



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NANOCIÊNCIA E
NANOBIOTECNOLOGIA – PPGNANO

**BUSCANDO A NANOFORMULAÇÃO PERFEITA (BANP):
OTIMIZAÇÃO LABORATORIAL UTILIZANDO DESIGN
EXPERIMENTAL, INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E APRENDIZADO DE
MÁQUINA**

MARCELLA FERNANDES REGINATO

ORIENTADORA PROFESSORA DRA SÔNIA NAIR BÁO

BRASÍLIA, 2024

MARCELLA FERNANDES REGINATO

**BUSCANDO A NANOFORMULAÇÃO PERFEITA (BANP):
OTIMIZAÇÃO LABORATORIAL UTILIZANDO DESIGN
EXPERIMENTAL, INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E APRENDIZADO DE
MÁQUINA**

Dissertação realizada sob orientação da Professora Doutora Sônia Nair Bão apresentada à banca examinadora como requisito parcial à obtenção de título de Mestre em Nanociência e Nanobiotecnologia pelo Programa de Pós-Graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia da Universidade de Brasília.

BRASÍLIA, 2024

MARCELLA FERNANDES REGINATO

**BUSCANDO A NANOFORMULAÇÃO PERFEITA (BANP):
OTIMIZAÇÃO LABORATORIAL UTILIZANDO DESIGN
EXPERIMENTAL, INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E APRENDIZADO DE
MÁQUINA**

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Professora Sônia Nair Bão
Doutora em Biologia Animal

Professora Cristina Castro Lucas de Souza
Doutora em Administração

Professora Jaqueline Rodrigues da Silva
Doutora em Biologia/Biotecnologia

BRASÍLIA, 2024

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho, especialmente, aos meus avós: Pedro Nery, Maria, Élio e Dulce. Cada um deles tem uma marca profunda na minha alma e me fizeram chegar até aqui. Espero ser motivo de orgulho para vocês em tudo o que faço e sou.

E para todos aqueles que um dia disseram que minha paixão pela Ciência era perceptível aos olhos e me incentivaram a continuar. Continuarei *sempre procurando* por aquilo que faz os meus olhos brilharem: a Ciência!

AGRADECIMENTOS

Sobretudo, agradeço a Santíssima Trindade, em tudo que me permitiu ser e fazer; que me permitiu viver mesmo em meio às dificuldades, e que me sustentou e redimiu. Tudo o que está aqui abaixo foi dado por Ele, e em tudo, **Deus Pai, Filho e Espírito Santo** são o fim último da minha vida. Tudo aqui abaixo comparado a Santíssima Trindade não é nada mais que um átomo, mas nada aqui abaixo não alcançou a importância que tem na minha vida se Ele, sobretudo, não tivesse permitido.

À **Santíssima Virgem Maria**, minha mãe, que foi meu colo e abrigo nos mais diversos momentos da minha vida. Que escutou as minhas preces e que intercedeu por meus sonhos e vocação. Inúmeros Rosários rezei quando nenhuma outra palavra eu conseguia dizer. Inúmeros mistérios eu contemplei e inúmeras vezes eu disse: “venha ao meu auxílio, Mãe; porque preciso de Ti para que me leve até Ele”. Obrigada Mãe, por ter me ouvido e me amado até nos dias em que eu menos merecia. Eu sou de Nossa Senhora e Nossa Senhora é minha.

Obrigada, **Glorioso São José**, pelas graças recebidas através de sua intercessão. Como disse Santa Teresa D’Ávila, “não me lembro de ter jamais lhe rogado uma graça sem a ter imediatamente obtido”. Obrigada por ser, também, meu pai adotivo, e por me confortar e ensinar, tal qual fizeste com o Menino Jesus.

O espaço aqui não seria suficiente para agradecer a **todos os santos e santas** que no Céu intercedem por minha vida, entretanto, em minhas orações nunca cessarei em agradecer até o final da minha vida, na expectativa de um dia me reunir com eles em louvor eterno na Igreja Triunfante.

E, por isso, agradeço a **Santa Igreja Católica Apóstolica Romana**, e em especial, a minha casa e os dois reitores de quem tenho o mais profundo carinho: **Frei João Benedito** e **Frei Flávio**. Acredito firmemente que ganharei, futuramente, um novo santo de devoção por quem hoje já rezo, e poderemos então proclamar seu dia no exato dia do meu aniversário: 15 de Maio. Frei João, te perder foi como perder um pai; a saudade existe, mas a certeza da vida eterna é muito mais do que merecemos. Agradeço imensamente por ter me recebido e me dado a oportunidade de ter uma

casa, um lugar para repousar sem me preocupar com o mundo exterior, pelo seu zelo e cuidado até o fim, pela sua dedicação em tornar a Basílica no que ela se tornou. E, por isso, ao Frei Flávio... ah, meu frei, o senhor é nosso condutor ao Céu! Amo seu sacerdócio e sua vida e rogo para que a Santíssima Virgem o conserve por muitos anos, para continuar o lindo serviço e entrega que o senhor faz! Espero que um dia possamos ser tão quistos ao senhor como seus meninos do Amazonas (embora eu saiba que já o sejamos).

Todas as irmãs da **Congregação das Irmãs Franciscanas da Sagrada Família de Maria**, que me acolheram na Casa Menino Deus e tão piedosamente cuidaram de mim. Em especial, as figuras da **Irmã Dita** e **Irmã Sebastiana**, com quem mais convivi no último ano, mas também as **Irmãs Faustina, Elka, Ivone, Cecília, Lucila**.

A toda **Universidade de Brasília**, em especial o **Laboratório de Microscopia e Microanálise**, ao **NanoCycle Group**, ao **programa de pós-graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia** que me acolheram no Mestrado, a **Cooil Cosmetics**, e a **CAPES**, minha agência de fomento, obrigada por tornarem a Ciência possível na minha vida. Aos meus orientadores, **Dra. Sônia** e **Dr. Victor**, minha máxima gratidão por me guiarem nessa jornada.

Agradeço as minhas amigas, **Ana Cláudia** e **Gabriela**, que são praticamente as únicas pessoas com quem converso todos os dias – não por escolha minha e sim por insistência delas em não me deixarem, muitas vezes, sucumbir na minha antissocialidade – e que são minha rede de apoio e terapia gratuita quando não tenho sessão com psicólogo. Os Beatles me trouxeram elas, e nossa vidinha de gostos em comum e de *reels* engraçados no *Instagram* nos mantiveram até aqui, dez anos depois. Espero poder comemorar no *Soban* com vocês mais essa conquista, e espero comemorar cada uma das conquistas de vocês, até o final de nossas vidas. Caso eu não tenha falado hoje, admiro vocês imensamente! Eu cheguei até aqui *com uma ajudinha das minhas amigas!*

Aos meus amigos **Arthur Gosenheimer** e **Lucas Venzi**, obrigada pelo conforto que a amizade de vocês me traz. Mesmo com a loucura do dia-a-dia.

Obrigada por todos os convites aleatórios que me tiraram um pouco da minha própria mente, de todos os almoços divididos e festinhas de caráter duvidoso mas que sempre me fizeram e me fazem grata pela amizade de vocês.

A cada um dos amigos que a **UnB-FCe** me presenteou (e agregados) durante a minha graduação: **Adones, Carol, Érica, Fernanda, Francielly, Ivan, Lorrane, Marta, Matheus, Valdivan...** nunca vou entender como eu posso ter saído da graduação com tantos amigos verdadeiros, mas que bom que eu tenho vocês. Obrigada por não desistirem de mim.

Ao meu melhor amigo desde que éramos dois adolescentes *nerds* que sentavam nas últimas cadeiras da sala, **Arthur Wernke**. Nossa amizade é um dos maiores tesouros que tenho, e prometo que cuidarei dela até o fim. Obrigada por nunca ter saído do meu lado, mesmo que estejamos fisicamente longes um do outro. Você me faz querer ser melhor, como pessoa e Cientista, e por tudo isso eu sou imensamente grata. Espero que possamos ser até o fim de nossas vidas o melhor amigo um do outro. Você é o meu tubuna preferido. Te amo.

A minha melhor amiga, **Isabela Arneiro**. Um dia nós fomos crianças brincando pela primeira vez em uma confraternização da empresa de nossos pais e compartilhando nossas frustrações com o Corinthians, 17 anos depois, eu estou defendendo um título e você é *trainee* em uma das maiores empresas do mundo morando há quilômetros de mim e continuamos compartilhando nossas frustrações com o Corinthians. Eu sempre torci para que a vida reservasse boas coisas para nós duas, mas fico feliz que ela realmente as tenha reservado. Obrigada por nunca ter me deixado, obrigada por me acolher e me dar a felicidade de ser sua amiga. Te amo.

Meus professores do Ensino Médio e hoje, meus queridos amigos, **Demetrius Leão, Diones Charles e Fernando Barbosa**, que fizeram a Física e a Matemática as matérias mais legais da Galáxia.

Meu chefe, **Daniel Souza**, que, além de chefe, é meu mentor e amigo próximo. Que me ajudou desde muito antes da dissertação e continua sempre me ajudando. Inclusive conferindo as linhas de códigos, me dando conselhos e conversando comigo por horas – quando deveríamos estar em uma reunião de

trabalho, principalmente.

Meu amigo, **Andre Pereira**, que mesmo que não sejamos mais colegas de trabalho, fez questão de me ajudar no desenvolvimento desse trabalho e me incentivar sempre a ser Cientista. Eu sou imensamente grata a todo apoio e ajuda durante esses dois anos. Às vezes no trabalho a gente ganha um colega, mas a vida nos presenteia com um amigo.

Agradeço a cada um que encontrei na **Basílica Santuário São Francisco de Assis**, meus amigos de caminhada na Igreja Militante, e que tornaram minha vida colorida novamente. Vocês são minha família! Muitas vezes estamos mais próximos e nos vemos mais do que vejo aqueles meus de sangue. Agradeço imensamente porque vocês são meus pais e mães, meus tios e tias e meus irmãos e irmãs. Que graça que é poder ter ganhado uma família tão numerosa e diversa, mas que compartilha o mesmo denominador em comum, que é o amor por Deus e pela Santa Igreja. **Aureny, Letícia, Valcir; Amanda, Bia, Rafa; André, Dani, Daniel, Miguel, Rafael, Ysa; Maria Eduarda e Ana Karen; Tetê e Titi; Haroldo e Alessandro;** minha família numerosa **Emaús;** minha **Tribo Vermelha;** a **Milícia da Imaculada;** toda a **PASCOM;** meus irmãos de **VEM e Segue-me...** todos que me ajudaram a ver a luz no fim do túnel. Amo vocês. Obrigada por serem minha família, serem minha casa. Aos demais frades que passaram pela São Francisco e de quem me aproximei e pude ter a direção espiritual devida: **Frei Cristiano, Frei Jailton, Frei Diogo, Frei Cassimiro** e tantos, tantos outros. Dou graças a Deus por uma Igreja tão numerosa de frades e sacerdotes bem quistos.

Saindo da minha família espiritual, agradeço aqueles que em nenhum momento me deixaram sozinha, desde o meu nascimento. Meu berço e rede de apoio numerosos. Aos meus avós paternos, Pedro Nery e Maria; meus avós maternos, Élio e Dulce; todos os meus tios e tias, primos e primas, padrinhos e madrinhas, mas, sobretudo, aqueles que me ensinaram tudo de bom que eu sei e que não soltaram minha mão mesmo quando eu queria fugir para longe. **Zágna**, minha **mãe...** a senhora é a estrela mais brilhante do meu céu. Sempre te falo isso, que meu coração só é azul porque o espelho de sua alma assim o é. Aprendo tanto com a senhora e sei que ainda tenho muito o que aprender. Espero um dia poder ser uma mãe tão maravilhosa

quanto a senhora tem sido. Obrigada por ser meu espelho, mesmo quando o vejo invertido. Obrigada por ter me dado asas e por me apoiar nas mais loucas ideias que eu tenho, ainda que me lembre de manter os pés no chão em cada uma delas. Obrigada, obviamente, por ter me dado a vida, mesmo que eu diga que não fui eu quem pedi para nascer e, a dando, nunca me deixado sozinha e nem me desamparado, assim como o senhor: **pai, Pedro**. A quem devo muito e a quem sou uma cópia quase exata, nas coisas boas e nas não tão boas assim, mas que nos faz duas almas iguais habitando diferentes corpos. Biblicamente, seu nome representa *pedra*, e como pedra, me serviu de apoio e sustentação em toda minha vida. O senhor foi e continua sendo meu modelo em praticamente tudo que rege o mundo acadêmico. O senhor me inspira e me faz querer sempre ser melhor. Sua fome pelo conhecimento sempre foi insaciável e herdei isso de ti. Mesmo que a gente acumule uma bagagem gigantesca, nunca me esqueço quando me disse que “você pode escolher ser muito boa em algo, ou ser mediana em várias”, e por isso acabei sendo uma enciclopédia de algumas linhas para muitas coisas. Assim como o senhor é. Da escrita à vontade de aprender diversos idiomas, mesmo os mais diferentes (o senhor com o russo e eu com o coreano, por exemplo). Na fome pela leitura e na fome pela programação (literatura russa clássica, VBA, Excel, Java...). Somos tão parecidos que às vezes me surpreendo como o DNA e a criação possam ser tão impactantes na vida de alguém. Espero chegar na sua idade um dia com a mesma fome de continuar aprendendo. E também de não deixar os sonhos morrerem, os perseguindo não importando as diversas dificuldades. Permaneça confiante e dedicado. **Pai e mãe**. Vocês me ensinaram a nunca desistir dos meus sonhos. Mesmo que de vez em quando, peguemos atalhos nos afastem deles, sempre há a possibilidade de traçar nossa própria rota: obrigada!

João Marcos, eu nunca vou ter suficientes palavras para te agradecer, porque você é aquele a quem mais amo nesse mundo e, falar de quem amamos é sempre uma tarefa árdua. Você tentou me matar algumas vezes quando bebê? Sim, mas isso só estreitou nossos laços. Nunca fui tão protetora com ninguém como sou com você e vice versa. Você é a minha melhor metade. Aquele quem divide igualmente o mesmo sangue e aquele a quem sempre confiarei minhas indagações sobre a vida, o universo e tudo mais. Mano, você é o maior presente que meus pais

poderiam ter me dado, mas, como nasci depois, acredito que eu seja o maior presente que você poderia ter ganhado, e aí de você discordar. Mamãe sempre diz que você nasceu primeiro, mas deixou uma parte de você dentro do útero, que foi o que nos tornou tão parecidos, e eu amo ser sua irmã caçula gêmea. Você facilmente poderia conquistar o mundo se assim quisesse e eu serei sempre a primeira a acreditar que você pode fazer qualquer coisa. Esse espaço foi me dado para agradecer, mas também quero que aqui seja um lugar para reafirmar que eu te amo e nunca cansarei de enaltecer a pessoa que você é; infinitamente melhor do que eu sou, mas, graças a Deus que eu tenho você para me inspirar e me dar motivos para ser melhor todos os dias. Espero que um dia possamos nos tornar aquilo que nossos sonhos nos guiaram a ser. Obrigada, meu irmão, obrigada por ser quem você é e por me ajudar a ser quem sou hoje (embora eu tenha certeza que a Coca-Cola que você me deu quando eu era bebê tenha afetado alguns neurônios e alguns dos meus parafusos e, que eu dispensaria o fato de você ter me transformado em Corinthiana, porque isso é sofrimento demais para um ser humano só conceber). Obrigada por dividir comigo a missão de sermos guardiões dos nossos anjos de quatro patas: **Nina, Sunny e Maggie**. Nós nos tornamos melhores pessoas por causa delas. Obrigada por, ainda sem essa intenção inicial, ter trazido a Carol para nossas vidas e me dado uma cunhada que é muito mais do que cunhada. **Carol**, faça meu irmão feliz todos os dias, assim como espero que ele possa te fazer feliz. Espero que vocês tenham muitos e muitos sonhos para sonharem juntos e muitos motivos para agradecerem cada sonho que conquistarem. Hoje eu agradeço a você pelas inúmeras horas conversando, pelos inúmeros segredos segredados, pelas festas planejadas. Você é aquela que o sacramento matrimonial tornou minha cunhada, mas quem Deus me deu como irmã.

