

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO
ALEGRE – UFCSPA**

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS

Ketherin Adam Antoni

**SISTEMAS MICROEMULSIONADOS
CONTENDO ÓLEO DE BABAÇU PARA
DRUG DELIVERY: FORMULAÇÃO
EXPERIMENTAL, PREDIÇÃO POR
REDES NEURAIS E COMPREENSÃO
MOLECULAR POR SIMULAÇÕES
*COARSE-GRAINED***

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

Porto Alegre

2025

Ketherin Adam Antoni

Sistemas Microemulsionados Contendo Óleo de Babaçu para *Drug Delivery*: Formulação Experimental, Predição por Redes Neurais e Compreensão Molecular por Simulações *Coarse-Grained*

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Biociências da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestra em Biociências

Orientadora: Dra. Tanira Alessandra Silveira Aguirre

Coorientador: Dr. Tiago Espinosa de Oliveira

Coorientadora: Dra. Viviane Rodrigues Botelho

Porto Alegre

2025

Catálogo na Publicação

Adam Antoni, Ketherin

Sistemas Microemulsionados Contendo Óleo de Babaçu para Drug Delivery: Formulação Experimental, Predição por Redes Neurais e Compreensão Molecular por Simulações Coarse-Grained / Ketherin Adam Antoni. -- 2025.

114 p. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em BioCiências, 2025.

Orientador(a): Tanira Alessandra Silveira Aguirre ;
coorientador(a): Tiago Espinosa de Oliveira, Viviane Rodrigues Botelho.

1. Drug Delivery. 2. Microemulsões. 3. Redes Neurais Artificiais. 4. Dinâmica Molecular. 5. Sistemas Auto-Organizáveis. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).



Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
Programa de Pós-Graduação em Biociências

Ata de Defesa de Dissertação/Tese nº 53

De acordo com o estabelecido previamente pela Comissão Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Biociências da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, aos dezoito dias do mês de julho de dois mil e vinte e cinco, com início às duas horas e trinta minutos, ocorreu a **defesa de mestrado** da aluna **Ketherin Adam Antoni**, cuja dissertação era intitulada *“Sistemas Microemulsionados Contendo Óleo de Babaçu para Drug Delivery: Formulação Experimental, Predição por Redes Neurais e Compreensão Molecular por Simulações Coarse-Grained”* e foi desenvolvida sob orientação da Dra. Tanira Alessandra Silveira Aguirre e coorientação da Dra. Viviane Rodrigues Botelho e do Dr. Tiago Espinosa de Oliveira no Programa de Pós-Graduação em Biociências da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

A Banca Examinadora foi composta por:

Dr. Rodrigo Ligabue Braun (UFCSPA)

Dr. Jorge Otávio Trierweiler (UFRGS)

Dr. Paulo Augusto Netz (UFRGS)

Dr. Rafael Andrade Cáceres (UFCSPA - suplente)

Foram disponibilizados quarenta minutos para exposição oral, seguida de período de arguição pela banca examinadora. Após análise e deliberações, a banca emitiu o parecer:

APROVAÇÃO

REPROVAÇÃO

Uma vez tendo obtido aprovação na presente Defesa, e tendo cumprido os demais requisitos exigidos, conforme regulamento do Programa, será concedido o grau de **“Mestra em Biociências”**.

Nada mais havendo a tratar, foi encerrada a sessão e lavrada a presente ata, que será assinada pela orientação e pela coordenação do Programa.

Porto Alegre, 18 de julho de 2025.

Dra. Tanira Alessandra Silveira Aguirre
Orientadora

Dra. Renata Padilha Guedes
Coordenadora
Programa de Pós-Graduação em Biociências



Documento assinado eletronicamente por **Tanira Alessandra Silveira Aguirre, PROFESSOR 3 GRAU**, em 18/07/2025, às 17:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Renata Padilha Guedes, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Biociências Substituta**, em 18/07/2025, às 18:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufcsa.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2226198** e o código CRC **77C93E67**.

INSTITUIÇÕES E FONTES FINANCIADORAS

CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

FAPERGS – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul

UFCSPA – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

*“Never be so kind, you forget to be clever.
Never be so clever, you forget to be kind.”*

(Taylor Swift)

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar e do fundo do meu coração, aos meus pais, Cléria e Egon, por todo o apoio recebido durante todas as fases da minha vida. Sempre serei extremamente grata pelo esforço sem medidas para me proporcionar a melhor estrutura para que fosse possível ir atrás do meu sonho de ser cientista e pesquisadora, desde quando era criança. Amo vocês por toda a eternidade.

Aos meus três mentores nessa incrível jornada científica dos últimos dois anos: Tanira, Tiago e Viviane, carrego em mim uma enorme gratidão pela confiança que demonstraram em mim como aluna e pesquisadora desde a graduação. Tanira e Viviane, vocês abriram as portas do mundo da pesquisa para mim e são duas inspirações enormes como mulheres, mães, professoras e pesquisadoras incrivelmente bem-sucedidas em tudo que se propõem a fazer. Sinto muito orgulho de carregar o nome de vocês nos trabalhos que construíram minha jornada acadêmica até agora e agradeço por me ensinarem tanto ao longo desses anos. Tiago, não tenho palavras suficientes para expressar o tanto que me identifico contigo, afinal, quem mais tatuaria um Snoopy de computador comigo. Brincamos várias vezes que tu é meu pai (científico), mas realmente, pensando na relação que construímos, consigo entender algumas atitudes da Abby. Obrigada por acreditar na minha capacidade a ponto de compartilhar comigo, sem pensar duas vezes, conhecimentos que te tomaram muito tempo para aprender e impulsionaram muito tua trajetória. Te agradeço eternamente por me apresentar ao incrível mundo da Química Teórica.

Aos personagens principais que dividiram todos os capítulos dessa jornada comigo, dedico meus mais sinceros e emotivos agradecimentos por cada segundo que dividimos durante esses dois anos. Todos os cafés da tia Ester e da Kaiolaine, lanchinhos, presentes, abraços, conversas, risadas, cervejas no xiru, almoços no RU, armazém ou no *sui yuan*, foram essenciais para que eu chegasse até aqui. Levarei em minha memória todos os nossos momentos, sempre pronta para contar nossas histórias a quem quiser ouvir. Obrigada Fêzinho, Flavinha, Jujuba, Nubiellen e Ritinha por entrarem no fogo comigo e forjarem essa família e todas as lembranças lindas que criamos até aqui. Amo vocês com todos os átomos presentes no meu ser.

Aos amigos mais recentes, mas igualmente importantes: Ju Fontoura, Gabi, Letícia, Luís, Murilo e Vitória, vocês foram chegando depois, mas deixaram uma grande

marca. Impossível não agradecer por todo o carinho, risadas, cartinhas, atenção, abraços e idas para comprar cristais e incenso. É lindo poder observar o crescimento de vocês a cada semestre, morro de orgulho de poder acompanhar essa jornada. Vou levar vocês sempre no meu coração e estarei sempre torcendo para que vocês alcancem todos os sonhos que traçarem.

Ao Pedro, meu fiel escudeiro, companheiro de balança e Python. O universo foi extremamente generoso ao te colocar no mesmo caminho que eu, não poderia ser mais grata pela oportunidade de trabalhar contigo. Foi lindo demais ver teu crescimento como pesquisador e futuro farmacêutico nesses dois anos, tenho certeza de que tua trajetória vai ser incrível, ou melhor, *un glaublich*. Obrigada por acompanhar minha loucura científica e me ajudar a crescer tanto.

Agradeço a todos os meus amigos que me acompanharam de perto e de longe ao mesmo tempo. Amanda, Ana, Gabi, Gabriel, Giulliana e Matias, de mim nada seria se não existissem vocês, tenho um amor enorme por cada um. Amanda e Ana, vocês me acompanham literalmente desde o dia que nascemos, e agradeço a segurança de sempre poder voltar para vocês e me sentir em casa, independente do que aconteça. Quero que saibam que todo lugar que eu existir será eternamente casa para vocês também. Gabi, tu é indubitavelmente uma das pessoas mais incríveis de se conhecer, queria que todas as pessoas pudessem ter essa honra. Construir uma amizade contigo foi um dos procedimentos não-eletivos mais certos que a vida me proporcionou. Obrigada por sempre estar disposta a tudo, tua energia é sempre contagiante e teu carinho e amizade são marcantes. Gabriel, te conhecer é uma experiência incrível e surpreendente a cada interação. Obrigada por cada gol, música da Super Banda Choppão, conversa profunda e risada sincera que tua presença foi capaz de me proporcionar nesses anos, tua amizade é como aquelas oportunidades raras que só acontecem com quem tem sorte. O que a Associação Chegar Batendo uniu, nada pode separar. Matias, teu apoio e parceria sempre estiveram presentes na minha vida e jornada acadêmica. Sempre vou ser grata de poder contar com um LGBT estrangeiro disposto a uma discussão acadêmica (ou não) regada a café (ou cerveja) a qualquer momento. Obrigada por sempre me lembrar de me cuidar e tomar um sorvetinho quando as coisas ficam difíceis, como a icônica Paula nos ensinou. Giulliana, obrigada por nunca deixar de ser e estar mesmo com os 1400 km de distância. Sou extremamente feliz de te ter na minha vida para dividir todos os momentos que vivo. Vou sempre estar aqui para celebrar todas as tuas conquistas e lutar infinitos dragões do

teu lado. Tu vai ser eternamente casa, almas gêmeas como nós não se encontram todos os dias.

Aos grupos de pesquisa que fiz parte durante essa trajetória TANANO e NanoBio Interfaces pelas referatas, momentos de descontração, alegria e amigos secretos compartilhados. Às professoras e professores do curso de Química Medicinal e do PPG Biociências e à todas funcionárias e funcionários da UFCSPA, que fizeram parte do dia a dia dessa trajetória desde que entrei nessa instituição.

Por fim, agradeço a minha psicóloga, Zaine, pelas incontáveis horas ouvindo e auxiliando a organizar os mais diversos pensamentos da minha jornada acadêmica e pessoal. Sou uma pessoa muito diferente desde que comecei a terapia graças a tua capacidade como profissional.

RESUMO

As microemulsões (MEs) são sistemas coloidais termodinamicamente estáveis com estruturas internas altamente dinâmicas, formadas por dois líquidos imiscíveis. Sua capacidade de incorporar fármacos e aumentar a biodisponibilidade os torna candidatos promissores para a administração de medicamentos. No entanto, o desenvolvimento de formulações de microemulsão robustas e reprodutíveis para produção em larga escala requer tradicionalmente um extenso trabalho experimental. O presente trabalho aborda esses desafios explorando métodos computacionais avançados para a caracterização e predição da formação de microemulsões. O primeiro estudo se concentra na predição da formação de microemulsões usando Redes Neurais Artificiais (RNAs). Quatro modelos de RNA foram desenvolvidos e avaliados, utilizando o Balanço Hidrofilico-Lipofílico (HLB) e o Parâmetro de Solubilidade de Hildebrand, combinados com informações composicionais, como dados de entrada. Dados experimentais de 560 formulações (176 microemulsões), compostas por óleo de babaçu, água, Tween[®] 80, Tween[®] 21 e Transcutol[®], demonstraram que a combinação de HLB para a mistura de surfactante e o Parâmetro de Solubilidade de Hildebrand para toda a formulação resultou em acurácias de modelo de até 95%, reduzindo significativamente o desvio padrão na validação cruzada em comparação com os outros modelos. Essa abordagem mostra um potencial significativo para reduzir a carga de trabalho experimental no desenvolvimento de microemulsões. O segundo estudo investiga a caracterização estrutural desses sistemas de automontagem usando simulações de Dinâmica Molecular (MD). Devido à estruturação em nanoescala de MEs e cristais líquidos (LCs), as técnicas de caracterização para aplicação industrial são limitadas. MD, um método clássico de simulação, fornece insights dinâmicos e estruturais em sistemas nanoestruturados. Após a preparação das formulações, dezessete sistemas distintos foram simulados em resolução *coarse-grained*. Os três sistemas mais promissores foram posteriormente analisados computacionalmente para Funções de Distribuição de Distância Mínima e Integrais de Kirkwood-Buff e caracterizados experimentalmente por SAXS e Cryo-EM. Os resultados revelaram estruturas internas variadas, incluindo microemulsões bicontínuas, uma mesofase hexagonal inversa e uma *quasi*-microemulsão com agregados semelhantes a bicelas, estruturas bicontínuas e organização de lamelas. A forte concordância entre os dados de simulação de *coarse-grained* e a caracterização experimental confirma a eficácia dos modelos computacionais desenvolvidos na captura das principais características físico-

químicas desses sistemas coloidais automontados. Coletivamente, esses estudos destacam o potencial significativo de abordagens computacionais, especificamente RNAs para prever a formação de microemulsões e simulações de MD para compreensão estrutural, para acelerar e otimizar a formulação de sistemas microemulsionados e outros sistemas auto-organizáveis para aplicação em *drug delivery*.

Palavras-chave: *drug delivery*; microemulsões; redes neurais artificiais; dinâmica molecular; sistemas auto-organizáveis; ODS 3; ODS 9.

ABSTRACT

Microemulsions (MEs) are thermodynamically stable colloidal systems with highly dynamic internal structures, formed by two immiscible liquids. Their ability to incorporate drugs and enhance bioavailability makes them promising candidates for drug delivery. However, the development of robust and reproducible microemulsion formulations for large-scale production traditionally requires extensive experimental work. The present work addresses these challenges by exploring advanced computational methods for the characterization and prediction of microemulsion formation and structure. The first study focuses on predicting microemulsion formation using Artificial Neural Networks (ANNs). Four ANN models were developed and evaluated, utilizing the Hydrophilic-Lipophilic Balance (HLB) and Hildebrand Solubility Parameter, combined with compositional information, as input data. Experimental data from 560 formulations (176 microemulsions), composed of babassu oil, water, Tween[®] 80, Tween[®] 21, and Transcutol[®], demonstrated that combining HLB for the surfactant mix and Hildebrand Solubility Parameter for the whole formulation resulted in model accuracies of up to 95 %, significantly reducing the standard deviation in cross-validation compared to other models. This approach shows significant potential for reducing the experimental workload in microemulsion development. The second study delves into the structural characterization of these self-assembling systems using Molecular Dynamics (MD) simulations. Due to the nanoscale structuring of MEs and liquid crystals (LCs), characterization techniques for industrial application are limited. MD, a classical simulation method, provides dynamic and structural insights into nanostructured systems. After preparing formulations, seventeen distinct systems were simulated at coarse-grained resolution. The three most promising systems were further analysed computationally for Minimum Distance Distribution Functions and Kirkwood-Buff Integrals and experimentally characterized by SAXS and Cryo-EM. The results revealed varied internal structures, including bicontinuous microemulsions, an inverse hexagonal mesophase, and a *quasi*-microemulsion with combined bicelle-like aggregates, bicontinuous, and lamellae organization. The strong agreement between coarse-grained simulation data and experimental characterization confirms the efficacy of the developed computational models in capturing the key physicochemical characteristics of these

colloidal self-assembled systems. Collectively, these studies highlight the significant potential of computational approaches, specifically ANNs for predicting microemulsion formation and MD simulations for structural understanding, to accelerate and optimize the development of microemulsion and other self-assembled drug delivery systems.

Keywords: *drug delivery*; microemulsions; artificial neural networks; molecular dynamics; self-assembled systems; SDG 3; SDG 9.

