

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**Análise Crítica da Seleção de Desenhos e Análises de Experimentos no Contexto  
da Qualidade por Design: Desenvolvimento e Otimização de Carreadores  
Nanolipídicos Nanoestruturados**

**Ana Luiza Vilela Strapazon**

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-  
Bioquímica da Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientadora:

Profa. Dra. Nádia Araci Bou-Chacra (FCF-USP)

Departamento de Farmácia

São Paulo 2023

## SUMÁRIO

1	Introdução.....	7
1.1	Carreadores Lipídicos Nanoestruturados.....	8
1.1.1	Otimização dos Carreadores Lipídios Nanoestruturados .....	11
1.1.2	Variáveis Independentes e Variáveis Dependentes .....	11
1.2	Diagrama de Pareto .....	12
1.3	Otimização das Variáveis Independentes .....	13
1.3.1	Fatorial Completo de 3 Níveis .....	15
1.3.2	Central Composto (CCD) e Central Composto Rotável (CCRD) .....	15
1.3.3	Face Central (FCCD).....	16
1.3.4	Box-Behnken .....	16
1.4	Análise Estatística.....	17
1.4.1	ANOVA.....	17
1.4.2	Falta de ajuste ou <i>lack-of-fit</i> .....	17
1.4.3	Coeficientes de Determinação, Ajustado e de Previsão .....	17
1.4.4	Função Desejo.....	18
2	Objetivo.....	18
3	Materiais e Métodos.....	19
4	Resultados e Discussão .....	19
4.1	Variáveis Dependentes ou Respostas e Variáveis Independentes .....	22
4.2	Desenhos de Experimento .....	25
4.3	Softwares .....	26
4.4	Tipos de Modelo: linear ou quadrático .....	32
4.5	Coeficientes de Determinação e de Previsão .....	32
4.6	Gráficos de Superfície.....	33
5	Conclusão.....	33
6	Agradecimentos.....	34
7	Referências.....	34

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACM: Atributo Crítico de Material

ACQ: Atributo Crítico de Qualidade

ANOVA: Análise de Variância

CCD: Desenho Central Composto

CCRD: Desenho Central Composto Rotável

CLN: Carreador Lipídico Nanoestruturado

DL: *Drug Loading*

DoE: Desenho de Experimentos

DS: Design Space

EE: Eficiência de Encapsulação

FCFD: Desenho de Face Central

FP: Fluxo de Permeação

GMS: Monoesterato de Glicerila

IP: Índice de Polidispersão

LAS: PEG-8 Caprylic/Capric Glycerides

LDF: Liberação do Fármaco

MSR: Metodologia de Superfície de Resposta

NLS: Nanopartícula Lipídica Sólida

ODA: Octadecilamina

PCP: Parâmetro Crítico de Processo

PZ: Potencial Zeta

QpD: Qualidade por Design

QTPP: *Quality Target Product Profile*

RP: Retenção na Pele

TP: Tamanho de Partícula

## RESUMO

STRAPAZON, A L V. **Análise Crítica da Seleção de Desenhos e Análises de Experimentos no Contexto da Qualidade por Design: Desenvolvimento e Otimização de Carreadores Nanolipídicos Nanoestruturados**. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

**Palavras-chave:** carreador lipídico nanoestruturado, otimização, desenhos de experimento

**INTRODUÇÃO:** A otimização dos carreadores lipídicos nanoestruturados é extremamente importante, uma vez que os atributos de estão diretamente ligados à interação dos materiais e processos relacionados à fabricação. Por isso, a utilização de ferramentas como o desenho de experimentos e definir o racional que deve ser considerado ao desenvolver uma otimização a partir de desenhos de experimentos são atividades fundamentais. **OBJETIVO:** Analisar a base racional para a seleção dos desenhos de experimento no desenvolvimento e na otimização de Carreadores Lipídicos Nanoestruturados. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Revisão bibliográfica conduzida a partir de pesquisa em bancos de dados como SciELO, PubMed e Google Scholar. A seleção de artigos foi a partir das palavras-chave: "Nanostructured Lipidic Carriers Optimization", "Nanostructured Lipidic Carriers QbD" e "Otimização de Nanopartículas". **RESULTADO E DISCUSSÃO:** As variáveis dependentes (ACQ) mais frequentemente empregadas foram o tamanho de partícula, a eficiência de encapsulação, o índice de polidispersão e o potencial zeta. As variáveis independentes que mais frequentemente influenciaram essas repostas foram a concentração de lipídios, a concentração de tensoativos e a concentração dos fármacos. Destaca-se, também, que esses atributos críticos de material são mais frequentemente avaliados quando comparados aos parâmetros críticos de processo. O planejamento fatorial  $3^k$  para superfície de resposta, enquanto o software mais utilizado foi o Design Expert®. O modelo com maior frequência que explicou a influência das variáveis independentes nas repostas foi o quadrático. Finalmente, para a visualização das interações relevantes na otimização das CLNs, o

gráfico de superfície foi o mais utilizado. **CONCLUSÃO:** O emprego do adequado planejamento experimental no desenvolvimento e na otimização dos CLNs permitiu base racional científica para maior entendimento dos ACM e PCP que influenciam nas respostas, requisito essencial na abordagem da qualidade por design.

## 1 Introdução

A qualidade de determinado produto constitui fator de fundamental importância na sua competitividade, em especial, no setor farmacêutico, extremamente regulado. Nesse sentido, a melhoria contínua da qualidade de medicamentos é fundamental para garantir não apenas a segurança e a eficácia, mas também a satisfação do consumidor (Sangshetti et. al, 2017). Assim, a utilização de ferramentas robustas para alcançar esse desafio justifica a adoção da Qualidade por Design (QpD). Inicialmente proposta por Joseph M. Juran (Sangshetti et. Al, 2017), QpD refere-se à visão sistemática da gestão de qualidade na qual a qualidade de produtos farmacêuticos é garantida a partir de estratégias analíticas, estatísticas, e com base na análise de riscos durante o seu desenvolvimento (EMA, 2023). Assim, a qualidade deve ser construída por meio do desenho dos produtos, ao invés de ser apenas testada (ICH, 2009). Dessa forma, a QpD apresenta vantagens por moldar o processo produtivo visando garantir padrão de qualidade pré-definido, de maneira a melhorar e modernizar a regulação da produção farmacêutica (Yu, 2008).

A QpD se baseia na determinação de elementos relevantes para a qualidade do produto. Dentre esses elementos, destacam-se: os atributos críticos de qualidade (ACQs) que se referem às características físicas, químicas ou biológicas do produto. Essas características devem seguir limites específicos e que são obtidos a partir do perfil de qualidade desejado (QTPP: *Quality Target Product Profile*). Adicionalmente, os atributos críticos do material (ACMs) são as características físicas, químicas ou biológicas das matérias-primas. Essas também devem apresentar limites específicos dessas características. Finalmente, destacam-se os parâmetros críticos do processo (PCPs) que constituem as variáveis de processo que podem afetar os ACQs (Yu et al., 2014). Dessa forma, a análise da relação entre esses elementos determinará o espaço de design (DS: *design space*). O DS é definido como a combinação multidimensional dessa interação (ICH, 2009), em geral, utilizando os desenhos de experimentos (DoE). Assim, é possível atingir maior entendimento do processo e garantir que o produto atenda ao seu QTPP (Politis et al., 2017).

No desenvolvimento farmacêutico convencional, a análise focada em um fator por vez tem diversas limitações, como recrutar demasiados recursos em termos de tempo e esforços, além de não ser efetiva para determinar relação de causa e efeito (Sarwar et al., 2019). Assim, a utilização de DoEs na caracterização do DS, como estratégia estatística no desenvolvimento de produtos farmacêuticos, permite oferecer método racional-científico visando a determinação dos fatores que influenciam seu desenvolvimento (Dhoot et al., 2019). Considerando que os produtos farmacêuticos apresentam formulações complexas, incluindo o fármaco e diferentes excipientes, busca-se a otimização dos diferentes parâmetros no seu desenvolvimento (Sarwar et al., 2019).

Sistemas de liberação modificada de fármacos baseados em lipídios são cada vez mais utilizados em formulações, uma vez que podem vencer desafios como a baixa biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água, além de serem versáteis e apresentarem potencial reduzida toxicidade (Shrestha, 2014). O uso de sistemas nanoestruturados lipídicos é ainda mais relevante, já que, além dos benefícios existentes desses sistemas lipídicos, também apresentam facilidade de preparação, biocompatibilidade elevada, facilidade de transposição para escala comercial, além de promover a estabilidade físico-química de fármacos suscetíveis a hidrólise (Chauhan, 2020). A otimização dessas nanoestruturas é de fundamental importância para garantir a manutenção de sua estabilidade física, evitando a formação de agregados e os aglomerados, obtendo-se dessa maneira formulações robustas (Subramaniam, 2020). Dessa forma, o uso de ferramentas estatísticas como DoE é de grande interesse.

## **1.1 Carreadores Lipídicos Nanoestruturados**

Nanotecnologia é definida como a manipulação de materiais de dimensões entre 1 e 100 nm (FDA, 2023). A aplicação da nanotecnologia para o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos apresenta importantes vantagens em função de características particulares dos sistemas nanoestruturados, tais como aumento da razão entre a área de superfície e o volume e a bioadesividade. Assim, pode-se alcançar liberação modificada de fármacos pouco solúveis em água, liberação desses em células ou tecidos



específicos, além de melhorar sua estabilidade e proporcionar maior biocompatibilidade (Farokhzad, 2009).

Existem diversos tipos de nanopartículas, que variam entre os materiais usados para o desenvolvimento da forma farmacêutica e as suas aplicações (Shinde, 2012). Os carreadores lipídicos nanoestruturados (CLNs) são formulações farmacêuticas preparadas a partir de lipídios biocompatíveis, um de natureza sólida e um de natureza líquida, em associação de tensoativos e co-tensoativos (Chauhan, 2020). A maior vantagem dos CLNs em comparação com as nanopartículas lipídicas sólidas (NLSs) refere-se às imperfeições da matriz. A maior desorganização da matriz dos CLNs proporciona maior eficiência de encapsulação, além de evitar a expulsão do ativo, tornando as CLNs mais estáveis (Viegas, 2023).