Rhuan, maninho; você não é meu irmão de sangue, mas é aquele que o João Marcos trouxe para minha vida e a vida te fez meu irmão. Você é meu modelo! Te admiro imensamente e espero que a vida lhe conceda um caminho lindo para você trilhar. Obrigada por me ouvir, por me aconselhar e por me ajudar. Por ser sempre presente, mesmo que não fisicamente, por ter me tirado inúmeras risadas e dividido tantas piadas e sonhos. Ser sua irmã é tão bom quanto um picolé de mamão, um sorvete de torta de limão, uma tarde no Parque da Cidade fugindo da chuva e andando de patins, uma tarde gravando vídeos de humor duvidoso, uma conversa sobre

recomendação de animes e uma ligação para assistirmos o último episódio de uma série juntos acompanhados de um bom *cookie*. Você me inspira e me faz ter certeza que laços não-sanguíneos podem ser tão fortes quanto os que compartilham do mesmo sangue. Ao final de tudo, somos irmãos em Cristo, e não há nada maior do que isso. Obrigada, sobretudo, por ter trazido a Patrícia para nossas vidas, para a **minha** vida. Ela que é a amiga a quem posso me apoiar e chorar por horas sem me importar com nenhum tipo de julgamento. **Pathi**, você é todo o amor que seu apelido carrega – *Pathilove*, você é toda a amizade que Deus cuidadosamente planejou me entregar. Você é como um farol que me leva para uma ilha segura, onde posso ser eu mesma e desabafar por horas. Ou onde posso me reunir e mostrar duzentos vídeos sobre o BTS para te ver se esforçando para adivinhar quem é quem. Agradeço tanto a Deus por ter te colocado na vida do Rhuan e, conseqüentemente, na minha. Obrigada por cuidar de mim, pelos cafunés e por toda admiração que mutuamente compartilhamos. Você é a minha pessoa preferida. É como a lua cheia em dias escuros, que brilha no Céu resplandecente, sendo admirada por aqueles desavisados não conscientes da sua magnitude. Te amo imensamente. Um dia o Jimin disse através de uma música “você sou eu e eu sou você”, e é assim que me sinto ao seu lado.

E, por citar *Serendipity*, preciso falar sobre a bem aventurança do acaso, que trouxe **BTS** para a minha vida. Mas será se foi mesmo o acaso? Um dia eu li no *Twitter* que eles entram em nossas vidas no exato momento em que precisamos e as tornam mil vezes melhor; e eu não poderia concordar mais. Genuinamente acredito que Deus os colocou em minha vida, e eles me ajudaram a chegar até aqui. Mesmo que tenha esbarrado com eles várias vezes desde 2013, foi só no momento em que eu mais precisava que eu encontrei a chave que abria a porta da loja mágica e ali fiz morada. Durante todo meu período de escrita desta dissertação eles estiveram em meus fones, e em cada pausa para tomar um ar eles também estavam lá. Ah, sem eles a vida seria imensamente mais sem graça do que é hoje... Nesse momento, os alto-falantes tocam *Take Two* e, tenho certeza que *mesmo na escuridão, nunca me senti tão bem*, porque eles fizeram com que eu me sentisse assim. Eles são meu remédio, me salvando diariamente. Me sinto jovem com eles, pronta para viver dias muito mais bonitos. Para viver um sonho que foi moldado até encontrar eles. Que são o acaso mais lindo que

o Universo me deu. A epígrafe dessa dissertação diz tudo o que vivi com eles e vivi nesses últimos anos e, depois de entregar essa dissertação, poderei finalmente descansar, mas apenas por um momento, porque sei que estarei mais próxima de me encontrar com vocês, e poder beber diretamente da fonte da serotonina e da dopamina. Nenhum antidepressivo teve papel tão significativo na minha vida nos últimos cinco anos como eles tiveram. Nenhuma distímia ou TAG se tornam presentes quando estou com eles. Enquanto tenho a certeza que Deus os deu como anjos, porque sabia que a música tem papel significativo na minha vida desde que me entendo por gente e; se esse parágrafo de agradecimento for maior que o dos outros, é porque eu venci essa dissertação por causa dos sete que me fizeram chegar até aqui. Não há nada tão real em ter quem depositar tanto amor, mesmo que quase vinte mil quilômetros nos separem, mesmo que eu nunca tenha chegado minimamente próxima fisicamente de vocês (*ainda*), me sinto espiritualmente próxima; tão próxima que peço, diariamente ao meu Anjo da Guarda que vá até o de vocês para depositar um pouco do amor que sinto. Namjoon um dia disse que *quando vocês se sentirem tristes, basta olhar para céu. Nós estamos sob o mesmo céu, mesmo que em diferentes fusos horários, mas ainda temos um ao outro. Então não há nada para temer, nada para se ter medo, nada para se preocupar. Tudo vai dar muito certo!*, e é por vocês que eu continuei aqui, continuei escrevendo e continuei tendo a certeza de que se não está tudo bem, é porque ainda não chegamos no fim, mas como o Namjoon também fez o favor de dizer em *Pied Piper: agora pare de nos assistir e vá estudar para os seus exames. Seus pais e chefes me odeiam. Os vídeos que você assistiu, as várias fotos, Twitter, V-app, Bon Voyage... Eu sei, o que você pode fazer em relação a isso? Pare, analise o MV mais tarde. Além do mais, você já possui muitas fotos minhas em seu quarto. O que é uma hora? Antes de você perceber, um ou dois anos voarão. Esta música é uma recompensa minha para você*, e, por isso, está na hora de mergulhar de cabeça nessa dissertação, que foi tão difícil de ser escrita, mas que finalmente chegou ao fim. Obrigada, **Kim Namjoon, Kim Seokjin, Min Yoongi, Jung Hoseok, Park Jimin, Kim Taehyung e Jeon Jungkook**. Vocês são minha *loja mágica*.

Há ainda inúmeros outros artistas que eu gostaria de agradecer, por serem sempre meu farol em meio aos caos, entre todos eles, reservo algumas linhas para

agradecer em especial ao **Lucas Silveira**, **Gustavo Mantovani** e **Thiago Guerra**, que formam a banda da minha vida, a **Fresno**, e me fazem sempre querer ser maior que as muralhas; a **One Direction**, a *boyband* da minha época – ótimos cantores, mas péssimos dançarinos – representado pelas figuras dos cinco homens que me permiti amar desde o início da minha adolescência e vou amar até minha velhice, **Harry Styles**, **Louis Tomlinson**, **Niall Horan**, **Zayn Malik** e, agora, nosso anjo **Liam Payne >>>>**; ao maior Beatle de todos, **Paul McCartney**, que tem sido a pessoa mais inspiradora e o maior musicista da História; a Instituição **Corinthians**, causa da minha maior loucura e a quem devo muitas linhas escritas depois da frustração de uma derrota ou da empolgação de uma vitória, e ao **Sebastian Vettel**, o maior ídolo que eu tenho.

Porém, não poderia deixar de agradecer, mais uma vez, mas dessa vez por último ao **BTS**, porque foram eles que me fizeram escrever essa dissertação até o fim! Boa leitura.

내가 뭐랬어
 이길 거랬잖아
 믿지 못했어 (정말)
 이길 수 있을까
 이 기적 아닌 기적을
 우리가 만든 걸까
 (No) 난 여기 있었고
 니가 내게 다가와준 거야
 I do believe your galaxy
 듣고 싶어 너의 멜로디
 너의 은하수의 별들은
 너의 하늘을 과연 어떻게 수놓을지
 나의 절망 끝에
 결국 내가 널 찾았음을 잊지마
 넌 절벽 끝에 서 있던
 내 마지막 이유야
 Live
 [...]

항상 최고가 되고 싶어
 그래서 조금했고 늘 초조했어
 남들과 비교는 일상이 돼버렸고
 무기였던 내 욕심은 되려
 날 옥죄고 또 목줄이 됐어
 그런데 말야 돌이켜보니사실은 말야 나
 최고가 되고 싶었던 것이 아닌 것만 같아
 위로와 감동이 되고 싶었던 나
 그대의 슬픔, 아픔 거둬가고 싶어 나

BTS – Magic Shop

꿈을 위해서 쪽잠을 자는 그대 쉬어도 돼 [...]

다 괜찮아질 거야, 다 괜찮아질 거야

Agust D – Snooze

Eu disse que você venceria, não disse?
 Eu não acreditei (real)
 Se seríamos capazes de superar ou não
 Um milagre que não é um milagre
 Fomos nós que fizemos?
 (Não) eu estava aqui
 E você veio até mim
 Eu acredito na sua galáxia
 Eu quero ouvir a sua melodia
 As estrelas de sua Via Láctea
 Como elas aparecerão no seu céu
 No final do meu desespero
 Não se esqueça que no final eu te
 encontrei
 Você que estava na beira do penhasco
 É a minha última razão
 Viva
 [...]

Eu sempre quero ser o melhor
 Então eu sempre fui impaciente e
 nervoso
 A comparação com outras pessoas se
 tornou uma rotina
 Minha ganância, que costumava ser
 uma arma
 Se tornou uma prisão e uma coleira
 Mas, na verdade, quando eu olho para
 trás, Eu não acho que queria ser o
 melhor
 Eu queria confortar e tocar o coração de
 alguém
 Eu quero levar embora sua tristeza, sua
 dor

BTS – Magic Shop

Você que dorme pelos seus sonhos,
 tudo bem descansar [...]

Tudo vai ficar bem, tudo vai ficar bem

Agust D – Snooze

RESUMO

O projeto "Buscando a Nanoformulação Perfeita" (BANP) cria uma plataforma *online* inovadora que integra tecnologias avançadas para o desenvolvimento de mais valia de bem-estar que visa otimizar processos de nanoformulação, uma área essencial na Nanociência e Nanobiotecnologia. Integrando *Design* Experimental (DoE), Inteligência Artificial (AI) e Aprendizado de Máquina (ML), o BANP permite simulações precisas e personalizadas, reduzindo significativamente o tempo e custo de experimentos enquanto constrói um abrangente banco de dados de nanoformulações. Ao unir essas tecnologias, a plataforma oferece uma solução inovadora para os desafios das nanoformulações lipídicas, facilitando a análise de variáveis experimentais e promovendo avanços metodológicos e garantindo maior reprodutibilidade e rigor científico. Com uma interface intuitiva e acessível, o BANP não apenas apoia os pesquisadores de bancada, mas também se alinha aos princípios da Química Verde e da Indústria 4.0, ao minimizar o uso de reagentes e maximizar a eficiência dos processos laboratoriais, contribuindo para um futuro mais sustentável na pesquisa científica.

Palavras-chave: Nanoformulação, *Design* Experimental, Inteligência Artificial, Indústria 4.0, Química Verde, Aprendizado de Máquina.

ABSTRACT

The "Seeking the Perfect Nanoformulation" (BANP) project creates an innovative online platform that integrates advanced technologies for the development of surplus value for well-being that aims to optimize nanoformulation processes, an essential area in Nanoscience and Nanobiotechnology. By integrating Design of Experiments (DoE), Artificial Intelligence (AI), and Machine Learning (ML), BANP enables precise and personalized simulations, significantly reducing the time and cost of experiments while building a comprehensive database of nanoformulations. Through the combination of these technologies, the platform offers an innovative solution to the challenges of lipid nanoformulations, facilitating the analysis of experimental variables and promoting methodological advances, ensuring greater reproducibility and scientific rigor. With an intuitive and accessible interface, BANP not only supports bench researchers but also aligns with the principles of Green Chemistry and Industry 4.0 by minimizing the use of reagents and maximizing the efficiency of laboratory process, contributing to a more sustainable future in scientific research.

Keywords: Nanoformulation, Design of Experiments, Artificial Intelligence, Industry 4.0, Green Chemistry, Machine Learning.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Etapas da TEMAC	30
Figura 2 - Categorias do Web of Science para "Nanostructured Lipid Carriers".	31
Figura 3 - Categorias do Web of Science para "NLC"	31
Figura 4 - Mapa de Calor da Análise de Co-Citação.	34
Figura 5 - Mapa de Rede da Análise de Co-Citação	35
Figura 6 - Mapa de Calor da Análise de Acoplamento Bibliográfico.	36
Figura 7 - Mapa de Rede da Análise de Acoplamento Bibliográfico.	36
Figura 8 - Os 12 Princípios da Química Verde.	79
Figura 9 - VSM do BANP.....	92
Figura 10 - Diagrama de Ishikawa para Mapeamento de Causa e Efeito das Principais Causas de Ineficiências Laboratoriais.	95
<i>Figura 11 - Logo do BANP</i>	101
Figura 12 - Interface Inicial do BANP.	102
Figura 13 - Geração de Gráfico Interativo no Módulo de DoE com valores randomizados de Y	103
Figura 14 - Módulo de Calculadora Científica.	103
Figura 15 - Módulo de Calculadora de Massa Molecular.	104
Figura 16 - Módulo de DoE	104

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais Tecnologias para Entrega de Fármacos	40
Tabela 2 - Principais Desafios das Tecnologias de Entrega de Fármacos.....	42
Tabela 3 - Tipos de SLNs.....	48
Tabela 4 - Tipos de NLCs.....	53

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Princípios Bibliométricos	32
Quadro 2 – Modelo Experimental Gerado de BBD para 3 Fatores	85

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AI – *Artificial Intelligence*/Inteligência Artificial

API – *Active Pharmaceutical Ingredient*/Ingrediente Farmacêutico Ativo

API – *Application Programming Interface*/Interface de Programação de Aplicativos

BANP – Buscando a Nanoformulação Perfeita

BBD – *Box-Behnken Design*

BHE – Barreira Hematoencefálica

DbD – *Delivery by Design*/Entrega por Design

DES – *Deep Eutectic Solvents*/Solventes Eutéticos Profundos

DLS - *Dynamic Light Scattering*/Espalhamento Dinâmico de Luz

DMAIC – *Define Measure Analyze Improve Control*

DOE – *Design of Experiments*/Design Experimental

FAO - Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura

FDA - *Food and Drug Administration*/Administração Federal de Alimentos e Medicamentos

GRAS – *Generally Recognized as Safe*/Geralmente Reconhecidos como Seguros

HLB – *Hydrophilic Lipophilic Balance*/Balanço Hidrofílico-Lipofílico

HPH – *High Pressure Homogenizer*/Homogeneização de Alta Pressão

IL – *Ionic Liquids*/Líquidos Iônicos

LGPD – Lei Geral de Proteção de Dados

LNP – *Lipid Nanoparticle*/Nanopartícula Lipídica

MET – Microscópio Eletrônico de Transmissão

MEV – Microscópio Eletrônico de Varredura

ML – *Machine Learning*/Aprendizado de Máquina

mRNA – RNA mensageiro

MVP – *Minimum Viable Product*/Produto Mínimo Viável

NaDES – *Natural Deep Eutectic Solvents*/Solventes Eutéticos Profundos Naturais

NLC – *Nanostructured Lipid Carrier*/Carreador Lipídico Nanoestruturado

nm – Nanômetro

NP – *Nanoparticles*/Nanopartículas

OMS – Organização Mundial da Saúde

PIT – *Phase Inversion Temperature*/Técnica de Inversão de Fase

QbD – *Quality by Design*/Qualidade Baseado no Projeto

SNC – Sistema Nervoso Central

SLN – *Solid Lipid Nanoparticle*/Nanopartícula Lipídica Sólida

SRE – Sistema Reticuloendotelial

TEMAC – Teoria do Enfoque Meta Analítico Consolidado

TME - *Tumor Microenvironment*/Microambiente Tumoral

UE – União Europeia

UI – *User Interface*/Interface do Usuário

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	4
AGRADECIMENTOS	5
RESUMO.....	15
ABSTRACT	16
LISTA DE FIGURAS.....	17
LISTA DE TABELAS	18
LISTA DE QUADROS	19
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	20
1. Introdução: Uma Breve História da Nanociência e Nanobiotecnologia	26
2. Revisão de Literatura	30
Descrição da TEMAC.....	30
Primeira Etapa: Preparação da Pesquisa	30
Segunda e Terceira Etapas: Apresentação, Interrelação e Detalhamento dos Dados	32
Capítulo 1: Nanocosmos.....	38
Desafios da Nanoformulação.....	41
Capítulo 2: O Discreto Charme das Nanopartículas	44
Nanopartículas Lipídicas Sólidas (SLNs): Aperfeiçoamento na Entrega de Fármacos.....	45
Carreadores Lipídicos Nanoestruturados (NLCs): Avanço na Entrega de Fármacos.....	50
Nanoaplicações	54

Oral.....	55
Tópica/Cutânea	55
Nasal → Entregas Encefálicas	58
Ocular.....	60
Inalatória → Entrega Pulmonar	62
Quimioterapia	63
Vacinas.....	65
Indústria Alimentícia	66
Componentes das LNPs.....	68
Lipídios.....	68
Surfactantes	69
Solventes.....	70
Outros Componentes	71
Formulação das LNPs	72
Classificação dos Métodos de Formulação	72
Ponto de Inversão de Fase (PIT).....	74
Caracterização das LNPs	75
Capítulo 3: Admirável Mundo da Química Verde	77
Capítulo 4: Alice no País da Indústria 4.0	82
Automatização de Processos e Experimentação Inteligente	83
Inteligência Artificial como Motor de Inovação	86

Sustentabilidade e Química Verde	87
Educação e Capacitação para a Nova Indústria	87
3. Buscando a Nanoformulação Perfeita	88
Objetivo.....	88
Objetivos Específicos.....	88
Justificativa e Relevância do Estudo.....	88
Impacto Transformador.....	89
Metodologia.....	90
Fase 1: Definir (<i>Define</i>) e Planejar (<i>Plan</i>)	91
Ações Lean Six Sigma	91
Ações Ágeis.....	93
Fase 2: Medir (<i>Measure</i>) e <i>Sprint</i> 1	94
Ações Lean Six Sigma	94
Ações Ágeis.....	94
Fase 3: Analisar (<i>Analyze</i>) e <i>Sprint</i> 2.....	94
Ações Lean Six Sigma	95
Ações Ágeis.....	96
Fase 4: Melhorar (<i>Improve</i>) e <i>Sprints</i> 3 e 4	96
Ações Lean Six Sigma	96
Ações Ágeis.....	96
Fase 5: Controlar (<i>Control</i>) e <i>Sprints</i> Finais.....	97

Módulo de DoE	97
4. O Guia do Nanocientista dos Laboratórios: Resultados e Discussão.....	100
<i>Stack</i> de Tecnologia do Aplicativo	100
<i>Stack</i> do gerenciamento de contas e conteúdo	100
<i>Stack</i> da Área do Cientista	102
Autenticação	105
Módulos de Apoio	105
Desenvolvimento da interface.....	105
Implementação dos modelos de <i>machine learning</i>	106
Definição dos Requisitos e Estrutura.....	106
Coleta de Dados	107
Desenvolvimento do <i>Backend</i>	107
Projetar e implantar o <i>site</i>	107
Testes e iteração.....	107
Módulos Futuros	110
5. Conclusão: Uma Odisseia Nanoespacial	113
REFERÊNCIAS.....	114

1. Introdução: Uma Breve História da Nanociência e Nanobiotecnologia

O desejo profundo da humanidade pelo conhecimento é justificativa suficiente para nossa busca contínua.