Sumário

LISTA DE ABREVIACÕES	23
LISTA DE FIGURAS.....	19
LISTA DE TABELAS.....	22
RESUMO.....	13
ABSTRACT	15
1. INTRODUÇÃO	25
2. REFERENCIAL TEÓRICO	29
2.1. Sistemas nanotecnológicos para entrega de moléculas bioativas	29
2.2. Sistemas Auto-organizáveis em <i>Drug Delivery</i>	30
2.2.1. Microemulsões	31
2.2.1.1. <i>Microemulsões como sistemas de drug delivery</i>	32
2.2.1.2. <i>Estruturação interna dos sistemas microemulsionados</i>	33
2.2.2. Cristais Líquidos	34
2.2.2.1. <i>Cristais Líquidos Liotrópicos</i>	34
2.2.2.2. <i>Aplicação como nanocarreadores</i>	35
2.2.3. Desafios no desenvolvimento de sistemas microemulsionados.....	36
2.3.4 Tensoativos não-iônicos para o desenvolvimento de sistemas auto- organizáveis.....	38
2.3. Redes Neurais Artificiais.....	39
2.3.2. Inteligência artificial como ferramenta auxiliar na modelagem de sistemas nanoestruturados	40
2.4. Dinâmica Molecular.....	42
2.4.1. Dinâmica Molecular Clássica	42
2.4.2. <i>Ensembles</i> Estatísticos	42
2.4.3. Campos de Força.....	43
2.4.4. Modelo Coarse-Grained	44
2.4.4.1. Campo de Forças MARTINI	46
2.4.5. Integrais de Kirkwood-Buff.....	47

2.4.5.1. <i>ComplexMixtures.jl</i>	48
3. OBJETIVOS	49
3.1. Objetivo Geral.....	49
3.2. Objetivos Específicos	50
4. CAPÍTULO 1 – ARTIGO CIENTÍFICO 1	51
5. CAPÍTULO 2 – ARTIGO CIENTÍFICO 2	71
6. DISCUSSÃO GERAL	100
7. CONCLUSÃO	104
8. REFERÊNCIAS	106
ANEXO A – CURRÍCULO LATTES	116

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Artigos contendo os termos “ <i>drug delivery</i> ” e “ <i>neural network</i> ” ao longo dos últimos 10 anos disponíveis na base de dados PubMed®	28
Figura 2. Ilustração da estrutura molecular de um tensoativo, com sua porção polar (hidrofílica) e apolar (hidrofóbica), e o comportamento da tensão superficial em solução aquosa até o ponto da CMC e subsequente formação de micelas.	31
Figura 3. Representação de possíveis estruturas internas para um sistema microemulsionado, representando microemulsões do tipo óleo em água, água em óleo e bicontínua.	32
Figura 4. Variações da estruturação dos sistemas micelares de acordo com o empacotamento bi ou tridimensional para fases (A) micelares, (B) cúbicas descontínuas, (C) hexagonais, (D) cúbicas bicontínuas, de natureza normal e inversa e fase lamelar (E).	35
Figura 5. Diagramas pseudo-ternários onde o Diagrama A representa a variação de 10 em 10 % da concentração dos componentes representados nos vértices. O Diagrama B representa uma variação de 2 em 2 % da região demarcada no Diagrama A. (Retirado de Gouveia et al., 2025) ⁷	37
Figura 6. Estrutura química do monooleato de polioxietileno (20) sorbitano (Tween® 80).	38
Figura 7. Estrutura química do monolaureato de polioxietileno (4) sorbitano (Tween® 21).	39
Figura 8. Estrutura básica de uma rede neural artificial (a) e de um neurônio (b).	40
Figura 9. Representação esquemática da diferença entre as diferentes resoluções para as simulações de dinâmica molecular	45
Figura 10. Imagens obtidas por (a) microscopia crioeletrônica de transmissão (Cryo-EM) e (b) após simulação de dinâmica molecular.	103

Capítulo 1 – Artigo Científico 1

Figure A1: Articles containing the terms neural network" and "drug delivery" in the ScienceDirect Platform.	54
---	----

Figure A2. Three-dimensional projection of the ternary diagrams developed. The ternary axes represent the components added into each system (Oil, Water, Surfactant Mix) while the projection axis (HLB) is directly related to the proportions between Tween [®] 80 and Tween [®] 21 generating the different SMix evaluated.	57
Figure A3. Correlation analysis of the model's entries. Scattered dots represent the relationship between two different variables while the histograms represent the same variable.	58
Figure A4. Mean values and standard deviations of accuracy values for the training datasets in all models.	60
Figure A5. Pseudo-ternary diagrams of the predicted area for the (A) $HLB_{SMix} + HLB_{Total}$, (B) $HLB_{SMix} + \delta_{Total}$, (C), δ_{SMix} , and (D) $\delta_{SMix} + \delta_{Total}$ models, for the systems composed of (I) Tween [®] 80 – 90% : 10% - Tween [®] 21, and (II) Tween [®] 80 – 40% : 60% - Tween [®] 21. The colour scale indicates the probability of microemulsion formation. The overlaid scattered dots are the corresponding experimental compositions, where white indicates experimental microemulsion formation and black indicates non-microemulsion formation.	61

Capítulo 2 – Artigo Científico 2

Figure B1. Final structures obtained after the molecular dynamics' simulations. The yellow beads represent the babassu oil with the red beads representing the polar head of the representative lipid, the pink beads represent the Tween [®] 80, the purple beads represent the Tween [®] 21 and the blue surfaces represent the water.	81
Figure B2. Diffusion coefficient for (a) oily phase, (b) Tween [®] 80 and (c) Tween [®] 21 for each of the simulated systems on the coarse-grained resolution.	83
Figure B3. Minimum Distance Distribution Functions (MDDFs) for (a) A14, (b) B6, and (c) C19 systems	84
Figure B4. Kirkwood-Buff integrals (KB) for (a) A14, (b) B6, and (c) C19 systems ..	85
Figure B5. Cryo-EM images highlighting the presence of a bicontinuous pattern (a), SAXS curves (b) and fit functions and coarse-grained simulation final structure (c) presenting bicontinuous structure for the B6 system.	87

Figure B6. Cryo-EM images showing straight lines pattern (a) and flower-like structures (b), (c) SAXS curves and fit functions, coarse-grained simulation final structures for the C19 system presenting an (d) inversed hexagonal mesophase and (e) water (flexible) cylinders. 90

Figure B7. Cryo-EM images showing (a) two different electronic density regions and (b) three distinct patterns, (c) SAXS curves and fit functions for the babassu and the full formulation and coarse-grained simulation final structures for the A14 system, presenting a (d) bicontinuous, a (e) lamellar and a (f) bicelle-like structures..... 92

LISTA DE TABELAS

Capítulo 1 – Artigo Científico 1

Table A1. Formulations' groups based on visual classification: M – microemulsion; QM – quasi-microemulsion, LO ⁽⁻⁾ – liquid opaque less apparently viscous; LO ⁽⁺⁾ – liquid opaque more apparently viscous; LT ⁽⁻⁾ – liquid translucent less apparently viscous; LT ⁽⁺⁾ – liquid translucent more apparently viscous; G – gel; PS – phase separation.	56
Table A2. Best-obtained architectures for each predictive model.....	59
Table A3. Comparison of models' k-fold cross-validation quality parameters of validation data.for each model.....	59
Table A4. Pure components physical–chemical properties for descriptors calculations	65

Capítulo 2 – Artigo Científico 2

Table B1. Composition, name and classification of the characterized samples	86
--	----

LISTA DE ABREVIACES

AA - *All-Atom*

AI - *Artificial Intelligence*

ANNs - *Artificial Neural Networks*

A/O - *gua em leo*

BBS - *Babassu Oil*

BC - *Bicontnuas*

BP - *Back Propagation*

CG - *coarse-graining / coarse-grained*

CLL - *Cristais Líquidos Liotrópicos*

CMC - *Concentração Micelar Crtica*

CNN - *Convolutional Neural Network*

Cryo-EM - *Cryogenic Electronic Microscopy*

DLS - *Dynamic Light Scattering*

FC - *Flexible Cylinder*

FDA - *Food and Drug Administration*

HLB - *Hidrophilic Lipophilic Balance*

LBP - *Lorentzian Broad Peak*

LCs - *Liquid Crystals*

LCD - *Liquid Crystal Display*

LLCs - *Lyotropic Liquid Crystals*

MD - *Molecular Dynamics*

MDDF - *Minimum Distance Distribution Functions*

MEs - *Microemulsões*

ML - *Machine Learning*

MLP - *Multi Layer Perceptron*

O/A - Óleo em Água

O/W - *Oil in Water*

PDI - *Polidispersivity Index*

RBFNN - *Radial Base Function Neural Network*

rHLB - *Required Hydrophilic Lipophilic Balance*

RNAs - Redes Neurais Artificiais

RNN - *Recurring Neural Network*

SAXS - *Small Angle X-Ray Scattering*

SD - *Standard Deviation*

SisGen - Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado

SMix - *Surfactant Mix*

TS - Teubner-Stray

TW21 - Tween[®] 21

TW80 - Tween[®] 80

UA - *United-Atom*

W/O - *Water in Oil*

1. INTRODUÇÃO

Através do avanço científico alcançado nos últimos anos, cada vez mais moléculas com atividade biológica estão sendo identificadas e produzidas, aumentando o número de enfermidades que podem ser tratadas. O emprego dessas, no entanto, só pode ser realizado quando se é possível garantir que haverá uma fração suficiente da molécula disponível no local de ação e que a sua circulação ocorra de forma segura para o organismo. Algumas moléculas, por exemplo, quando administradas pela via oral, são destruídas por fluidos do trato gastrointestinal e não são capazes de serem absorvidas no intestino, portanto, a concentração necessária no sangue para que o efeito terapêutico ocorra não é atingida. Frente a esses desafios, é necessário o desenvolvimento de sistemas capazes de transportar moléculas bioativas pelo organismo de forma eficaz e segura. Insere-se neste contexto o termo *drug delivery*, que é entendido como a área de estudo referente ao desenvolvimento de novos sistemas carreadores que sejam capazes de proteger, controlar a liberação e direcionar as moléculas bioativas de interesse para o sítio de atuação.¹

A nanotecnologia desponta como chave para contornar os desafios do *drug delivery*. Esta, é definida como o termo geral associado às estruturas químicas cujas dimensões encontram-se na escala nanométrica (10^{-9} metros). Quimicamente, essas estruturas, chamadas nanomateriais, possuem elevada área superficial e razão área/volume, propiciando efeitos quânticos e de interface que não são obtidos com materiais convencionais, onde as moléculas encontram-se em tamanho maior. Devido às propriedades exclusivas dos nanomateriais, existe um crescente interesse na pesquisa e desenvolvimento nesta área, com estimativas de um crescimento do mercado global nanotecnológico que deverá ultrapassar a marca de 227 bilhões de dólares até o ano de 2034, de acordo com o Data Bridge. As indústrias de informações e comunicações são o setor que mais adotam a nanotecnologia, porém, diversos outros campos também utilizam desses materiais como os campos eletrônicos e fotônicos, alimentos, agricultura, energia e produtos médicos. Encontra-se, neste último campo, o termo nanomedicina para definir a aplicação da nanotecnologia à área da saúde. Estão inseridos neste contexto os sistemas de *drug delivery* nanotecnológicos como as nanoesferas, nanocápsulas, nanoemulsões, nanopartículas lipídicas e poliméricas, microemulsões, lipossomas e cristais líquidos. A utilização destes sistemas é atrelada à diversas vantagens, sendo a principal a capacidade

de modulação da difusão das moléculas que estão sendo carregadas, modificando, então, a biodisponibilidade e parâmetros farmacocinéticos destes compostos.²

Dentre os sistemas de *drug delivery* nanotecnológicos, o uso de sistemas microemulsionados como carreadores de moléculas bioativas vem se destacando no campo farmacêutico, e por isso a pesquisa, desenvolvimento e inovação deste tipo de solução estão em ascensão no meio acadêmico e industrial. Esses sistemas são definidos, de forma clássica, como dispersões de uma fase aquosa e uma fase oleosa, formando estruturas internas nanométricas que são estabilizadas na interface pela organização de tensoativos e co-tensoativos na interface das fases não-miscíveis. Dessa forma a escolha dos componentes utilizados se torna crucial para a produção e aplicação de tais sistemas. A depender da solubilidade da molécula a ser encapsulada, diferentes características das fases são procuradas, sendo a principal mudança geralmente realizada na fase oleosa. Para a incorporação de moléculas com características hidrofílicas, a fim de aumentar a janela terapêutica desses compostos no organismo, uma alternativa pode ser a utilização de fases oleosas que compartilhem dessas características, como, por exemplo, o óleo de babaçu.

O coco babaçu (*Attalea speciosa Mart.ex Spreng*) é um fruto de origem brasileira com atividades anti-inflamatória e analgésica com usos etnobotânicos registrados nas comunidades locais envolvidas na produção e colheita desse fruto e em formulações cosméticas aplicadas em humanos. O grande potencial das aplicações deste fruto ocorre principalmente devido à presença de ácidos fenólicos, triterpenos, poliesteróis e flavonoides, responsáveis pelas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes.^{3,4} O óleo do coco babaçu possui um elevado equilíbrio hidrofílico-lipofílico o que possibilita a interação com moléculas polares. Essa característica é devida principalmente a sua composição química, em que os principais ácidos graxos (láurico e mirístico) possuem cadeias curtas e saturadas.⁵⁻⁷

O objeto do acesso ao Patrimônio Genético e Conhecimento Tradicional Associado para o óleo de babaçu foi realizado junto ao Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen) sob o número do cadastro: ABCECDB em nome da orientadora deste trabalho. Produtos naturais e de fontes renováveis têm uma ampla aceitação industrial pela sua característica de tecnologia limpa. De um ponto de vista socioeconômico, o desenvolvimento de formulações utilizando o óleo de babaçu pode vir a auxiliar impulsionamento da economia local da região nordeste do Brasil e no empoderamento e manutenção do trabalho manual

realizado pelas mulheres da região, conhecidas como “quebradeiras de coco” que, muitas das vezes são responsáveis pelo sustento dos seus núcleos familiares.⁸ Além disso, componentes com um amplo histórico de uso em humanos possuem a vantagem de já terem sido submetidos à verificação do perfil toxicológico, e possuem a tendência de serem aprovados pelos órgãos regulamentadores de uma forma mais rápida.

Apesar das diversas vantagens associadas ao uso dos sistemas microemulsionados para distribuição fisiológica de fármacos, um dos desafios que impede a sua ampla utilização é a limitação de compreensão teórica desses sistemas e consequente dificuldade de formulação. As propriedades requeridas para cada tipo de sistema carreador nanoestruturado estão associadas às necessidades para atividade terapêutica do fármaco que será encapsulado, como por exemplo, tempo de liberação no organismo, resistência a ácido do estômago, biodisponibilidade, entre outras. Portanto, o desenvolvimento desses sistemas deve considerar as características e aplicações particulares, sendo assim, diferentes formulações são importantes. Aliado a isso, sistemas auto-organizáveis são extremamente sensíveis à composição das substâncias que os originam, bem como a parâmetros operacionais. Então, para o desenvolvimento de um sistema com as características adequadas, é necessário um esforço experimental demasiadamente elevado. Diante dos argumentos apresentados, fica evidente a necessidade do desenvolvimento de ferramentas preditivas que auxiliem na maior compreensão dos sistemas nanoestruturados, reduzindo, assim, os esforços experimentais.

A definição mais abrangente de inteligência artificial define essa área como sistemas que, baseado no seu ambiente, executam ações com um certo grau de autonomia para alcançar um determinado objetivo.⁹ Dentre os métodos explorados nesta área encontram-se os métodos de *machine learning* (ML) que permitem que um computador aprenda e reconheça padrões através do conhecimento extraído de um conjunto de dados.¹⁰ Dentre os métodos de ML existentes, as Redes Neurais Artificiais (RNA) são modelos matemáticos de inspiração biológica que, através de combinações de unidades computacionais simples chamadas neurônios, buscam estimar ou aproximar o valor de funções através do uso de camadas de entrada e saída de dados e aplicação de algoritmos.¹⁰ O uso destes modelos para a predição de formulações que levam a formação de sistemas para aplicação em *drug delivery* vem se mostrando uma solução potencial para contornar a elevada carga experimental requerida.¹¹⁻¹⁸ Essa tendência pode ser

observada na Figura 1, obtida ao conduzir uma busca na base de dados PubMed® utilizando os termos “*drug delivery*” e “*neural network*”.