Figura 1. Ilustração de Carreador Lipídico Nanoestruturado

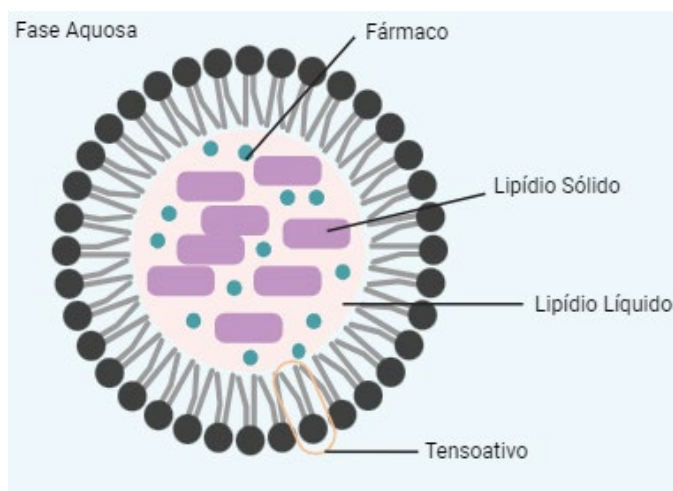


Ilustração do autor: figura criada no BioRender®

Figura 2. Ilustração de nanopartícula lipídica sólida

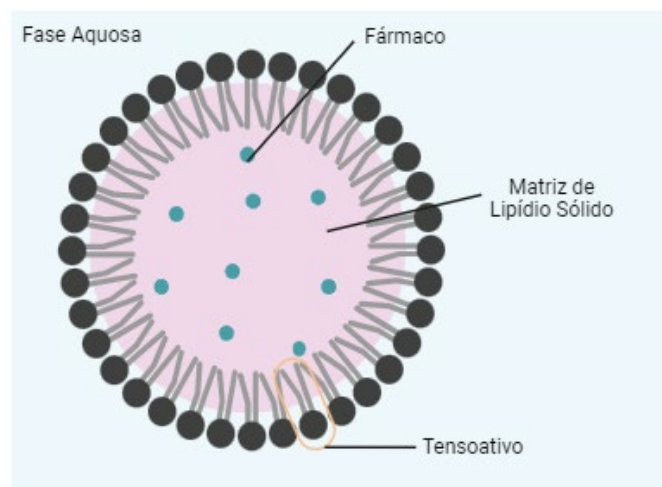


Ilustração do autor: figura criada no BioRender®

Diferentes técnicas podem ser empregadas para a obtenção dos CLNs, incluindo a homogeneização a alta pressão em altas e baixas temperaturas (Apostolou et al., 2021). Porém, de um modo geral, a fabricação de CLNs é usualmente feita por processo de emulsão, no qual uma fase aquosa, composta por água e tensoativos hidrofílicos, é dispersa numa fase lipídica, composta pelos lipídios sólidos e líquidos e fármaco. A emulsão grosseira é transferida para homogeneizador a alta pressão obtendo o CLN (Sharma et al., 2018).

Figura 3. Esquema da fabricação de CLNs

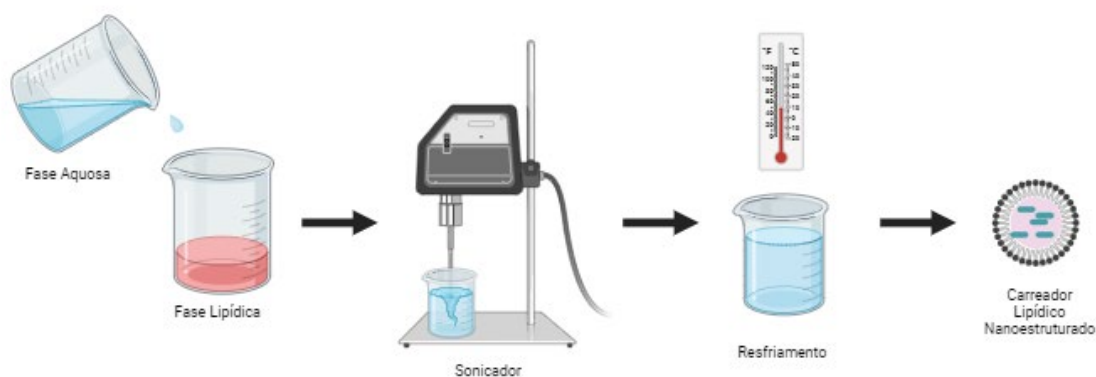


Ilustração do autor: Figura criada no BioRender®

### **1.1.1 Otimização dos Carreadores Lipídios Nanoestruturados**

A otimização de CLNs é fundamental para atingir o perfil de qualidade adequado, que inclui aspectos como liberação do fármaco no ambiente biológico, meia-vida longa, biocompatibilidade e penetração intracelular (Subramaniam, 2020). Considerando a multitude de fatores envolvidos na preparação do CLN, existem diversas combinações de sucesso entre lipídios, fármacos e tensoativos, porém é possível regular esses fatores dentro do objetivo existente, de forma a evitar estratégia de tentativa e erro (Subramaniam, 2020).

Por isso, utilizar ferramenta de otimização como DoEs que permitem entender como as variáveis, isoladas e combinadas, influenciam o atributo crítico de qualidade é de fundamental importância (Luiz, 2021). DoEs são métodos estruturados de determinação da relação entre variáveis dependentes e independentes (Fukuda, 2018). Um DoE desenvolvido de forma racional evita erros e repetições desnecessárias (Subramaniam, 2020). Inicia-se um desenho experimental determinando os objetivos do experimento e os fatores de processo, além de materiais, que influenciam os ACQs (NIST, 2020). No desenvolvimento do desenho experimental, deve-se definir o objetivo, selecionar o desenho, definir as variáveis independentes e seus níveis máximo e mínimo, definir variáveis dependentes e, finalmente, efetuar a análise estatística, que permite a otimização (Weissman, 2014).

### **1.1.2 Variáveis Independentes e Variáveis Dependentes**

São ditas variáveis independentes as que vão influenciar, de alguma forma, a variável dependente. Elas são o *input* do experimento, e passam a ser um fator determinante dele, uma vez que podem ser manipuladas pelo investigador durante o experimento. No contexto da QpD, as variáveis independentes são representadas pelos ACMs e PCPs (Fukuda, 2018). Os ACMs são as características físicas, químicas ou biológicas das matérias-primas, enquanto os PCPs constituem as variáveis de processo que podem afetar os atributos de qualidade do produto (Yu et al., 2014). As variáveis dependentes são aquelas cujo valor irá depender da manipulação da variável independente. Elas representam a resposta do experimento. No contexto da QpD, as

variáveis dependentes são representadas pelos CQAs, que contabilizam a resposta do desenvolvimento farmacêutico (Fukuda, 2018).

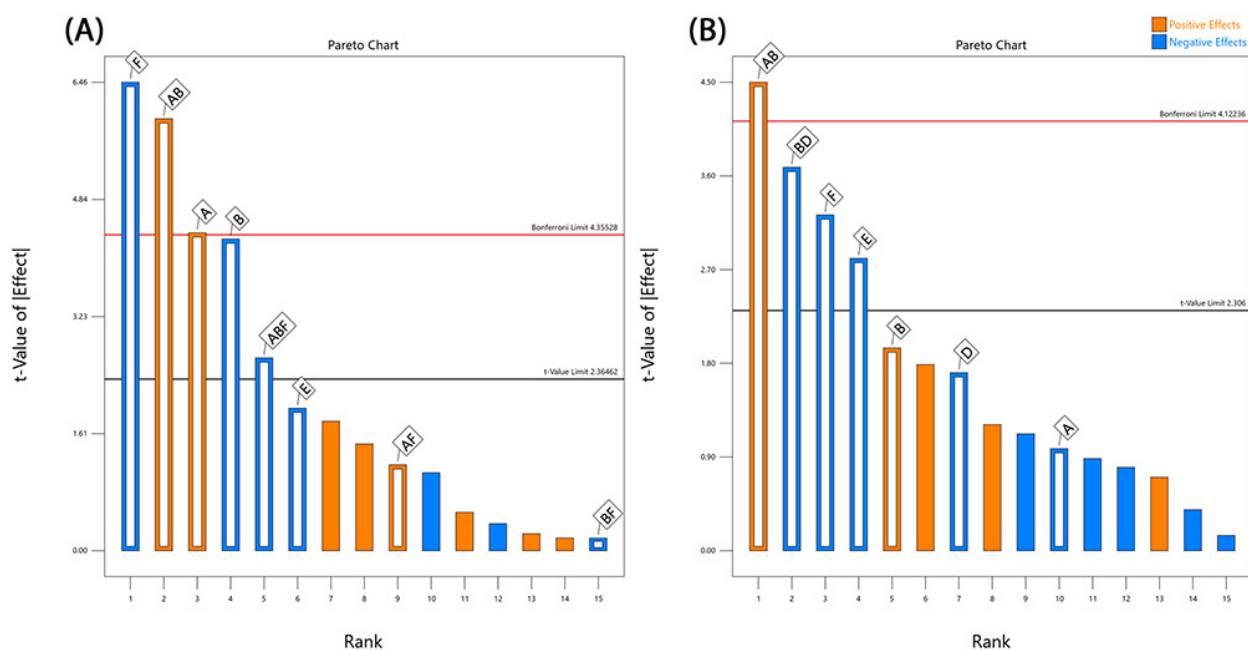
Os ACMs e suas interações irão influenciar nos ACQs, que ditam quais características são desejadas no produto desenvolvido. No caso do preparo dos CLNs, os ACMs estão relacionados ao lipídio sólido, lipídio líquido, tensoativo e ao fármaco utilizados, ou às suas relações entre si, enquanto os ACQs incluem o tamanho de Partícula, o índice de polidispersão, a eficiência de encapsulação, por exemplo. Outras características também devem ser consideradas, embora não necessariamente entram no DoE, como estabilidade no decorrer do armazenamento e perfil de segurança.

Já os PCPs que devem ser otimizados, esses estão relacionados aos processos, em especial às etapas de mistura e homogeneização (pressão e número de ciclos). Esses parâmetros dependerão do perfil de qualidade desejado, uma vez que esses podem influenciar o tamanho de partícula, o índice de polidispersão e outros ACQs (Sharma et al., 2018). A etapa anterior à otimização refere-se à análise empregando Diagrama de Pareto.

## **1.2 Diagrama de Pareto**

O Princípio de Pareto foi proposto no século XIX por Vilfredo Pareto tendo como objetivo descrever a distribuição desigual das riquezas no país (Sanders, 1987). Esse princípio foi, então, aplicado por J. M. Juran, um dos pais do controle de qualidade estatístico, para ordenar fatores e interações em ordem de importância (Sanders, 1987).

Figura 3. Diagrama de Pareto representando os parâmetros significativos no Tamanho de Partícula (Diagrama A) e no Índice de Polidispersidade (Diagrama B), no desenvolvimento de CNL de Imiquimode. Fator A: Concentração de BM (%w/v); Fator B: Concentração de Tensoativo (& w/v); Fator D: Tempo de Homogenização (min); Fator E: Amplitude de Sonicação (%); Fator F: Tempo de Sonicação (min).



Fonte: Kim et al. (2023).

Porém, o Diagrama de Pareto não permite informações a respeito das interações entre os fatores (Fukuda, 2018).