Uma Breve História do Tempo – Stephen Hawking

Em 1988, Stephen Hawking nos levou a uma jornada fascinante pelo vasto, misterioso e megascópico universo em “Uma Breve História do Tempo”. A Nanociência e a Nanobiotecnologia, convidam-nos a explorar um reino igualmente vasto e misterioso, porém, infinitamente menor. Enquanto Hawking nos conduziu para as profundezas do cosmos, na tentativa de compreender as leis que governam o macrocosmo, a jornada a ser desvendada aqui é de uma escala inversamente proporcional, onde o mundo dos átomos e moléculas revela sua própria complexidade e física.

O mundo nano é um reino de infinitas possibilidades: a manipulação de átomos e moléculas abre portas para outras fronteiras na medicina, biologia, química verde, tecnologia e indústria (ROCO, 2003; WHITESIDES, 2003). A nanoformulação emergiu como uma das mais importantes abordagens para a entrega controlada de fármacos, com impactos profundos na medicina moderna (MÜLLER; MÄDER; GOHLA, 2000). No entanto, o desenvolvimento de formulações eficientes em escala nanométrica ainda enfrenta grandes desafios. Do diagnóstico precoce de doenças à criação de materiais revolucionários, a nanociência abre caminhos para um futuro extraordinário e promissor. Porém, para maximizar o potencial dessa ciência é necessário mais do que observação e experimentação tradicionais.

A nanotecnologia opera em uma escala onde um nanômetro varia de 1 a 100 nanômetros, dimensões aproximadamente 1 milhão de vezes menores que a espessura de um fio de cabelo. Esse domínio invisível detém o potencial para transformar a medicina, com a nanotecnologia emergindo como uma ferramenta crucial na luta contra doenças, atualmente, intratáveis, fornecendo diagnósticos de precisão milimétrica e tratamentos altamente eficazes (JAISWAL; GIDWANI; VYAS, 2016). A otimização de nanoformulações exige um delicado equilíbrio de parâmetros experimentais, o que resulta em longos processos de tentativa e erro, baixa

reprodutibilidade e um elevado uso de reagentes, tornando o processo caro e demorado. Para superar essas barreiras, a presente dissertação propõe o desenvolvimento de uma plataforma robusta que integra tecnologias como o *Design Experimental* (DoE), Inteligência Artificial (AI) e Aprendizado de Máquina (ML), permitindo prever parâmetros otimizados de forma precisa e reduzir a necessidade de testes manuais dispendiosos de nanoformulações lipídicas. Através da integração dessas tecnologias, o aplicativo desenvolvido permite otimizar os experimentos de forma automatizada, reduzindo drasticamente o tempo necessário para atingir a formulação ideal, aumentando a precisão e a previsibilidade dos resultados (BANNIGAN et al., 2021; ĐURIŠ; KURČUBIĆ; IBRIĆ, 2021).

Da mesma forma que Hawking acendeu a chama da exploração em seu livro mais vendido, “o desejo profundo da humanidade pelo conhecimento é justificativa suficiente para nossa busca contínua”, a busca pelo universo nanométrico nos impulsiona com o mesmo ardor (HAWKING, 1988). Nossa aventura pelo mundo da nanociência nos guiará por um universo fascinante, onde átomos e moléculas se transformam em ferramentas poderosas para o progresso da humanidade. Mas essa jornada épica não é sem seus desafios. Controlar a matéria em escala nanométrica exige precisão milimétrica e engenhosidade intergaláctica.

A nanotecnologia também se destaca no desenvolvimento de novas estratégias para otimizar processos produtivos e reduzir impactos ambientais. A Química Verde, por exemplo, visa tornar os processos químicos mais eficientes e sustentáveis, minimizando o uso de substâncias nocivas e reduzindo a geração de resíduos (KHAN, 2019; SONI; RIZWAN; SINGH, 2022). Dentro desse contexto, a busca por soluções nanométricas, que atendam aos 12 Princípios da Química Verde – prevenir a formação de resíduos, maximizar a incorporação de todos os materiais utilizados no produto final (economia atômica), síntese mais segura, *design* químico mais seguro, uso de solventes e auxiliares mais seguros, eficiência energética, uso de matérias-primas renováveis, redução na derivação química, produtos projetados para degradação (*design* biomimético), análise em tempo real para prevenção de poluição, prevenção de acidentes – torna-se um dos principais desafios da ciência moderna (ANASTAS; WARNER, 2000). Afinal, a nanociência não é apenas sobre explorar o minúsculo, mas sim sobre transformar o mundo em macroescala. E a

Química Verde aparenta ser a chave para um futuro mais verde, sustentável e promissor para todos. Essa área busca desenvolver processos e produtos químicos que sejam eficientes, eficazes, seguros e ambientalmente benignos. Uma missão nobre, mas repleta de obstáculos (ANASTAS; EGHBALI, 2010; ANASTAS; WARNER, 2000).

A integração de técnicas de inteligência artificial e aprendizado de máquina apresenta-se como uma ferramenta crucial para enfrentar esses desafios. Ao aplicar o DoE otimizado com AI e ML, a presente dissertação visa não apenas explorar novas fronteiras na criação de nanoformulações, mas também garantir que essas inovações sejam seguras, eficazes e ambientalmente sustentáveis, além de alinhadas aos princípios mencionados

Para concluir esse caminho de busca do conhecimento científico, o BANP vai de encontro às premissas da Indústria 4.0, proposta que vai além da simples otimização de processos de nanoformulação e abrange uma integração ampla das tecnologias digitais, com foco em aumentar a produtividade e a eficiência na pesquisa e desenvolvimento de nanobiotecnologia (LEE et al., 2018).

Através da modelagem computacional avançada, é possível testar inúmeras variáveis simultaneamente, agilizando processos que, de outra forma, demandariam anos de pesquisa empírica. Além disso, a aplicação de AI no laboratório permite prever resultados e ajustar parâmetros experimentais em tempo real, aumentando a eficiência e precisão dos experimentos. Dessa forma, “Buscando a Nanoformulação Perfeita”, ou apenas BANP, se torna uma plataforma amplamente expansível e passível de evolução constante (KARPLUS; MCCAMMON, 2002; BUTLER et al., 2018).

A integração de tais tecnologias oferece uma solução inovadora para otimização de nanoformulações. O DoE, com métodos como Box-Behnken, permite explorar múltiplos parâmetros experimentais com o mínimo de experimentos necessários, tornando o processo mais eficiente (BOX; BEHNKEN, 1960). Em paralelo, a AI analisa dados históricos para prever as melhores condições de formulação, enquanto o ML ajusta continuamente esses modelos à medida que novos experimentos são realizados, refinando as previsões de forma automática (BUTLER

et al., 2018).

Essa combinação elimina a necessidade de ajuste manual em cada etapa, criando um sistema automatizado que economiza tempo e reagentes, ao mesmo tempo que aumenta a previsibilidade e reprodutibilidade dos resultados. O BANP é, portanto, uma plataforma que revoluciona o processo de desenvolvimento de nanoformulações ao automatizar a escolha de parâmetros, simulações e otimizações, garantindo uma busca contínua pela “nanoformulação perfeita” e mais valia de bem-estar para cientistas.

A dissertação está estruturada em torno da criação deste aplicativo e seu impacto na otimização de processos laboratoriais. Serão discutidos os desafios atuais na nanoformulação, as metodologias aplicadas para superá-los e os resultados possíveis com o uso do BANP.

2. Revisão de Literatura

Este estudo é do tipo exploratório, com abordagem qualitativa e quantitativa, por meio da Teoria do Enfoque Meta Analítico Consolidado (TEMAC), de MARIANO; ROCHA, (2017).

Descrição da TEMAC

O modelo para confecção do referencial bibliográfico presente neste trabalho consiste na aplicação da TEMAC, fundamentado em três passos simples, mas completos, para identificação da literatura de impacto e análises segundo as leis da bibliometria, conforme pode ser visto na Figura 1 (MARIANO; ROCHA, 2017).

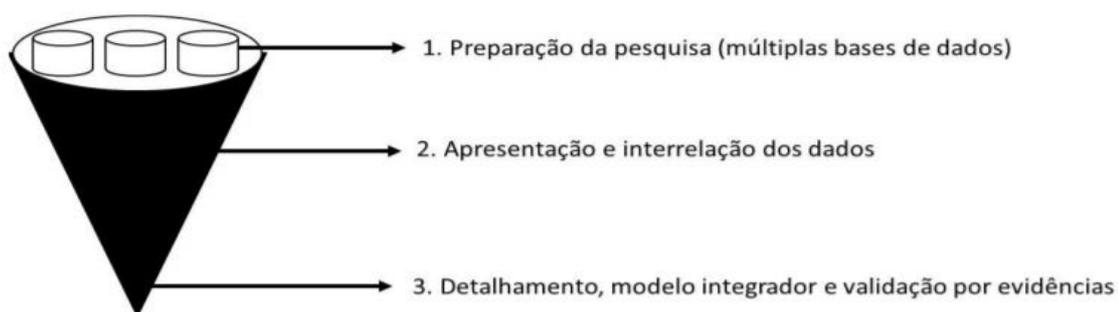


Figura 1 - Etapas da TEMAC (MARIANO; ROCHA, 2017).

Primeira Etapa: Preparação da Pesquisa

Foram realizadas buscas na *Web of Science* pelos seguintes tópicos:

- “*Nanostructured Lipid Carriers*”;
- NLC

Com faixa de pesquisa do dia 01/01/2019 até 30/06/2024, onde cada uma das buscas resultou em:

- 2.148 artigos e
- 2.685 artigos.

Embora a pesquisa com a palavra-chave de “*Nanostructured Lipid Carriers*” traga menos resultados, ela se destaca na área de Farmacologia-Farmacía, com quase o dobro dos resultados obtidos de quando utilizado apenas “NLC” como palavra-chave. Por esse motivo, optou-se por continuar a pesquisa apenas com os resultados obtidos através do indexador “*Nanostructured Lipid Carriers*”. A comparação entre as categorias retornadas na pesquisa pode ser vista nas Figuras 2 e 3 abaixo.



Figura 2 - Categorias do Web of Science para "Nanostructured Lipid Carriers" (Fonte: Web of Science).



Figura 3 - Categorias do Web of Science para "NLC" (Fonte: Web of Science).

Segunda e Terceira Etapas: Apresentação, Interrelação e Detalhamento dos Dados

Utiliza-se essa metodologia como forma de obter um escopo bem definido e detalhado, capaz de contar uma história bem elaborada e rigorosamente fundada em um bom referencial teórico. Na segunda etapa, onde temos a apresentação e interrelação dos dados, seguimos uma análise que nos traz:

1. Análise das revistas mais relevantes;
2. Análise das revistas que mais publicam sobre o tema;
3. Evolução do tema ano a ano;
4. Documentos mais citados;
5. Autores que mais publicaram vs autores que mais foram citados;
6. Países que mais publicaram;
7. Conferências que mais contribuíram;
8. Universidades que mais publicaram;
9. Agências que mais financiam a pesquisa;
10. Áreas que mais publicam e as;
11. Frequência de palavras-chave.

Embora pareça extenso, cada um destes fatores obedecem um princípio ou lei bibliométrica conforme exibido no Quadro 1 e fundamentam a escolha primária dos artigos:

Quadro 1 - Princípios Bibliométricos

Tipo de Filtro Bibliométrico	Leis/Princípio da Bibliometria
Análise das revistas mais relevantes	Lei de Bradford; Fator de Impacto; Lei do 80/20 Composição
Análise das revistas que mais publicam sobre o tema	Lei de Bradford
Evolução do tema ano a ano	Obsolescência da Literatura; Teoria Epidêmica de Goffman
Documentos mais citados	Lei do Elitismo; Lei do 80/20 e Citações
Autores que mais publicaram vs autores que mais foram citados	Lei de Lokta; Lei do Elitismo
Países que mais publicaram	Lei do 80/20 Composição
Conferências que mais contribuíram	
Universidades que mais publicaram	
Agências que mais financiam a pesquisa	
Áreas que mais publicam	
Frequência de palavras-chave	

Legenda: **Lei de Bradford:** permite estimar a relevância de periódicos em áreas específicas do conhecimento, indicando que aqueles com maior concentração de publicações sobre um determinado tema formam um núcleo de maior qualidade e relevância. Segundo esse princípio, os primeiros artigos de um assunto tendem a ser submetidos a um número limitado de periódicos especializados; **Fator de Impacto:** estima o grau de relevância de artigos, cientistas e periódicos científicos, em determinada área do conhecimento; **Lei do 80/20 Composição:** ampliação e redução de acervos de acordo com o uso de 20% da informação por 80% dos usuários; **Obsolência da Literatura:** conceito que descreve a diminuição da relevância ou uso de publicações científicas ao longo do tempo. Esse fenômeno ocorre porque os avanços científicos tendem a superar conhecimentos anteriores, tornando certos trabalhos menos citados ou consultados à medida que novos estudos surgem. A obsolescência pode ser medida por indicadores como a "meia-vida" das citações, que indica o tempo necessário para que metade das citações de uma obra seja alcançada; **Teoria Epidêmica de Goffman:** A ideia central é que o surgimento e a disseminação de artigos científicos em uma determinada área do conhecimento ocorrem de forma semelhante à propagação de uma epidemia. A teoria ajuda a entender o crescimento temporal da literatura científica e a identificar padrões de publicação, adoção e saturação em áreas emergentes; **Lei do Elitismo:** refere-se ao fenômeno em que uma pequena parcela de autores, periódicos ou instituições é responsável pela maior parte das publicações ou citações em uma determinada área do conhecimento; **Lei do 80/20 Citações:** pode ser adaptada para encontrar os 20% dos documentos que equivalem a 80% das citações; **Lei de Lotka:** descreve a distribuição de produtividade dos autores científicos em um campo específico do conhecimento. É uma lei da bibliometria que afirma que a maioria dos autores contribui com poucos artigos, enquanto um pequeno número de autores é responsável pela maior parte das publicações (LOTKA, 1926; PRICE, 1963; GOFFMAN; NEWILL, 1964; LINE; SANDISON, 1974; BRADFORD, 1985; MACHADO JUNIOR et al., 2016; MARIANO; ROCHA, 2017).

Porém como o foco deste trabalho não foi a revisão de literatura, focou-se em utilizar os artigos das seguintes análises, embora dentre essas análises ainda constem artigos comumente encontrado em mais de um tipo de filtro bibliométrico e que também seguem as leis bibliométricas descritas:

- Os 100 artigos mais citados;
- Artigos com Fator de Impacto superior a 10;
- Análise de Co-Citação e;
- Análise de Acoplamento Bibliográfico.

Quando se fala sobre análise de co-citação, refere-se a um estudo da frequência em que dois documentos são citados, conjuntamente, como uma forma de analisar a ligação entre eles. Co-citação é a citação conjunta de dois artigos em uma literatura posterior, dessa forma, a proximidade de dois documentos não é determinada pelos autores dos documentos, mas definidas pela comunidade científica que estabelecem conexões durante o processo de geração de novos conhecimentos. A análise de acoplamento bibliográfico, entretanto, é um método de agrupamento de artigos científicos e técnicos em que há um item de referência em comum entre dois artigos. O objetivo desse método é mensurar a proximidade entre dois artigos, comparando suas referências, onde quanto maior for esse número, maior será a

similaridade entre eles (REGINATO, 2021).

Para ambas análises foi possível visualizar os artigos de interesse usando o software VOSviewer versão 1.6.16 (disponível em: <https://www.vosviewer.com/download>), possibilitando trazer as visualizações de co-citação através de um mapa de calor (Figura 4) e mapa de rede (Figura 5). Ambas visualizações dizem a mesma coisa, porém através de representações diferentes. Para que se possa identificar os artigos de interesse, cada núcleo se refere a grupos de autores que são citados conjuntamente, em que quanto mais próximo (ou com mais fios) mais similaridade há entre seus trabalhos. Dessa forma não há a necessidade de citar inúmeros trabalhos da mesma rede, mas os principais trabalhos – ou aqueles mais citados – dentro de cada núcleo, contemplando assim todas as abordagens dentro aquele tópico.