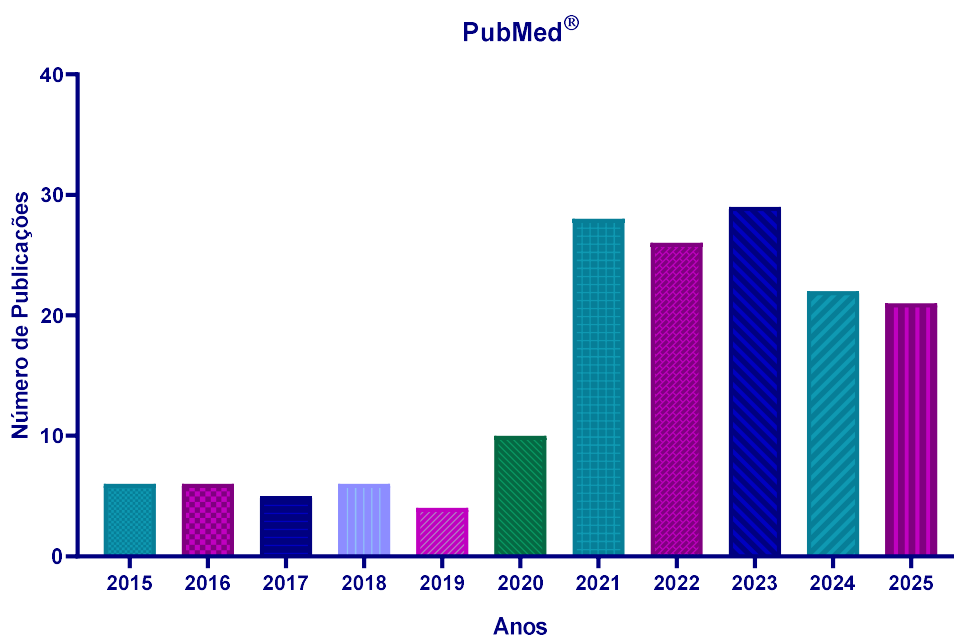


Figura 1. Artigos contendo os termos “*drug delivery*” e “*neural network*” ao longo dos últimos 10 anos disponíveis na base de dados PubMed®.

Portanto, considerando os avanços da inteligência artificial no âmbito da modelagem matemática computacional, é conveniente a utilização de abordagens desta natureza para auxiliar na solução dos problemas citados previamente.

Devido à dificuldade para a caracterização experimental de sistemas físicos, químicos e biológicos de alta complexidade e respectiva compreensão da sua estruturação à nível molecular, métodos computacionais vêm se tornando cada vez mais importantes e, com o aprimoramento da tecnologia, a complexidade dos sistemas que podem ser simulados computacionalmente também aumenta.¹⁹ Quando se trata de simulações computacionais moleculares, o tratamento mais adequado é a avaliação a nível da mecânica quântica, entretanto, esse tipo de abordagem se restringe a sistemas pequenos, devido ao alto esforço computacional necessário. De modo a contornar essa limitação, Levitt e Warshell apresentaram, pela primeira vez, uma metodologia de representação de estruturas por uma redução da resolução atomística com base em duas considerações: grande parte dos detalhes finos de uma estrutura poderiam ser eliminados pela média das descrições e a estrutura tridimensional o sistema poderia ser obtido levando em

consideração apenas as variáveis mais efetivas. Essa abordagem futuramente viria a ser chamada de *coarse-graining* (CG).^{20,21}

Tendo em vista os argumentos apresentados, o presente trabalho apresenta uma contribuição para o campo de estudo de sistemas auto-organizáveis para aplicação em *drug delivery* através de uma análise da dinâmica molecular e caracterizações estruturais e morfológicas dos sistemas nanoestruturados visando melhorar a compreensão teórica destes bem como do desenvolvimento de um modelo preditivo utilizando redes neurais para a determinação da região de formação de microemulsões a partir de dados de composição, solubilidade e afinidade molecular das misturas. Cabe salientar que todo o trabalho foi realizado utilizando o óleo de babaçu como matéria-prima experimental visando avaliar o potencial experimental deste óleo para a formação de sistemas nanoestruturados, dado a importância social e econômica em âmbito nacional.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Sistemas nanotecnológicos para entrega de moléculas bioativas

No final dos anos 60, em Zurique, foi registrada no Instituto Federal Suíço de Tecnologia a primeira aplicação da nanotecnologia para entrega de fármacos, quando o professor Peter Paul Speiser desenvolveu as primeiras nanopartículas poliméricas para serem aplicadas na entrega direcionada de fármacos e vacinas.²² Após este desenvolvimento inicial, centenas de outros estudos foram realizados a fim de produzir outras nanoestruturas capazes de controlar e direcionar a liberação de moléculas bioativas. Atualmente, medicamentos utilizando componentes nanotecnológicos são comercializados, a maioria para administração intravenosa ou ocular. Em 1995, o FDA (Food and Drug Administration – Estados Unidos) aprovou o primeiro nanocarreador para o tratamento de tumores sólidos, o DOXIL[®] (Janssen).²³ A formulação foi desenvolvida para melhorar o perfil de segurança da doxorubicina e aumentar a tolerância dos pacientes ao tratamento. Com a associação do fármaco com os lipossomas desenvolvidos, foi possível reduzir a cardiotoxicidade da doxorubicina ao limitar a exposição do fármaco ao tecido cardíaco. Outras formulações lipossomais comercializadas incluem lipossomas de anfotericina B (AmBisome[®] - Astellas) para tratamento de doenças infecciosas lipossomas de irinotecano para o tratamento de adenocarcinoma pancreático combinado com 5-fluorocil e leucovorina.²⁴

Dentre os nanossistemas disponíveis comercialmente para fins terapêuticos, diversas estruturas capazes de fazer esse transporte das moléculas de interesse. Sistemas micelares para encapsulamento de Diazepam, e como suplemento nutricional de vitamina K₁ e complexo multivitamínico são disponibilizados como Valium MM[®], Kanakion MM[®] e Cerenevit[®], respectivamente.^{25,26} De maneira correlata, o fármaco paclitaxel é comercializado como Abraxane[®] (Abraxis BioScience) quando encapsulado em nanopartículas de albumina para ser utilizado no tratamento de câncer de mama e ovário.^{25,27}

Alternativamente, é possível a utilização de outros nanossistemas para a entrega que fármacos, como as microemulsões e as fases líquidas cristalinas, que podem ser organizados em fases cúbicas, lamelares ou mesofases hexagonais regulares ou reversas.²⁸ Esses sistemas possuem como grande vantagem a capacidade de atuarem como reservatórios, o que resulta em um controle da liberação das moléculas de interesse, modulação da solubilidade do fármaco, devido às diferenças de polaridade dos componentes do sistema, e da direção de movimento das fases, visto que são sistemas auto-organizáveis dinâmicos. A liberação controlada e direcionada dos componentes bioativos, como os fármacos, permite a obtenção de resultados terapêuticos melhorados e uma redução dos efeitos adversos, devido a possibilidade, em muitos casos, da redução da dose administrada.

2.2. Sistemas Auto-organizáveis em *Drug Delivery*

Tensoativos são definidos quimicamente como moléculas anfifílicas, possuindo grupamentos polares e apolares na mesma estrutura, com tendência de organizarem na interface entre as fases aquosa e oleosa, conforme ilustrado na Figura 2.²⁹ Quando a concentração dessas moléculas ultrapassa a concentração micelar crítica (CMC), ocorre a auto-organização dessas moléculas em estruturas esféricas, com as porções apolares ordenadas para a fase apolar, a fim de reduzir a tensão interfacial decorrente da repulsão com a fase polar.^{29,30} Quanto mais moléculas anfifílicas são adicionadas ao sistema, as estruturas micelares se auto-organizam em estruturas ordenadas de longo alcance, produzindo diferentes fases.³⁰

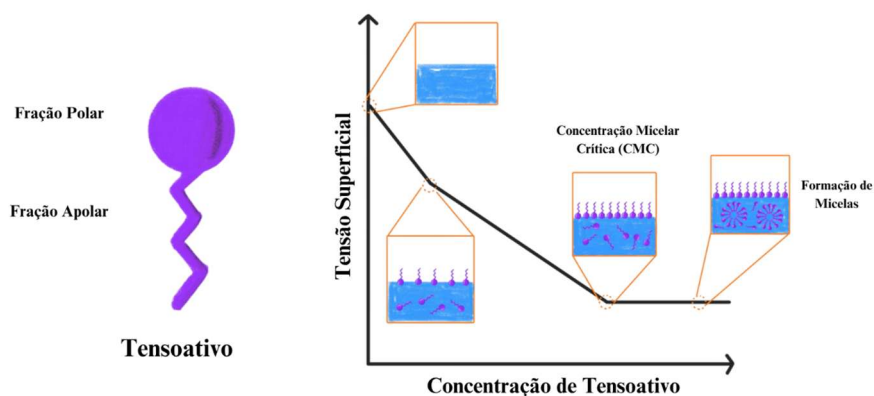


Figura 2. Ilustração da estrutura molecular de um tensoativo, com sua porção polar (hidrofílica) e apolar (hidrofóbica), e o comportamento da tensão superficial em solução aquosa até o ponto da CMC e subsequente formação de micelas.

2.2.1. Microemulsões

O primeiro modelo utilizado para explicar o equilíbrio entre óleo, água e tensoativos foi chamado de classificação de Winsor, desenvolvido em 1948 pelo químico inglês de mesmo sobrenome. De acordo com esse modelo, o comportamento de fase desses sistemas é ditado pelo balanço de afinidade do surfactante por uma das fases. Quatro classes são descritas no modelo de Winsor: WI – micelas dispersas em água, em um sistema com excesso de água; WII – micelas dispersas em óleo, em um sistema com excesso de óleo; WIII – canais bicontínuos que não se interceptam, em um sistema com excesso de ambas as fases; WIV – a fase de tensoativos aparentemente torna-se o todo, podendo indicar uma solubilização superior das fases óleo e água.³¹

O trabalho desenvolvido por Schulman em 1943 foi o primeiro trabalho no ramo da ciência de coloides a descrever os sistemas microemulsionados como um tipo especial de sistema, entretanto, o termo microemulsão só foi registrado pela primeira vez em 1958.³² A expansão do ramo de pesquisa em microemulsões aconteceu por volta dos anos 70, quando foi descoberta a capacidade de recuperação de óleos utilizando microemulsões.³³ A partir disso, durante os anos subsequentes, diversas novas aplicações foram descobertas como, extração líquido-líquido, catálise, preparo de estruturas nanométricas, entre outros.³⁴

Microemulsões são definidas como dispersões de uma fase oleosa e uma fase aquosa estabilizadas por tensoativos. Diversos trabalhos descrevem esses sistemas como emulsões de resolução reduzida. Devido ao tamanho reduzido dessas estruturas, a tensão

interfacial encontra-se abaixo de 10^{-2} dyn/cm, tornando a energia de superfície compensável pela entropia de dispersão, resultando em uma minimização da energia do sistema, o que os torna termodinamicamente estáveis.³⁴

2.2.1.1. Microemulsões como sistemas de drug delivery

As estruturas internas das microemulsões (Figura 3) permitem a utilização desses sistemas para diferentes aplicações como sistemas de *drug delivery*.^{35,36} Diferentes tipos de substâncias podem ser incorporados nessas estruturas de acordo com a sua afinidade química. Microemulsões do tipo óleo em água (O/A) são capazes de encapsular moléculas que possuem maiores características lipofílicas. O inverso ocorre com microemulsões do tipo água em óleo (A/O), capazes de encapsular moléculas com características hidrofílicas dentro das micelas dispersas. Para microemulsões bicontínuas (BC), tendo em vista a coexistência dos domínios óleo e água, é possível o encapsulamento tanto de moléculas com características polares quanto apolares.

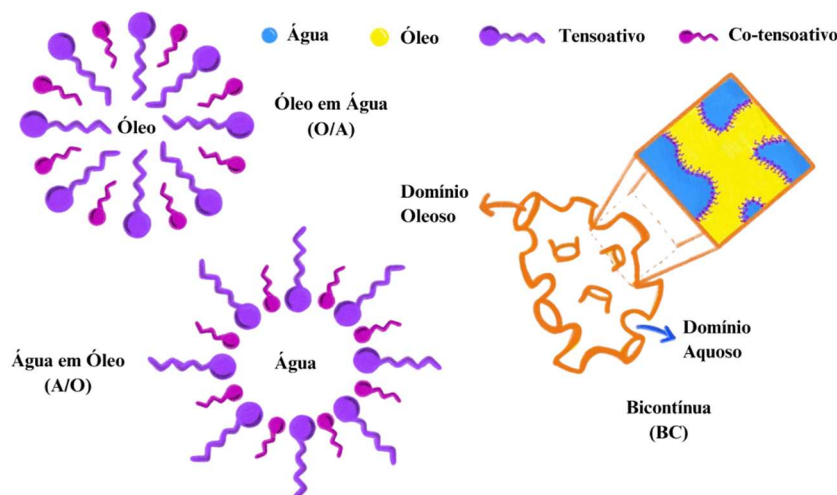


Figura 3. Representação de possíveis estruturas internas para um sistema microemulsionado, representando microemulsões do tipo óleo em água, água em óleo e bicontínua.

Sistemas microemulsionados para administração oral da molécula com potencial antitumoral zingerona foram desenvolvidos por Cao e colaboradores.³⁷ Os sistemas de água, oleato de etila, Tween[®] 80 e PEG-400 desenvolvidos apresentaram tamanho de partícula de aproximadamente 17 nm com uma eficiência de encapsulação de 97,96 %. A biodisponibilidade oral relativa da zingerona encapsulada foi de quase 8 vezes maior quando comparada à molécula livre.

Peng, Sottmann e Stubenrauch desenvolveram microemulsões bicontínuas gelificadas para o encapsulamento de lidocaína e diclofenaco para aplicação tópica. Os sistemas microemulsionados foram carregados com fármacos hidrofílicos (diclofenaco) e hidrofóbicos (lidocaína) e gelificados em seguida. Os perfis reológicos dos géis brancos e carregados com fármaco manteve-se similar, indicando que a incorporação dos fármacos não altera as propriedades da formulação gelificada final, tornando esse sistema um potencial veículo para administração tópica de fármacos.³⁸

Tween[®] 20, Tween[®] 80, monopropilenoglicol, água e óleo de cravo foram utilizados por Díaz-Zepeda e colaboradores para o preparo de microemulsões O/A para o encapsulamento de curcumina. As microemulsões também foram preparadas utilizando uma solução de quitosana para o revestimento das micelas formadas. Todas as partículas apresentaram um tamanho de partícula menor que 50 nm, que não foi afetado pela adição da curcumina, entretanto, um aumento no potencial zeta foi observado para as microemulsões devido ao recobrimento com quitosana. Os sistemas microemulsionados desenvolvidos utilizando Tween[®] 20 como surfactante apresentaram um perfil de liberação de curcumina pH-dependente, com um máximo de 58 % de liberação em pH 5,8.³⁹

2.2.1.2. *Estruturação interna dos sistemas microemulsionados*

As gotículas, de óleo ou água, presentes em (macro)emulsões possuem 1 – 10 µm, causando espalhamento da luz visível, o que confere a esses sistemas uma aparência opaca. Apesar da presença do termo “emulsão” em seu nome, esse comportamento não é observado nos sistemas microemulsionados. A translucidez desses sistemas pode ser explicada devido ao tamanho das suas estruturas internas, na escala nanométrica e geralmente por volta de 10 nm.³⁴ Estudos recentes tentam explicar as diferenças termodinâmicas desses sistemas através da curvatura das estruturas internas, entretanto, este termo não é o mais adequado devido a possível presença de estruturas não esféricas em alguns tipos de sistemas, adotando-se, então, o termo microcurvaturas para melhor explicar essas diferenças. Avaliando as possíveis estruturas internas, microcurvaturas e possíveis coalescências causadas pelo movimento Browniano dessas estruturas, trabalhos recentes argumentam que microemulsões, não se enquadram na categoria de emulsões, por não apresentarem gotículas dispersas e sim agregados de tensoativos, como micelas.⁴⁰ As microemulsões próximas do “ponto ótimo” apresentariam estruturas internas bicontínuas, sem diferenciação entre fase interna ou externa, com a interface entre as fases

sendo uma região rica em tensoativos apresentando uma microcurvatura próxima a zero.⁴⁰ Assemelhando-se a outras estruturas decorrentes da auto-organização dos tensoativos: os cristais líquidos.

