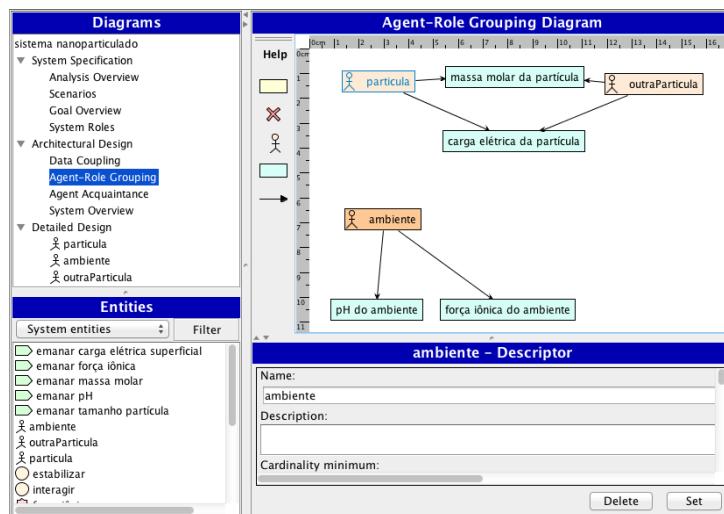


Figura 31 – Projeto arquitetural: agentes.



O último passo desta fase é gerar um diagrama de visão geral do sistema, contendo a relação entre todos os elementos definidos no sistema até o momento (Figura 33). Por exemplo, um agente partícula produz a ação *emanar massa molar*, que produz a percepção *massa molar*, percebida por outras partículas.

Para a última fase da metodologia *Prometheus*, Projeto Detalhado, há a necessidade de modelar a arquitetura interna dos agentes. Inicialmente, deve-se construir um diagrama de visão geral de agente para cada tipo de agente do sistema (funcionamento da arquitetura interna do agente). Na sequência, deve-se construir e descrever descritores textuais para todos elementos do sistema.

Figura 32 – Projeto arquitetural: dados.

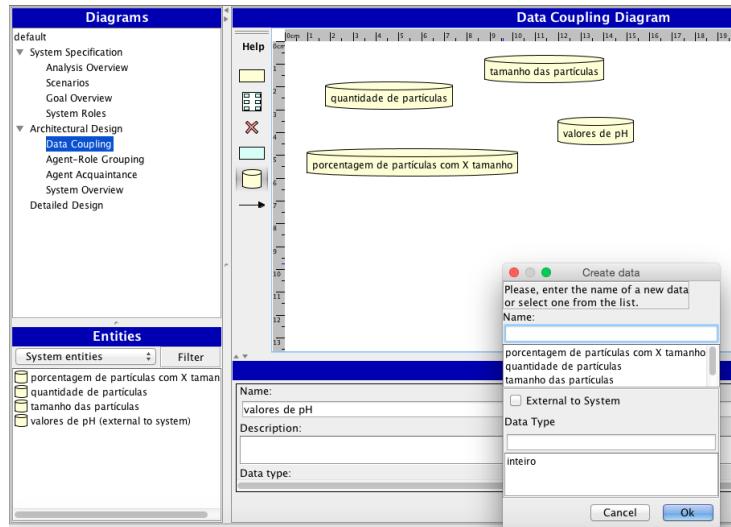
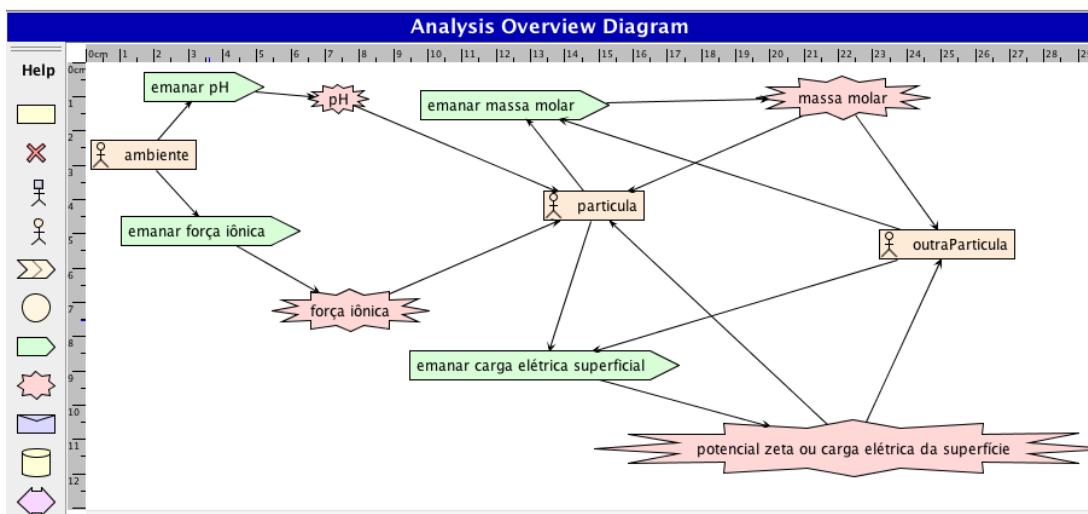