### 1.3 Otimização das Variáveis Independentes

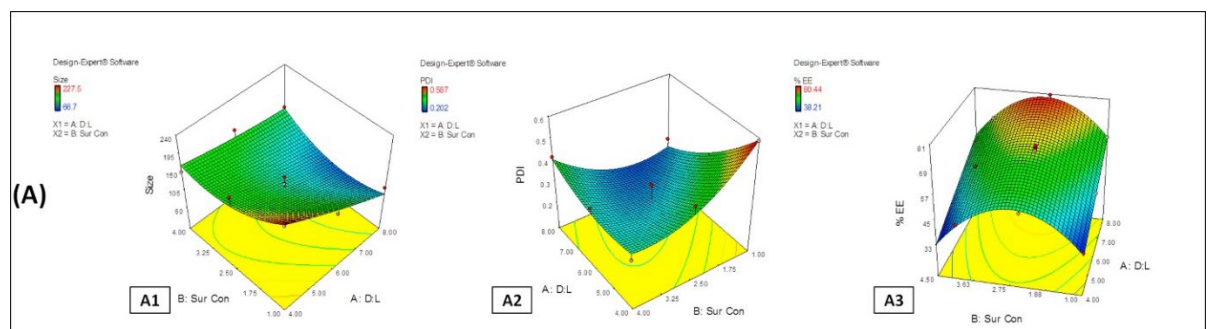
A otimização de cada fator isoladamente não apenas é ineficiente, mas também não permite a possibilidade de respostas multifatoriais (Subramaniam, 2020). A Metodologia de Superfície de Resposta (MSR) é uma abordagem frequentemente utilizada na modelagem de problemas nos quais a resposta de interesse sofre a influência de diversas variáveis e é necessário otimizar tal resposta (Montgomery, 2005). Nesses desenhos, aplica-se iterações experimentais suficientes para determinar tanto os efeitos principais quanto a interação dos fatores neles além de explorar possíveis efeitos

quadráticos (modelos de segunda ordem) desses fatores (Beg, 2019). O modelo de segunda ordem é utilizado quando existe uma curvatura na superfície de resposta, e esse modelo inclui todos os termos do modelo de primeira ordem, além de termos quadráticos e de produto (Bradley, 2007). Um modelo de polinômio de segunda ordem, representando os termos lineares, quadráticos e de interação é:

$$y = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i + \sum_{i=1}^k \beta_{ii} x_i^2 + \sum_{i < j} \sum \beta_{ij} x_i x_j + \varepsilon$$

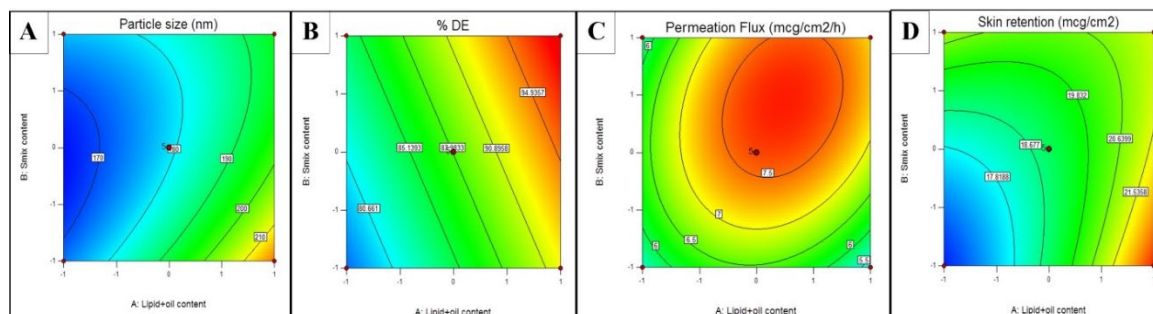
O modelo de segunda ordem permite ilustrar diversas áreas da superfície, incluindo pontos de mínimo, máximo, o cume ou as depressões, além de poder incluir também o ponto ideal, onde todas as variáveis independentes estão num máximo ou mínimo em todas as direções, chamado de ponto estacionário. Essa visão gráfica permite um entendimento didático da superfície de resposta. Para análise desse tipo de interação poderá ser utilizado Gráfico de Superfície 3-dimensional, embora também possa ser visualizada por um Gráfico de Contorno (Bradley, 2007).

Figura 5. Exemplos de Gráficos de Superfície de Resposta 3-Dimensional e Gráfico de Contorno correspondente para Tamanho de Partícula (A1), Índice de Polidispersão (A2) e Eficiência de Encapsulamento (A3)



Fonte: Shah et al., 2016

Figura 6. Exemplos de Gráfico de Contorno correspondentes para Tamanho de Partícula (A), Eficiência de Encapsulamento (B), Fluxo de Permeação (C) e Retenção na Pele (D)



Fonte: Kaur et al., 2017

### 1.3.1 Fatorial Completo de 3 Níveis

No desenho fatorial completo de 3 níveis, usa-se dois ou mais fatores definidos com três valores ou níveis discretos. Esse tipo de desenho mede todas as possíveis combinações desses níveis para todos os fatores. (Beg, 2019). Por isso, ele é comumente utilizado em experimentos que envolvem o entendimento de diversos fatores e de suas relações (Tavares, 2021). Porém, exige um maior número de experimentos.

### 1.3.2 Central Composto (CCD) e Central Composto Rotável (CCRD)

O CCD é um dos desenhos de segunda ordem mais utilizados (Subramaniam, 2020). Ele permite o uso de 5 níveis de cada valor de *input* enquanto utiliza um número de experimentos menor do que um desenho fatorial completo de 3 níveis (Fukuda, 2018).

Para definir o desenho como rotável, a precisão da resposta prevista  $\mathbf{x}$  deve depender apenas da distância de  $\mathbf{x}$  do ponto central do desenho (NIST, 2020). Ou seja, um desenho rotável permite a mesma precisão de estimativa da superfície em todas as direções (Bradley, 2007). Na MSR, a rotabilidade é uma propriedade desejável (Das, 2009).

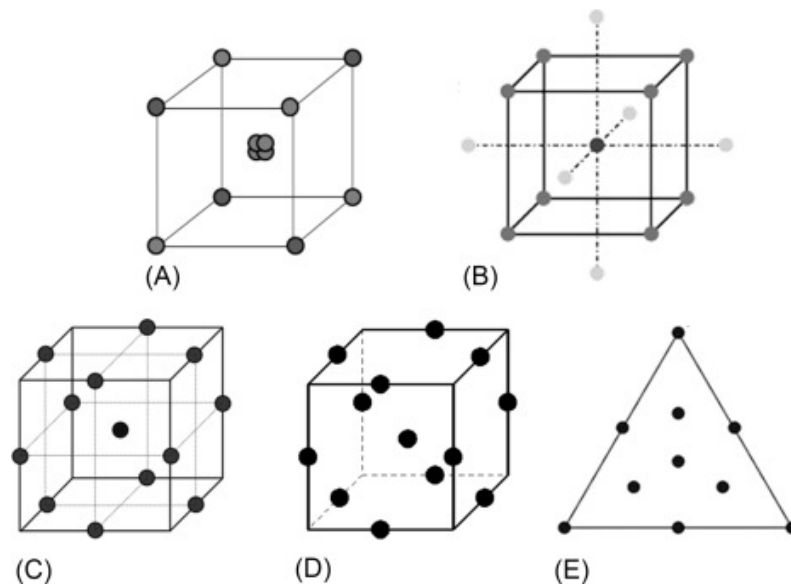
### 1.3.3 Face Central (FCCD)

O FCCD é um tipo de CCD, no qual a região de interesse forma um cuboide, quando as variáveis estão nos vértices do cubo (Montgomery, 2005). Cada ponto axial deve ter a mesma distância do ponto central do desenho, tendo, portanto, um alfa de 1. No FCCD, 3 níveis de cada fator são requeridos (NIST, 2020).

### 1.3.4 Box-Behnken

O Box-Behnken é considerado um tipo de desenho fatorial de 3 níveis, ou seja, exige 3 níveis diferentes para cada fator analisado (Subramaniam, 2020). Ele é capaz de estimar coeficientes de primeira e segunda ordem, mas não é aplicável para experimentos sequenciais (Subramaniam, 2020). Por ser um desenho de três níveis, ele é vantajoso se comparado ao CCD, que exige 5 níveis (Tavares, 2021).

Figura 6. Exemplos de Desenhos de Superfície de Resposta: (A) Fatorial Completo, (B) Central Composto; (C) Box-Behnken, (D) Optimal Design; (E) Mixture Design



Fonte: Beg, 2019



## **1.4 Análise Estatística**

### **1.4.1 ANOVA**

Análise de Variância (ANOVA) é um método desenvolvido por Ronald Fisher, empregado para analisar a variabilidade de amostras sem o uso de diversos testes t ou sem determinar efeitos de variáveis independentes (DeJarnette, 2023). A ideia principal do modelo ANOVA é comparar a variabilidade dos diferentes níveis dos fatores de *input* com a variabilidade oriunda dos erros residuais, e a partir disso é possível definir o modelo de regressão adequado (Fukuda, 2018). A análise ANOVA apresenta o valor-p, que indica a significância estatística de um resultado. Se o valor-p apresentado para cada coeficiente de regressão é menor do que 0,05 (alfa=0,05), então esse coeficiente deve ser adicionado ao modelo de regressão (Fukuda, 2018).

### **1.4.2 Falta de ajuste ou *lack-of-fit***

O teste *lack-of-fit* define se o modelo de regressão modela adequadamente os dados e costuma acompanhar a análise ANOVA, de modo a fazer uma validação estatística dos dados. Um modelo que inadequadamente representa os dados é apresentado como *lack-of-fit* (Christensen, 1996). O *lack-of-fit* é representado pelo valor-f, e é calculado pela razão entre a variação entre os valores medidos e de previsão e a variação das replicadas (erro puro). Um *lack of fit* estatisticamente relevante indica que o modelo não deve ser utilizado.

### **1.4.3 Coeficientes de Determinação, Ajustado e de Previsão**

O Coeficiente de Determinação ( $R^2$ ) representa a proporção da variação na variável dependente que pode ser inferida a partir da variável independente (Chen, 2021). Porém, existem algumas limitações no uso do  $R^2$  (Cameron, 1998). Quando novas variáveis independentes são adicionadas, o  $R^2$  aumenta, o que pode levar a uma tendência de *over-fitting* (Christensen, 1996). Dessa forma, também é utilizado o

chamado  $R^2$  Ajustado, considera o número de termos do modelo de regressão (Fukuda, 2018). A vantagem do uso do  $R^2$  Ajustado é que seu valor apenas aumentará com a adição de fator que melhora o modelo de regressão (Christensen, 1996). Outro coeficiente de determinação comumente utilizado na análise estatística empregada nesse tipo de desenvolvimento é o  $R^2$  de Previsão. O  $R^2$  de Previsão é utilizado para determinar o sucesso do modelo de regressão em fazer previsões (Fukuda et al., 2018).

Para determinar o modelo que melhor representa a resposta observada, é necessário que ele apresente um valor-p significativo, o maior  $R^2$  e um *lack-of-fit* não significativo. Uma diferença baixa entre o  $R^2$  e  $R^2$  de Previsão também indica melhor ajuste do modelo (Ayed et al., 2022).