2.2.2. Cristais Líquidos

Os cristais líquidos são divididos primariamente em duas classes: termotrópicos e liotrópicos. Cristais líquidos liotrópicos apresentam sua cristalinidade líquida em função da concentração, enquanto os cristais líquidos termotrópicos apresentam sua cristalinidade líquida em função da temperatura, este segundo grupo são associados com as telas LCD (*liquid crystal displays*) e dominam a pesquisa dos cristais líquidos devido a isso.^{29,30,41} A fim de explorar as propriedades físico-químicas desses nanomateriais, os cristais líquidos liotrópicos têm atraído imenso interesse para aplicações em *drug delivery*.

2.2.2.1. Cristais Líquidos Liotrópicos

Cristais líquidos liotrópicos (CLLs) apresentam comportamento líquido-cristalino em uma faixa definida de concentração e podem apresentar diferentes mesofases internas lamelares, hexagonais e cúbicas: fases lamelares consistem em bicamadas de entidades anfífilas de forma a minimizar as interações entre as fases aquosas e oleosas; fases hexagonais ocorrem quando as micelas se organizam em estruturas cilíndricas que, por sua vez, se agregam para formar estruturas bidimensionais e as fases cúbicas se estruturam em bicamadas curvas com canais aquosos que não entram em contato, com uma grande área interfacial.⁴²⁻⁴⁵

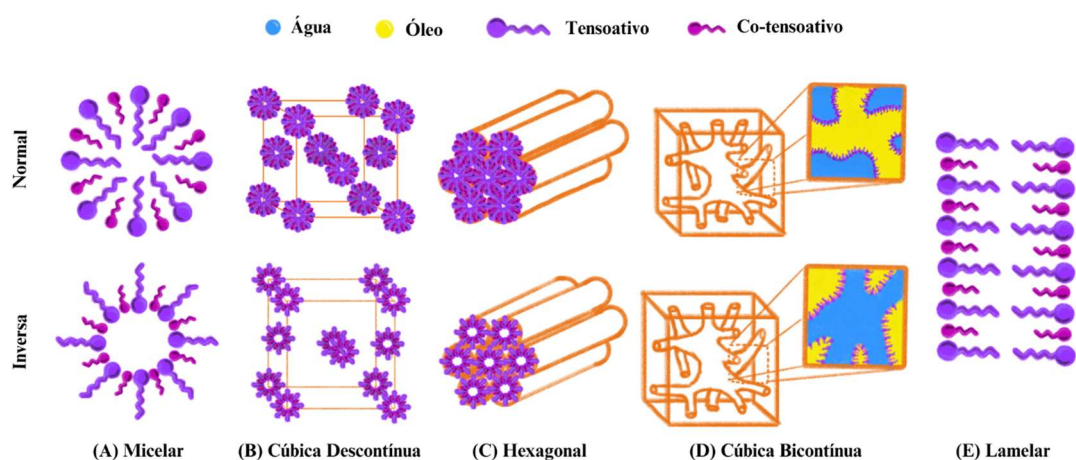


Figura 4. Variações da estruturação dos sistemas micelares de acordo com o empacotamento bi ou tridimensional para fases (A) micelares, (B) cúbicas descontínuas, (C) hexagonais, (D) cúbicas bicontínuas, de natureza normal e inversa e fase lamelar (E).

As fases em que as micelas se organizam de modo a formar estruturas tridimensionais, chamadas de fases cúbicas, possuem diferentes subdivisões (Figura 4B e Figura 4D): fase cúbica descontínua ou fase cúbica bicontínua. As fases cúbicas bicontínuas apresentam estruturas complexas, com canais contínuos, que não se intersectam, separando as frações polares e apolares.⁴⁶ De modo geral, as estruturas dos cristais líquidos liotrópicos apresentam propriedades viscoelásticas, estabilidade termodinâmica, uma estrutura interna na escala nanométrica, não são degradáveis por enzimas e são absorvidos pelos tecidos humanos, o que torna esses sistemas passíveis de pesquisa para aplicações na indústria farmacêutica.^{41,47}

Nas fases hexagonais (Figura 4C), dois tipos de estrutura podem ser encontrados, diretas ou reversas: nas fases diretas, a fração apolar do sistema está localizada no interior dos cilindros que são circundados pela fração polar, o contrário ocorre para as fases reversas, os cilindros são formados pela parte polar e são circundados pela porção apolar.²⁸ Nas fases lamelares (Figura 4E), as moléculas anfifílicas se organizam de modo a dificultar o contato das frações polares e apolares do sistema, formando bicamadas onde a fração apolar dos tensoativos se direciona para a fase oleosa e as cabeças polares de orientam para as camadas de água, que se intercalam entre as lamelas. Essas estruturas se assemelham muito com as membranas celulares, fazendo que esses sistemas sejam de grande interesse para as ciências da saúde.

2.2.2.2. *Aplicação como nanocarreadores*

Dentre as possíveis aplicações dos cristais líquidos, a utilização desses sistemas como sistemas de liberação controlada vem se demonstrando altamente promissora. Devido às diferentes estruturas lipídicas presentes, cada mesofase apresenta diferentes coeficientes e padrões de difusão. A possibilidade de controlar parâmetros estruturais agregado à estabilidade termodinâmica desses sistemas torna possível a utilização destes para aplicações altamente específicas.⁴⁸

Fases cúbicas bicontínuas (cubossomos) foram desenvolvidas por Kumari et al. como uma alternativa para o carregamento de astaxantina. As formulações preparadas apresentaram tamanho de 199 nm com um índice de polidispersão (PDI) de 0.28 quando analisadas pela técnica de espalhamento de luz dinâmico (DLS). O tamanho nanométrico

e a estrutura cúbica foram confirmadas por microscopia eletrônica de varredura e transmissão. Resultados de espectroscopia de infravermelho comprovaram a completa encapsulação da astaxantina nas formulações desenvolvidas. A capacidade de liberação controlada desses sistemas foi observada in-vitro, atingindo 80 % de liberação do fármaco em 10 h e chegando a 99 % em 36 h de experimento.⁴⁹

A variabilidade do padrão de liberação de ibuprofeno em diferentes estruturas de CLLs através da mudança da concentração de polímero no sistema foi demonstrada por Selivanova e colaboradores. Os cristais líquidos preparados apresentaram propriedades adesivas, e as formulações preparadas com uma porcentagem de polímero entre 60 e 80 % apresentaram um maior padrão de liberação prolongada. Sendo considerados como um potencial meio para a administração de fármacos pela via transdérmica.⁵⁰

Skalani e colaboradores desenvolveram cristais líquidos liotrópicos (CLLs) para o encapsulamento de uma combinação de dois quimioterápicos, paclitaxel e doxorrubicina, para tratamento intratumoral. Os resultados demonstraram que as formulações desenvolvidas apresentavam originalmente estrutura lamelar e, ao serem injetados no tumor, a mudança na quantidade de água no sistema provoca uma transição de fase para uma estrutura hexagonal. Testes in-vitro com células da linhagem 4T1, de câncer de mama, demonstraram que o sistema CLL carregado com paclitaxel e doxorrubicina apresentou atividade antitumoral superior e redução cardiotoxicidade quando comparados ao tratamento dos fármacos carregados separadamente ou administrados da forma intravenosa convencional.^{51,52}

Diversos outros sistemas de cristais líquidos liotrópicos para aplicações em drug delivery foram desenvolvidos nos últimos anos. Trabalhos recentes de revisão da literatura como os desenvolvidos por Dinh e Yan, e Chountoulesi et al. auxiliam a demonstrar que o grande número de publicações a respeito deste tipo de sistema indica que cristais líquidos liotrópicos possuem o potencial necessário para revolucionar a indústria de drug delivery.^{46,53}

2.2.3. Desafios no desenvolvimento de sistemas microemulsionados

A formulação que leva a formação dos sistemas carreadores microemulsionados com as características físico-químicas e perfis farmacológicos desejados é muito específica, visto que estes sistemas são extremamente sensíveis aos componentes utilizados bem como as condições de preparo, tornando o procedimento de formulação muitas vezes

exaustivo e comercialmente desfavorável. Para a formulação de uma microemulsão, por exemplo, pode-se iniciar com a combinação de três fases para a sua formação: fase oleosa, pode ser uma mistura de diferentes óleos, fase aquosa e tensoativos, que pode ser uma mistura de tensoativos e co-tensoativos. No âmbito experimental, diferentes frações destas três fases são combinadas e mapeadas através de um diagrama pseudo-ternário, onde demarcam-se as regiões nas quais as estruturas são ou não formadas. Parâmetros como inspeção visual, tamanho de partícula e polidispersão são mensurados para caracterizar o sistema obtido. Após o mapeamento da microrregião onde há a formação dos sistemas nanoestruturados, uma nova análise é realizada com enfoque nessa microrregião. Então novos experimentos, com uma menor variação nas frações das diferentes fases, são realizados de modo a refinar esta região até que a microemulsão com as características desejadas seja obtida, conforme ilustrado por Gouveia et al (Figura 5).⁷

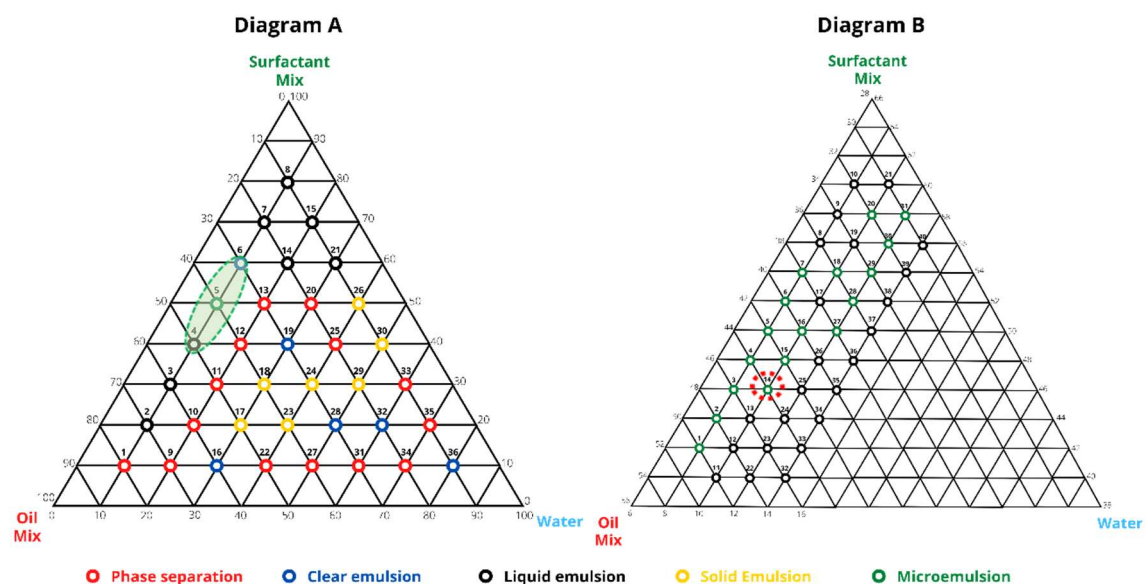


Figura 5. Diagramas pseudo-ternários onde o Diagrama A representa a variação de 10 em 10 % da concentração dos componentes representados nos vértices. O Diagrama B representa uma variação de 2 em 2 % da região demarcada no Diagrama A. (Retirado de Gouveia et al., 2025)⁷

É importante ressaltar que, para gerar os diagramas pseudo-ternários alguns graus de liberdade são mantidos fixos. Dessa forma, qualquer modificação em uma destas variáveis fixadas, exige um novo mapeamento e esforço experimental com o objetivo de construir um novo diagrama e uma nova determinação da composição que leva a formação das microemulsões com as características desejadas. Além disso, as condições operacionais como temperatura, pressão, padrão de agitação, também influenciam

grandemente na estabilidade e na caracterização do produto formado, portanto, esses fatores devem ser levados em conta durante a elaboração de cada nova formulação.

2.3.4 Tensoativos não-iônicos para o desenvolvimento de sistemas auto-organizáveis

A escolha dos tensoativos para a formulação de sistemas auto-organizáveis é crucial para que as características desejadas sejam alcançadas. Para aplicações na área de *drug delivery*, a toxicidade atrelada a essas moléculas deve ser uma das principais características a ser considerada. Dentre as diversas opções de tensoativos seguros e aprovados para aplicações farmacêuticas e biomédicas, encontra-se a família dos polissorbatos, tensoativos não iônicos amplamente utilizados como excipientes em diversas formulações farmacêuticas.⁵⁴ Um dos principais representantes dessa família de tensoativos é o polissorbato 80 ou Tween[®] 80.

O Tween[®] 80 (monooleato de polioxietileno (20) sorbitano, Figura 6) é um tensoativo não-iônico derivado da esterificação do ácido oleico (C18) com um grupamento sorbitano etoxilado com 20 unidades de oxietileno. As características hidrofílicas desse composto são evidenciadas devido a presença do grupamento sorbitano de um alto número de repetições do grupamento oxietileno na sua fração polar. A tendência hidrofílica desse componente pode ser corroborada ao observar-se que ele apresenta o valor de 15 para o equilíbrio hidrofílico-lipofílico (no inglês, HLB).⁵⁵ Esse tensoativo é amplamente utilizado como excipiente em formulações farmacêuticas devido à sua característica de atuar como emulsificante, apresentando uma concentração micelar crítica (CMC) de 0,012 mmol/L.⁵⁶

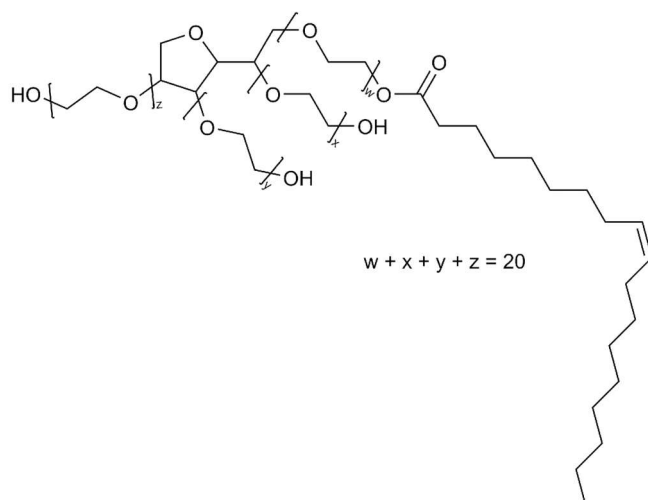


Figura 6. Estrutura química do monooleato de polioxietileno (20) sorbitano (Tween[®] 80).

de entrada e saída possam ser previstas. O processo de treinamento de uma rede neural artificial consiste na apresentação dos dados representativos do comportamento desejado para que a rede aprenda a ajustar seus parâmetros internos com a finalidade de, ao receber dados de entrada, o modelo consiga gerar as saídas para a finalidade desejada.