Figura 33 – Projeto arquitetural: visão geral.





## APÊNDICE C – TRECHOS SIGNIFICATIVOS DA IMPLEMENTAÇÃO

As figuras que seguem ilustram pontos cruciais na implementação do MASP. O intuito de disponibilizar tais trechos de códigos e estruturas foi para a reprodução futura do sistema construído. Todo o projeto seguiu a estrutura exibida na Figura 34. O projeto MASP encontra-se disponível <https://github.com/alexandrezamberlan/maspn>.

A Figura 35 mostra o principal código do *JFrame* principal, com a comunicação da interface com usuário com a classe responsável pela animação. A partir do *JFrame* principal é possível disparar a animação, por isso o código da Figura 36. É nesse código que o projeto MAS em JASON é gerado (Figura 37). Na sequência, no método construtor *CollisionSystem*, é realizada a simulação com o vetor de partículas enviado (Figura 38). No trecho em destaque do código são tratados os eventos de colisões inelásticas do MASP, como também a atualização da interface que contabiliza as colisões desse tipo. Finalmente, registra-se trecho do código (Figura 39) em que é possível alterar a animação das simulações no MASP por partículas circulares ou por partículas com sinais (+ e -), conforme ilustrado na Figura 40.

Figura 34 – Estrutura de pastas do projeto MASP.



Figura 35 – Código Java referente a classe *JFrameMain*.

```

private void jButton_generateParticlesActionPerformed(java.awt.event.ActionEvent evt) {
    try {
        int amountParticles = Integer.parseInt(jTextField_amountParticles.getText());
        int dMax = Integer.parseInt(jTextField_maxSize.getText());
        int dMin = Integer.parseInt(jTextField_minSize.getText());
        double dAvg = Double.parseDouble(jTextField_sizeDistribution.getText());
        double dAvgSD = Double.parseDouble(jTextField_sizeDistributionSD.getText());
        double mass = Double.parseDouble(jTextField_drugContent.getText());
        double zetaPotential = Double.parseDouble(jTextField_zetaPotential.getText());
        double zetaPotentialSD = Double.parseDouble(jTextField_zetaPotentialSD.getText());
        double pH = Double.parseDouble(jTextField_pH.getText());
        double pHSD = Double.parseDouble(jTextField_pHSD.getText());
        if (t != null) {
            t.interrupt();
            t.join();
        }
        if (dAvg < dMin || dAvg > dMax) {
            JOptionPane.showMessageDialog(rootPane, "The size distribution should be between minimum size and maximum "
                + "size", "Attention", JOptionPane.WARNING_MESSAGE);
            throw new MyOwnExceptions("The size distribution should be between minimum size and maximum size");
        }
        t = new Thread() {
            public void run() {
                ParticlesSimulation.doAnimation(amountParticles, dMax, dMin, dAvg, dAvgSD, mass, zetaPotential,
                    zetaPotentialSD, jInternalFrame_animationDisplay);
                //start MAS
                MAS mas = new MAS(pH);
            }
        };
        t.start();
        BufferedImage imgSizeDistribution = Chart.plotManyChart(normalListSizeDistribution, dMin, dMax, dAvg, dAvgSD, amountParticles, "Size "
            + "Distribution", "sizes", "probability");
        jLabel_graphSizeDistribution.setIcon(new ImageIcon(imgSizeDistribution));
        BufferedImage imgZetaPotential = Chart.plotManyChart(normalListZetaPotential, -60, +60, zetaPotential, zetaPotentialSD, amountParticles, "Zeta "
            + "Potential", "charges", "probability");
        jLabel_graphPotentialDistribution.setIcon(new ImageIcon(imgZetaPotential));
        BufferedImage imgPH = Chart.plotManyChart(normalListPH, 0, 16, pH, pHSD, amountParticles, "pH", "values", "probability");
        jLabel_graphDistributionPH.setIcon(new ImageIcon(imgPH));
    } catch (NumberFormatException | InterruptedException | HeadlessException | MyOwnExceptions e) {
        JOptionPane.showMessageDialog(rootPane, "Some parameters are empty or there are some inconsistencies.\n"
            + "Pay attention to the text boxes! ", "Attention", JOptionPane.WARNING_MESSAGE);
    }
}
}