#### **1.4.4 Função Desejo**

Desenvolvida por Derringer e Suich em 1980, a função desejo é muito utilizada em conjunto com a MSR, com o objetivo de otimizar uma ou mais respostas (Candioti et al., 2014). Esse método permite atribuir uma “nota” para um conjunto de respostas e seleciona a configuração dos fatores que maximiza essa nota (NIST, 2020). Dessa forma, o analista pode encontrar quais condições experimentais devem ser desejadas, ou seja, são ideais (Candioti et al., 2014). A base racional para essa função é que a qualidade de um produto ou de um processo não pode ser aceita caso um fator esteja fora do limite de desejo (Han, 2015). Os valores da função desejo variam entre 0 e 1, sendo desejados valores mais próximos do 1.

## **2 Objetivo**

O presente estudo tem como objetivo avaliar a base racional para a seleção dos desenhos de experimento no desenvolvimento e na otimização de Carreadores Lipídicos Nanoestruturados (CNLs), no contexto da QpD.

### 3 Materiais e Métodos

O estudo foi estruturado por meio da revisão, organização de dados em tabelas e análise da literatura qualitativa e quantitativa de fontes provenientes de artigos científicos, teses e dissertações oriundas de plataformas como PubMed, Scielo e Google Scholar. As fontes foram pesquisadas e selecionadas a partir dos seguintes critérios de inclusão: “Qualidade por Design”, “Quality by Design”; “Quality by Design E Design of Experiments”; “Design of Experiments E Pharmaceuticals”; “Experiment Design”; “Fractional Factorial Design”; “Plackett-Burman Design”; “Box-Behnken Design” e “Central Composite Design”; “Nanoestruturas Lipídicas”; “Nanoestruturas Lipídicas e QpD”, “Lipidic Nanostructures Optimization”; “QbD Optimization”; “Nanostructured Lipidic Carriers Optimization”, selecionados para o presente trabalho no período de janeiro de 2023 a outubro de 2023. Dentre os critérios de exclusão, destaca-se artigos escritos em línguas que não a portuguesa ou a inglesa.

### 4 Resultados e Discussão

Tabela 1. Variáveis independentes, variáveis dependentes (respostas) e tipo de desenho experimental empregados no desenvolvimento e na otimização do Carreador Nanolipídico

(continua)

Fármaco	Variáveis Independentes		Respostas	DoE	Software	Ref.
	ACM % (m/m)	PCP	ACQ			
Venlafaxina	Compritol 888,	-	TP	Fatorial Completo	Design Expert	Shah et al., 2016
	Capmul:Fármaco		IP			
	Polaxamer-188		EE			
Pregabalina	Span 60:Coolesterol	-	TP	Fatorial Completo	Minitab	Arafa, Ayoub, 2017
	Tween 80:Coolesterol		EE			
	Água		LDF			
Diflunisal	Compritol 888	-	TP	FCCD	Design Expert	Kaur et al., 2017
	Ácido Oleico		EE			
	Span 80		FP			
			RP			

Tabela 2. Variáveis independentes, variáveis dependentes (respostas) e tipo de desenho experimental empregados no desenvolvimento e na otimização do Carreador Nanolipídico

(continuação)

Fármaco	Variáveis Independentes		Respostas	DoE	Software	Ref.
	ACM % (m/m)	PCP	ACQ			
Repaglinida	GMS:Ácido Oleico Tween 80	-	TP EE PZ	Fatorial Completo	Stratgraphics	Swidan et al., 2018
Lazaróide	DSPE-PEG 2000 Labrasol	-	TP EE PZ	CCD	Design Expert	Gadgil et al., 2018
Óleo Essencial de <i>Nigella sativa</i>	Quitosana:Ácido Benzóico	Velocidade de Mistura (rpm)	TP IP EE	Fatorial Completo	Stratgraphics	Dawaba, Dawaba, 2019
Halobetasol	Precirol LAS Fármaco Tween 80	-	TP IP EE PZ	CCD	Stratgraphics	Carvajal-Vidal et al., 2019
Paclitaxel	GMS Óleo de Soja Polaxamer-188 Tween 80	Tempo de Sonicação (min)	TP EE DL	Box-Behnken	Design Expert	Harshita et al., 2019
Fumarato de Tenofir Desoproxila	Compritol 888:Fármaco Ácido Oleico:Fármaco	pH Tempo de Sonicação (min)	TP IP EE	CCD	Design Expert	Sarma, Das, 2019
Resveratrol	Polaxamer-188 Acrysol K150 Fármaco Tween 80	-	EE PZ DL	Fatorial Completo	Minitab	Rajput, Butani, 2019
Atazanavir	GMS Capryol 90 Tween 80 Span 20	Pressão (bar)	TP IP PZ	CCRD	Design Expert	Gurumukhi et al., 2021

Tabela 3. Variáveis independentes, variáveis dependentes (respostas) e tipo de desenho experimental empregados no desenvolvimento e na otimização do Carreador Nanolipídico

(continuação)

Fármaco	Variáveis Independentes	Respostas	DoE	Software	Ref.
	ACM % (m/m)	PCP	ACQ		
Ritonavir	Compritol HD5 Capryol 90 Tween 80	Amplitude do Sonicador (%)	TP IP EE	CCRD	Design Expert Gurumukhi et al., 2021
Luliconazol	Compritol 888:Labrafil M 2125 Tween 80	Tempo de Sonicação (min)	TP EE	Box- Behnken	Design Expert Mahmood et al., 2022
Crisina	Capmul PG-12 Polaxamer-188	-	EE PZ LDF	FCCD	Design Expert Sharma et al., 2021
Fumarato de Quetiapina	Ácido Esteárico Ácido Oleico Polaxamer-188 Lecitina de Soja	-	TP IP PZ	CCD	Design Expert Ayed et al., 2022
Imiquimode	Álcool Estearílico Ácido Oleico Polaxamer-188 Gelucire 50/13	Tempo de Sonicação (min)	TP IP PZ	CCD	Design Expert Kim et al., 2022
Buspirona	GMS Ácido Oleico Tween 80	Velocidade de Mistura (rpm)	TP EE	Box- Behnken	Design Expert Noorulla et al., 2018
Isoniazida	Compritol 888:ODA Compritol 888 + ODA:Ácido Linoleico Fármaco	-	EE DL LDF	CCRD	Design Expert, Prism Ahalwat et al., 2023
Berberina	Geleol:Miglyol 812 Solutol HS Fármaco	-	TP EE	Fatorial Completo	Design Expert Raju et al., 2021
Diacerina	Ácido Esteárico Ácido Oleico	-	TP EE LDF	CCD	Design Expert Kesharwani et al., 2023

ACM: Atributo Crítico de Material; CCD: Desenho Central Composto; CCRD: Desenho Central Composto Rotável; CLN: Carreadores Lipídicos Nanoestruturados; DL: *Drug Loading*; EE: Eficiência de Encapsulamento; FCCD: Desenho

de Face Central; FP: Fluxo de Permeação na Pele; GMS: Monoesterato de Glicerila; LAS: *PEG-8 Caprylic/Capric Glycerides*; LDF: Liberação do Fármaco. IP: Índice de Polidispersão; PCP: Parâmetro Crítico de Processo; PZ: Potencial Zeta; ODA: Octadecilamina; TP: Tamanho de Partícula; RP: Retenção na Pele.

#### 4.1 Variáveis Dependentes ou Respostas e Variáveis Independentes

As variáveis dependentes apresentadas na Tabela 1 referem-se ao tamanho de partícula, eficiência de encapsulação, índice de polidispersão, potencial zeta, % de liberação do fármaco, *drug loading*, fluxo de permeação e retenção do ativo na pele. O tamanho de partícula foi considerado em 85% dos artigos analisados. Menor tamanho de partícula permite melhor penetração do CLN (Sharma et al., 2021). A eficiência de encapsulação foi selecionada como variável dependente, de maneira similar ao tamanho de partícula, em 85% dos artigos. Essa resposta refere-se à quantidade de fármaco que foi encapsulada na matriz das CLNs. O índice de polidispersão foi empregado como variável dependente em apenas 40% dos estudos. Esse ACQ diz respeito à homogeneidade do tamanho de partícula e pode variar entre zero e 1. Quanto menor o valor, mais estreita a faixa de distribuição do tamanho de partícula (Danaei et al., 2018). Quanto ao potencial zeta, esse atributo apresentou a mesma incidência do IP, 40%. O potencial zeta é a medida da repulsão ou atração eletrostática entre partículas, e indica a estabilidade das dispersões, uma vez que um valor de potencial zeta alto (positivo ou negativo) evita a agregação entre as partículas (Nayak et al., 2022). No caso do *drug loading*, essa característica foi apresentada como resposta em 15% dos estudos. *Drug loading* é definida pela porcentagem entre a massa de fármaco livre e a massa fármaco encapsulado nas nanopartículas. Por último, 5% dos estudos consideraram o fluxo de permeação e a retenção na pele, que dizem respeito à absorção cutânea do fármaco. Nesse caso, essas variáveis dependentes estão muito relacionadas à forma farmacêutica desenvolvida no artigo.

Quanto às variáveis independentes, apresentadas na Tabela 1, essas referem-se aos ACMs dos CLNs - os lipídios (líquido e sólido), o tensoativo e a concentração do fármaco - e aos PCPs, relacionados ao tempo de sonicação, amplitude de sonicação, velocidade de mistura, pH e pressão. Em termos dos ACMs, 100% dos estudos avaliaram

a concentração dos lipídios como variáveis independentes, enquanto 75% consideraram a concentração dos tensoativos, 30% incluíram a concentração dos fármacos, e apenas 5% incluíram o teor de água como variável independente analisadas.

Para a seleção dos lipídios no desenvolvimento do CLN deve-se considerar a solubilidade do fármaco nesse lipídio – a combinação lipídica que apresenta o maior potencial de solubilidade para o fármaco é aquela selecionada (Sharma, 2021). A elevada solubilidade do fármaco na matriz lipídica permite adequada eficiência de encapsulação, e maior estabilidade físico-química (Gadgil et al., 2018). Além disso, para definir a proporção dos lipídios adequada, essa precisa ser investigada de forma a garantir a encapsulação adequada- formulações com concentração elevada de lipídio líquido podem apresentar óleo livre após a fabricação dos CLNs, indicando excesso desse componente (Ayed et al., 2022). Em alguns casos, embora a formulação tenha concentração de lipídios líquidos igual ao dos sólidos, somente um desses foi considerado como variáveis independentes no DoE. Em Gadgil et al. (2018), apenas o lipídio líquido foi indicado como variável no DoE, porém o lipídio sólido Behenato de Glicerol foi avaliado de forma indireta, uma vez que a quantidade total de lipídios permaneceu a mesma e a porcentagem de lipídio líquido foi alterada. De maneira similar, em Sharma et al. (2021), apenas o lipídio líquido Capmul PG 12 foi avaliado diretamente no DoE a partir da sua porcentagem. Porém, a influência do lipídio sólido Monoestearato de Glicerila nas respostas é, portanto, indiretamente avaliada.