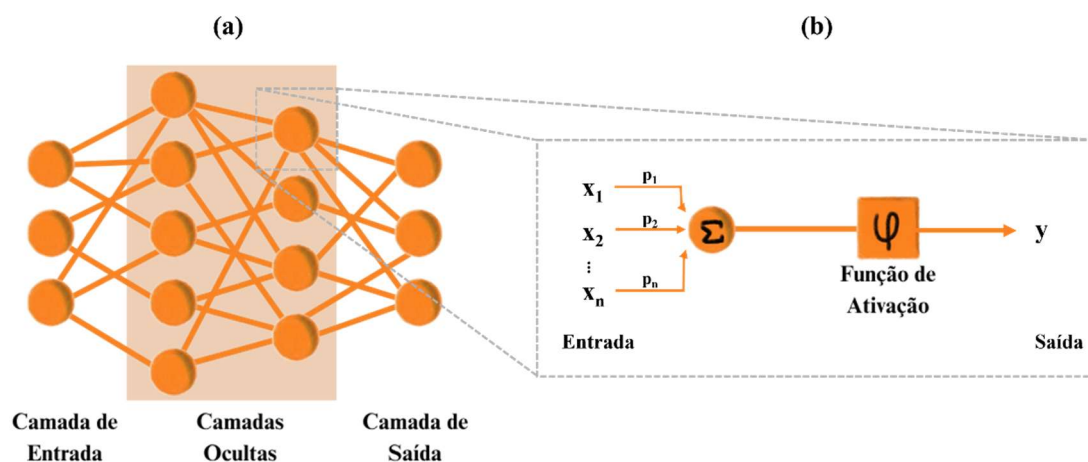


Figura 8. Estrutura básica de uma rede neural artificial (a) e de um neurônio (b).

A base das redes neurais artificiais foi criada em 1958 quando Frank Rosenblatt criou uma rede composta de uma camada de entrada e uma de saída, gerando uma máquina que podia aprender a ponderar baseada em cada amostra. John Hopfield foi responsável pelo próximo grande marco quando introduziu a não-linearidade entre os dados de entrada e saída. Posteriormente, Rumelhart et al. inventaram o algoritmo de retropropagação do erro (BP) após estudos das estruturas já estabelecidas anteriormente.¹¹

O aprendizado e a performance da RNA dependem da estrutura da rede. Modelos bem estabelecidos incluem: perceptron multicamadas (MLP), rede neural de funções de base radial (RBFNN), rede neural convolucional (CNN), rede de Kohonen e rede neural recorrente (RNN). Neste projeto será usado o treinamento supervisionado de uma rede do tipo perceptron multicamadas com um algoritmo de retropropagação do erro, no qual um conjunto de dados de entrada e de saída é utilizado para treinar a rede.¹¹ As redes do tipo MLP são uma das mais utilizadas dentre as redes neurais artificiais nas ciências farmacêuticas e biomédicas.^{11,63,64}

2.3.2. Inteligência artificial como ferramenta auxiliar na modelagem de sistemas nanoestruturados

Nas últimas décadas, algoritmos de inteligência artificial para análise e interpretação de informações e tomada de decisões vem ganhando espaço nos mais diversos campos de atuação. Para *drug delivery*, inteligência artificial é amplamente utilizada para a otimização de problemas a fim de superar as limitações dos métodos estatísticos tradicionalmente utilizados.⁶⁵

A otimização de nanopartículas lipídicas de rivaroxaban através da aplicação de algoritmos de RNA foi realizada por Nashli e colaboradores.⁶⁶ Os parâmetros de diâmetro e eficiência de encapsulação foram correlacionados pelos métodos de resposta de superfície e redes neurais artificiais, sequencialmente, os sistemas lipídicos foram desenvolvidos para a avaliação da acurácia das predições. O modelo de RNA desenvolvido apresentou uma acurácia maior para ambos os parâmetros avaliados, sendo possível realizar a otimização do sistema nanocarreador a partir dos valores preditos pelo modelo, resultando em um sistema otimizado íntegro e com as características nanotecnológicas desejadas. Patel *et al.* desenvolveram uma ferramenta para a predição da solubilidade de fármacos em ambientes lipídicos, com objetivo de aprimorar o desenvolvimento de formulações lipídicas utilizadas para *drug-delivery*. O modelo desenvolvido foi treinado utilizando uma descrição binária dos parâmetros estruturais das moléculas que é, então, utilizado para correlacionar similaridades nas estruturas desejadas. A fase de treinamento do modelo utilizou os descritores de 1,379 interações fármaco-solvente e os resultados obtidos foram validados experimentalmente através de 35 combinações do fármaco Apalutamida com diferentes solventes. A capacidade preditiva do modelo apresentou resultados altamente satisfatórios com um coeficiente de correlação de 0.998 e um alinhamento de 80 % entre as solubilidades preditas e a solubilidade experimental.⁶⁷ Korni e colaboradores conduziram um estudo comparativo da predição de características de sistemas auto-microemulsionáveis para carreamento do fármaco Dabigatran. O modelo de design de experimentos de Box-Behnken foi comparado com um modelo de RNA para avaliação da capacidade preditiva das características desejadas. A análise dos valores de determinação (R^2) e erro quadrático médio indicaram uma maior capacidade preditiva do modelo de inteligência artificial desenvolvido.⁶⁸ Outros trabalhos demonstrando a aplicação de redes neurais artificiais para o desenvolvimento de sistemas nanoestruturados aplicados à *drug-delivery* foram desenvolvidos nos últimos anos e encontram-se sintetizados em trabalhos como o desenvolvido por Salarpour e colaboradores.¹⁸

2.4. Dinâmica Molecular

Devido à complexidade dos sistemas físicos, químicos e biológicos, métodos computacionais vêm tornando-se cada vez mais importantes para as ciências da natureza. Com o aprimoramento das tecnologias computacionais, a complexidade dos sistemas que podem ser simulados ou modelados também aumenta.¹⁹

Existem duas principais linhas de métodos de dinâmica molecular, diferenciáveis pelo modelo e formalismo matemático escolhidos: clássico, onde as moléculas são interpretadas através das leis de mecânica clássica (modelo bola e mola) e quântico, originado nos anos 80 pelo trabalho de Car e Parinello, levando em consideração a natureza quântica das ligações químicas.^{19,69} Na abordagem quântica, utiliza-se da aproximação de Born-Oppenheimer para avaliar de forma separada as coordenadas dos elétrons e do núcleo.⁶⁹ Na essência, as simulações computacionais ocorrem através da utilização de modelos matemáticos, com os resultados sendo interpretados em termos das propriedades físicas que estão sendo avaliadas.¹⁹

2.4.1. Dinâmica Molecular Clássica

A solução das equações de movimento newtoniano é responsável por guiar a evolução temporal das partículas do sistema. Devido à natureza do problema se enquadrar na categoria de sistemas multicorpo, as equações de movimento necessitam ser resolvidas de forma numérica discreta. Vetores de posição e velocidade são responsáveis por definir as trajetórias das simulações de dinâmica molecular e descrever a evolução temporal desses sistemas, portanto, o estado clássico de um sistema pode ser determinado, a qualquer instante, ao especificar as posições das partículas e seu respectivo momento.^{19,70}

A evolução temporal das simulações ocorre de forma iterativa, através de um integrador numérico para obtenção de uma solução aproximada das equações matemáticas descrevendo o sistema. A acurácia da solução obtida é decorrente da discretização de tempo, conhecida como passo de tempo (do inglês, *time step*).⁷⁰ Os modelos matemáticos utilizados para a descrição da relação entre a posição das partículas e da energia do sistema são conhecidos como campos de força.⁷¹

2.4.2. *Ensembles* Estatísticos

Na mecânica estatística, são estudados os possíveis microestados de um sistema de modo a observar-se as propriedades macroscópicas compartilhadas entre estas

diferentes cópias do mesmo sistema.^{72,73} O conjunto desses possíveis estados quânticos de um sistema com as mesmas propriedades moleculares (*i.e.*, energia, velocidade, posição, ...) é definido como ensemble.⁷³ Tendo em vista que a essência das simulações computacionais gira em torno de um método numérico da mecânica estatística, governado pelas leis de movimento de Newton, para avaliar propriedades moleculares, de modo a obter-se insights de sistemas que dividem as mesmas propriedades macroscópicas, diferentes ensembles podem ser montados a fim de obter-se observações a respeito do comportamento molecular dos diferentes sistemas que compartilham das mesmas características macroscópicas.^{73,74} Existem diversos *ensembles* já determinados na literatura, dentre eles, o microcanônico, canônico, isotérmico-isobárico e *grand-canônico*.⁷⁵

O *ensemble* microcanônico, ou NVE, foi uma das primeiras opções desenvolvidas, onde mantêm-se constantes o número de partículas (N), o volume (V) e energia total (E). De modo alternativo, foram desenvolvidos *ensembles* em que se mantêm fixados outros parâmetros: potencial químico (μ), volume (V) e temperatura (T) para o *ensemble grand-canônico*, ou μVT ; número de partículas (N), volume (V) e temperatura (T) para o *ensemble* canônico, ou NVT e número de partículas (N), pressão (P) e temperatura (T), para o *ensemble* isotérmico-isobárico, ou NPT.⁷⁶

2.4.3. Campos de Força

Os campos de forças descrevem os sistemas como um conjunto de átomos unidos por forças interatômicas e, através da aproximação de Born-Oppenheimer, com a diferença das massas entre núcleo e elétrons, as descrições nucleares e eletrônicas são possíveis de serem separadas. O equilíbrio da nuvem eletrônica é restaurado rapidamente para cada configuração instantânea do núcleo que, por consequência, se move no campo das densidades eletrônicas médias; a partir disso, é introduzido o potencial de energia de superfície, que determina a dinâmica que o núcleo obedece, sem levar os elétrons diretamente em conta. Então, é possível utilizar as leis da mecânica clássica para entender a dinâmica do núcleo. A separação de núcleo e elétrons permite, também, que se obtenha um potencial empírico que descreva a influência eletrônica do núcleo.¹⁹

Os campos de força para as simulações clássicas de dinâmica molecular são baseados em potenciais empíricos com funções de forma específicas para representar as interações físico-químicas dos sistemas em questão. A escolha dos parâmetros ajustáveis

ocorre de modo a obter-se um bom encaixe para as regiões relevantes da aproximação de Born-Oppenheimer ou baseado em dados experimentais.¹⁹

2.4.4. Modelo Coarse-Grained

Quando se trata de simulações computacionais, o tratamento mais adequado é a avaliação a nível da mecânica quântica, entretanto, esse tipo de abordagem se restringe a sistemas pequenos. É entendido que simulações de dinâmica molecular, em sua grande maioria, são realizadas na resolução atomística, também conhecida como *all-atom* (AA), onde cada átomo é representado pelos seus respectivos parâmetros de interação. Devido aos grandes avanços realizados nas tecnologias computacionais e de algoritmos, é possível, atualmente, simular fragmentos celulares até a escala de microssegundos (10^{-6} segundos).

Uma fórmula geral (Equação 1) para campos de força all-atom consiste em seis termos, onde os quatro primeiros são denominados termos “ligados” e descrevem deformação (1a), ângulo (1b) das ligações e rotação de diedros (1d e 1e), enquanto os últimos dois, chamados “não-ligados”, descrevem os efeitos de dispersão, repulsão (1e) e interações eletrostáticas (1f).⁷⁷

$$U(\vec{R}) = U_1 + U_2 + U_3 + U_4 + U_5 + U_6 \quad (1)$$

$$U_1 = \sum_{\text{ligações}} K_b (b - b_0)^2 \quad (1a)$$

$$U_2 = \sum_{\text{ângulos}} K_\theta (\theta - \theta_0)^2 \quad (1b)$$

$$U_3 = \sum_{\text{diedros}} K_\chi (1 + \cos(n\chi - \delta)) \quad (1c)$$

$$U_4 = \sum_{\text{diedros impróprios}} K_{\text{imp}} (\varphi - \varphi_0)^2 \quad (1d)$$

$$U_5 = \sum_{\text{pares } i,j \text{ não-ligados}} \left(4\varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{\text{min}ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{\text{min}ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \right) \quad (1e)$$

$$U_6 = \sum_{\text{pares } i,j \text{ não-ligado}} \frac{q_i q_j}{4\pi\varepsilon_0 \varepsilon r_{ij}} \quad (1f)$$

Os somatórios descritos envolvem diferentes tipos atômicos, portanto, diversos parâmetros precisam ser definidos, experimentalmente ou por cálculos de mecânica quântica.

Entretanto, os eventos biológicos não são observáveis nessa escala de tempo.²¹ De modo a contornar a limitação da escala temporal para simulações de proteínas e estruturas biológicas, reduções de resolução começaram a ser propostas. Os principais modelos utilizados estão representados na Figura 9.

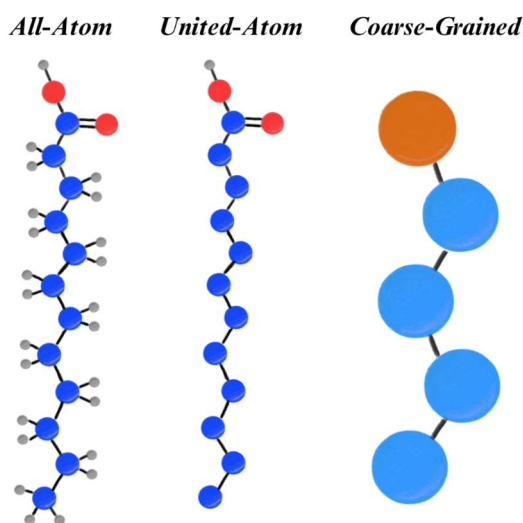


Figura 9. Representação esquemática da diferença entre as diferentes resoluções para as simulações de dinâmica molecular

A partir do modelo *all-atom* (AA), foi realizada a supressão dos hidrogênios ligados aos átomos de maior massa (C, O, N), originando a representação *united-atom* (UA). Entretanto, apenas a supressão dos hidrogênios ainda causava dificuldades na simulação de sistemas com maior complexidade. Com base nisso, Levitt e Warshell apresentaram nos anos 70, pela primeira vez, uma metodologia de representação de estruturas por uma redução da resolução atômica, abordagem que futuramente viria a ser chamada de *coarse-graining* (CG).^{20,21} A metodologia delineada por Levitt e Warshell foi definida com base em duas suposições: grande parte dos detalhes finos da estrutura da proteína poderiam ser eliminados pela média das descrições e a estrutura tridimensional da proteína poderia ser obtida levando em consideração apenas as variáveis mais efetivas. Assumindo que as interações ocorrem apenas entre as cadeias laterais e que o carbono alfa (C^α) define o caminho da cadeia, a média dos grupamentos foi realizada através da

redução de cada resíduo para apenas dois centros de massa, o C^α e por um centroide da cadeia lateral.²⁰

O modelo *coarse-grained* desenvolvido demonstrou alta potencialidade para simulações de sistemas complexos, sendo possível reduzir a capacidade computacional necessária e elevar o ganho no que diz respeito a tempo de simulação e tamanho dos sistemas. Tendo em vista a potencialidade dessa abordagem, diversos outros modelos *coarse-grained* foram desenvolvidos ao longo dos anos.^{78,79}

2.4.4.1. *Campo de Forças MARTINI*

De modo geral, campos de força *coarse-grained* podem ser descritos de forma semelhante. A redução de resolução promove a remoção de alguns átomos, sendo necessária a inclusão das correlações internas em termos multicorpo. Os termos não-ligados tendem a ser descritos como uma fórmula única, a depender da natureza da interação. Devido à natureza do *bead* que representa um grupo de átomos, as interações tendem a ser mais brandas.⁷⁷

A forma menos invasiva de reduzir a resolução atômica para *coarse-grained*, é ignorar átomos de hidrogênio não-polares. Em campos de força como o MARTINI, a água é representada pela união de 4 moléculas em um único *bead*, o que, por si só, reduz a capacidade computacional necessária. Ao reduzir ainda mais a representação, novos parâmetros precisam ser inseridos para representar os pseudoátomos, ou *beads*, como descritos no campo de forças MARTINI.^{80,81} A base desse campo de força reside em um mapeamento quatro-para-um onde quatro átomos pesados, e seus respectivos hidrogênios, são representados por um único centro de massa. Quatro tipos principais de interação foram definidos, polar (P), não polar (N), apolar (C) e carregado (Q), a partir dos quais, dezoito subtipos de interação foram definidos, de modo a melhor representar as interações químicas, parametrizadas através da reprodução da energia livre entre fases polar e apolar.