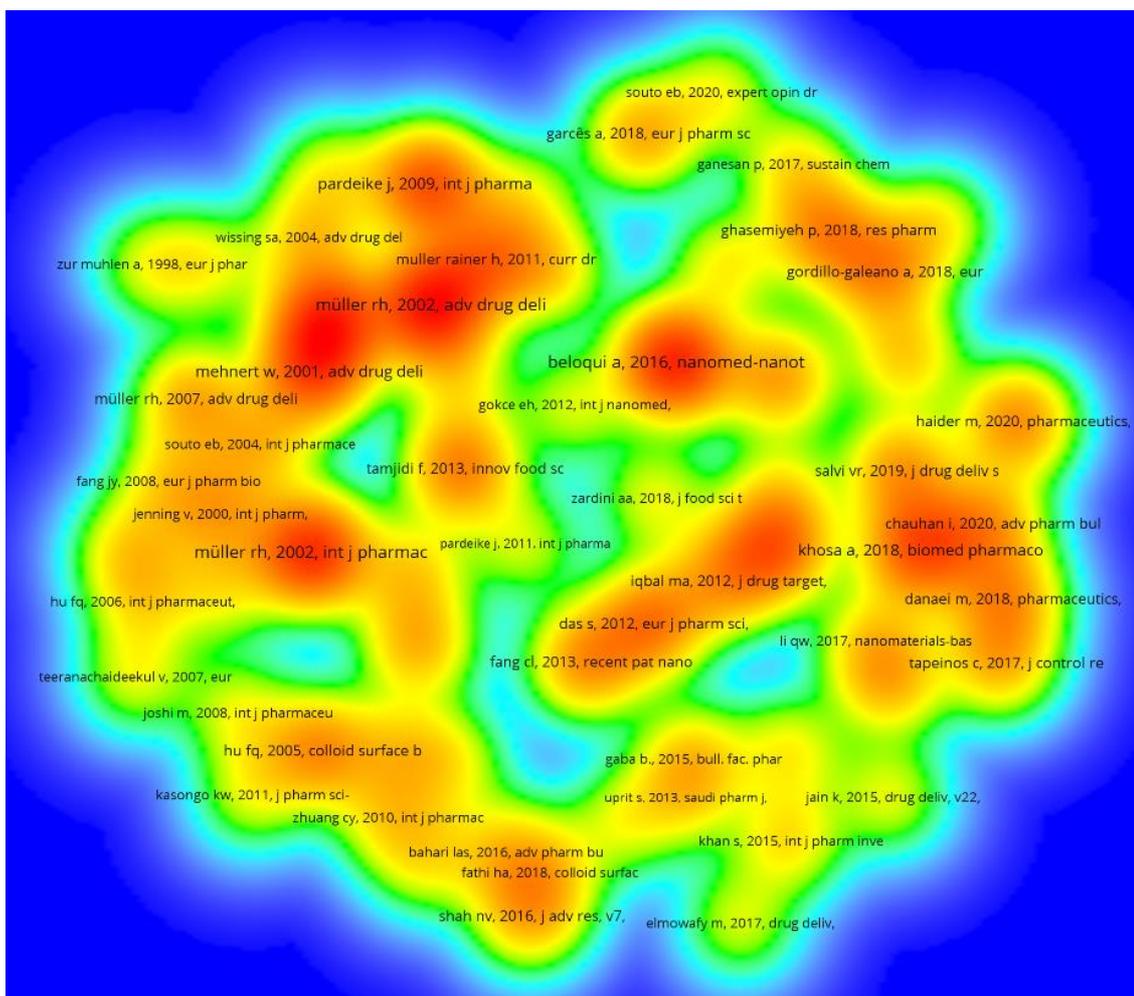


Figura 4 - Mapa de Calor da Análise de Co-Citação (Fonte: VOSviewer).

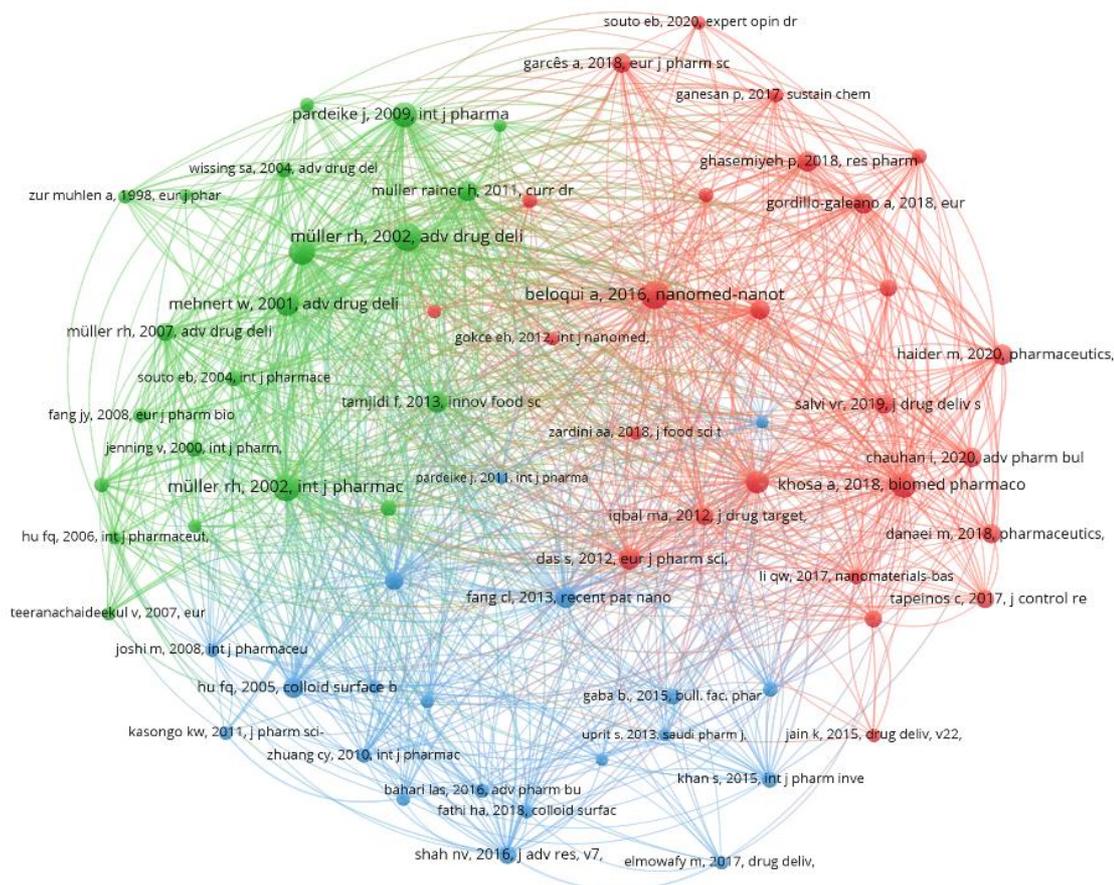


Figura 5 - Mapa de Rede da Análise de Co-Citação (Fonte: VOSviewer).

A análise de acoplamento bibliográfico funciona de forma bastante semelhante à análise de co-citação, porém, restringimos ainda mais o tempo de pesquisa para que possamos ver os *fronts* de pesquisa atual na área de escolha. Utilizamos as publicações dos últimos três anos, incluindo 2024, para a análise. Ainda que restringir a pesquisa para o período de 30/06/2022 até 30/06/2024 aparente ser um período curto, o resultado do montante de artigos foi de 798 resultados, um valor alto. Buscando melhorar o resultado no *software*, foi preferido ainda assim, montar os *fronts* de pesquisa utilizando 25 referências como padrão de similaridade, que gerou 35 grandes grupos – em cada um dos artigos presentes, 25 referências são as mesmas encontradas em todos os artigos dentro de um grupo – conforme as Figuras 6 e 7 abaixo:

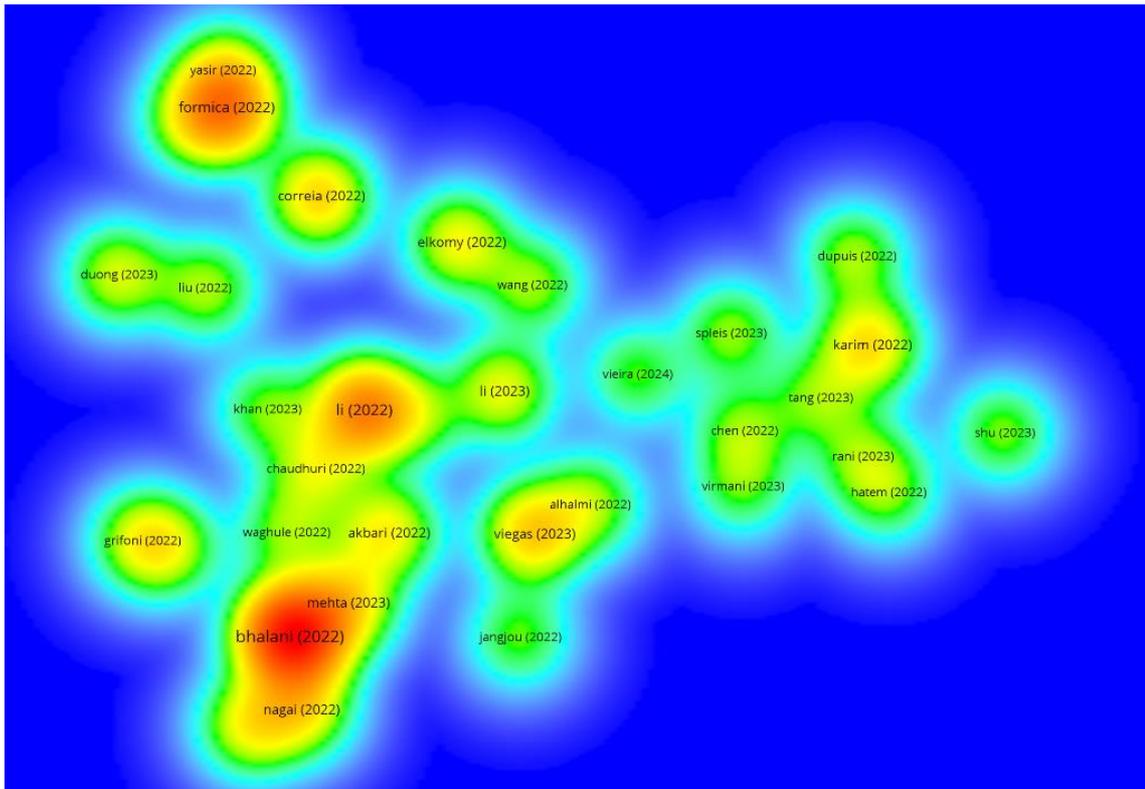


Figura 6 - Mapa de Calor da Análise de Aoplamento Bibliográfico (Fonte: VOSviewer).

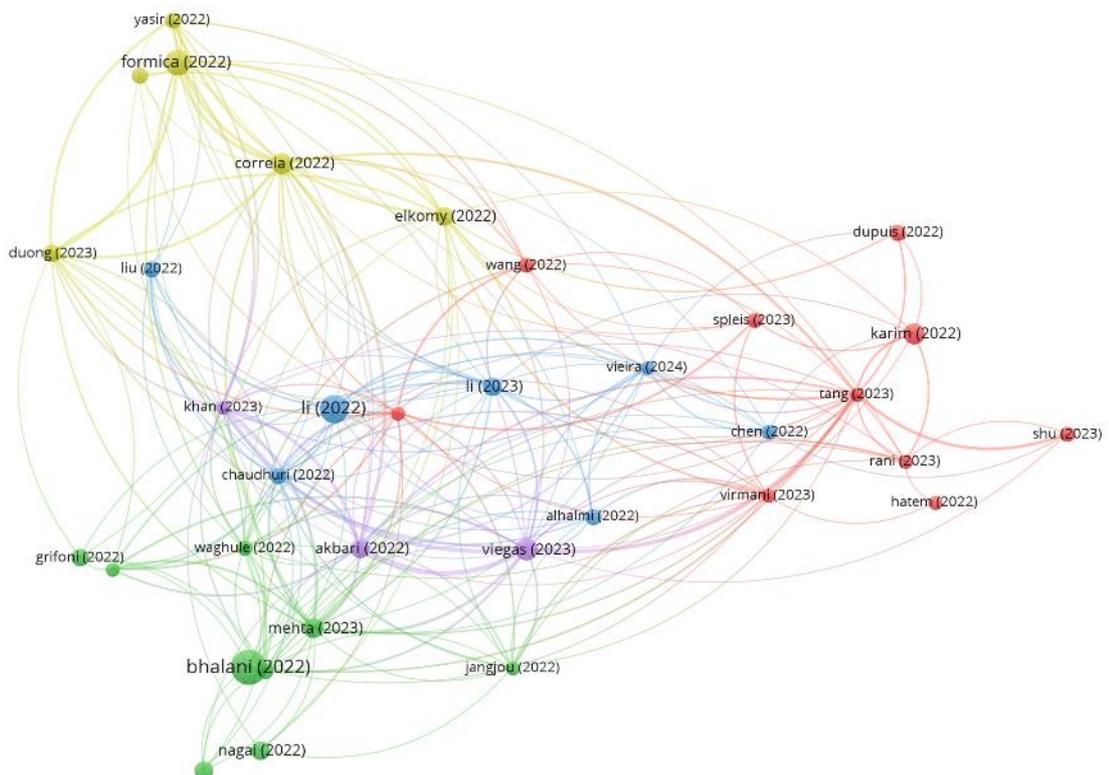


Figura 7 - Mapa de Rede da Análise de Aoplamento Bibliográfico (Fonte: VOSviewer).

Tais análises geraram uma base de artigos composta por 102 artigos que serviram para as próximas jornadas: Nanocosmos e O Discreto Charme das Nanopartículas. Foram necessários ainda artigos adicionais, que completaram os capítulos Admirável Mundo da Química Verde e Alice no País da Indústria 4.0.

Capítulo 1: Nanocosmos

A Ciência está atrás do que o Universo realmente é, não do que nos faz sentir bem.

– Carl Sagan

O Nanocosmos é um mundo no nível nanoescalar em que vários fatores operam: tamanho, forma, carga de superfície e o ambiente biológico, todos contribuem para a interação de partículas de maneiras únicas e difíceis de prever, dada a natureza dinâmica de suas interações com tecidos e fluidos biológicos. Devido a esse fato, a fabricação de nanopartículas (NP) requer uma compreensão profunda de todas essas variáveis, além do desenvolvimento de modelagem, simulação e otimização eficientes de tais sistemas complexos.

Nos últimos decênios, os avanços na nanociência influenciaram significativamente o desenvolvimento de formulações inovadoras, a começar pelos lipossomas, descobertos no início da década de 60 (TORCHILIN, 2005); nanoemulsões (ANTON; BENOIT; SAULNIER, 2008; SOLANS et al., 2005); nanocápsulas e nanoesferas poliméricas (COUVREUR; VAUTHIER, 2006; SOPPIMATH et al., 2001); nanopartículas metálicas e magnéticas (JAIN et al., 2008; LAURENT et al., 2008); *quantum dots* (MEDINTZ et al., 2005; MICHALET et al., 2005); dendrímeros (CHAUHAN, 2018; TOMALIA et al., 1985); micelas poliméricas (KATAOKA; HARADA; NAGASAKI, 2012; YOKOYAMA, 2011); nanogéis (OH et al., 2008; KABANOV; VINOGRADOV, 2009); carreadores lipídicos sólidos e nanoestruturados; nanotubos de carbono (BIANCO; KOSTARELOS; PRATO, 2005; ZHANG; ZHANG; ZHANG, 2011); nanocristais (KECK; MÜLLER, 2006; MÜLLER; JUNGHANNS, 2008) e até nanorôbos (FREITAS, 1999; CAVALCANTI et al., 2007). Por sua vez, essas nanoformulações abriram um leque de possibilidades promissoras para o transporte eficiente de moléculas de fármacos, com potenciais aplicações em toda a biomedicina e biotecnologia.

Paralelamente, diversas formas de entrega de medicamentos emergiram nas últimas décadas, conforme detalhado na Tabela 1. Entre os destaques, figuram os dispositivos de entrega de medicamentos em escala nanométrica (JAISWAL;

GIDWANI; VYAS, 2016; GANESAN; NARAYANASAMY, 2017; LOMBARDO;
KISELEV; CACCAMO, 2019).