Para a escolha do tensoativo, é importante selecionar aquele que tem o menor potencial de solubilidade do fármaco e perfil de segurança satisfatório, além de ter propriedades que evitem a agregação das nanopartículas, que pode ser evitada com o uso de tensoativos não-iônicos como Poloxamer 188 e o polissorbato 80 (Rajput et al., 2019). O tensoativo, por permitir redução da tensão interfacial entre a fase lipídica e aquosa do CLN, influencia o tamanho de partícula. Em geral quanto maior a sua concentração, menor o tamanho de partícula (Ayer et al., 2022).

Em termos dos PCPs, 20% dos estudos consideram o tempo de sonicação entre as variáveis avaliadas no desenho, 10% a velocidade de mistura, e 5% analisaram o pH, 5% a amplitude do sonicador e outros 5% a pressão de homogeneização. É importante

destacar, também, que enquanto 100% dos artigos apresentam ao menos uma variável independente relacionada aos ACMs, apenas 40% dos estudos avaliam variáveis independentes relacionadas aos PCPs.

A velocidade de mistura tende a reduzir o tamanho de partícula, uma vez que uma maior velocidade leva a quebra das partículas em tamanhos menores. Além disso, a velocidade de mistura também pode contribuir para menor eficiência de encapsulação, possivelmente pela expulsão do fármaco devido à força de cisalhamento (Noorulla et al., 2022). Da mesma forma, maior tempo de sonicação, maior amplitude de sonicação e maior pressão também contribuem para a redução do tamanho de partícula, já que a maior exposição da formulação às forças de cisalhamento leva a quebra das partículas em glóbulos menores (Kim et al., 2023). O pH influencia diretamente a estabilidade físico-química da CLN, ao alterar o potencial zeta, já que o pH está relacionado ao potencial elétrico da partícula (Caverzan et al., 2020).

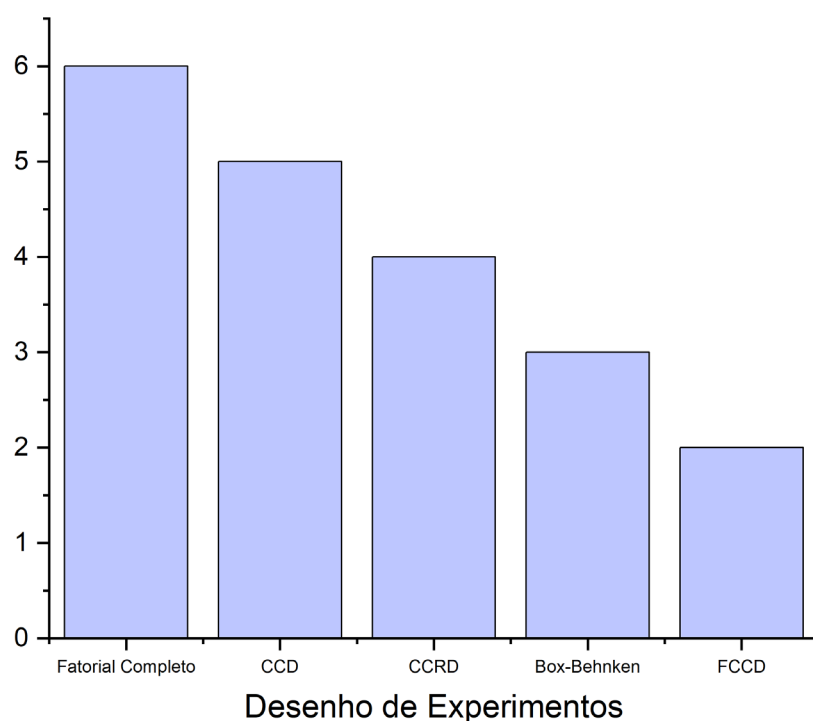
A otimização final de cada uma das variáveis independentes ou dessas em conjunto dependerá da análise estatística das respostas selecionadas empregando modelo adequado.



## 4.2 Desenhos de Experimento

A Figura 5 apresenta os tipos de desenho de experimentos empregados na otimização das variáveis independentes.

Figura 5. Desenhos de Experimentos utilizados para a otimização dos CLNs apresentados na Tabela 1.



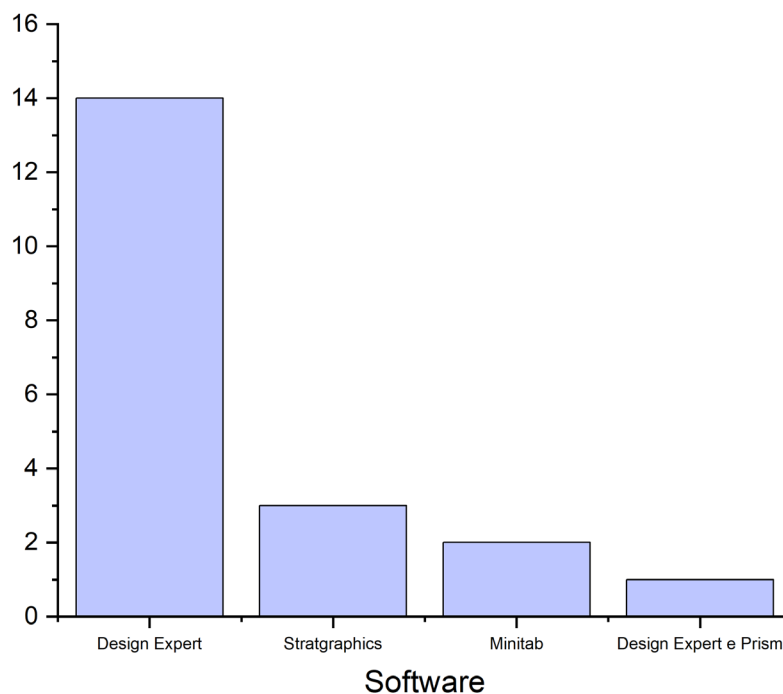
CCD: Desenho Central Composto; CCRD: Desenho Central Composto Rotável; FCCD: Desenho de Face Central.

Dentre os desenhos de experimento utilizados para a otimização, 30% dos estudos empregaram o desenho fatorial completo, com três níveis. Esse desenho é o mais completo, uma vez que permite revelar as interações entre os fatores, porém exige maior número de experimentos (NIST, 20020). O planejamento central composto foi empregado em 25% e o delineamento central composto rotacional foi utilizado em 20% dos estudos. Quanto ao Box-Behnken, esse foi empregado em 15% dos estudos. Essa abordagem é

usualmente selecionada por requer menor número de experimentos quando comparação aos desenhos centrais compostos (Noorulla et al., 2022). Por último, o FCCD foi utilizado em 10% dos artigos, e da mesma forma, como ele exige que a distância entre os pontos axiais e o ponto central seja 1, também é limitado se comparado com o CCD (NIST, 2020). Os planejamentos acima mencionados referem-se à metodologia de superfície de resposta. Essa metodologia permite modelar e analisar fatores os quais a resposta é influenciada por diferentes fatores e cujo objetivo é a otimização dessa resposta. (Bradley, 2007).

### 4.3 Softwares

Figura 6. Contagem dos Softwares de DoE utilizados nos artigos analisados



Dentre os artigos analisados, 70% dos estudos utilizaram o Software *Design Expert*® (Stat-Ease) para o DoE. *Design Expert* é um software voltado para o *screening* e a otimização de fatores, permitindo a visualização de suas interações a partir de gráficos 2-dimensionais e 3-dimensionais interativos, com a significância estatística definida pelo método ANOVA. O foco deste software é DoE. Existem diferentes licenças oferecidas pela empresa, incluindo testes gratuitos e uma licença acadêmica. O Ahalwat et al., 2023 além de utilizar o *Design Expert*, utilizou o software *Prism* (GraphPad), que faz análises ANOVA mais robustas.

Total de 15% dos artigos utilizaram o *Stratgraphics*. Esse software, embora também tenha a funcionalidade para DoE, tem diversas outras ferramentas estatísticas, totalizando 290 recursos. (referência da internet). Por último, 10% dos estudos utilizaram o *Minitab*. Assim como o *Stratgraphics*, o *Minitab* é um software estatístico com diversas ferramentas, portanto não é específico para DoEs.

Tabela 2. Equações modeladas,  $R^2$ ,  $R^2$  de Previsão e Tipo de Gráfico de Visualização empregados no desenvolvimento e na otimização do Carreador Lipídico Nanoestruturado

(continua)

Fármaco	Equações	$R^2$	$R^2$ Prev	Tipo de Gráfico	Ref.
Venlafaxina	$TP = 121,70 - 41,98 \times X_1 - 5,55 \times X_2 + 25,22 \times X_1 \times X_2 + 4,11 \times X_1^2 + 32,71 \times X_2^2$	0,9409	-	Contorno Superfície Overlay	Shah et al., 2016
	$IP = 0,27 - 0,068 \times X_1 - 0,025 \times X_2 + 0,10 \times X_1 \times X_2 + 0,045 \times X_1^2 + 0,082 \times X_2^2$	0,9568			
	$EE = 67,31 + 12,02 \times X_1 + 2,93 \times X_2 - 0,35 \times X_1 \times X_2 - 0,17 \times X_1^2 - 14,67 \times X_2^2$	0,9864			
Diflunisal		0,986	-	Contorno Superfície Overlay	Kaur et al., 2017
	$TP = 178,94 + 15,80X_1 - 4,90X_2 - 7,15X_1X_2 + 3,3X_1^2 + 8,2X_2^2$				
	$DE = 88,23 + 7,15X_1 + 3,31X_2 - 0,91X_1X_2 - 0,66X_1^2 + 0,37X_2^2$	0,981			
	$FP = 7,63 + 0,28X_1 + 0,28X_2 + 0,41X_1X_2 - 1,00X_1^2 - 0,6X_2^2$	0,978			
	$RP = 19,00 + 1,97X_1 + 0,75X_2 - 1,78X_1X_2 + 0,7X_1^2 + 0,73X_2^2$	0,982			
Repaglinida	$TP = 365,55 + 6,65611 X_1 - 282,233 X_2 + 0,165111 X_1^2 - 12,21 X_1 X_2 + 216,0 X_2^2$		-	Superfície	Swidan et al., 2018
	$PZ = -15,9333 + 0,65 X_1 + 33,4 X_2 + 0,011037 X_1^2 - 0,311111 X_1 X_2 - 10,6667 X_2^2$				
	$EE = 110,927 - 0,850667 X_1 - 14,82 X_2 + 0,00557037 X_1^2 + 0,326222 X_1 X_2 - 1,18667 X_2^2$				
Lazaróide	$TP = 188,31 - 12,44X_1 - 37,30 X_2 - 3,64X_2X_1 + 15,56 X_1^2 + 15,35X_2^2$	0,9600	-	Superfície	Gadgil et al., 2018
	$PZ = 6,1511,45 X_1 + 0,92 X_2 + 0,44X_1 X_2 + 1,16 X_1^2 + 0,52 X_2^2$	0,9815			
	$EE = 73,82 + 10,27 X_1 - 0,54 X_2$	0,7145			