De modo a refinar ainda mais a representação química, uma versão refinada do campo de forças, chamada MARTINI3, foi introduzida, em 2021.⁸² O número de subtipos para cada *bead* foi expandido para seis, com diferentes graus de polaridade e tamanho. Uma nova classe foi inserida para a representação de grupos halogenados (X). A possibilidade de classificar os beads como doadores ou aceptores de ligação de hidrogênio, modulando as interações doador-aceptor, doador-doador e aceptor-aceptor,

foi expandida para todas as classes de interação. Ademais, foi introduzida a capacidade de classificar os *beads* de acordo com a sua capacidade de aceitar (V) ou doar (E) elétrons em caso de polarização, e a inserção de uma representação para íons divalentes (D). Os parâmetros de interação do campo de forças são mantidos como os parâmetros das versões anteriores: ligações são descritas por um potencial harmônico fraco (Equação 2); os ângulos são descritos por um potencial harmônico fraco do tipo cosseno (Equação 3); diedros impróprios são definidos para prevenir distorções fora de plano (Equação 4); um potencial de Lennard-Jones 12-6 modificado (Equação 5) em conjunto com um potencial Coulombico modificado (Equação 6) descrevem os parâmetros não-ligados.⁸²

$$V_{\text{ligação}}(R) = \frac{1}{2} K_{\text{ligação}} (R - R_{\text{ligação}})^2 \quad (2)$$

$$V_{\text{ângulo}}(\theta) = \frac{1}{2} K_{\text{ângulo}} \{ \cos(\theta) - \cos(\theta_0) \}^2 \quad (3)$$

$$V_{\text{diedro impróprio}}(\theta) = \frac{1}{2} K_{di} (\theta - \theta_{di})^2 \quad (4)$$

$$U_{LJ}(r) = 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r} \right)^6 \right] \quad (5)$$

$$U_{el}(r) = \frac{q_i q_r}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r r} \quad (6)$$

2.4.5. Integrais de Kirkwood-Buff

Com o objetivo de explicar a correlação entre a estrutura microscópica e as propriedades termodinâmicas macroscópicas de soluções, John G. Kirkwood e Frank P. Buff estabeleceram, em 1951, a teoria de Kirkwood-Buff (KB).⁸³ A teoria desenvolvida possui como elemento central as integrais de Kirkwood-Buff (KBIs), matematicamente definidas como a integral da função de distribuição radial (RDF), para um volume infinito, de acordo com a Equação 7:

$$G_{ij}^{\infty} = \int_0^{\infty} (g_{ij}(r) - 1) dr \quad (7)$$

onde $g_{ij}(r)$ é a função de distribuição radial uma molécula da espécie i , dependente da distância escalar (r) entre um par do tipo ij .

Fisicamente, essas integrais quantificam o excesso ou falta de moléculas na vizinhança de uma molécula específica. As KBIs estão diretamente relacionadas com

grandezas termodinâmicas como volumes molares parciais, compressibilidade isotérmica, derivada do potencial químico em relação à composição, entre outras.

A aplicação direta da teoria de Kirkwood-Buff em simulações de dinâmica molecular apresentou, inicialmente, um desafio fundamental: as simulações são realizadas em sistemas fechados e de volume finito, enquanto a teoria foi estabelecida para sistemas abertos e de volume infinito. Abordagens modernas, como a de Krüger et al., são capazes de superar essas limitações através da análise de flutuações da densidade em pequenos subvolumes abertos dentro do volume finito da caixa de simulação.⁸⁴ As KBIs calculadas para cada subvolume aumentam linearmente de modo inversamente proporcional ao tamanho desses subvolumes, permitindo que seja feita uma extrapolação para o volume infinito, permitindo o cálculo preciso das propriedades termodinâmicas e de transporte dos sistemas simulados.

A teoria de Kirkwood-Buff é particularmente poderosa para estudar sistemas coloidais e biológicos. Para esses sistemas complexos, as KBIs apresentam-se como um modo de quantificar a preferência de interação entre as diferentes moléculas que compõem essas estruturas, permitindo o entendimento da organização interna desses sistemas. Assim, a teoria KB traduz informações estruturais locais, obtidas de simulações, em uma medida termodinâmica macroscópica da afinidade molecular, fornecendo insights valiosos sobre o comportamento de sistemas complexos.

2.4.5.1. *ComplexMixtures.jl*

Apesar das diversas aplicações das integrais de Kirkwood-Buff, a utilização das funções de distribuição radial típicas não é conveniente para a interpretação das interações de moléculas com estruturas complexas, que não apresentam o formato esférico tradicional. Visto que essa métrica é decorrente da distância entre os centros de massa ou um átomo específico, ela se torna altamente dependente do formato da estrutura. Portanto, a necessidade de uma função capaz de analisar componentes com formatos mais complexos se torna evidente. A fim de contornar esse desafio, Martínez e Shimizu desenvolveram funções de distribuição de distância mínima (MDDF) para computar as KBIs de misturas com componentes estruturalmente complexos, funções essas que foram posteriormente implementadas no pacote *ComplexMixtures.jl* desenvolvido por Martínez.^{85,86} As MDDFs são funções de distribuição das distâncias mínimas entre qualquer átomo do solvente e do soluto dentro de um sistema. A partir dos gráficos de MDDF é possível avaliar as interações entre as moléculas e as esferas de solvatação

presentes no sistema, visto que os picos e vales desses gráficos estarão sempre relacionados com as menores distâncias da interação soluto-solvente. Dessa forma, as integrais de Kirkwood-Buff são reescritas, em função das MDDFs, de acordo com a Equação 8.

$$G_{ij}(R) = \frac{1}{\rho_j} [N_{ij}(R) - N_{ij}^*(R)] \quad (8)$$

onde $N_{ij}(R)$ and $N_{ij}^*(R)$ representam o número de moléculas de j com, pelo menos, um átomo de distância R da superfície do composto i , na presença ou ausência de interações i - j e, ρ_i é a densidade bulk de i .

O volume definido pela distância R até i será, neste caso, dependente do formato do composto. O valor no qual ocorre a estabilização dessas curvas indica a natureza das interações que governam a estrutura macroscópica desses sistemas. Um valor de $G_{ij}(R)$ positivo, indica a presença de uma atração líquida entre essas espécies no bulk, portanto, o aumento na concentração de i , aumenta o acúmulo de moléculas de j no entorno das moléculas de i .

Adicionalmente, é possível determinar o parâmetro de interação preferencial a partir das KBIs, de acordo com a Equação 9.⁸⁵

$$\Gamma_{ij}(R) \approx \rho_j [G_{ij}(R) - G_{ik}(R)] \quad (9)$$

onde ρ_j é a densidade bulk de j , $G_{ij}(R)$ e $G_{ik}(R)$ são as integrais de Kirkwood-Buff para as interações i - j e i - k , respectivamente.

A partir deste parâmetro, é possível determinar a preferência entre as interações do componente i com os componentes j ou k . Um valor positivo de Γ , por exemplo, indica que $G_{ij}(R) > G_{ik}(R)$, ressaltando a preferência de interação entre os componentes i e j .⁸⁵

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Contribuir para o avanço da compreensão sobre a formação de sistemas microemulsionados, para aplicação em *drug delivery*, por meio da investigação da dinâmica molecular e da modelagem baseada em redes neurais, utilizando dados de

composição, solubilidade e afinidade molecular de misturas contendo água, tensoativos e óleo de babaçu.

3.2. Objetivos Específicos

I. Selecionar, com base na literatura, um conjunto de tensoativos e co-tensoativo adequados para a formação de microemulsões contendo o óleo de babaçu.

II. Preparar formulações utilizando os tensoativos selecionados, óleo de babaçu e água.

III. Analisar o impacto na variação de componentes (como óleos e tensoativos) na formação das microemulsões e outros possíveis sistemas auto-organizáveis.

IV. Caracterizar experimentalmente as formulações obtidas em termos de aspecto visual, distribuição de tamanho e padrões estruturais e morfológicos.

V. Desenvolver modelos a partir de redes neurais artificiais para relacionar composição, solubilidade e afinidade dos componentes presentes nas formulações preparadas para prever as concentrações das misturas que levam a formação de microemulsões.

VI. Estruturar, na resolução *coarse-grained*, simular os sistemas microemulsionados desenvolvidos e investigar as condições em que outros sistemas auto-organizáveis podem ser formados.

VII. Investigar propriedades dinâmicas e estruturais através dos resultados das simulações de dinâmica molecular.

VIII. Validar os modelos de simulação de dinâmica molecular desenvolvidos a partir da caracterização experimental dos sistemas avaliados.

8. REFERÊNCIAS

1. Tiwari G, Tiwari R, Bannerjee S, Bhati L, Pandey S, Pandey P, et al. Drug delivery systems: An updated review. *Int J Pharm Investig.* 2012; 2(1):2.
2. Guterres SS, Alves MP, Pohlmann AR. Polymeric Nanoparticles, Nanospheres and Nanocapsules, for Cutaneous Applications. [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2024 Oct 2]; 2:117739280700200.
3. Paixão LC. APLICAÇÕES FARMACÊUTICAS E BIOPRODUTOS DO BABAÇU (*Attalea speciosa* Mart.ex Spreng): REVISÃO | Revista de Ciências da Saúde. *Revista de Ciências da Saúde* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 29]; 21(2).
4. Lima MG, Cavalcante AN, Neres HLS, Moura CVR, Araujo ECE, Sittolin IM. Extração do óleo de babaçu (*Orbignya Speciosa*) provenientes da Embrapa Meio-Norte visando a produção de biodiesel. 51o Congresso Brasileiro de Química. 2015;
5. Albuquerque MCG, Ponte FAF da, Rodrigues JS, Malveira J de Q, Filho JASR. Avaliação físico-química dos óleos de babaçu (*Orbignya speciosa*) e coco (*Cocos nucifera*) com elevado índice de acidez e dos ácidos graxos (C6 a C16). *Scientia Plena* [Internet]. 2017 Sep 25 [cited 2024 Oct 1]; 13(8).
6. de Oliveira JVR, Silveira PL, Spingolon G, Alves GAL, Peña FP, Aguirre TAS. Polymeric nanoparticles containing babassu oil: A proposed drug delivery system for controlled release of hydrophilic compounds. *Chem Phys Lipids.* 2023 Jul; 253:105304.
7. de Gouveia FS, Spingolon G, Aguirre TAS. Babassu oil-based microemulsion promotes uniform in vitro release of diclofenac sodium and donepezil hydrochloride. *RSC Pharmaceutics.* 2025;
8. Porro R. A economia invisível do babaçu e sua importância para meios de vida em comunidades agroextrativistas The invisible babassu economy and its importance for livelihoods in agro-extractivist communities. *Bol Mus Para Emílio Goeldi Cienc Hum* [Internet]. 2019; (1):169–88.
9. Sheikh H, Prins C, Schrijvers E. Mission AI Research for Policy.

10. Lopes UK. Redes neurais convolucionais aplicadas ao diagnóstico de tuberculose por meio de imagens radiológicas [Internet] [Dissertação de Mestrado]. Dissertação de Mestrado. [São Leopoldo]: Unisinos; 2017 [cited 2022 Jun 30].
11. Wang S, Di J, Wang D, Dai X, Hua Y, Gao X, et al. State-of-the-Art Review of Artificial Neural Networks to Predict, Characterize and Optimize Pharmaceutical Formulation. *Pharmaceutics*. 2022 Jan 1; 14(1).
12. Li Y, Abbaspour MR, Grootendorst P V., Rauth AM, Wu XY. Optimization of controlled release nanoparticle formulation of verapamil hydrochloride using artificial neural networks with genetic algorithm and response surface methodology. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2015 Aug 1; 94(1):170–9.
13. Youshia J, Ali ME, Lamprecht A. Artificial neural network based particle size prediction of polymeric nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2017 Oct 1; 119:333–42.
14. Hashad RA, Ishak RAH, Fahmy S, Mansour S, Geneidi AS. Chitosan-tripolyphosphate nanoparticles: Optimization of formulation parameters for improving process yield at a novel pH using artificial neural networks. *Int J Biol Macromol*. 2016 May 1; 86:50–8.
15. Hassanzadeh P, Atyabi F, Dinarvand R. The significance of artificial intelligence in drug delivery system design. *Adv Drug Deliv Rev*. 2019 Nov 1; 151–152:169–90.
16. Singh I, Kaur J, Kaur S, Barik BR, Pahwa R. Artificial Neural Networks and Neuro-Fuzzy Models: Applications in Pharmaceutical Product Development. *Brazilian Archives of Biology and Technology* [Internet]. 2023 Jul 3 [cited 2025 May 11]; 66:e23210769.
17. Torabi Fard N, Ahmad Panahi H, Moniri E, Reza Soltani E. Esterification modification of graphene oxide for Metronidazole release: Optimization and modelling using response surface methodology and artificial neural Networks. *J Mol Liq* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2025 May 11]; 399:124393.

18. Salarpour S, Salarpour S, Dogaheh MA. Advancing Pharmaceutical Science with Artificial Neural Networks: A Review on Optimizing Drug Delivery Systems Formulation. *Curr Pharm Des*. 2025 Jan; 31(7):507–20.
19. Meller J. Molecular Dynamics. *Encyclopedia of life sciences* [Internet]. 2001;18.
20. Levitt M, Warshel A. Computer simulation of protein folding. *Nature*. 1975; 253(5494):694–8.
21. Liwo A, Czaplewski C, Sieradzan AK, Lipska AG, Samsonov SA, Murarka RK. Theory and practice of coarse-grained molecular dynamics of biologically important systems. *Biomolecules*. 2021 Sep 1; 11(9).
22. Kreuter J. Nanoparticles—a historical perspective. *Int J Pharm*. 2007 Feb 22; 331(1):1–10.
23. Barenholz Y. Doxil® — The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned. *Journal of Controlled Release*. 2012 Jun 10; 160(2):117–34.
24. Ragelle H, Danhier F, Pr at V, Langer R, Anderson DG. Nanoparticle-based drug delivery systems: a commercial and regulatory outlook as the field matures. *Expert Opin Drug Deliv* [Internet]. 2017 Jul 3 [cited 2024 Oct 2]; 14(7):851–64.
25. Dimer FA, Friedrich RB, Beck RCR, Guterres SS, Pohlmann AR. Impactos da nanotecnologia na saúde: produ o de medicamentos. *Quim Nova* [Internet]. 2013 [cited 2025 Mar 27]; 36(10):1520–6.
26. Rupp C, Steckel H, Müller BW. Solubilization of poorly water-soluble drugs by mixed micelles based on hydrogenated phosphatidylcholine. *Int J Pharm*. 2010 Aug 16; 395(1–2):272–80.
27. Hawkins MJ, Soon-Shiong P, Desai N. Protein nanoparticles as drug carriers in clinical medicine. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2008 May 22 [cited 2025 Mar 27]; 60(8):876–85.
28. Formariz TP, Cocenza Urban MC, Da Silva AA, Daflon Gremi o MP, De Oliveira AG. Microemulsões e fases l quidas cristalinas como sistemas de libera o de fármacos. *Revista Brasileira de Ciências Farmac uticas* [Internet]. 2005 Jul [cited 2025 Mar 27]; 41(3):301–13.