Tabela 1 - Principais Tecnologias para Entrega de Fármacos

Tecnologia	Características Principais	Aplicações	Exemplos de Fármacos	Referências
Nanopartículas Lipídicas Sólidas (SLNs)	Estrutura sólida lipídica; Alta biocompatibilidade e estabilidade.	Entrega controlada de fármacos hidrofóbicos; Utilizadas em tratamentos de câncer e vacinas.	Sinvastatina Paclitaxel Docetaxel	MUKHERJEE S; RAY S; THAKUR R S, 2009; MARQUES, 2015; AMREDDY et al., 2018; GORDILLO-GALEANO; MORA-HUERTAS, 2018; MA et al., 2021; IBARRA-SÁNCHEZ et al., 2022; XU et al., 2022.
Carreadores Lipídicos Nanoestruturados (NLCs)	Mistura de lipídios sólidos e líquidos; Maior capacidade de encapsulamento.	Versatilidade na encapsulação de fármacos hidrofóbicos e hidrofílicos; Aplicação em terapia gênica e oncologia.	β -caroteno Curcumina Genistein Doxorrubicina	MUKHERJEE S; RAY S; THAKUR R S, 2009; GORDILLO-GALEANO; MORA-HUERTAS, 2018; GARBUZENKO et al., 2019a, 2019b; IBARRA-SÁNCHEZ et al., 2022; XU et al., 2022.
Lipossomas	Vesículas esféricas de bicamada lipídica; Encapsulam tanto compostos hidrofílicos quanto hidrofóbicos.	Larga aplicação na terapia gênica, entrega de vacinas e oncologia; Potencial para entrega específica a tecidos-alvo.	Mepact® AmBisome®	AMREDDY et al., 2018; LIU et al., 2020; IBARRA-SÁNCHEZ et al., 2022; XU et al., 2022.
Micelas Poliméricas	Núcleo hidrofóbico e coroa hidrofílica; Alta solubilidade em meios aquosos.	Entrega de agentes quimioterápicos; Estabilidade em soluções fisiológicas.	Pluronic® Hinokiflavone Rifampicina	PELLOSI et al., 2018; TRIPODO et al., 2019; CHEN et al., 2020; IBARRA-SÁNCHEZ et al., 2022; SUN et al., 2022.

As nanopartículas e outros sistemas coloidais de entrega de medicamentos apresentam características únicas que modificam a cinética do fármaco no organismo, influenciando sua distribuição e perfil de liberação (JAISWAL; GIDWANI; VYAS, 2016). Essa modulação abre caminho para diversas vantagens terapêuticas, como o aumento da biodisponibilidade do medicamento, a redução dos efeitos colaterais e a otimização do tempo de ação. Porém, a elaboração eficiente de NPs para administração de medicamentos, ou qualquer outra aplicação biomédica, enfrenta vários desafios que devem ser abordados com o objetivo de maximizar sua estabilidade, evitar reações adversas dentro do corpo e, ao mesmo tempo, otimizar a biodisponibilidade de ingredientes ativos encapsulados. Esses parâmetros são difíceis de ajustar precisamente com a metodologia convencional de tentativa e erro, o que fornece uma justificativa muito clara para métodos mais avançados e sistemáticos.

Desafios da Nanoformulação

A Tabela 2 resume os principais desafios enfrentados pelas tecnologias de entrega de fármacos, como toxicidade, imunogenicidade e efeitos no sistema reticuloendotelial (SRE). Além desses obstáculos, as próprias nanoformulações enfrentam dificuldades que precisam ser resolvidas para que a nanomedicina atinja seu pleno potencial. Desafios como a reprodutibilidade dos resultados experimentais, a estabilidade das formulações e a eficiência de encapsulamento de medicamentos são questões centrais que limitam a aplicação eficaz de NPs (APOLINÁRIO et al., 2020). Tais limitações são amplificadas pela heterogeneidade das respostas biológicas e pela ausência de metodologias padronizadas para caracterização precisa dos nanocarreadores.

Tabela 2 - Principais Desafios das Tecnologias de Entrega de Fármacos

Desafio	Descrição	Tecnologias Afetadas	Referências
Toxicidade	Carreadores poliméricos e metálicos podem causar toxicidade devido ao acúmulo no organismo, gerando efeitos adversos como inflamação, danos hepáticos e renais.	Nanopartículas poliméricas, nanopartículas metálicas	ALKILANY; MURPHY, 2010.
Imunogenicidade	Alguns carreadores podem ativar o sistema imunitário, levando à formação de anticorpos, opsonização, e redução da eficiência do fármaco.	Diversos carreadores, especialmente aqueles com superfícies não modificadas	ZOLNIK et al., 2010.
Efeitos no Sistema Reticuloendotelial (SRE)	Carreadores podem ser retidos pelo fígado, baço e medula óssea, reduzindo sua circulação e podendo causar hepatomegalia, esplenomegalia e citopenias.	Carreadores lipídicos e poliméricos	BELHADJ et al., 2020.
Alterações na Barreira Hematoencefálica (BHE)	A translocação de carreadores pela BHE pode causar neurotoxicidade e comprometimento da função cerebral, principalmente em tratamentos direcionados ao cérebro.	Nanopartículas lipídicas e poliméricas	VOIGT et al., 2014; ASIMAKIDOU et al., 2024.
Impacto na Reprodução	Algumas nanopartículas podem afetar a fertilidade, desenvolvimento fetal e lactação, representando um risco nos tratamentos de longo prazo.	Nanopartículas poliméricas e lipídicas	WANG et al., 2018.
Capacidade de Carga de Fármaco	A baixa capacidade de carregamento de fármacos limita a eficiência terapêutica das nanoformulações, exigindo maior quantidade de partículas para atingir a dose desejada.	Micelas poliméricas, lipossomas, dendrímeros	(MAJUMDER; TARATULA; MINKO, 2019; MAJUMDER; MINKO, 2021; MAJUMDER; TARATULA; MINKO, 2019)
Eficiência de Encapsulação	A encapsulação insuficiente de fármacos reduz a eficácia e pode aumentar a liberação prematura, comprometendo a estabilidade e a biodisponibilidade.	Nanopartículas lipídicas, nanocápsulas poliméricas	(GHODRATI; FARAHPOUR; HAMISHEHKAR, 2019)

Neste cenário complexo, surgem também questões críticas de *design* e engenharia de sistemas de nanocarreadores, decorrentes das interações diversas dentro dos meios biológicos específicos (LOMBARDO; KISELEV; CACCAMO, 2019).

Compostos baseados em nanotecnologia oferecem melhorias significativas em termos de solubilidade, segurança e eficácia terapêutica, especialmente para medicamentos lipofílicos. No entanto, para que esses sistemas avancem, é fundamental superar os desafios de entrega direcionada, estabilidade e modulação de interações com sistemas biológicos. Nesse sentido, novas tecnologias, como o aprendizado de máquina e a análise de dados, têm se mostrado promissoras para avançar no *design* de NPs e superar as limitações atuais (ALSHAWWA et al., 2022; XU et al., 2022).

O aplicativo Buscando a Nanoformulação Perfeita (BANP) surge como uma ferramenta importante para enfrentar esses desafios. Ele permite que cientistas simulem e testem diversas variáveis e condições experimentais, facilitando o desenvolvimento de nanoformulações mais estáveis e eficazes. Ao integrar *Design* Experimental (DoE), Inteligência Artificial (AI) e Aprendizado de Máquina (ML), o BANP proporciona maior precisão na otimização das formulações e na previsão do comportamento das nanopartículas no corpo humano (ALSHAWWA et al., 2022). Os desafios nas nanoformulações, como controle preciso do tamanho das partículas e eficiência de encapsulamento, requerem metodologias robustas de otimização, dessa forma, o BANP não apenas economiza tempo e recursos, mas também melhora a reprodutibilidade dos resultados experimentais, possibilitando a criação de formulações personalizadas para atender às necessidades terapêuticas específicas e ainda avaliar a influência de fatores críticos, como concentração de surfactante e cosurfactante, tipo de fármaco e solubilidade, tipo do lipídio a ser usado na nanoformulação – se sólido ou líquido – tamanho das partículas e ainda outros fatores a serem estudados na variável resposta.

Antes de, efetivamente, porém, conhecer o BANP, devemos mergulhar nesse nanocosmo, para entender os conceitos por trás do mundo nanoescalar que nos depararemos nas bancadas de laboratório e através das telas do computador.

Capítulo 2: O Discreto Charme das Nanopartículas

Hoje, o Cientista instrumentaliza seu laboratório motivado também por um fogo, o do engenho, movido pelo mesmo desejo que iluminou a caverna primitiva.

Movimenta incontáveis recursos – científicos, tecnológicos, econômicos, sociológicos – para cumprir um papel atávico: entender o Universo que habita. E, então, não só desvenda esses mistérios como passa a criar o novo: elementos químicos, instrumentos, aparelhos e mesmo a vida se submete à ação humana.

O Discreto Charme das Partículas Elementares – Maria Cristina Batoni Abdalla

Nanopartículas (NPs) são tipicamente definidas como partículas de matéria com um diâmetro entre 1 e 100 nm, independentemente de suas características morfológicas, são compostos por lipídios e óleos, polímeros biocompatíveis ou metais inorgânicos e são usados para transportar agentes terapêuticos, podendo entregar medicamentos aos locais-alvo com redução na frequência de dosagem e de maneira controlada (espacial/temporal) para mitigar os efeitos colaterais experimentados com terapias tradicionais (LAFFLEUR; KECKEIS, 2020; ZHANG; MA; WEI, 2021).

As nanopartículas à base de lipídios têm a vantagem de serem as menos tóxicas para aplicações *in vivo*, onde os lipídios usados para preparar nanopartículas lipídicas (LNPs) são, geralmente, lipídios fisiológicos (biocompatíveis e biodegradáveis) com baixa toxicidade aguda e crônica. A diversidade físico-química e a biocompatibilidade dos lipídios e sua capacidade de aumentar a biodisponibilidade oral dos fármacos tornaram as LNPs muito atraentes para a entrega de medicamentos. Além disso, as formulações à base de lipídios podem influenciar positivamente a absorção do medicamento de várias maneiras, incluindo: aumento da capacidade de solubilização, prevenção da precipitação do medicamento na diluição intestinal, aumento da permeabilidade da membrana, inibição de transportadores de efluxo, redução de enzimas do citocromo P450, aumento da produção de quilomícrons e transporte linfático (GANESAN; NARAYANASAMY, 2017).

Entre as principais classes de LNPs usadas para entrega de drogas estão os lipossomas, nanopartículas lipídicas sólidas (do inglês *Solid Lipid Nanoparticles* – SLNs), carreadores lipídicos nanoestruturados (do inglês *Nanostructured Lipid*

Carriers – NLCs) e nanopartículas híbridas. Cada uma dessas tecnologias apresenta vantagens e desafios específicos, como os lipossomas, que são caracterizados por uma nanoestrutura de núcleo-casca e são adequados para o transporte de moléculas tanto hidrofóbicas quanto hidrofílicas. As SLNs têm estabilidade melhorada, mas sofrem de baixa retenção de drogas a longo prazo e baixa capacidade de transporte de drogas. Os NLCs proporcionam estabilidade de armazenamento e capacidade de transporte de drogas aprimoradas. As nanopartículas híbridas lipídicas-poliméricas combinam as vantagens de lipídios e polímeros, apresentando grande estabilidade, liberação sustentada e alta biocompatibilidade. Nanopartículas híbridas lipídicas-metálicas foram projetadas para diversos propósitos, como melhorar biocompatibilidade, estabilidade e eficiência de endocitose, e até mesmo demonstrar efeitos fototérmicos contra células cancerígenas (XU et al., 2022).

A versatilidade dos nanocarreadores lipídicos é observada em seu potencial para modificação de superfície, direcionamento específico e entrega eficaz de medicamentos ao sistema nervoso central (SNC) e tumores resistentes. Além disso, suas aplicações atuais em cosméticos e agentes quimioterápicos destacam o futuro promissor dos nanocarreadores lipídicos nas pesquisas de entrega de medicamentos (SALVI; PAWAR, 2019).

As perspectivas futuras ao adicionarmos a AI nesse ambiente, demonstram o potencial da criação de nanocarreadores na entrega direcionada de medicamentos, especialmente no diagnóstico, prevenção e tratamento de várias doenças, incluindo o câncer, além da criação de planos terapêuticos personalizados adaptados aos perfis genéticos e de doenças individuais (ALSHAWWA et al., 2022).

Nanopartículas Lipídicas Sólidas (SLNs): Aperfeiçoamento na Entrega de Fármacos

As nanopartículas lipídicas com uma matriz sólida são divididas em dois tipos principais: nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) e carreadores lipídicos nanoestruturados (NLC). As SLNs foram introduzidas como a primeira geração de nanopartículas lipídicas, enquanto os NLCs são frequentemente chamados de segunda geração de SLNs (GANESAN; NARAYANASAMY, 2017). Essas partículas

coloidais são compostas por uma matriz lipídica biocompatível, biodegradável e sólida à temperatura corporal, com um tamanho variando entre 100 e 400 nm. A produção das SLNs envolve a substituição do componente lipídico líquido (óleo) em uma emulsão óleo/água por lipídios que permanecem sólidos tanto à temperatura ambiente quanto à temperatura corporal (GOKCE et al., 2012; MADANE; MAHAJAN, 2016; HAIDER et al., 2020).

Desde sua introdução, as SLNs têm atraído cada vez mais atenção como uma alternativa eficiente e não tóxica para veículos coloidais de fármacos lipofílicos. Elas são produzidas tanto com lipídios fisiológicos quanto com moléculas lipídicas comuns utilizadas como excipientes farmacêuticos. Esses lipídios são biocompatíveis, biodegradáveis e possuem o status de GRAS (Geralmente Reconhecidos como Seguros) (DAS; NG; TAN, 2012). Desenvolvidas nos anos 1990 pelos Professores R.H. Müller (Alemanha) e M. Gasco (Itália), as SLNs se destacam por diversas vantagens, como o uso de lipídios biocompatíveis, menor necessidade de solventes orgânicos durante a formulação, alta estabilidade *in vivo* e ampla aplicação em sistemas de transporte de fármacos (MÜLLER; MÄDER; GOHLA, 2000; GASCO, 2001). Elas são vistas como uma alternativa a outras formulações coloidais, como emulsões, lipossomas e nanopartículas poliméricas. Tipicamente, as SLNs contêm entre 0,1% a 30% (p/p) de lipídio disperso em uma solução aquosa de 0,5% a 5% (p/p) de surfactante, usado como agente estabilizante (GOKCE et al., 2012; WEBER; ZIMMER; PARDEIKE, 2014; BELOQUI et al., 2016; CHAUHAN et al., 2020).

Assim como os lipossomas e nanoemulsões, as SLNs são compostas por excipientes biocompatíveis e fisiologicamente aceitos, como lipídios e ácidos graxos. Além disso, como as nanopartículas poliméricas, sua matriz sólida pode proteger eficientemente os ingredientes farmacêuticos ativos contra a degradação química em ambientes biológicos hostis, proporcionando flexibilidade na modificação do perfil de liberação do medicamento. Elas também podem ser produzidas em grande escala por homogeneização de alta pressão, o que as torna excelentes transportadores para a entrega oral de medicamentos e para a produção de formulações farmacêuticas (GANESAN; NARAYANASAMY, 2017). As SLNs combinam as vantagens dos sistemas coloidais de transporte de fármacos, como lipossomas, nanopartículas poliméricas e emulsões, ao mesmo tempo em que evitam ou minimizam algumas das

desvantagens associadas a esses sistemas (MADANE; MAHAJAN, 2016). Sua estrutura oferece uma série de características especiais, como alta área de superfície e uma superfície funcional significativa, o que permite que absorvam facilmente outras substâncias (HAIDER et al., 2020).

A diversidade de nanopartículas lipídicas (LNPs), com suas diferentes propriedades e aplicações, apresenta desafios consideráveis para otimização. Para focar os esforços iniciais, restringimos a revisão da literatura às nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) e aos carreadores lipídicos nanoestruturados (NLCs), devido à sua relevância nas pesquisas atuais.

Estudos *in vivo* mostram que as SLNs podem melhorar a biodisponibilidade oral de diversos medicamentos peptídicos e proteicos, protegendo-os da degradação enzimática no ambiente gastrointestinal (HADDADZADEGAN; DORKOOSH; BERNKOP-SCHNÜRCH, 2022). Essas partículas são capazes de transportar uma variedade de moléculas, incluindo fármacos lipofílicos e hidrofílicos, oligonucleotídeos, genes, peptídeos e vacinas (KHOSA; REDDI; SAHA, 2018).

Dependendo de sua estrutura e método de produção, as SLNs podem ser classificadas em três tipos principais, cada um com características específicas que influenciam a forma como o fármaco é liberado. A tabela (Tabela 3) a seguir apresenta uma descrição detalhada desses tipos:

Tabela 3 - Tipos de SLNs

Tipo de SLN	Estrutura	Características	Técnica de Produção	Aplicações
Tipo I: Modelo de Matriz Homogênea	Matriz homogênea com API disperso molecularmente ou em aglomerados amorfos	Liberação controlada do API	Homogeneização de alta pressão a quente ou a frio	Controle de liberação do API
Tipo II: Modelo de Concha Enriquecida com Medicamento	Núcleo lipídico sem API, com API e lipídio solidificado na concha externa	Liberação rápida do API, não ideal para liberação prolongada	Homogeneização de alta pressão (HPH) quente	Liberação rápida, propriedades oclusivas do núcleo lipídico
Tipo III: Modelo de Núcleo Enriquecido com Medicamento	Núcleo enriquecido com medicamento cristalizado, envolto por lipídio recristalizado	Liberação prolongada do API	Solubilização do medicamento no lipídio derretido, seguida de recristalização	Ideal para liberação prolongada de medicamentos

Fonte: GANESAN; NARAYANASAMY, 2017.