Tabela 2. Equações modeladas,  $R^2$ ,  $R^2$  de Previsão e Tipo de Gráfico de Visualização empregados no desenvolvimento e na otimização do Carreador Lipídico Nanoestruturado

(continuação)

Fármaco	Equações	$R^2$	$R^2$ Prev	Tipo de Gráfico	Ref.
Óleo Essencial de <i>Nigella sativa</i>	TP = 1443,72 - 0,164833 $X_1$ - 492,833 $X_2$ IP = 0,8345 - 0,0000585 $X_1$ - 0,186833 $X_2$ EE = 70,0 + 0,00366667 $X_1$ + 12,3333 $X_2$	-	-	Contorno Superfície	Dawaba, Dawaba, 2019
Paclitaxel	TP=154,64+28,04 $X_1$ -21,23 $X_2$ -15,15 $X_3$ +3,01 $X_1X_2$ -0,65 $X_1X_3$ -2,70 $X_2X_3$ +4,95 $X_1^2$ +9,99 $X_2^2$ +8,69 $X_3^2$ EE=85,56+8,98 $X_1$ -3,62 $X_2$ -6,07 $X_3$ +0,42 $X_1X_2$ +0,38 $X_1X_3$ -0,29 $X_2X_3$ -2,79 $X_1^2$ +0,64 $X_2^2$ -2,74 $X_3^2$ DL=16,41+3,96 $X_1$ -1,30 $X_2$ -1,99 $X_3$ -0,75 $X_1X_2$ -0,50 $X_1X_3$ -0,33 $X_2X_3$ -0,96 $X_1^2$ -0,89 $X_2^2$ -0,74 $X_3^2$	0,9998 0,9977 0,9998	0,9983 0,9821 0,9995	Superfície	Harshita et al., 2019
Fumarato de Tenofir Desoproxila	TP=510,37736+21,62297 $X_1$ -54,33643 $X_2$ -2,65273 $X_3$ +17,66667 $X_1X_2$ -1,58000 $X_1X_3$ -0,19000 $X_2X_3$ -19,68561 $X_1^2$ +0,77470 $X_2^2$ +0,16023 $X_3^2$ IP=0,56499 -0,012570 $X_1$ -0,047301 $X_2$ -0,035998 $X_3$ -0,010167 $X_1X_2$ +0,006250 $X_1X_3$ +0,001917 $X_2X_3$ +0,019008 $X_1^2$ +0,002112 $X_2^2$ +0,000331 $X_3^2$ EE= -15,33000 +23,73662 $X_1$ -1,35022 $X_2$ +0,119700 $X_3$ +2,38000 $X_1X_2$ -0,015000 $X_1X_3$ +0,097000 $X_2X_3$ -6,91524 $X_1^2$ -0,18775 $X_2^2$ -0,026938 $X_3^2$	-	-	Superfície	Sarma, Das, 2019
Resveratrol	TP=169,39 + 13,33 $X_1$ + 44,16 $X_2$ -41,56 $X_3$ + 6,44 $X_1X_3$ DL=12,10 + 3,55 $X_1$ + 1,15 $X_2$ - 4,80 $X_3$ + 1,95 $X_1X_3$ EE =74,2 - 2,34 $X_1$ - 0,20 $X_2$ - 11,74 $X_1X_3$	0,9380 0,8752 0,9117	-	Contorno Overlay	Rajput, Butani, 2019

Tabela 2. Equações modeladas,  $R^2$ ,  $R^2$  de Previsão e Tipo de Gráfico de Visualização empregados no desenvolvimento e na otimização do Carreador Lipídico Nanoestruturado

(continuação)

Fármaco	Equações	$R^2$	$R^2$ Prev	Tipo de Gráfico	Ref.
Atazanavir	TP=91,66+5,74× $X_1$ -3,83× $X_2$ -6,41× $X_3$ -2,16× $X_1$ $X_2$ -5,08× $X_1$ $X_3$ -3,90× $X_2$ $X_3$ +8× $X_1^2$ +1,21× $X_2^2$ +2,45× $X_3^2$	0,808	-	Contorno Superfície Overlay	Gurumukhi et al., 2021
	IP=0,21+0,011× $X_1$ -0,040× $X_2$ +0,014× $X_3$ -0,049× $X_1$ $X_2$ +0,034× $X_1$ $X_3$ -0,034× $X_2$ $X_3$ +0,030× $X_1^2$ +0,053× $X_2^2$ +0,004× $X_3^2$	0,805			
	TP=191,10 -25,46 × $X_1$ +18,70 × $X_2$ -10,29× $X_3$ - 9,41× $X_1$ $X_2$ -15,37× $X_1$ $X_3$ -25,33× $X_2$ $X_3$ +5,02× $X_1^2$ +4,10 × $X_2^2$ -6,90× $X_3^2$	0,982	0,915		
Ritonavir	IP=0,20 + 0,02 × $X_1$ + 0,02 × $X_2$ - 0,02 × $X_3$ - 0,02 × $X_1$ $X_2$ + 0,03 × $X_1$ × $X_3$ + 0,03 × $X_2$ $X_3$ +0,04× $X_1^2$ - 0,03× $X_2^2$ -0,01× $X_3$	0,728	-	Contorno Superfície Overlay	Gurumukhi et al., 2021
	EE=81,11- 4,23× $X_1$ +0,35×+1,8× $X_3$ +2,47× $X_1$ $X_2$ - 5,44× $X_1$ $X_3$ -3,43× $X_2$ $X_3$ -3,27× $X_1^2$ +5,49× $X_2^2$ +4,5× $X_3^2$	0,901	0,404		
Luliconazol	TP=115,275+8,786 $X_1$ -20,917 $X_2$ -10,338 $X_3$	-	-	Contorno Superfície	Mahmood et al., 2022
	EE=86,322+6,207 $X_1$ +9,889 $X_2$ -13,631 $X_1$ $X_2$ -4,154 $X_1$ $X_2^2$ -9,935 $X_2^2$				
Fumarato de Quetiapina	TP=255,41 - 34,84 $X_1$ + 68,78 $X_2$	0,9252	-	Superfície	Ayed et al., 2022
	IP=0,26-0,044 $X_1$ + 0,15 $X_2$ - 0,041 $X_1$ $X_2$ + 0,057 $X_1^2$ + 0,066 $X_2^2$	0,9722			
	PZ=- 35,96 + 0,25 $X_1$ - 1,39 $X_2$ - 1,58 $X_1$ $X_2$	0,9673			
Imiquimode	TP=18,25 $X_1$ - 18,34 $X_2$ -2,85 $X_3$ + 7,14 $X_2^2$	0,9863	0,9283	-	Kim et al., 2022
	IP=-0,0505 $X_2$ - 0,0395 $X_3$ + 0,0002 $X_2$ $X_3$ + 0,0004 $X_2^2$ + 0,0339 $X_3^2$	0,9661	0,7964		
	PZ=-2,25 $X_1$ + 4,07 $X_2$ + 0,9669 $X_3$ + 1,37 $X_1^2$	0,9486	0,7380		

Tabela 2. Equações modeladas,  $R^2$ ,  $R^2$  de Previsão e Tipo de Gráfico de Visualização empregados no desenvolvimento e na otimização do Carreador Lipídico Nanoestruturado

(continuação)

Fármaco	Equações	$R^2$	$R^2$ Prev	Tipo de Gráfico	Ref.
Buspirona	TP=172,75 + 33,14 $X_1$ -40,50 $X_2$ -25,22 $X_3$ + 22,05 $X_1 X_2$ +1,52 $X_1 X_3$ +5,48 $X_2 X_3$ +1,32 $X_1^2$ +12,91 $X_2^2$ - 0,26 $X_3^2$	0,9993	0,9978	Superfície	Noorulla et al., 2018
	EE=+69,79 + 11,20 $X_1$ -6,98 $X_2$ -4,67 $X_3$ -1,68 $X_1 X_2$ +1,45 $X_1 X_3$ +1,53 $X_2 X_3$ -0,76 $X_1^2$ -2,39 $X_2^2$ - 0,29 $X_3^2$	0,9995	0,9975		
	EE=81,20+6,54 $X_1$ +1,85 $X_2$ -0,0135C+0,4436 $X_1 X_2$ -0,5471 $X_1 X_3$ -1,12 $X_2 X_3$ +0,0156 $X_1^2$ +1,94 $X_2^2$ +0,6528 $X_3^2$	0,8586	0,7314		
	DL=16,24+1,29 $X_1$ +0,3362 $X_2$ +4,17 $X_3$ +0,0554 $X_1 X_2$ +0,2329 $X_1 X_3$ -0,1220 $X_2 X_3$ -0,0105 $X_1^2$ +0,3737 $X_2^2$ +0,1541 $X_3^2$	0,9433	-		
Isoniazida	LDF=84,58-1,85 $X_1$ -1,81 $X_2$ +1,79 $X_3$ +0,6670 $X_1 X_2$ -2,10 $X_1 X_3$ +0,3330 $X_2 X_3$ -3,53 $X_1^2$ -3,59 $X_2^2$ -0,1449 $X_3^2$	0,9071	-	Contorno Superfície	Ahalwat et al., 2023
	TP=234,34-1,67 $X_1$ +43,62 $X_2$ -1,56 $X_3$ +17,75 $X_1$ $X_2$ -9,03 $X_1 X_3$ +11,35 $X_2 X_3$ -9,58 $X_1^2$ -30,11 $X_2^2$ -16,08 $X_3^2$	0,8322	-		
	TP=290,00 - 57,33 $X_1$ EE=68,22 + 11,00 $X_1$ + 13,50 $X_2$ - 9,75 $X_1 X_2$	-	-		
	TP=219,79 + 30,03 $X_1$ + 25,35 $X_2$ + 4,10 $X_1 X_2$ + 22,72 $X_1^2$ - 14,73 $X_2^2$	-	-		
Diacerina	EE=84,77 + 1,67 $X_1$ - 1,73 $X_2$ + 1,78 $X_1 X_2$ + 5,60 $X_1^2$ - 0,9034 $X_2^2$	-	-	Superfície	Kesharwani et al., 2023
	LDF=88,91-2,21 $X_1$ -1,54 $X_1$ + 2,98 $X_1 X_2$ - 2,25 $X_1^2$ + 0,321 $X_2^2$				

Quanto aos estudos apresentados, 15% não apresentaram as equações referentes à resposta dos experimentos e não foram incluídos na Tabela 2. No caso dos estudos que apresentaram a otimização, esses empregaram a função desejo.

#### 4.4 Tipos de Modelo: linear ou quadrático

Dentre os estudos que apresentaram equações modeladas, 29,4% apresentaram modelos lineares. Já os que apresentaram respostas quadráticas, esses foram 82,35%. O tipo de modelo e, portanto, da equação que melhor se adequa é selecionado a partir da análise do valor-p, que deve ser menor do que 0.05 ( $\alpha=0,05$ ) para indicar significância, e dos valores de coeficientes de determinação e de previsão.