29. Dutt S, Siril PF, Remita S. Swollen liquid crystals (SLCs): A versatile template for the synthesis of nano structured materials. Vol. 7, RSC Advances. Royal Society of Chemistry; 2017. p. 5733–50.
30. Mo J, Milleret G, Nagaraj M. Liquid crystal nanoparticles for commercial drug delivery. Vol. 5, Liquid Crystals Reviews. Taylor and Francis Ltd.; 2017. p. 69–85.
31. Winsor PA. Hydrotrophy, solubilisation and related emulsification processes. Transactions of the Faraday Society [Internet]. 1948; 44:451.
32. Hoar TP, Schulman JH. Transparent Water-in-Oil Dispersions: the Oleopathic Hydro-Micelle. Nature. 1943 Jul; 152(3847):102–3.
33. Shah DO. Introduction. In: Surface Phenomena in Enhanced Oil Recovery. Boston, MA: Springer US; 1981. p. 1–12.
34. Langevin D. Microemulsions. Acc Chem Res. 1988 Jul 1; 21(7):255–60.
35. Yadav KS, Soni G, Choudhary D, Khanduri A, Bhandari A, Joshi G. Microemulsions for enhancing drug delivery of hydrophilic drugs: Exploring various routes of administration. Vol. 20, Medicine in Drug Discovery. Elsevier B.V.; 2023.
36. Ait-Touchente Z, Zine N, Jaffrezic-Renault N, Errachid A, Lebaz N, Fessi H, et al. Exploring the Versatility of Microemulsions in Cutaneous Drug Delivery: Opportunities and Challenges. Vol. 13, Nanomaterials. MDPI; 2023.
37. Cao X, Zhu Q, Wang QL, Adu-Frimpong M, Wei CM, Weng W, et al. Improvement of Oral Bioavailability and Anti-Tumor Effect of Zingerone Self-Microemulsion Drug Delivery System. J Pharm Sci. 2021 Jul 1; 110(7):2718–27.
38. Peng K, Sottmann T, Stubenrauch C. Gelled non-toxic bicontinuous microemulsions as promising transdermal drug carriers. Mol Phys. 2021; 119(15–16).
39. Díaz-Zepeda D, Peralta-Rodríguez RD, Puente-Urbina B, Cortez-Mazatan G, Meléndez-Ortiz HI. pH responsive chitosan-coated microemulsions as drug delivery systems. International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials. 2022; 71(8):549–60.

40. Salager JL, Marquez R, Rondón M, Bullón J, Graciaa A. Review on Some Confusion Produced by the Bicontinuous Microemulsion Terminology and Its Domains Microcurvature: A Simple Spatiotemporal Model at Optimum Formulation of Surfactant-Oil-Water Systems. ACS Omega [Internet]. 2023 Mar 14 [cited 2024 Sep 23]; 8(10):9040–57.
41. Chavda VP, Dyawanapelly S, Dawre S, Ferreira-Faria I, Bezbaruah R, Rani Gogoi N, et al. Lyotropic liquid crystalline phases: Drug delivery and biomedical applications. Vol. 647, International Journal of Pharmaceutics. Elsevier B.V.; 2023.
42. Hyde S, Ninham BW, Andersson S, Larsson K, Landh T, Blum Z, et al. Lipid Self-Assembly and Function In Biological Systems. In: The Language of Shape [Internet]. Elsevier; 1997. p. 199–235.
43. Chen YY, Wu HC, Sun JS, Dong GC, Wang TW. Injectable and thermoresponsive self-assembled nanocomposite hydrogel for long-term anticancer drug delivery. Langmuir. 2013 Mar 19; 29(11):3721–9.
44. Chen Y, Ma P, Gui S. Cubic and hexagonal liquid crystals as drug delivery systems. Biomed Res Int. 2014; 2014.
45. Thorn CR, Prestidge CA, Boyd BJ, Thomas N. Pseudomonas infection responsive liquid crystals for glycoside hydrolase and antibiotic combination. ACS Appl Bio Mater. 2018 Aug 20; 1(2):281–8.
46. Chountoulesi M, Pispas S, Tseti IK, Demetzos C. Lyotropic Liquid Crystalline Nanostructures as Drug Delivery Systems and Vaccine Platforms. Vol. 15, Pharmaceutics. MDPI; 2022.
47. De Souza JF, Pontes K, Alves TFR, Amaral VA, Rebelo M, Hausen MA, et al. Spotlight on biomimetic systems based on lyotropic liquid crystal. Vol. 22, Molecules. MDPI AG; 2017.
48. Zabara A, Mezzenga R. Controlling molecular transport and sustained drug release in lipid-based liquid crystalline mesophases. Vol. 188, Journal of Controlled Release. Elsevier; 2014. p. 31–43.

49. Kumari S, Goyal A, Garg M, Antonescu A, Sindhu RK. Lyotropic Liquid Crystal System for Drug Delivery of Astaxanthin: Physical Characterization and Enhanced Antioxidant Potential. *Crystals (Basel)*. 2023 Jan 1; 13(1).
50. Selivanova NM, Galeeva AI, Ziganshin MA, Galyametdinov YG. Pluronic P123/DMSO Lyotropic Liquid Crystal for Incorporating Bioactive Substances for Topical Application. *Journal of Physical Chemistry B*. 2024 May 23; 128(20):5127–34.
51. Saklani R, Yadav PK, Nengroo MA, Gawali SL, Hassan PA, Datta D, et al. An Injectable in Situ Depot-Forming Lipidic Lyotropic Liquid Crystal System for Localized Intratumoral Drug Delivery. *Mol Pharm*. 2022 Mar 7; 19(3):831–42.
52. Saklani R, Yadav PK, Tiwari AK, Gawali SL, Hassan PA, Yadav K, et al. Synchronized Codelivery of Combination Chemotherapies Intratumorally Using a Lipidic Lyotropic Liquid Crystal System. *ACS Applied Materials and Interfaces*. 2024 Jun 5; 16(22):29098–111.
53. Dinh L, Yan B. Oral Drug Delivery via Intestinal Lymphatic Transport Utilizing Lipid-Based Lyotropic Liquid Crystals. Vol. 3, Liquids. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023. p. 456–68.
54. Maher S, Geoghegan C, Brayden DJ. Safety of surfactant excipients in oral drug formulations. *Adv Drug Deliv Rev [Internet]*. 2023 Nov; 202:115086.
55. Croda. Safety Data Sheet - TWEEN® 80. Snaith (ENG); 2012.
56. Sigma-Aldrich. FICHA DE INFORMAÇÃO DE SEGURANÇA DE PRODUTO QUÍMICO - TWEEN® 80 [Internet]. São Paulo; 2024.
57. Croda. Safety Data Sheet - ECO TWEEN® 21. Snaith (ENG); 2017.
58. Kantaria S, Rees GD, Lawrence MJ. Gelatin-stabilised microemulsion-based organogels: rheology and application in iontophoretic transdermal drug delivery. Vol. 60, *Journal of Controlled Release*. 1999.
59. Mehta SK, Kaur G, Bhasin KK. Analysis of Tween based microemulsion in the presence of TB drug rifampicin. *Colloids Surf B Biointerfaces [Internet]*. 2007 Oct 15 [cited 2025 May 11]; 60(1):95–104.

60. Di Marzio L, Marianecchi C, Petrone M, Rinaldi F, Carafa M. Novel pH-sensitive non-ionic surfactant vesicles: comparison between Tween 21 and Tween 20. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2011 Jan; 82(1):18–24.
61. Prieto C, Calvo L. Performance of the Biocompatible Surfactant Tween 80, for the Formation of Microemulsions Suitable for New Pharmaceutical Processing. *Journal of Applied Chemistry*. 2013 Jul 14; 2013:1–10.
62. Ma Q, Davidson PM, Zhong Q. Antimicrobial properties of microemulsions formulated with essential oils, soybean oil, and Tween 80. *Int J Food Microbiol* [Internet]. 2016 Jun 2 [cited 2025 May 11]; 226:20–5.
63. Kumar Ananthu M, Kumar Chintamaneni P, Basha Shaik S, Thadipatri R, Mahammed N. Artificial Neural Networks in Optimization of Pharmaceutical Formulations. *Saudi J Med Pharm Sci*. 2021; 7(8):368–78.
64. Teja TB, Sekar M, Pallavi T, Mettu S, Murthy TG, Mat Rani NNI, et al. Role of Artificial Neural Networks in Pharmaceutical Sciences. *Journal of Young Pharmacists*. 2022 Feb 10; 14(1):06–14.
65. Rizkalla N, Hildgen P. Artificial Neural Networks: Comparison of Two Programs for Modeling a Process of Nanoparticle Preparation. *Drug Dev Ind Pharm* [Internet]. 2005 Dec [cited 2024 Oct 2]; 31(10):1019–33.
66. Ghorbannejad Nashli F, Aghajanpour S, Farmoudeh A, Balef SSH, Torkamanian M, Razavi A, et al. Preparation and optimisation of solid lipid nanoparticles of rivaroxaban using artificial neural networks and response surface method. *J Microencapsul*. 2025 Jan 2; 42(1):70–82.
67. Patel S, Kalasariya A, Desai J, Patel M, Patel A, Shah U. Machine Learning-Based Prediction of Drug Solubility in Lipidic Environments: The Sol_ME Tool for Optimizing Lipid-Based Formulations with a Preliminary Apalutamide Case Study. *AAPS PharmSciTech*. 2025 Feb 3; 26(2):50.
68. Korn RD, Akhil M, Thanmaisree B, Panda J, Meghna KS. Comparison of Dabigatran Etexilate Self-Micro-Emulsifying Drug Delivery Systems Formulation Optimization Techniques: Design Expert Vs. MATLAB. *J Pharm Innov*. 2025 Jun 21; 20(3):82.

69. Car R, Parrinello M. Unified Approach for Molecular Dynamics and Density-Functional Theory. Vol. 55. 1985.
70. Tuckerman ME, Martyna GJ. Understanding Modern Molecular Dynamics: Techniques and Applications. *Journal of Physical Chemistry B*. 2000 Jan 20; 104(2):159–78.
71. González MA. Force fields and molecular dynamics simulations. *École thématique de la Société Française de la Neutronique*. 2011; 12:169–200.
72. Matthew Schwartz. Lecture 7: Ensembles. *Statistical Mechanics*. Harvard Education; 2019.
73. Frenkel Daan, Smit Berend. *Understanding molecular simulation: from algorithms to applications*. Academic Press; 2002. 638 p.
74. Sinha S, Tam B, Wang SM. Applications of Molecular Dynamics Simulation in Protein Study. *Membranes (Basel)*. 2022 Aug 29; 12(9):844.
75. Allen M, Tildesley D. *Computer simulation of liquids* [Internet]. *Journal of Solution Chemistry*. Oxford: Clarendon Press; 1987 [cited 2024 Oct 2].
76. Namba AM, Silva VB da, Silva CHTP da. Dinâmica molecular: teoria e aplicações em planejamento de fármacos. *Eclética Química* [Internet]. 2008 Dec; 33(4):13–24.
77. Kmiecik S, Gront D, Kolinski M, Wieteska L, Dawid AE, Kolinski A. *Coarse-Grained Protein Models and Their Applications*. Vol. 116, *Chemical Reviews*. American Chemical Society; 2016. p. 7898–936.
78. Liwo A, Baranowski M, Czaplewski C, Gołaś E, He Y, Jagieła D, et al. A unified coarse-grained model of biological macromolecules based on mean-field multipole-multipole interactions. *J Mol Model*. 2014; 20(8).
79. Kolinski A, Jaroszewski L, Rotkiewicz P, Skolnick J. *An Efficient Monte Carlo Model of Protein Chains. Modeling the Short-Range Correlations between Side Group Centers of Mass*. 1998.
80. Marrink SJ, De Vries AH, Mark AE. Coarse Grained Model for Semiquantitative Lipid Simulations. *Journal of Physical Chemistry B*. 2004 Jan 15; 108(2):750–60.

81. Marrink SJ, Risselada HJ, Yefimov S, Tieleman DP, De Vries AH. The MARTINI force field: Coarse grained model for biomolecular simulations. *Journal of Physical Chemistry B* [Internet]. 2007 Jul 12 [cited 2025 Jan 29]; 111(27):7812–24.
82. Souza PCT, Alessandri R, Barnoud J, Thallmair S, Faustino I, Grünewald F, et al. Martini 3: a general purpose force field for coarse-grained molecular dynamics. *Nat Methods*. 2021 Apr 1; 18(4):382–8.
83. Kirkwood JG, Buff FP. The statistical mechanical theory of solutions. *J Chem Phys*. 1951; 19(6):774–7.
84. Krüger P, Schnell SK, Bedeaux D, Kjelstrup S, Vlugt TJH, Simon JM. Kirkwood–Buff Integrals for Finite Volumes. *J Phys Chem Lett*. 2013 Jan 17; 4(2):235–8.
85. Martínez L, Shimizu S. Molecular Interpretation of Preferential Interactions in Protein Solvation: A Solvent-Shell Perspective by Means of Minimum-Distance Distribution Functions. *J Chem Theory Comput*. 2017 Dec 12; 13(12):6358–72.
86. Martínez L. ComplexMixtures.jl: Investigating the structure of solutions of complex-shaped molecules from a solvent-shell perspective. *J Mol Liq*. 2022 Feb 1; 347.
87. Adam Antoni K, Alessandra Silveira Aguirre T, Rodrigues Botelho V. Development of artificial neural network models to predict the concentration range of formation of microemulsions containing babassu oil. *Chem Phys Lett*. 2024 May; 843.
88. Grulke EA. Solubility Parameter Values. In: Brandrup J, Immergut EH, Grulke EA, editors. *Polymer Handbook*. Fourth Edition. John Wiley & Sons, Inc.; 1999. p. 675–714.
89. Matsaridou I, Barmpalexis P, Salis A, Nikolakakis I. The influence of surfactant HLB and oil/surfactant ratio on the formation and properties of self-emulsifying pellets and microemulsion reconstitution. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2012 Dec [cited 2022 Dec 28]; 13(4):1319–30.
90. Berrar D. Cross-validation. In: *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology: ABC of Bioinformatics*. Elsevier; 2018. p. 542–5.

91. Cawley GC, Talbot NLC. On Over-fitting in Model Selection and Subsequent Selection Bias in Performance Evaluation. Vol. 11, *Journal of Machine Learning Research*. 2010.
92. Huang Y, Gui S. Factors affecting the structure of lyotropic liquid crystals and the correlation between structure and drug diffusion. Vol. 8, *RSC Advances*. Royal Society of Chemistry; 2018. p. 6978–87.
93. Bajpai SK, Dubey D. Removal of Oil from Oil-in-Water Emulsion by Poly (Sulfur/Soya Bean Oil) Composite Adsorbent: An Equilibrium Study. *J Polym Environ* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Oct 2]; 29(8):2385–96.
94. Loi CC, Eyres GT, Birch EJ. Protein-Stabilised Emulsions. *Encyclopedia of Food Chemistry*. 2019 Jan 1; 404–9.
95. Teubner M, Strey R. Origin of the scattering peak in microemulsions. *J Chem Phys*. 1987 Sep 1; 87(5):3195–200.
96. The SasView Project. *SasView Documentation Release 4.2.1*. 2019.
97. Qavi S, Foudazi R. Rheological characteristics of mesophases of block copolymer solutions. *Rheol Acta*. 2019 Aug 31; 58(8):483–98.
98. Libster D, Aserin A, Garti N. Interactions of biomacromolecules with reverse hexagonal liquid crystals: Drug delivery and crystallization applications. *J Colloid Interface Sci*. 2011 Apr 15; 356(2):375–86.
99. Rajabalaya R, Musa MN, Kifli N, David SR. Oral and transdermal drug delivery systems: role of lipid-based lyotropic liquid crystals. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2017 Feb 13 [cited 2024 Oct 2]; 11:393.
100. Bustamante-Torres M, Romero-Fierro D, Arcentales-Vera B, Palomino K, Magaña H, Bucio E. Hydrogels Classification According to the Physical or Chemical Interactions and as Stimuli-Sensitive Materials. *Gels* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Oct 2]; 7(4).