Dentre suas principais vantagens, destaca-se o fato de que essas formulações evitam o uso de solventes orgânicos, tornando o processo mais *eco-friendly* e de acordo com as diretrizes da Química Verde a serem abordados futuramente. Além disso, apresentam toxicidade minimizada, o que é essencial para aplicações em que há interação com organismos vivos. Outro benefício importante é a facilidade para encapsular compostos lipofílicos, permitindo a incorporação eficiente de moléculas de baixa solubilidade em água. Essas NPs também favorecem o aumento da biodisponibilidade de moléculas lipofílicas por meio de absorção pelo sistema linfático, o que também melhora a eficácia de fármacos lipossolúveis. Essas formulações são ainda capazes de proteger moléculas sensíveis contra fatores de degradação, como agentes químicos, umidade, luz ou oxidação, o que prolonga sua estabilidade e eficácia. Por fim, destaca-se a possibilidade de liberação sustentada do medicamento, devido à matriz sólida da NP e seu tamanho nanométrico facilita a penetração pela barreira cutânea ou mucosa, aumentando a biodisponibilidade e absorção (DAS; NG; TAN, 2012).

Por outro lado, as SLNs apresentam algumas limitações, como baixa capacidade de encapsulamento do fármaco, tendência à gelificação, transições polimórficas e vazamento de fármacos durante o armazenamento (CHAUHAN et al., 2020). A cristalização também é um fator crítico, já que a temperatura de solidificação das SLNs é menor do que a dos lipídios em massa – estado macroscópico do lipídio. Isso pode resultar em expulsão de fármacos durante o armazenamento, especialmente quando a matriz lipídica é composta por lipídios altamente purificados (DAS; NG; TAN, 2012; WEBER; ZIMMER; PARDEIKE, 2014).

Além disso, as SLNs possuem um conteúdo relativamente alto de água nas dispersões (70–99,9%), o que pode dificultar seu uso em conformidade com os princípios da química verde – a ser abordado futuramente ao longo dessa dissertação (GANESAN; NARAYANASAMY, 2017).

Durante o planejamento experimental, todos esses fatores devem ser levados em consideração, uma vez que o Box-Behnken aparece como aliado na busca de soluções para superar tais limitações, porém sem desprezar as características e benefícios das SLNs.

Embora as SLNs apresentem diversas vantagens, suas limitações, como problemas de estabilidade e expulsão de fármacos, levaram ao desenvolvimento dos carreadores lipídicos nanoestruturados (NLC), que buscam superar esses desafios (NASERI; VALIZADEH; ZAKERI-MILANI, 2015).

Carreadores Lipídicos Nanoestruturados (NLCs): Avanço na Entrega de Fármacos

Os NLCs foram desenvolvidos como uma solução para as limitações das SLNs, principalmente por meio da mistura de lipídios sólidos e líquidos. Essa combinação resulta em uma matriz amorfa, permitindo uma maior encapsulação do fármaco e reduzindo a possibilidade de expulsão dos mesmos durante o armazenamento (MÜLLER et al., 2002). Os NLCs oferecem várias vantagens, como maior estabilidade física, facilidade de preparação em grande escala, alta dispersibilidade em meio aquoso e encapsulação eficiente de medicamentos lipofílicos e hidrofílicos (WEBER; ZIMMER; PARDEIKE, 2014; MADANE; JAIN; SOOD; GOWTHAMARAJAN, 2015; MAHAJAN, 2016; GANESAN; NARAYANASAMY, 2017; KHOSA; REDDI; SAHA, 2018; HAIDER et al., 2020; CHAUHAN et al., 2020).

Esses sistemas se destacam por suas aplicações em formulações tópicas e cosméticas, onde os componentes lipídicos aprovados garantem biocompatibilidade e segurança. Além disso, a matriz sólida dos NLCs protege os medicamentos, possibilitando uma liberação prolongada e uma penetração mais eficaz na pele e mucosas, o que melhora a relação benefício/risco (JAISWAL; GIDWANI; VYAS, 2016; GANESAN; NARAYANASAMY, 2017).

Contudo, os NLCs também apresentam limitações, como potenciais efeitos citotóxicos associados à natureza da matriz e à concentração, além da necessidade de mais estudos clínicos, especialmente no caso de sistemas de entrega de proteínas e peptídeos (JAISWAL; GIDWANI; VYAS, 2016).

A comunidade científica também considera o NLC um sistema de entrega promissor, como mostrado por muitos grupos de pesquisa (IQBAL et al., 2012). Até o

segundo semestre de 2024, contou com quase 4.000 artigos já publicados sobre eles (*Web of Science* 3.425, *Scopus* 3.594 e *MEDLINE/PubMed* 1.925) e há ainda o registro de 913 patentes pelo site da *Espacenet* 219, pela *PatentScope* da *WIPO* e 22 pelo site da *INPO*.

A preparação desses sistemas, bem como de outras LNPs, é possível e praticável em laboratório e em grande escala, o que resolveu em exigências tecnológicas caras para produção em massa de lipossomas, além do uso de componentes GRAS e a segurança aprimorada dos fármacos os tornam os candidatos ideais na indústria farmacêutica (NASERI; VALIZADEH; ZAKERI-MILANI, 2015; BELOQUI et al., 2016; MADANE; MAHAJAN, 2016; HAIDER et al., 2020). São investigados, também, para diferentes vias de administração, recentemente sendo exploradas no direcionamento cerebral, quimioterapia, terapia gênica, indústria alimentícia e entrega de cosmeceuticos e nutracêuticos (CHAUHAN et al., 2020). A justificativa para o uso de NLCs reside na melhoria da dissolução e biodisponibilidade de drogas, levando à entrega direcionada e melhor resposta terapêutica (SUBRAMANIAM; SIDDIK; NAGOOR, 2020).

Os NLCs são também capazes de ampliar o espectro e superar muitas das limitações associadas aos portadores lipídicos convencionais. Por exemplo, ter NLCs em estado sólido à temperatura ambiente aumentou sua estabilidade física, o que é uma barreira importante nas formulações à base de emulsão. Podem, ainda, imobilizar mais fortemente os medicamentos e impedir que a partícula se aglomere devido à matriz sólida em comparação com as emulsões. Os NLCs também possuem as vantagens das SLNs, incluindo baixa toxicidade, biodegradação, proteção do medicamento, liberação lenta e evitação de solventes orgânicos na produção (GANESAN; NARAYANASAMY, 2017). Além disso, os NLCs são sistemas biocompatíveis, distinguidos por uma morfologia rígida que contribui para suas propriedades únicas em comparação com outras formulações lipídicas (HAIDER et al., 2020).

A natureza biocompatível dos lipídios permite o desenvolvimento de NLCs promissoras para a entrega de medicamentos tanto lipofílicos quanto hidrofílicos, uma vez que sua formulação permita a adição de Solventes Eutéticos Profundos Naturais, a serem discutidos no Capítulo 3, Admirável Mundo da Química Verde, estabelecendo

sua superioridade sobre outras formulações lipídicas (SALVI; PAWAR, 2019; SCHUH et al., 2023, 2024).

Dependendo da composição e do tipo de lipídio utilizado, os NLCs podem ser classificados em três tipos principais, conforme mostrado na tabela (Tabela 4) a seguir:

Tabela 4 - Tipos de NLCs

Tipo de NLC	Estrutura	Características
Tipo I: Cristal Imperfeito	Matriz lipídica com espaços vazios e imperfeições entre as cadeias de ácidos graxos, geradas pela mistura de lipídios sólidos e líquidos.	A matriz imperfeita aumenta a capacidade de carga de fármacos, reduzindo a expulsão durante o armazenamento. É obtida através da mistura de mono-, di-, e triacilgliceróis.
Tipo II: Amorfos	Matriz lipídica sólida, porém sem estrutura cristalina (estado amorfo). Não se cristalizam após o resfriamento.	Evita a expulsão do fármaco ao longo do tempo, minimizando a degradação do API. É obtida pela combinação de lipídios sólidos e triglicerídeos de comprimento médio de cadeia.
Tipo III: Múltiplos	Estrutura tipo O/F/A (óleo em gordura sólida em água), onde os lipídios líquidos são dispersos na matriz sólida. Para obter uma NLC do tipo múltiplo, o óleo deve ser misturado em uma proporção acima de sua solubilidade no lipídio sólido, resultando na formação de nano-compartimentos de óleo.	Permite maior solubilidade de fármacos lipofílicos e liberação prolongada. A formação de nano-compartimentos de óleo cercados por matriz sólida facilita a alta capacidade de carga.

Fonte: VIEGAS et al., 2023.

As SLNs e os NLCs apresentam avanços importantes na entrega de fármacos, mas ainda enfrentam desafios como a baixa retenção de drogas e a estabilidade a longo prazo. O BANP se mostra uma ferramenta essencial para superar essas limitações, oferecendo uma plataforma contínua de otimização. No caso dessas LNPs, o BANP otimiza as variáveis experimentais com precisão por meio do *Design Experimental* (DoE) e da metodologia Box-Behnken. Além disso, com o uso frequente, a plataforma treina modelos preditivos que permitem ajustes cada vez mais precisos e eficientes, resultando em formulações otimizadas para diferentes aplicações.

Nanoaplicações

SLNs e NLCs têm sido amplamente investigados pela indústria farmacêutica como sistemas promissores de entrega de medicamentos para várias rotas de administração, incluindo enteral e parenteral, como as vias tópica, dérmica, pulmonar, intranasal, ocular, encefálica e oral (IQBAL et al., 2012; JAISWAL; GIDWANI; VYAS, 2016; KHOSA; REDDI; SAHA, 2018). Os NLCs, em particular, destacam-se por reduzirem os efeitos colaterais tóxicos dos medicamentos e aumentar a eficácia do tratamento, uma vez que a entrega direcionada de medicamento permite a acumulação de componentes ativos no local desejado, minimizando o acúmulo em órgãos saudáveis, apresentando um bom potencial na transferência de genes, na indústria cosmética e na indústria alimentícia (NASERI; VALIZADEH; ZAKERI-MILANI, 2015; MAJUMDER; TARATULA; MINKO, 2019; SALVI; PAWAR, 2019). Eles também demonstram eficiência na permeação cutânea de medicamentos, potencial para entrega ocular e transporte através da barreira hematoencefálica (BHE). Além de exibirem eficácia na entrega pulmonar e intravenosa de medicamentos, especialmente para o tratamento de doenças do sistema nervoso central e cânceres diversos (SALVI; PAWAR, 2019).

Nesse contexto, o BANP desempenha um papel fundamental ao permitir a otimização contínua desses sistemas, ajustando parâmetros críticos para maximizar a eficácia e minimizar os efeitos adversos. Com o auxílio do *Design Experimental* (DoE) e do treinamento de modelos preditivos, o BANP oferece uma plataforma robusta para simular e melhorar a performance de SLNs e NLCs em diversas rotas de

administração, garantindo uma entrega mais precisa e segura de medicamentos.

A seguir, exploraremos as inúmeras aplicações das nanopartículas lipídicas (LNPs) em indústrias além da farmacêutica, como a cosmética e a alimentícia, com destaque para o desenvolvimento de vacinas e terapias quimioterápicas. Essas nanoaplicações demonstram o vasto potencial das LNPs em diferentes setores, impulsionando a inovação tecnológica em saúde e bem-estar.

Oral

A nanotecnologia, especialmente por meio de nanocarreadores lipídicos, oferece uma solução promissora para superar os desafios associados à administração oral de medicamentos, como baixa solubilidade, má absorção e metabolismo de primeira passagem (IQBAL et al., 2012; SHREYA et al., 2019). A conjugação de nanocarreadores lipídicos com ligantes específicos pode aumentar a biodisponibilidade oral, minimizar o metabolismo de primeira passagem e, conseqüentemente, melhorar a eficácia terapêutica e reduzir efeitos colaterais (SHREYA et al., 2019). Essas nanopartículas apresentam várias vantagens na administração oral, incluindo a proteção contra degradação enzimática, graças à fase lipofílica que protege os fármacos de enzimas como peptidases e proteases. Além disso, a formação de pares iônicos hidrofóbicos aumenta a lipofilicidade dos medicamentos, facilitando sua dissolução na fase lipídica dos nanocarreadores e protegendo-os de íons concorrentes (HADDADZADEGAN; DORKOOSH; BERNKOP-SCHNÜRCH, 2022). Outras propriedades incluem o aumento da solubilidade e biodisponibilidade, proteção contra degradação pelo pH do trato gastrointestinal, e estimulação da liberação de bile, facilitando a solubilização e absorção de medicamentos (KHOSA; REDDI; SAHA, 2018).

Tópica/Cutânea

A pele é o maior órgão do corpo humano, tendo, dentre suas funções-chave, proteção, regulação da temperatura corporal e entrega de medicamentos. Porém, a permeação de medicamentos através da pele ainda se destaca como um desafio,

especialmente a barreira do estrato córneo (ARORA; NANDA, 2019).

Nos últimos anos, LNPs, como as SLNs e NLCs, têm recebido considerável atenção devido às suas aplicações na entrega de medicamentos cutâneos, uma vez que possuem propriedades que as tornam ideais para aplicação dérmica, já que são produzidas a partir de lipídios fisiológicos e biodegradáveis com *status* GRAS, o que garante uma boa tolerabilidade na pele, inclusive na pele danificada ou inflamada, o que também requer o uso de surfactantes ou estabilizadores poliméricos bem tolerados (KOVACEVIC et al., 2011).

Além disso, essas LNPs são capazes de aumentar a estabilidade química de compostos sensíveis à luz e à oxidação, enquanto seu pequeno tamanho facilita o contato próximo com o estrato córneo, uma vez que aderem firmemente à superfície da pele e liberam os fármacos de maneira controlada, permitindo a administração de várias categorias de fármacos com melhor penetração e liberação sustentada. Níveis mais baixos de lipídios, entretanto, com concentrações mais altas de etanol resultam no tamanho mínimo de vesículas, que é crítico para a permeação na camada dérmica e retenção de bioativos. Estudos têm demonstrado baixa citotoxicidade e potencial irritante reduzido para a pele e os olhos (KOVACEVIC et al., 2011; IQBAL et al., 2012; JAISWAL; GIDWANI; VYAS, 2016; ARORA; NANDA, 2019).

A tecnologia dos NLCs emergiu como uma opção promissora para a administração tópica em formulações cosméticas. Elas são coloides lipídicos atraentes devido a seus efeitos desejáveis na pele, como o estado sólido da matriz da partícula, capacidade de proteção de ingredientes quimicamente lábeis contra decomposição química, formação de filme, oclusão controlada, hidratação na pele, aumento da biodisponibilidade, estabilidade física e a possibilidade de modular a liberação do fármaco. Como possuem uma estrutura lipídica altamente desordenada, isso permite uma carga de medicamento mais alta e uma liberação controlada, tornando-as uma escolha promissora para a entrega de fármacos cutâneos. Os NLCs também oferecem vantagens na formulação de cremes de proteção solar, onde podem minimizar a penetração cutânea de filtros solares e proporcionar efeitos protetores adicionais devido ao seu caráter particulado (IQBAL et al., 2012; JAISWAL; GIDWANI; VYAS, 2016).

Os efeitos colaterais dos filtros solares moleculares (bloqueadores UV) são a penetração na pele e, conseqüentemente, irritação. Filtros solares particulados como o dióxido de titânio também foram encontrados como possivelmente penetrantes na pele. Isso pode ser evitado ou minimizado encapsulando filtros solares moleculares e particulados na matriz NLC. Surpreendentemente, descobriu-se que os próprios NLCs também têm um efeito protetor solar. Devido ao seu caráter particulado, eles são protetores devido à dispersão da luz UV (semelhante ao dióxido de titânio). Além disso, descobriu-se que filtros solares moleculares e NLC em combinação mostram um efeito sinérgico. Os filtros solares moleculares são muito mais eficazes após a incorporação no NLC e, ao mesmo tempo, os efeitos colaterais são reduzidos. Isso abre a perspectiva para uma nova classe de cremes de proteção solar (IQBAL et al., 2012).

O fluxo de permeação de uma formulação tópica é um atributo de qualidade crucial para garantir uma eficácia terapêutica aprimorada. O fluxo na camada dérmica da pele deve ser aumentado, mas não excessivamente alto para evitar a entrega sistêmica desnecessária do medicamento. A alta retenção na pele e deposição na camada dérmica também são críticas para os benefícios dermatológicos (ARORA; NANDA, 2019).

Estudos têm explorado o potencial das SLN e NLC em tratamentos dermatológicos específicos, como psoríase, doenças fúngicas e acne (RAPALLI et al., 2020). Ela contorna também o metabolismo de primeira passagem e mantém a concentração do medicamento no local de ação por períodos mais longos, especialmente para medicamentos com eliminação mais rápida (KHOSA; REDDI; SAHA, 2018). A encapsulação de medicamentos nessas NPs mostrou uma liberação controlada, permeação e retenção cutâneas aprimoradas, bem como atividade antibacteriana, sem toxicidade observada. Isso sugere o potencial dessas formulações para o tratamento de uma variedade de condições dermatológicas (CARBONE et al., 2019; RAPALLI et al., 2020; SOUTO et al., 2020).

Pesquisas têm se concentrado no desenvolvimento e otimização de formulações de SLN e NLC para a entrega de medicamentos cutâneos. Estudos usando *Design* de Experimentos (DoE) e abordagens de Qualidade Baseado no Projeto (QbD) têm demonstrado sucesso na obtenção de partículas pequenas e

homogêneas com propriedades desejáveis de liberação de fármacos e economia de tempo e custos (CARBONE et al., 2019).