```

Figura 36 – Código Java da classe *ParticleSimulation*.

```

public static void doAnimation(int amountParticles, int dMax, int dMin, double dAvg, double dAvgSD, double mass, double zetaPotential, double zetaPotentialSD,
    JInternalFrame jInternalFrame_animationDisplay, int howToDraw, int percentageInelasticCollisions, JFrameMain jFrameMain) {
    Dimension screenSize = jInternalFrame_animationDisplay.getSize();
    MaspnDraw.setFrame(jInternalFrame_animationDisplay);
    MaspnDraw.setCanvasSize((int) screenSize.getWidth(), (int) screenSize.getHeight() - 40);
    MaspnDraw.enableDoubleBuffering();
    StringBuilder lines = new StringBuilder();
    lines.append("MAS maspn (\n");
    lines.append("\t infrastructure: Centralised\n");
    lines.append("\t environment: MAS\n");
    lines.append("\t agents:\n");
    Particle[] particles = new Particle[amountParticles];
    for (int i = 0; i < amountParticles; i++) {
        try {
            double rx = StdRandom.uniform(0.0, 1.0);
            double ry = StdRandom.uniform(0.0, 1.0);
            double vx = StdRandom.uniform(-0.0009, 0.0009);
            double vy = StdRandom.uniform(-0.0009, 0.0009);
            double dMinCorrelated = dMin * 0.0005 / 50;
            double dMaxCorrelated = dMax * 0.010 / 1000;
            //1k particles (0.0005 means 50, 0.010 -> maximum value means 1000)
            double radiusUniform = StdRandom.uniform(dMinCorrelated, dMaxCorrelated);
            double massTemp = StdRandom.uniform(0.2, mass); //attention here.....
            Color color = colorsVector[StdRandom.uniform(colorsVector.length)];
            double charge = StdRandom.gaussian(zetaPotential, zetaPotentialSD);
            particles[i] = new Particle(rx, ry, vx, vy, radiusUniform, massTemp, color, charge);
            lines.append("\t\tparticle" + i + "[beliefs=\\"charge(" + zetaPotential + "),mass(" + mass + ")\\];\n");
        } catch (Exception e) {
            JOptionPane.showMessageDialog(null, "Some parameters are out of range!\n"
                + "Pay attention to the text boxes! ", "Attention", JOptionPane.WARNING_MESSAGE);
            return;
        }
    }
    lines.append("\t aslSourcePath: \n");
    lines.append("\t\t \"src/asl\"; \n");
    lines.append("\}\n");
    FileWriter arq;
    try {
        arq = new FileWriter("src/mas/mas2j");
        arq.append(lines);
        arq.close();
    } catch (Exception e) {
    }
    try {
        CollisionSystem system = new CollisionSystem(particles, howToDraw);
        if (!system.simulate(5000, percentageInelasticCollisions)) {
            jFrameMain.jTextField_sizeDistribution.setText("0" + (dAvg + (dAvg * percentageInelasticCollisions / 100)));
            BufferedImage imgSizeDistribution = Chart.plotManyChart(jFrameMain.normalListSizeDistribution, dMin,
                dMax,
                dAvg + (dAvg * percentageInelasticCollisions / 100), dAvgSD, amountParticles, "Size "
                + "Distribution", "sizes", "probability");
            jFrameMain.jLabel_graphSizeDistribution.setIcon(new ImageIcon(imgSizeDistribution));
        }
    } catch (Exception e) {
    }
}