ANEXO A – CURRÍCULO LATTES



Ketherin Adam Antoni

Bolsista de Doutorado do CNPq

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/3622547526249171>

ID Lattes: **3622547526249171**

Última atualização do currículo em 15/09/2025

Graduação em Química Medicinal e Mestrado em Biociências pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (2025). Experiência na área de Química, com ênfase em Química Computacional, Físico-Química, Química de Interfaces, Sistemas Nanoestruturados e Modelos Preditivos. Atualmente bolsista de doutorado no Programa de Pós-Graduação em Biociências. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome

Ketherin Adam Antoni

Nome em citações bibliográficas

ANTONI, K. A.;Adam Antoni, Ketherin;Adam Antoni, K.

Lattes iD

 <http://lattes.cnpq.br/3622547526249171>

País de Nacionalidade

Brasil

Endereço

Endereço Profissional

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE, Departamento de Farmacociências, Rua Sarmiento Leite, 245 Centro Histórico 90050170 - Porto Alegre, RS - Brasil Telefone: (51) 33038700 URL da Homepage: ufcspa.edu.br

Formação acadêmica/titulação

2025

Doutorado em andamento em BIOCÊNCIAS. FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE, UFCSPA, Brasil.

Orientador: Tiago Espinosa de Oliveira.
Coorientador: Paulo Augusto Netz.
Bolsista do(a): Conselho Nacional de
Desenvolvimento Científico e Tecnológico,
CNPq, Brasil.

2023 - 2025

Mestrado em BIOCÊNCIAS.
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE,
UFCSA, Brasil.
Título: Sistemas microemulsionados
contendo óleo de babaçu para drug
delivery: formulação experimental,
predição por redes neurais e compreensão
molecular por simulações coarse-grained,
Ano de Obtenção: 2025.
Orientador: 🧐 Tanira Alessandra Silveira
Aguirre.
Coorientador: Tiago Espinosa de Oliveira.
Bolsista do(a): FUNDAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE, UFCSA,
Brasil.

2018 - 2023

Graduação em Química Medicinal.
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE,
UFCSA, Brasil.
Título: DESENVOLVIMENTO DE MODELOS
PREDITIVOS BASEADOS EM REDES
NEURAIS ARTIFICIAIS PARA AVALIAR A
INFLUÊNCIA DA PROPORÇÃO DE
TENSOATIVOS NA PRODUÇÃO DE
MICROEMULSÕES CONTENDO ÓLEO DE
BABAÇU.
Orientador: Viviane Rodrigues Botelho.

Formação Complementar

2024 - 2024

Extensão universitária em ?Primeiros
Passos em Francês, nível A1. (Carga
horária: 48h).
Universidade Estadual de Feira de
Santana, UEFS, Brasil.

2024 - 2024

Introdução ? Nanotecnologia &
Nanotoxicologia. (Carga horária: 13h).
Centro Nacional de Pesquisa em Energia e
Materiais, CNPEM, Brasil.

2023 - 2023

Curso de Comunicação Científica. (Carga
horária: 5h).
American Chemical Society, Estados
Unidos.

2020 - 2020

Introdução ao LaTeX.
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIENCIAS DA SAUDE DE PORTO ALEGRE,
UFCSPA, Brasil.

2020 - 2020

BIOSSEGURANÇA EM TEMPOS DA COVID-
19.
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIENCIAS DA SAUDE DE PORTO ALEGRE,
UFCSPA, Brasil.

2019 - 2019

Reconhecimento Quiral Através da
Técnica de Ressonância Magnética
Nuclear.
SBQ Sul 2019, SBQ SUL, Brasil.

2019 - 2019

A Química do Vinho.
SBQ Sul 2019, SBQ SUL, Brasil.

Atuação Profissional

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIENCIAS DA SAUDE DE PORTO ALEGRE, UFCSPA, Brasil.

Vínculo institucional

2020 - 2022

Vínculo: Bolsista, Enquadramento
Funcional: Bolsista de Iniciação Científica,
Carga horária: 40

Vínculo institucional

2020 - 2020

Vínculo: Voluntária, Enquadramento
Funcional: Monitoria da Disciplina de
Álgebra Linear, Carga horária: 10

Projetos de pesquisa

2023 - Atual

Desenvolvimento de uma ferramenta
preditiva para o preparo formulações
nanoestruturadas baseada em redes
neurais artificiais e dinâmica molecular
para aplicação em drug delivery

Situação: Em andamento; Natureza: Pesquisa.
Alunos envolvidos: Mestrado acadêmico: (1) .

Integrantes: Ketherin Adam Antoni - Integrante / Tanira Alessandra Silveira Aguirre - Coordenador / Viviane Rodrigues Botelho - Integrante / Tiago Espinosa de Oliveira - Integrante.
Financiador(es): FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL - Auxílio financeiro.

2020 - Atual

Desenvolvimento de modelos preditivos para a formulação de carreadores de fármacos nanoestruturados baseados em redes neurais artificiais

Descrição: Descrição: Nanossistemas carreadores de fármacos são sistemas de escala nanométrica que possuem a capacidade de modular a difusão de fármacos, modificando a biodisponibilidade e parâmetros farmacocinéticos e conseqüentemente levando a um controle de liberação com a finalidade de obter resultados terapêuticos melhorados bem como efeitos adversos reduzidos. Dentre os nanomateriais disponíveis para fins terapêuticos, as microemulsões e as nanopartículas apresentam uma alternativa interessante dada a sua estabilidade termodinâmica e conseqüente baixo custo de produção. A formação destas estruturas se dá a partir de uma mistura de água, óleos, tensoativos e co-tensoativos. Embora se conheçam muitas vantagens associadas ao uso de sistemas nanoestruturados para entrega de fármacos, um dos desafios que impede a sua ampla utilização é a limitação de compreensão teórica desses sistemas e conseqüente dificuldade de formulação. Em geral, a formulação que leva a formação dos sistemas carreadores nanoestruturados com as características físico-químicas, a integridade estrutural e os perfis farmacológicos desejados é muito específica, visto que estes sistemas são extremamente sensíveis aos componentes utilizados bem como as condições de preparo, tornando o procedimento de formulação muitas vezes experimentalmente exaustivo e comercialmente desfavorável. Visando contornar este problema, o uso de redes neurais artificiais vem se mostrando uma alternativa promissora. As redes neurais artificiais são modelos matemáticos computacionais inspirados na estrutura biológica do cérebro que possuem capacidade de adquirir conhecimento (isto é, reconhecer padrões e correlacionar informações) a partir de dados experimentais. No contexto do desenvolvimento de nanossistemas

carreadores de fármacos, esta abordagem vem ganhando interesse acadêmico nas últimas décadas. Muitos trabalhos que tratam do tema foram desenvolvidos, entretanto, a maioria deles trata da modelagem de um sistema em particular, com componentes específicos e por isso, na prática, a maioria das formulações ainda é realizada com base em tentativas e erro. Dessa forma, fica evidente a necessidade do desenvolvimento de ferramentas mais abrangentes para a predição da formação de carreadores de fármacos nanoestruturados com base na formulação utilizada e em nas condições operacionais. O objetivo deste trabalho é desenvolver uma sistemática genérica de análise de modo a criar subsídios para que a modelagem preditiva através de redes neurais seja elementar durante o processo de desenvolvimento de microemulsões. Para isso, um mapeamento experimental será gerado através da obtenção de diagramas ternários para as microemulsões e caracterização das nanopartículas geradas em cada caso. Os dados gerados serão utilizados para o treinamento de redes neurais artificiais. Teste avaliando diferentes funções de ativação, arquiteturas e combinações de parâmetros de entrada e saída serão realizados. Este procedimento será exaustivamente repetido até que consiga se definir um padrão médio que leve a modelos preditivos adequados para as situações avaliadas. Com isso, espera-se que este trabalho seja capaz de viabilizar a obtenção de uma metodologia sistemática para obtenção de modelos preditivos de sistemas nanoestruturados usando redes neurais e conseqüente redução os esforços experimentais necessários para o desenvolvimento de microemulsões através do uso de tais modelos...

Situação: Em andamento; Natureza: Pesquisa.

Alunos envolvidos: Graduação: (2) .

Integrantes: Ketherin Adam Antoni - Integrante / Tanira Alessandra Silveira Aguirre - Integrante / Viviane Rodrigues Botelho - Coordenador / Isabele Marques Leopoldino - Integrante.

Financiador(es): FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL - Auxílio financeiro.

Áreas de atuação

1.

Grande área: Ciências Exatas e da Terra / Área: Química / Subárea: Química.

2.

Grande área: Ciências Exatas e da Terra / Área: Química / Subárea: Química

Medicinal.

3.

Grande área: Ciências Exatas e da Terra /
Área: Química / Subárea: Físico-Química.

4.

Grande área: Ciências Exatas e da Terra /
Área: Química / Subárea: Química
Computacional.

Idiomas

Português

Compreende Bem, Fala Bem, Lê Bem,
Escreve Bem.

Inglês

Compreende Bem, Fala Bem, Lê Bem,
Escreve Bem.

Espanhol

Compreende Razoavelmente, Fala Pouco,
Lê Razoavelmente, Escreve Pouco.

Prêmios e títulos

2022

Destaque de Sessão - VIII Mostra de
Ensino, Pesquisa e Extensão da UFCSPA,
UFCSPA.

2022

Destaque de Sessão - I SALÃO DE
INICIAÇÃO CIENTÍFICA DO INSTITUTO
DE QUÍMICA, UFRGS.

Produções

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos

Ordenar por

Ordem Cronológica

1.

★ **Adam Antoni, Ketherin;** ALESSANDRA SILVEIRA AGUIRRE, TANIRA ; RODRIGUES BOTELHO, VIVIANE . Development of artificial neural network models to predict the concentration range of formation of microemulsions containing babassu oil. CHEMICAL PHYSICS LETTERS **ICR**, v. 843, p. 141237, 2024. **Citações:** WEB OF SCIENCE® 2

Resumos publicados em anais de congressos

1.

Adam Antoni, K.; AGUIRRE, T. A. S. ; BOTELHO, V. R. . Desenvolvimento de Modelos Preditivos para a Formulação de Carregadores de Fármacos Nanoestruturados Baseados em Redes Neurais Artificiais. In: XXXIV Salão de Iniciação Científica, 2022, Porto Alegre. XXXIV Salão de Iniciação Científica, 2022.

Apresentações de Trabalho

1.

Adam Antoni, K.; BOTELHO, V. R. ; de Oliveira, T. E. ; AGUIRRE, T. A. S. . Dinâmica Molecular de Sistemas Nanoestruturados Preditos por Redes Neurais Artificiais para Aplicação em Drug Delivery. 2023. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

2.

Adam Antoni, K.; AGUIRRE, T. A. S. ; BOTELHO, V. R. . Desenvolvimento de Modelos Preditivos para a Formulação de Carregadores de Fármacos Nanoestruturados Baseados em Redes Neurais Artificiais. 2022. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

3.

Adam Antoni, K.; AGUIRRE, T. A. S. ; BOTELHO, V. R. . Desenvolvimento de Modelos Preditivos para a Formulação de Carregadores de Fármacos Nanoestruturados Baseados em Redes Neurais Artificiais. 2022. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

4.

Adam Antoni, K.; AGUIRRE, T. A. S. ; BOTELHO, V. R. . Desenvolvimento de Modelos Preditivos para a Formulação de Carregadores de Fármacos Nanoestruturados Baseados em Redes Neurais Artificiais. 2021. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

Bancas

Participação em bancas de comissões julgadoras

Outras participações

1.

Adam Antoni, Ketherin; de Gouveia, F. S.; Dobrilovich, J. P. S.. Pesquisa Bibliográfica e Redação Acadêmica Parcial. 2025. FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE.

2.

Adam Antoni, Ketherin; de Gouveia, F. S.; Dobrilovich, J. P. S.. Pesquisa Bibliográfica e Redação Acadêmica. 2025. FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE.

3.

Adam Antoni, K.; Schmidt, R. C. R.; Charqueiro, D. S.. Pesquisa Bibliográfica e Redação Acadêmica. 2024. FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE.

Eventos

Participação em eventos, congressos, exposições e feiras

1.

II Workshop do INCT_3D-Saúde. 2025. (Encontro).

2.

IV Congresso UFCSPA. 2025. (Congresso).

3.

QuiMedXP. 2025. (Outra).

4.

1º Simpósio de Polímeros da Regional Sul. 2024. (Simpósio).

5.

30º Prêmio Jovem Cientista. DESENVOLVIMENTO DE UMA FERRAMENTA PREDITIVA PARA O PREPARO FORMULAÇÕES NANOESTRUTURADAS BASEADA EM REDES NEURAIS ARTIFICIAIS E DINÂMICA MOLECULAR PARA APLICAÇÃO EM DRUG DELIVERY. 2024. (Outra).

6.

IV Edição da Escola Gaúcha de Bioinformática. 2023. (Congresso).

7.

VIII Jornada Acadêmica do Curso de Química Medicinal. Roda de Conversa - Bacharéis em Química Medicinal. 2023. (Encontro).

8.

Desvendando a Neuropsicofarmacologia. 2021. (Outra).

9.

II Congresso UFCSPA. 2021. (Congresso).

10.

QuiMedXP. 2021. (Outra).

11.

6ª Edição - Ponto de Encontro da Extensão UFCSPA. 2020. (Encontro).

12.

III QuimTox.-. 2020. (Outra).

13.

26º SBQ Sul. 2019. (Encontro).

14.

Afinal de contas: O que é Libras?. 2019. (Oficina).

15.

Congresso Online Nacional de Química. 2019. (Congresso).

16.

Congresso UFCSPA. 2019. (Congresso).

17.

Gerenciamento de Resíduos. 2019. (Oficina).

18.

II QuimTox.-. 2019. (Outra).

19.

QuimTox. -. 2018. (Congresso).

Organização de eventos, congressos, exposições e feiras

1.

Dorn, M. ; Ligabue-Braun, R. ; **Adam Antoni, K.** . Escola Gaúcha de Bioinformática 2023. 2023. (Outro).

2.

Adam Antoni, K.. VIII Mostra de Ensino, Pesquisa e Extensão e V Seminário de Internacionalização da UFCS. 2022. (Congresso).

3.

Adam Antoni, K.. II Congresso UFCSPA: conectando experiências em saúde global. 2021. (Congresso).

4.

Adam Antoni, K. I QuiMedXP. 2021. (Congresso).

5.

Adam Antoni, K. III QuimTox. 2020. (Congresso).

6.

Adam Antoni, K. UFCSPA Acolhe 2019. 2019. (Congresso).

7.

Adam Antoni, K. UFCSPA Acolhe 2018. 2018. (Congresso).

Orientações

Orientações e supervisões em andamento

Iniciação científica

1.

Pedro Henrique Hoffmann Spohr. DESENVOLVIMENTO DE MODELOS PREDITIVOS PARA AVALIAÇÃO DAS REGIÕES DE FORMAÇÃO DE MICROEMULSÕES CONTENDO OLEO DE BABAÇU. Início: 2023. Iniciação científica (Graduando em Farmácia) - FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIENCIAS DA SAUDE DE PORTO ALEGRE, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. (Orientador).

Educação e Popularização de C & T

Organização de eventos, congressos, exposições e feiras

1.

Adam Antoni, K. III QuimTox. 2020. (Congresso).

2.

Adam Antoni, K. UFCSPA Acolhe 2018. 2018. (Congresso).

3.

Adam Antoni, K. UFCSPA Acolhe 2019. 2019. (Congresso).

4.

Adam Antoni, K. VIII Mostra de Ensino, Pesquisa e Extensão e V Seminário de Internacionalização da UFCSP. 2022. (Congresso).

5.

Adam Antoni, K. II Congresso UFCSPA: conectando experiências em saúde global. 2021. (Congresso).

6.

Dorn, M. ; Ligabue-Braun, R. ; **Adam Antoni, K.** . Escola Gaúcha de Bioinformática 2023. 2023. (Outro).

7.

Adam Antoni, K. I QuiMedXP. 2021. (Congresso).

Página gerada pelo Sistema Currículo Lattes em 19/02/2026 às 19:13:53

Somente os dados identificados como públicos pelo autor são apresentados na consulta do seu Currículo Lattes.

[Configuração de privacidade na Plataforma Lattes](#)