Embora os SLNs e NLCs mostrem um grande potencial na entrega de medicamentos cutâneos, ainda existem desafios regulatórios e conhecimento limitado sobre seus efeitos *in vivo*. No entanto, empresas estão trabalhando para superar esses obstáculos e levar essas tecnologias ao mercado farmacêutico, o que promete avanços significativos na terapia dermatológica. Os desafios regulatórios incluem a necessidade de estabelecer padrões para a caracterização e produção dessas nanopartículas, bem como a avaliação de sua segurança e eficácia a longo prazo em estudos clínicos. No entanto, o interesse contínuo da indústria e da comunidade científica sugere que essas tecnologias têm o potencial de revolucionar a entrega de medicamentos cutâneos (SOUTO et al., 2020).

Nasal → Entregas Encefálicas

A administração de fármacos ao cérebro é provavelmente a rota de administração mais desafiadora, com mais de 98% das novas entidades químicas descobertas sendo incapazes de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) (COSTA et al., 2019). Sistemas de liberação de fármacos baseados em LNPs demonstraram ser eficientes em superar essa barreira, com vários medicamentos relatados como tendo sido transportados com sucesso para o cérebro usando esse carreador, incluindo loperamida, dopamina ou doxorubicina. Os mecanismos de transporte de nanopartículas através da BHE foram descritos como ocorrendo via endocitose mediada por receptor (MI; CABRAL; KATAOKA, 2020). Embora o uso de LNPs para administração de fármacos ao cérebro tenha sido amplamente estudado, poucos estudos avaliaram os NLCs (COSTA et al., 2019). A maioria dos estudos sobre a formulação de NLCs tem sido orientada para otimizar a formulação para um aumento da acumulação do fármaco no cérebro e para avaliar a toxicologia da formulação (BELOQUI et al., 2016).

A entrega de medicamentos intranasais é uma alternativa não invasiva e segura que oferece vantagens de absorção rápida devido à alta área de superfície, rico suprimento sanguíneo e endotélio poroso da mucosa nasal, evitando o

metabolismo gastrointestinal e hepático, menos efeitos colaterais e possibilidade de redução de dose e melhor adesão do paciente (KHOSA; REDDI; SAHA, 2018).

O direcionamento ao cérebro não apenas aumenta a concentração de medicamentos no líquido cefalorraquidiano, mas também reduz a frequência de dosagem e os efeitos colaterais. As principais vantagens dessa via de administração são a evitação do metabolismo de primeira passagem e o início rápido da ação em comparação com a administração oral. As LNPs são consideradas uma das principais estratégias para a entrega de medicamentos sem qualquer modificação na molécula do medicamento, devido à sua rápida captação pelo cérebro, bioaceitabilidade e biodegradabilidade. Além disso, a viabilidade na escalabilidade e a ausência de efeito de liberação inicial tornam-nas transportadores mais promissores para a entrega de medicamentos (JAISWAL; GIDWANI; VYAS, 2016). Deve-se enfatizar a importância do tratamento rápido para essas condições em que se opta a administração intranasal, e as vantagens dos nanossistemas baseados em lipídios intranasais para o direcionamento de medicamentos são suportadas por estudos sobre várias drogas psicoativas (JAISWAL; GIDWANI; VYAS, 2016; COSTA et al., 2019).

As propriedades seletivas de transporte da BHE e a capacidade limitada de transcitose dificultam a chegada de medicamentos ao cérebro. No entanto, várias estratégias, como o direcionamento de marcadores endoteliais e o uso de nanocarreadores com glicose, foram desenvolvidas para superar esse obstáculo, uma vez que quase 98% dos novos terapêuticos descobertos são incapazes de atravessar a BHE (KHOSA; REDDI; SAHA, 2018; MI; CABRAL; KATAOKA, 2020). Se destaca, ainda, o potencial dos nanocarreadores para direcionar e tratar doenças no SNC o que leva a uma preocupação da segurança e biocompatibilidade nessas abordagens (MI; CABRAL; KATAOKA, 2020).

O cérebro é vulnerável a doenças devastadoras como Alzheimer, Parkinson e esclerose múltipla. A curcumina, por exemplo, oferece benefícios potenciais para a saúde cerebral através de suas propriedades antioxidantes, ligação ao amiloide β , anti-inflamatórias, inibição do tau, quelante de metais, atividade de neurogênese e promoção da sinaptogênese. No entanto, sua biodisponibilidade limitada prejudica a eficácia terapêutica. Para superar isso, novas nanoformulações de curcumina estão sendo desenvolvidas utilizando métodos de DoE para otimizar os processos de

preparação na associação da curcumina às LNPs, resultando em uma eficiência de encapsulamento de $82\% \pm 0,49$ para curcumina em SLNs e $94\% \pm 0,74$ em NLCs (SADEGH MALVAJERD et al., 2019; SALEHI et al., 2020).

Além disso, análises confirmaram a dispersão amorfa de curcumina nos nanocarreadores, seu tamanho nanométrico, forma esférica e atividade antioxidante preservada. Os resultados promissores apoiam investigações adicionais de NLCs carregados com curcumina para tratamento potencial de doenças do SNC (SADEGH MALVAJERD et al., 2019).

Ocular

As doenças oculares têm um impacto significativo na saúde global. Estatísticas da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram a crescente prevalência dessas condições, destacando a necessidade urgente de tratamentos eficazes. Apesar dos recentes avanços na pesquisa terapêutica e no desenvolvimento de tratamentos para diversas doenças oculares, a entrega de medicamentos aos olhos enfrenta desafios únicos devido às suas anatomias, fisiologia e bioquímica únicas (KHOSA; REDDI; SAHA, 2018; GORANTLA et al., 2020). A entrega eficaz de fármacos oftálmicos com longo tempo de retenção pré-corneana e alta penetração no humor aquoso e nos tecidos intraoculares é essencial para o tratamento de doenças oculares (JAISWAL; GIDWANI; VYAS, 2016).

Barreiras anatômicas, como as camadas da córnea, esclera e retina, juntamente com barreiras sanguíneas-aquosas e sanguíneas-retinianas, além do suprimento sanguíneo conjuntival, renovação lagrimal linfática, drenagem nasolacrimal e o piscar reflexo, representam grandes desafios para a entrega de fármacos, especialmente para o segmento posterior do olho. A administração tópica, embora não invasiva e preferida para o segmento anterior do olho, resulta em baixa biodisponibilidade devido ao curto tempo de residência no tecido alvo e às barreiras anatômicas. A permeação de terapêuticos tópicos para o segmento posterior é inferior a 5%, o que muitas vezes requer rotas invasivas, como injeções intravítreas e subconjuntivais, associadas a riscos de infecções, sangramentos e perda de visão (KHOSA; REDDI; SAHA, 2018).

Há uma necessidade urgente de formulações tópicas mais eficazes que

possam promover a penetração do fármaco e manter níveis terapêuticos adequados (IQBAL et al., 2012). Nos últimos anos, as formulações de NLCs foram investigadas por poderem aumentar a permeação corneana e, conseqüentemente, melhorar a biodisponibilidade, além de serem seguras, não invasivas e compatíveis com o paciente. A natureza mucoadesiva dos NLCs melhora sua interação com a membrana córnea, resultando em tempo de residência prolongado, biodisponibilidade aprimorada e efeitos colaterais sistêmicos e locais, menores. As formulações de NLCs têm sido investigadas para o tratamento de várias doenças oculares incluindo inflamações, infecções, glaucoma e distúrbios do segmento posterior do olho. A modificação da superfície de nanocarreadores é um ponto crucial para aprimorar sua capacidade de direcionamento e mucoadesão na superfície ocular (KHOSA; REDDI; SAHA, 2018; GORANTLA et al., 2020).

A tradução da nanomedicina oftálmica para a prática clínica enfrenta desafios significativos na produção em grande escala, controle de qualidade e reprodutibilidade. Estudos pré-clínicos têm investigado a toxicidade ocular de nanoformulações, com LNPs demonstrando maior biocompatibilidade (GORANTLA et al., 2020).

A perspectiva futura da entrega de medicamentos oftálmicos destaca os desafios e soluções potenciais para tratar doenças do segmento anterior e distúrbios retinianos. Os nanocarreadores mostram promessa em fornecer uma entrega de medicamentos mais segura e eficaz, especialmente em comparação com os colírios tradicionais. As injeções intravítreas de nanomedicina oferecem concentrações de medicamentos prolongadas, reduzindo a frequência de dosagem e melhorando a adesão do paciente no tratamento de distúrbios retinianos crônicos. No entanto, preocupações relacionadas ao tamanho das partículas, segurança, toxicidade, escalabilidade e aceitação comercial de nanomedicamentos precisam ser abordadas. O mercado global de medicamentos oftálmicos, em expansão, destaca o potencial significativo para sistemas inovadores de entrega de medicamentos no futuro (GORANTLA et al., 2020).

Inalatória → Entrega Pulmonar

A via pulmonar é uma rota promissora e não invasiva para a administração de fármacos tanto para efeitos locais quanto sistêmicos. Entre as suas vantagens estão a rápida absorção de medicamentos, proporcionada pela alta área de superfície dos pulmões (aproximadamente 100 m²) e a alta vascularização (cerca de 5 L/min). Além disso, o baixo metabolismo do medicamento devido à baixa atividade enzimática e a capacidade de contornar o metabolismo de primeira passagem tornam essa rota ideal para o tratamento de várias doenças. Isso é especialmente relevante para doenças pulmonares, onde a entrega direcionada pode reduzir os efeitos colaterais e melhorar a eficácia terapêutica. Esta rota também tem mostrado potencial na entrega de terapêuticos para outras condições, como câncer, distúrbios metabólicos (como diabetes), dor aguda, deficiências imunológicas, doenças autoimunes e infecções (KHOSA; REDDI; SAHA, 2018).

Os carreadores coloidais, especialmente os NLCs, oferecem várias vantagens na entrega de medicamentos pulmonares por via intranasal, tais como uma distribuição uniforme da dose medicamentosa nos alvéolos, aumentando a eficácia terapêutica. Além disso, a solubilidade dos compostos também é aprimorada, o que facilita a absorção e o início dos fármacos por via intranasal. Os NLCs também são capazes de proteger o princípio ativo contra degradação e sua liberação é sustentada, o que prolonga o efeito terapêutico, o que, por sua vez, reduz a frequência de dosagem – isso é especialmente vantajoso principalmente para adesão ao tratamento. Outra vantagem é o potencial dos NLCs para transportar macromoléculas de forma eficaz, o que possibilita a encapsulação de moléculas maiores, como proteínas. A tecnologia das NPs também contribui para a redução de efeitos colaterais, uma vez que o medicamento é liberado de maneira controlada e direcionada. Por fim, a conveniência e a facilidade de uso resultam em uma melhor aceitabilidade por parte do paciente, uma vez que há maior probabilidade de o paciente seguir as instruções médicas e utilizar o medicamento conforme prescrito, devido à conveniência, facilidade de uso e potencial para menos efeitos colaterais sistêmicos (KHOSA; REDDI; SAHA, 2018).

Em contrapartida, vários obstáculos podem afetar a eficácia terapêutica dos medicamentos inalados, incluindo a geometria das vias aéreas, umidade, limpeza

mucociliar e presença de macrófagos alveolares. Além disso, a eficácia do medicamento depende de fatores como o tamanho das partículas da formulação, uniformidade na distribuição do medicamento nos pulmões, local de deposição das partículas, dose do medicamento e a doença sendo tratada (KHOSA; REDDI; SAHA, 2018).

Os NLCs ainda não foram exaustivamente estudados para entrega pulmonar, mas já demonstraram várias vantagens. Elas podem ser eficazmente entregues ao trato respiratório inferior, pois o tamanho de partícula menor que 500 nm leva a uma deposição aprimorada em todas as partes dos pulmões devido ao movimento de difusão melhorado. Os NLCs também possuem propriedades bioadesivas permitindo-lhes escapar da limpeza pelos macrófagos alveolares, resultando em um tempo de permanência prolongado nos pulmões. Os NLCs devem atender a requisitos como biocompatibilidade, não-toxicidade, não-irritabilidade, esterilidade, isotonicidade, pH na faixa de 3 a 8,5, e estabilidade em propelentes (IQBAL et al., 2012; KHOSA; REDDI; SAHA, 2018)

Quimioterapia

Os medicamentos quimioterápicos têm uma janela terapêutica estreita e alto risco de toxicidade, limitando sua eficácia. Uma solução promissora é o desenvolvimento de sistemas de entrega seletiva que visem os locais tumorais, minimizando os efeitos colaterais. Apesar dos avanços em moléculas de drogas promissoras, muitos falharam em ensaios clínicos devido a métodos de entrega ineficazes. Os NLCs, entretanto, mostram potencial para reduzir a toxicidade de medicamentos anticancerígenos (IQBAL et al., 2012; HAIDER et al., 2020)

Os métodos atuais de entrega de nanopartículas enfrentam limitações, como a depuração pelo SRE e a capacidade restrita de alcançar o microambiente tumoral (TME). Evitar a depuração pelo SRE é crítico para uma circulação sanguínea sustentada e para uma acumulação eficiente de LNPs em tumores sólidos. Células com propriedades únicas, como estruturas de superfície e ligantes, podem entregar drogas associadas à LNPs aos tumores de forma mais eficaz, aumentando a concentração de agentes terapêuticos nos locais-alvo (IZCI et al., 2021).

Para melhorar a entrega mediada por células, os pesquisadores investigaram a abordagem "Cavalo de Troia", que envolve a conjugação de LNPs à superfície das células circulatórias ou a sua encapsulação dentro das células, para liberação no local tumoral. A modulação do TME também pode melhorar a entrega de LNPs, com estratégias como permeabilização vascular, normalização e interrupção, além de tratamentos físicos como hipertermia e radioterapia. Abordar hipóxia, acidez e imunossupressão dentro do TME é essencial para uma entrega eficaz de LNPs, embora a interrupção das barreiras do TME possa promover a malignidade tumoral. O efeito de permeabilidade e retenção aumentada na entrega de nanomedicinas é influenciado pelo TME e pelas propriedades físico-químicas das LNPs, como composição, tamanho, estabilidade e características de superfície. Nanomateriais orgânicos de aproximadamente 500 nm podem penetrar no tecido tumoral através de vasos sanguíneos permeáveis, enquanto LNPs maiores podem não ser retidas (IZCI et al., 2021).

A crescente importância da terapia combinada no tratamento do câncer é enfatizada, especialmente para tumores com alta carga tumoral, tumores resistentes à quimioterapia e estágios avançados da doença. A nanotecnologia aborda os desafios da oncoterapia combinada, como diferenças nas propriedades físico-químicas e nos padrões de biodistribuição de diferentes cargas. Sistemas de nanocarreadores, incluindo lipossomas, nanopartículas poliméricas e nanopartículas inorgânicas, melhoram a eficácia e a segurança da oncoterapia combinada, melhorando a solubilidade, a penetração e a co-administração de diferentes onco-terapêuticos, ao mesmo tempo em que previnem os efeitos colaterais fora do alvo (RAWAL; PATEL, 2019).

Os benefícios potenciais das terapias combinadas no tratamento do câncer incluem a redução dos efeitos colaterais dos medicamentos citotóxicos, a geração de sinergia bioquímica anticancerígena, a superação da resistência à múltiplas drogas e o direcionamento de células tumorais associadas e circulantes através de oncoterapias sinérgicas. Sistemas de entrega de nanopartículas para co-administração de agentes anticancerígenos mostraram eficácia na regressão tumoral e inibição de metástases (RAWAL; PATEL, 2019).

Os avanços na nanociência e nanobiotecnologia oferecem promissoras

estratégias de entrega de medicamentos para o tratamento do câncer e de outras doenças graves. A entrega seletiva de medicamentos, a modulação do TME, e a utilização de células e de estratégias combinadas são essenciais para melhorar a eficácia terapêutica e reduzir os efeitos colaterais. A pesquisa contínua e a inovação em nanocarreadores e métodos de entrega de medicamentos são fundamentais para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e seguros.

Vacinas

A nanomedicina, um campo em rápido desenvolvimento, tem nas nanopartículas lipídicas um elemento crucial. Essas estruturas microscópicas têm sido objeto de estudos, devido às suas propriedades únicas e ao seu potencial terapêutico. Desde a aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA) – órgão regulatório estadunidense – de agentes como Doxil® (lipossomas) e Onpattro® (LNPs carregadas de siRNA), as LNPs têm demonstrado eficácia como veículos de entrega de drogas e terapêuticas genéticas (THI et al., 2021).

Estratégias de modificação, como PEGilação e conjugação de ligantes específicos, são discutidas para melhorar o direcionamento das LNPs. Fatores como tamanho da partícula, eficiência de encapsulação e estabilidade são cruciais e mostram como as LNPs evoluíram como carreadores eficazes em aplicações clínicas (THI et al., 2021).

No contexto das vacinas contra COVID-19, por exemplo, as LNPs desempenham um papel crucial na entrega de RNA mensageiro (mRNA), permitindo uma resposta imunitária eficaz. Além disso, ensaios clínicos em andamento demonstram resultados promissores no uso das LNPs como adjuvantes em vacinas contra *influenza*. Sua capacidade de direcionamento e estabilidade as torna candidatas ideais para uma variedade de terapias preventivas e terapêuticas (THI et al., 2021).