#### 4.5 Coeficientes de Determinação e de Previsão

Dentre os artigos que apresentaram equações modeladas, 78,8% dos coeficientes de determinação apresentaram valor acima de 0,9, enquanto 15,1% desses coeficientes apresentaram valor entre 0,9 e 0,8 e 6,1% apresentaram coeficientes entre 0,8 e 0,7. O coeficiente de determinação varia entre 0,0 e 1,0 e determina em qual grau a variação das variáveis independentes explicam a variação da variável dependente (Gelman et al., 2019). Como todos os estudos apresentaram coeficiente de determinação maior do que 0,7, pode-se inferir que é possível correlacionar ao menos 70% da variação da variável dependente com as variáveis independentes. Porém, as relações mais confiáveis são aquelas que apresentam coeficiente acima de 0,9.

Dentre os estudos que apresentaram o coeficiente de determinação, apenas 41,7% também apresentaram os coeficientes de previsão. O coeficiente de previsão demonstra se o modelo é capaz de fazer previsões (Fukuda et al., 2018). Dessa forma, ele é o mais indicado para demonstrar a verdadeira adequação do modelo, uma vez que pode demonstrar se houve *overfitting*. Total de 63,6% dos coeficientes de previsão apresentaram valores acima de 0,9, demonstrando boa adequação e confiabilidade do modelo. Adicionalmente, 27,3% dos estudos indicaram valores entre 0,7 e 0,8 que, embora não sejam ideais, ainda indicam correlação. O estudo de Gurumukhi et al., (2021) apresentou coeficiente de previsão de 0,404, que indica fraca correlação. Os coeficientes de determinação e de previsão não devem apresentar diferenças elevadas entre si, de modo a não apresentarem *overfitting* (Ayed et al., 2022).



#### 4.6 Gráficos de Superfície

Total de 16 dos 17 estudos que apresentaram as equações também apresentaram gráficos de superfície para a visualização das interações. Esses gráficos permitem diferentes visualizações dos mesmos fenômenos. Uma vez que a maioria das equações apresentaram termos quadráticos, o gráfico de superfície será indicado como gráfico tridimensional, assumindo delineamento com três variáveis independentes. 50% desses estudos apresentaram também gráficos de contorno, que facilitam a visualização da superfície por permitir a visualização bidimensional e também são utilizados para os modelos de primeira ordem. Por último, 31,25% desses artigos usaram o gráfico *Overlay*, que permite a visualização de diferentes *plots* ao mesmo tempo, mostrando suas interações.

#### 5 Conclusão

Os planejamentos experimentais selecionados no desenvolvimento e otimização de CLN referem-se àqueles incluídos na metodologia de superfície de resposta. As variáveis dependentes (ACQ) mais frequentemente empregadas foram o tamanho de partícula, a eficiência de encapsulação, o índice de polidispersão e o potencial zeta. As variáveis independentes mais frequentemente influenciaram essas repostas foram a concentração de lipídios, a concentração de tensoativos e a concentração dos fármacos. Destaca-se, também, que esses atributos críticos de material são mais frequentemente avaliados quando comparados aos parâmetros críticos de processo. O planejamento fatorial  $3^k$  para superfície de resposta, enquanto o software mais utilizado foi o Design Expert®. O modelo com maior frequência que explicou a influência das variáveis independentes nas repostas foi o quadrático. Finalmente, para a visualização das interações relevantes na otimização das CLNs, o gráfico de superfície foi o mais utilizado. O emprego do adequado planejamento experimental no desenvolvimento e na otimização dos CLNs permitiu base racional científica para maior entendimento dos ACM e PCP que influenciam nas repostas, requisito essencial na abordagem da qualidade por design.

## 6 Agradecimentos

Aos meus pais, por me ensinarem e proporcionarem tudo o que sei.

A minha orientadora, pelas correções e pelos ensinamentos durante a orientação.

Aos meus amigos, por me apoiarem nos momentos bons e nos difíceis. Não seria possível sem vocês.

## 7 Referências

AHMED, Shakeeb; GULL, Azka; ALAM, Mahtab; AQIL, Mohd.; SULTANA, Yasmin. Ultrasonically tailored, chemically engineered and “QbD” enabled fabrication of agomelatine nanoemulsion; optimization, characterization, ex-vivo permeation and stability study. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 41, p. 213-226, mar. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultsonch.2017.09.042>.

APOSTOLOU, Maria; ASSI, Sulaf; FATOKUN, Amos A.; KHAN, Iftikhar. The Effects of Solid and Liquid Lipids on the Physicochemical Properties of Nanostructured Lipid Carriers. **Journal Of Pharmaceutical Sciences**, v. 110, n. 8, p. 2859-2872, ago. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.xphs.2021.04.012>.

ARAFAT, Mona G.; AYOUB, Bassam M.. DOE Optimization of Nano-based Carrier of Pregabalin as Hydrogel: new therapeutic & chemometric approaches for controlled drug delivery systems. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1-2, 30 jan. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/srep41503>.

AYED, Olfa Ben Hadj; LASSOUED, Mohamed Ali; SFAR, Souad. Quality-by-Design Approach Development, Characterization, and In Vitro Release Mechanism Elucidation of Nanostructured Lipid Carriers for Quetiapine Fumarate Oral Delivery. **Journal Of Pharmaceutical Innovation**, v. 17, n. 3, p. 840-855, 16 jun. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12247-021-09567-0>.

BEG, Sarwar; SWAIN, Suryakanta; RAHMAN, Mahfoozur; HASNAIN, Md Saquib; IMAM, Syed Sarim. Application of Design of Experiments (DoE) in Pharmaceutical Product and

Process Optimization. **Pharmaceutical Quality By Design**, p. 43-64, 2019. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-815799-2.00003-4>.

BRADLEY, Nuran. **The Response Surface Methodology**. 2007. 84 f. Tese (Doutorado) - Curso de Applied Mathematics & Computer Science, Indiana University South Bend, South Bend, 2007.

CAMERON, A. Colin. Regression Analysis of Count Data. **Cambridge University Press**, 2014. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/books/regression-analysis-of-count-data/2AB83B406C5798030F7C91ECC99B1BE4>. Acesso em: 13 out. 2023.

CANDIOTI, Luciana Vera; ZAN, María M. de; CÁMARA, María S.; GOICOECHEA, Héctor C.. Experimental design and multiple response optimization. Using the desirability function in analytical methods development. **Talanta**, v. 124, p. 123-138, jun. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.talanta.2014.01.034>.

CARVAJAL-VIDAL, Paulina; FÁBREGA, María-José; ESPINA, Marta; CALPENA, Ana Cristina; GARCÍA, M. Luisa. Development of Halobetasol-loaded nanostructured lipid carrier for dermal administration: optimization, physicochemical and biopharmaceutical behavior, and therapeutic efficacy. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 20, p. 102026, ago. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nano.2019.102026>.

CHAUHAN, Iti; YASIR, Mohd; VERMA, Madhu; SINGH, Alok Pratap. Nanostructured Lipid Carriers: a groundbreaking approach for transdermal drug delivery. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 10, n. 2, p. 150-165, 18 fev. 2020. Maad Rayan Publishing Company. <http://dx.doi.org/10.34172/apb.2020.021>.

CHEN, Ding-Geng. Statistical Regression Modeling with R: Longitudinal and Multi-level Modeling. **Springer Cham**, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-67583-7#bibliographic-information>. Acesso em: 13 out. 2023.

CHRISTENSEN, Ronald. Analysis of Variance, Design and Regression: Applied Statistical Methods. **CDC Press**, 1996. Disponível em: <https://stat.unm.edu/~fletcher/anreg.pdf>. Acesso em: 13 out. 2023.

DAS, Rabindra Nath; PARK, Sung H.. A measure of robust slope-rotatability for second-order response surface experimental designs. **Journal Of Applied Statistics**, v. 36, n. 7, p. 755-767, jul. 2009. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/02664760802499345>.

DANAEI, M.; DEGHANKHOLD, M.; ATAIEI, S.; DAVARANI, F. Hasanzadeh; JAVANMARD, R.; DOKHANI, A.; KHORASANI, S.; MOZAFARI, M.. Impact of Particle Size and Polydispersity Index on the Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 2, p. 57, 18 maio 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics10020057>.

DAWABA, Aya M.; DAWABA, Hamdy M.. Application of Optimization Technique to Develop shNano-Based Carrier of Nigella Sativa Essential Oil: characterization and assessment. **Recent Patents On Drug Delivery & Formulation**, v. 13, n. 3, p. 228-240, 10 jan. 2020. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1872211313666190516095309>.

DEJARNETTE, Kaci; MAMIDALA, Madhu. Analysis of variance. **Translational Surgery**, p. 177-181, 2023. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-323-90300-4.00101-4>.

DHOOT, Abhishek S.; FERNANDES, Gasper J.; NAHA, Anup; RATHNANAND, Mahalaxmi; KUMAR, Lalit. Design of Experiments in Pharmaceutical

Development. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, Karnataka, v. 53, n. 8, p.

730-735, nov. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11094-019-02070-4>.

DONTHI, Mahipal Reddy; SAHA, Ranendra Narayan; SINGHVI, Gautam; DUBEY, Sunil Kumar. Dasatinib-Loaded Topical Nano-Emulgel for Rheumatoid Arthritis: formulation design and optimization by qbd, in vitro, ex vivo, and in vivo evaluation. **Pharmaceutics**,

v. 15, n. 3, p. 736, 22 fev. 2023. MDPI AG.  
<http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics15030736>.

EMA. Quality by Design. 2023. Disponível em:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/quality-design>. Acesso em: 06 fev. 2023.

FAROKHZAD, Omid C.; LANGER, Robert. Impact of Nanotechnology on Drug Delivery. **Acs Nano**, v. 3, n. 1, p. 16-20, 27 jan. 2009. American Chemical Society (ACS).  
<http://dx.doi.org/10.1021/nn900002m>.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (Estados Unidos); Drug Products, Including Biological Products, that Contain Nanomaterials – Guidance for Industry. Rockfield, MD. 33 p. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/drug-products-including-biological-products-contain-nanomaterials-guidance-industry>. Acesso em: 13 out. 2023.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (Estados Unidos); The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; Guidance for Industry: Q8(R2) Pharmaceutical Development. Rockville, Maryland, 2009. 25 p. Disponível em:

<https://www.fda.gov/media/71535/download>. Acesso em: 06 fev. 2023.

FUKUDA, Isa Martins; PINTO, Camila Francini Fidelis; MOREIRA, Camila dos Santos; SAVIANO, Alessandro Moraes; LOURENÇO, Felipe Rebello. Design of Experiments (DoE) applied to Pharmaceutical and Analytical Quality by Design (QbD). **Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences**, v. 54, n. , p. 1-3, 8 nov. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s2175-97902018000001006>.