```

Figura 37 – Código Java referente ao ambiente MAS.

```

1 import jason.environment.Environment;
2
3 class MAS extends Environment {
4     public static final Term    collisionElastic = Literal.parseLiteral("collision(elastic)");
5     public static final Term    collisionInelastic = Literal.parseLiteral("collision(inelastic)");
6
7     @Override
8     public void init(String[] args) {
9         super.init(args);
10        try {
11            addPercept(ASSyntax.parseLiteral("pH(" + pH + ")"));
12        } catch (ParseException e) {
13            e.printStackTrace();
14        }
15    }
16
17     @Override
18     public boolean executeAction(String ag, Structure action) {
19         try {
20             if (action.equals(collisionElastic)) {
21                 ParticleSimulation.elastic();
22
23             } else if (action.equals(collisionInelastic)) {
24                 ParticleSimulation.inelastic();
25             } else {
26                 return false;
27             }
28         } catch (Exception e) {
29             e.printStackTrace();
30         }
31         //pH update
32         try {
33             addPercept(ASSyntax.parseLiteral("pHUpdate(" + ParticleSimulation.update(pH) + ")"));
34         } catch (ParseException e) {
35             e.printStackTrace();
36         }
37         return true;
38     }
39 }

```

Figura 38 – Código Java da classe *CollisionSystem* para gerar simulação.

```

public boolean simulate(double limit, int percentageInelasticCollisions) throws Throwable {
    int collisionPositiveNegative = 0; int amountOfParticle = particles.length;
    pq = new MinPQ<>(); // initialize PQ with collision events and redraw event
    for (Particle particle : particles) {
        predict(particle, limit);
    }
    pq.insert(new Event(0, null, null)); // redraw event
    // the main event-driven simulation loop
    while (!pq.isEmpty()) {
        // get impending event, discard if invalidated
        Event e = pq.delMin();
        if (!e.isValid()) {
            continue;
        }
        Particle a = e.a;
        Particle b = e.b;
        // physical collision, so update positions, and then simulation clock
        for (Particle particle : particles) {
            particle.move(e.time - t);
        }
        t = e.time;
        // process event
        if (a != null && b != null) {
            a.bounceOff(b); // particle-particle collision
            if ( (a.getCharge() > 0 && b.getCharge() < 0) || (a.getCharge() < 0 && b.getCharge() > 0) ) {
                collisionPositiveNegative++;
                try {
                    JFrame_inelasticCollisions.inelasticCollisionsUpdate(collisionPositiveNegative, amountOfParticle, percentageInelasticCollisions);
                    if (collisionPositiveNegative >= (particles.length * percentageInelasticCollisions) / 100) {
                        JFrameMain.set_jComboBox_result(1); //not stable
                        //System.exit(0);
                        Thread.interrupted();
                        JOptionPane.showMessageDialog(null, "ATTENTION! The system is getting agglomerated.", "Attention", JOptionPane.WARNING_MESSAGE);
                        return false; //it will be necessary update sizeDistribution image
                    }
                } catch (Exception ee) {
                    JOptionPane.showMessageDialog(null, "ATTENTION! Call programmer.", "Attention", JOptionPane.WARNING_MESSAGE);
                }
            }
        } else if (a != null && b == null) {
            a.bounceOffVerticalWall(); // particle-wall collision
        } else if (a == null && b != null) {
            b.bounceOffHorizontalWall(); // particle-wall collision
        } else if (a == null && b == null) {
            redraw(limit); // redraw event
        }
        // update the priority queue with new collisions involving a or b
        predict(a, limit);
        predict(b, limit);
    }
    if (Thread.currentThread().isInterrupted()) {
        return true;
    }
}

```

Figura 39 – Código Java da classe *Particle* para alterar forma de exibição das partículas durante a simulação.

```
/*
 * Draws this particle to standard draw.
 * @param option - define the way to draw the particles. 1 - without signal (positive/negative)
 */
public void draw(int option) {
    MaspnDraw.setPenColor(color);

    switch (option) {
        case 1 : if (this.charge > 0) MaspnDraw.text(rx, ry, "+", rx);
                   else MaspnDraw.text(rx, ry, "-", rx);
                   break;
        case 0 : MaspnDraw.filledCircle(rx, ry, radius);
                   break;
    }
}
```

Figura 40 – Formas de exibição do MASPn. 1 - partículas coloridas e circulares; 2 - partículas com sinais de + (carga positiva) e - (carga negativa)