GADGIL, P.; SHAH, J.; CHOW, D.s.-L.. Enhanced brain delivery with lower hepatic exposure of lazaroïd loaded nanostructured lipid carriers developed using a design of

experiment approach. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 544, n. 1, p. 265-277, jun. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.04.046>.nist

GURUMUKHI, Vishal C.; BARI, Sanjaykumar B.. Development of ritonavir-loaded nanostructured lipid carriers employing quality by design (QbD) as a tool: characterizations, permeability, and bioavailability studies. **Drug Delivery And Translational Research**, v. 12, n. 7, p. 1753-1773, 20 out. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13346-021-01083-5>.

GURUMUKHI, Vishal C.; BARI, Sanjaykumar B.. Quality by design (QbD)-based fabrication of atazanavir-loaded nanostructured lipid carriers for lymph targeting: bioavailability enhancement using chylomicron flow block model and toxicity studies. **Drug Delivery And Translational Research**, v. 12, n. 5, p. 1230-1252, 10 jun. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13346-021-01014-4>.

GUTHRIE, William F.. NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods (NIST Handbook 151). 2020. **National Institute of Standards and Technology**. <http://dx.doi.org/10.18434/M32189>.

HAN, Henrique Hee. Utilização da função desirability na otimização do processo de usinagem da superliga NIMONIC 80A. 2015. 65 f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Engenharia de Produção Mecânica) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Engenharia de Guaratinguetá, 2015.

KAUR, Amanpreet; BHOOP, Bhupinder Singh; CHHIBBER, Sanjay; SHARMA, Gajanand; GONDIL, Vijay Singh; KATARE, Om Prakash. Supramolecular nano-engineered lipidic carriers based on diflunisal-phospholipid complex for transdermal delivery: qbd based optimization, characterization and preclinical investigations for management of rheumatoid arthritis. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 533, n. 1, p. 206-224, nov. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.041>.

KESHARWANI, Disha; PAUL, Swarnali das; PALIWAL, Rishi; SATAPATHY, Trilochan. Development, QbD based optimization and in vitro characterization of Diacerein loaded nanostructured lipid carriers for topical applications. **Journal Of Radiation Research**

**And Applied Sciences**, v. 16, n. 2, p. 100565, jun. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jrras.2023.100565>.

KIM, Sangseo; ABDELLA, Sadikalmahdi; ABID, Fatima; AFINJUOMO, Franklin; YOUSSEF, Souha H; HOLMES, Amy; SONG, Yunmei; VAIDYA, Sachin; GARG, Sanjay. Development and Optimization of Imiquimod-Loaded Nanostructured Lipid Carriers Using a Hybrid Design of Experiments Approach. **International Journal Of Nanomedicine**, v. 18, p. 1007-1029, fev. 2023. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/ijn.s400610>.

LUIZ, Marcela Tavares; VIEGAS, Juliana Santos Rosa; ABRIATA, Juliana Palma; VIEGAS, Felipe; VICENTINI, Fabiana Testa Moura de Carvalho; BENTLEY, Maria Vitória Lopes Badra; CHORILLI, Marlus; MARCHETTI, Juliana Maldonado; TAPIA-BLÁCIDO, Delia Rita. Design of experiments (DoE) to develop and to optimize nanoparticles as drug delivery systems. **European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics**, v. 165, p. 127-148, ago. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2021.05.011>.

LV, Yongjiu; HE, Haisheng; QI, Jianping; LU, Yi; ZHAO, Weili; DONG, Xiaochun; WU, Wei. Visual validation of the measurement of entrapment efficiency of drug nanocarriers. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 547, n. 1-2, p. 395-403, ago. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.06.025>.

MAHMOOD, Arisha; RAPALLI, Vamshi Krishna; GORANTLA, Srividya; WAGHULE, Tejashree; SINGHVI, Gautam. Dermatokinetic assessment of luliconazole-loaded nanostructured lipid carriers (NLCs) for topical delivery: qbd-driven design, optimization, and in vitro and ex vivo evaluations. **Drug Delivery And Translational Research**, v. 12, n. 5, p. 1118-1135, 24 abr. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13346-021-00986-7>.

NABI, Bushra; REHMAN, Saleha; AGGARWAL, Sumit; BABOOTA, Sanjula; ALI, Javed. Quality by Design Adapted Chemically Engineered Lipid Architectonics for HIV Therapeutics and Intervention: contriving of formulation, appraising the in vitro parameters and in vivo solubilization potential. **Aaps Pharmscitech**, v. 21, n. 7, 24 set. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1208/s12249-020-01795-w>.

NAYAK, Amit Kumar; HASNAIN, Md Saquib; AMINABHAVI, Tejrj M.; TORCHILIN, Vladimir P.. Systems of Nanovesicular Drug Delivery. **Oshida: Elsevier**, 2022. 445 p.

PATRA, Ch. Niranjana; MISHRA, Archana; JENA, Goutam Kumar; PANIGRAHI, Kahnu Charan; SRUTI, Jammula; GHOSE, Debashish; SAHOO, Laxmidhar. QbD Enabled Formulation Development of Nanoemulsion of Nimodipine for Improved Biopharmaceutical Performance. **Journal Of Pharmaceutical Innovation**, 16 mar. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12247-023-09714-9>.

PAWAR, Yogesh B.; PUROHIT, Hitesh; VALICHERLA, Guru Raghavendra; MUNJAL, Bhushan; LALE, Shantanu V.; PATEL, Sarsvatikumar B.; BANSAL, Arvind Kumar. Novel lipid based oral formulation of curcumin: development and optimization by design of experiments approach. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 436, n. 1-2, p. 617-623, out. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.07.031>.

POLITIS, Stavros N.; COLOMBO, Paolo; COLOMBO, Gaia; REKKAS, Dimitrios M.. Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. **Drug**

**Development And Industrial Pharmacy**, Athens, v. 43, n. 6, p. 889-901, 23 fev.

2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/03639045.2017.1291672>

RAJPUT, Amarjitsing P.; BUTANI, Shital B.. Resveratrol anchored nanostructured lipid carrier loaded in situ gel via nasal route: formulation, optimization and in vivo characterization. **Journal Of Drug Delivery Science And Technology**, v. 51, p. 214-223, jun. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2019.01.040>.

RAJU, Marina; KUNDE, Shalvi Sinai; AUTI, Sandip T.; KULKARNI, Yogesh A.; WAIRKAR, Sarika. Berberine loaded nanostructured lipid carrier for Alzheimer's disease: design, statistical optimization and enhanced in vivo performance. **Life Sciences**, v. 285, p. 119990, nov. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119990>.

SAHA, Mithun; SIKDER, Pallabi; SAHA, Aditi; SHAH, Sharha; SULTANA, Sharmin; EMRAN, Tushar; BANIK, Ananna; ISLAM, Zahidul; ISLAM, Muhammad Saiful;



SHARKER, Shazid Md.. QbD Approach towards Robust Design Space for Flutamide/PiperineSelf-Emulsifying Drug Delivery System with Reduced Liver Injury. **Aaps Pharmscitech**, v. 23, n. 1, jan. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1208/s12249-022-02213-z>.

SANGSHETTI, Jaiprakash N.; DESHPANDE, Mrinmayee; ZAHEER, Zahid;

SHINDE, Devanand B.; AROTE, Rohidas. Quality by design approach: regulatory need. **Arabian Journal Of Chemistry**, Auranbagad, v. 1010, n. 2, p. 3412-3425, maio 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.01.025>

SARMA, Anupam; DAS, Malay K.. Formulation by Design (FbD) approach to develop Tenofovir Disoproxil Fumarate loaded Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) for the aptness of nose to brain delivery. **Journal Of Drug Delivery And Therapeutics**, v. 9, n. 2, p. 148-159, 15 mar. 2019. Society of Pharmaceutical Tecnocrats. <http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v9i2.2391>.

SHAH, Brijesh; KHUNT, Dignesh; BHATT, Himanshu; MISRA, Manju; PADH, Harish. Intranasal delivery of venlafaxine loaded nanostructured lipid carrier: risk assessment and qbd based optimization. **Journal Of Drug Delivery Science And Technology**, v. 33, p. 37-50, jun. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2016.03.008>.

SHARMA, Amit. Nanostructured Lipid Carriers: a review. **Journal Of Developing Drugs**, Punjab, v. 1, n. 7, p. 1-12, ago. 2018. <http://dx.doi.org/10.4172/2329-6631.1000191>

SHARMA, Teenu; KATARE, O P; JAIN, Atul; JAIN, Sanyog; CHAUDHARI, Dasharath; BORGES, Bonita; SINGH, Bhupinder. QbD-Steered Development of Biotin-Conjugated Nanostructured Lipid Carriers for Oral Delivery of Chrysin: role of surface modification for improving biopharmaceutical performance. **Colloids And Surfaces B: Biointerfaces**, v. 197, p. 111429, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111429>.

SHINDE, Nishikant C.. Nanoparticles: Advances in Drug Delivery Systems. **International Journal Of Advances In Pharmacy, Biology And Chemistry**, SI, v. 2, n. 4, p. 132-137, mar. 2012.

SUBRAMANIAM, Bavani; SIDDIK, Zahid H.; NAGOOR, Noor Hasima. Optimization of nanostructured lipid carriers: understanding the types, designs, and parameters in the process of formulations. **Journal Of Nanoparticle Research**, v. 22, n. 6, p. 1-3, 28 maio 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11051-020-04848-0>.

SWIDAN, Shady A.. DOE, formulation, and optimization of Repaglinide nanostructured lipid carriers. **Journal Of Applied Pharmaceutical Science**, v. 8, n. 10, p. 8-16, out. 2018. Journal of Applied Pharmaceutical Science. <http://dx.doi.org/10.7324/japs.2018.81002>.

VIEGAS, Cláudia; PATRÍCIO, Ana B.; PRATA, João M.; NADHMAN, Akhtar; CHINTAMANENI, Pavan Kumar; FONTE, Pedro. Solid Lipid Nanoparticles vs. Nanostructured Lipid Carriers: a comparative review. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 6, p. 1593, 25 maio 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics15061593>.

WEISSMAN, Steven A.; ANDERSON, Neal G.. Design of Experiments (DoE) and Process Optimization. A Review of Recent Publications. **Organic Process Research & Development**, v. 19, n. 11, p. 1605-1633, 29 ago. 2014. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/op500169m>.

WOODS, David C.; LEWIS, Susan M.. Design of Experiments for Screening.

Stat.Me, Southampton, p. 1-25, out. 2015. ArXiv. <http://dx.doi.org/10.48550/ARXIV.1510.05248>.

YU, Lawrence X.; AMIDON, Gregory; KHAN, Mansoor A.; HOAG, Stephen W.;

POLLI, James; RAJU, G. K.; WOODCOCK, Janet. Understanding Pharmaceutical

Quality by Design. The Aaps Journal, Maryland, v. 16, n. 4, p. 771-783, 23 maio

2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1208/s12248-014-9598-3>.

São Paulo, 16 de outubro de 2023.

Ana Luíza Vilela Strapazon