Embora as LNPs tenham mostrado sucesso clínico em estudos pré-clínicos, sua transição para aplicações em humanos apresenta desafios significativos. Estratégias para melhorar a estabilidade, como o uso de lipídios ionizáveis e

colesterol, estão sendo desenvolvidas, assim como a modificação da superfície com PEG-lipídios para prolongar a circulação. No entanto, a produção de anticorpos anti-PEG representa um desafio potencial. Além disso, a fabricação e os processos de ampliação das LNPs são complexos e requerem esforços colaborativos adicionais para enfrentar desafios globais de saúde (THI et al., 2021).

Com arquiteturas internas complexas e estabilidades aprimoradas, as LNPs oferecem controle preciso sobre a entrega de drogas no corpo, abrindo caminho para tratamentos inovadores em diversas áreas. A pesquisa contínua e o desenvolvimento de métodos de fabricação mais eficientes são essenciais para capitalizar totalmente o potencial das LNPs em aplicações de entrega de drogas (TENCHOV et al., 2021; XU et al., 2022)..

Indústria Alimentícia

A OMS, juntamente com a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO), a *Food and Drug Administration* (FDA) e a União Europeia (UE), evocam esforços para abordar as aplicações e as questões de segurança alimentar da nanotecnologia no setor de alimentos. Isso inclui o estabelecimento de regulamentos para rotulagem nutricional e a necessidade de informações sobre produtos regulamentados que envolvem nanotecnologia (DA SILVA SANTOS; BADAN RIBEIRO; ANDRADE SANTANA, 2019).

A aplicação de LNPs em alimentos deve atender a requisitos específicos, incluindo compatibilidade com o alimento, preservação do composto bioativo e liberação controlada. Estudos atuais são limitados e, mais pesquisas sobre aplicações alimentícias, processos de ampliação e de comportamento em matrizes alimentícias complexas são necessários. Embora a maioria dos componentes lipídicos usados seja sintética e cara, gorduras naturais de fontes da indústria alimentícia são promissoras. Sistemas lipídicos nanoestruturados podem melhorar produtos alimentícios e contribuir para tendências de rótulos limpos através de: maior estabilidade e redução de ingredientes (DA SILVA SANTOS; BADAN RIBEIRO; ANDRADE SANTANA, 2019).

Com a crescente importância dos nutracêuticos na prevenção de doenças e na promoção da saúde nas indústrias farmacêutica e alimentícia, os consumidores passam a priorizar a qualidade dos alimentos e a saúde. Isso leva a uma necessidade de encapsulação para proteger os probióticos nos alimentos. A encapsulação implica o envolvimento de materiais, como células inteiras ou moléculas bioativas, dentro de cápsulas para entrega em um sistema. Essa tecnologia, conhecida como microencapsulação (3-800 μm) ou nanoencapsulação (10-1000 nm), pode proteger substâncias bioativas e melhorar sua biodisponibilidade. As principais técnicas são extrusão, emulsão e desidratação, cada uma determinando as propriedades do produto final. A nanoencapsulação está ganhando interesse devido à capacidade de nanocarreadores em melhorar a biodisponibilidade e a estabilidade, mas há preocupações com seus potenciais efeitos na saúde humana e segurança alimentar e mais pesquisas são necessárias para abordar as preocupações em torno dos potenciais riscos dos nanomateriais para a saúde humana e para a segurança alimentar (REQUE; BRANDELLI, 2021)

A seleção adequada de materiais de parede, como polímeros naturais e sintéticos, lipídios e compostos minerais, para micro e nanoencapsulação de probióticos é crucial para aprimorar sua funcionalidade e viabilidade nos produtos alimentícios. A pesquisa de REQUE; BRANDELLI, (2021) avalia a viabilidade da microencapsulação em diversos produtos, como sucos de frutas, salsichas, iogurtes, sorvetes e barras de cereais salgadas, buscando a combinação ideal de propriedades para cada aplicação. Explora também o uso de diferentes polímeros e hidrocolóides como materiais de parede, demonstrando sua influência na estabilidade e viabilidade das células probióticas, tanto nos produtos alimentícios quanto em condições gastrointestinais simuladas. A escolha do material adequado é essencial para proteger as células probióticas do ambiente hostil do trato digestivo e garantir sua entrega eficaz no intestino.

Componentes das LNPs

Para alcançar os objetivos específicos de cada aplicação das LNPs descritas no capítulo anterior, é fundamental que seus componentes sejam cuidadosamente selecionados.

Os principais tipos de lipídios utilizados em LNPs são fosfolipídios, triglicerídeos e ésteres de colesterol: lipídios fisiológicos, biocompatíveis e biodegradáveis, para minimizar os riscos de toxicidade e garantir a segurança (JAISWAL; GIDWANI; VYAS, 2016). Estudos indicam uma melhor solubilidade em triglicerídeos de cadeia média em comparação com triglicerídeos de cadeia longa (SUBRAMANIAM; SIDDIK; NAGOOR, 2020). Os surfactantes são responsáveis pela estabilidade das LNPs em meio aquoso, reduzindo a tensão interfacial entre as fases lipídica e aquosa, enquanto os solventes são utilizados para dissolver os componentes lipídicos e formar a emulsão. A seleção dos componentes e a otimização da composição das LNPs são desafios importantes, também essenciais para garantir a eficácia e segurança em cada aplicação específica (KOVACEVIC et al., 2011; JAISWAL; GIDWANI; VYAS, 2016).

Lipídios

O tipo de lipídios usado nos NLCs tem um impacto significativo no tamanho das partículas. Lipídios com pontos de fusão mais altos resultam em tamanhos de partículas maiores devido ao aumento da viscosidade de fusão. Por exemplo, a cera de própolis leva a partículas menores em comparação com a cera de própolis e behenato de glicerila. Lipídios sólidos de alto peso molecular e de alto ponto de fusão também causam tamanhos de partículas maiores. Além disso, mais insaturação na estrutura química dos lipídios líquidos resulta em tamanhos de partículas menores (SUBRAMANIAM; SIDDIK; NAGOOR, 2020).

A razão correta de lipídios em uma nanoformulação é crucial para encapsular moléculas de droga e influenciar o tamanho da partícula. Aumentar a porcentagem de lipídios líquidos pode reduzir o tamanho dos NLCs dentro de certos limites, mas a relação não é linear, com resultados conflitantes relatados (SUBRAMANIAM; SIDDIK;

NAGOOR, 2020).

A presença de óleo dentro do sistema NLC pode ajudar a distribuir a energia térmica de forma mais homogênea. Óleos contendo uma alta proporção de ácidos graxos insaturados são geralmente líquidos, e as duplas ligações presentes na cadeia de carbono reduzem o ponto de fusão. Isso pode resultar em uma emulsificação mais eficiente nos sistemas NLCs, o que, por sua vez, afeta o tamanho das gotículas formadas. Ao resfriar, a pré-emulsão possui gotículas menores, o que pode resultar em nanopartículas menores. Foi relatado que quanto mais amplo o espectro de triglicerídeos presentes no óleo, mais ampla é a faixa de fusão (GOKCE et al., 2012; SUBRAMANIAM; SIDDIK; NAGOOR, 2020).

Surfactantes

A seleção do surfactante adequado é essencial para a qualidade, estabilidade e eficácia das LNPs nas diversas aplicações. Esse processo envolve considerar fatores específicos, como:

1. **Via de administração:** o tipo de surfactante deve ser selecionado com base na rota de administração pretendida (oral, tópica, parenteral etc.), pois ele afeta diretamente a biodisponibilidade e a tolerância local do fármaco. Para administração oral, por exemplo, a escolha de surfactantes biocompatíveis e não irritantes é fundamental para reduzir efeitos adversos e melhorar a absorção do medicamento (CHAUHAN et al., 2020)..

2. **Valor do Balanço Hidrofílico-Lipofílico (HLB):** o valor de HLB do surfactante determina sua capacidade de emulsificação, essencial para a formação de uma interface estável entre as fases lipídica e aquosa. Um HLB adequado ajuda a controlar o tamanho das partículas, promovendo a estabilidade e a liberação controlada do fármaco. O valor ideal de HLB (rHLB) para NLPs é ajustado experimentalmente, com base nos lipídios específicos da matriz (CHAUHAN et al., 2020).

3. **Impacto no tamanho da partícula:** diferentes classes de surfactantes — como não iônicos, aniônicos e catiônicos — influenciam diretamente

o tamanho das partículas. De maneira geral, surfactantes não iônicos tendem a formar partículas menores (de 10 a 100 nm), enquanto surfactantes aniônicos ou catiônicos podem resultar em tamanhos de partículas maiores (de 100 a 500 nm). A concentração do surfactante também desempenha um papel fundamental; até um limite específico, o aumento da concentração pode diminuir o tamanho das partículas, garantindo maior estabilidade e eficácia de entrega (SUBRAMANIAM; SIDDIK; NAGOOR, 2020).

4. **Modificação lipídica:** alguns surfactantes têm a capacidade de interagir com os lipídios da matriz, modificando suas propriedades físico-químicas e, assim, afetando a estabilidade e a taxa de liberação do fármaco. Essas interações podem ser vantajosas para sistemas que requerem liberação controlada ou sustentada de medicamentos (SUBRAMANIAM; SIDDIK; NAGOOR, 2020).

A seleção do surfactante ideal, ajustando o HLB e otimizando a concentração, permite a formulação de LNPs com partículas estáveis e de pequeno tamanho, maximizando a performance do sistema e garantindo eficácia terapêutica no alvo específico.

Solventes

Na formulação LNPs, a água é comumente utilizada como solvente, dada sua biocompatibilidade e capacidade de promover a estabilidade das formulações. No entanto, o uso de *Natural Deep Eutectic Solvents* (NaDES), os quais detalharemos no próximo capítulo, tem se destacado como uma alternativa promissora para a criação de sistemas de entrega mais eficientes e sustentáveis. Segundo um estudo recente publicado por SCHUH et al., (2024), o uso de NaDES na formulação de nanopartículas tem mostrado vantagens significativas, como a melhoria da solubilidade de compostos hidrofóbicos e a redução da toxicidade em comparação aos solventes convencionais. NaDES são compostos por componentes naturais, como ácidos orgânicos e aminoácidos, o que garante baixa toxicidade e alta biodegradabilidade, além de promover a estabilidade das LNPs. Essa abordagem sustentável é particularmente relevante para a indústria farmacêutica, onde a combinação de NaDES com LNPs pode melhorar a eficácia terapêutica e a segurança das formulações (SCHUH et al.,

2024).

Dada sua versatilidade, os NaDES podem ser utilizados em várias etapas da produção de nanopartículas, não apenas como solventes principais, mas também como agentes estabilizantes ou na extração de compostos bioativos para serem encapsulados nas LNPs. Estudos recentes sugerem que os NaDES podem ser empregados para melhorar o encapsulamento de fármacos e aumentar a eficiência da entrega, principalmente para compostos hidrofóbicos que apresentam dificuldades em se dissolver em solventes aquosos convencionais, uma vez que criam uma matriz eutética com alta polarizabilidade capazes de atuar como co-solventes, promovendo a dissolução do fármaco antes e durante a formação das partículas (MELLO et al., 2022; SCHUH et al., 2024). Além disso, o uso de NaDES também pode reduzir a necessidade de estabilizadores sintéticos, tornando o processo de formulação mais sustentável e ecologicamente correto (SCHUH et al., 2023). Essa flexibilidade torna os NaDES uma ferramenta poderosa no desenvolvimento de LNPs com propriedades otimizadas, beneficiando tanto a indústria farmacêutica quanto outras áreas, como a cosmética e a alimentícia.

Outros Componentes

Além dos componentes fundamentais, como solventes, lipídios e surfactantes, a formulação de nanopartículas lipídicas (LNPs) pode incluir uma variedade de aditivos que aprimoram suas propriedades funcionais. Coprodutos, corantes e pigmentos são frequentemente incorporados para conferir características adicionais, como estabilidade, coloração ou bioatividade. Um exemplo é a curcumina, um polifenol com reconhecidas propriedades antioxidantes, antimicrobianas, anti-inflamatórias e anticancerígenas. No entanto, sua baixa solubilidade em água, rápida degradação e baixa biodisponibilidade limitam seu uso direto como agente nutracêutico (MADANE; MAHAJAN, 2016; KHARAT; MCCLEMENTS, 2019). O encapsulamento da curcumina em sistemas lipídicos nanoparticulados surge como uma solução eficaz, melhorando sua estabilidade química e capacidade de atingir órgãos-alvo, como o cérebro, com maior eficiência (MADANE; MAHAJAN, 2016).

A abordagem de Entrega por Design (DbD), combinada com o uso de

nanopartículas lipídicas, oferece uma estratégia promissora para melhorar a biodisponibilidade da curcumina e seu potencial uso em produtos alimentícios funcionais e nutracêuticos (KHARAT; MCCLEMENTS, 2019). Além da curcumina, carotenoides também são frequentemente adicionados às LNPs. Esses compostos bioativos, presentes em vegetais e frutas, são conhecidos por suas atividades antioxidantes e por atuarem como pró-vitamina A, essencial para a saúde ocular e imunológica (LIGIA FOCSAN; POLYAKOV; KISPERT, 2019). No entanto, assim como a curcumina, os carotenoides enfrentam desafios relacionados à instabilidade química e à baixa solubilidade em água (BOONLAO; RUKTANONCHAI; ANAL, 2022).

Para superar esses obstáculos, a nanoencapsulação de carotenoides em LNPs tem mostrado ser uma solução eficaz, proporcionando maior estabilidade e biodisponibilidade, além de oferecer vantagens para a entrega controlada em aplicações tanto na indústria alimentícia quanto na farmacêutica. A encapsulação também protege os carotenoides da degradação, permitindo a sua utilização em produtos funcionais, com potencial terapêutico no tratamento de doenças como o câncer (BOONLAO; RUKTANONCHAI; ANAL, 2022).

Formulação das LNPs

Os métodos de preparação para SLNs e NLCs apresentam similaridades, embora a principal distinção entre essas LNPs esteja na composição de sua matriz lipídica. As SLNs são formadas exclusivamente por lipídios sólidos, enquanto as NLCs combinam lipídios sólidos e líquidos, promovendo uma estrutura desordenada que permite maior carga de fármacos e liberação controlada (SALVI; PAWAR, 2019).

Classificação dos Métodos de Formulação

Os métodos de formulação de NLCs e SLNs podem ser classificados em três categorias principais: métodos de alta energia, métodos de baixa energia e métodos baseados em solventes orgânicos.

1. **Métodos de Alta Energia:** envolvem a utilização de equipamentos como homogeneizadores e sonificadores para reduzir o tamanho das partículas por meio de alta pressão ou ultrassom. Entre eles, destaca-se a Homogeneização de Alta Pressão (HPH), que pode ser realizada em condições de alta temperatura (homogeneização a quente) ou baixa temperatura (homogeneização a frio). Embora eficientes, esses métodos requerem grande consumo de energia e podem não ser ideais para fármacos sensíveis ao calor, além de comumente utilizarem solventes orgânicos como etanol, acetona, metanol, clorofórmio, entre outros (JAISWAL; GIDWANI; VYAS, 2016; GANESAN; NARAYANASAMY, 2017; CHAUHAN et al., 2020; SOUTO et al., 2020).

2. **Métodos de Baixa Energia:** esses métodos, considerados mais sustentáveis, requerem menor consumo energético e evitam o uso de solventes orgânicos. Incluem técnicas como emulsificação, microemulsão e, particularmente, a Técnica de Inversão de Fase (PIT), que realiza a formação de nanopartículas com mínima interferência térmica. O PIT funciona através do ajuste de temperatura, onde uma emulsão óleo/água (O/A) é convertida em água/óleo (A/O) por inversão de fase. Esse método é ideal para formulações em larga escala, produzindo partículas pequenas com alta estabilidade e uniformidade de tamanho (GANESAN; NARAYANASAMY, 2017; CHAUHAN et al., 2020).

3. **Métodos Baseados em Solventes Orgânicos:** embora os métodos de alta energia também utilizem solventes orgânicos, eles são utilizados como coadjuvantes no início do processo para dissolver os componentes, enquanto nessa metodologia, dependem primariamente das propriedades químicas dos solventes orgânicos para dissolver fármacos e lipídios e para formar a estrutura das nanopartículas, como na técnica de difusão e evaporação de solvente, para dissolver e misturar os componentes lipídicos e o fármaco. Embora eficientes, apresentam limitações quanto ao impacto ambiental devido à geração de resíduos orgânicos (LÓPEZ et al., 2023).

Esses métodos *eco-friendly* de formulação de LNPs, especialmente o PIT, representam soluções promissoras para a indústria farmacêutica e cosmética, pois combinam eficiência, sustentabilidade e compatibilidade com os princípios de produção limpa. A seleção do método ideal depende das características do fármaco,

da aplicação desejada e dos critérios de produção, como eficiência, sustentabilidade e escalabilidade (GANESAN; NARAYANASAMY, 2017).

Ponto de Inversão de Fase (PIT)

A técnica de inversão de fase se destaca como uma abordagem inovadora, econômica e sem solvente para a produção de nanocarreadores lipídicos. O método envolve a inversão controlada da fase de uma emulsão óleo/água (O/A) para uma emulsão água/óleo (A/O), resultando na formação de nanopartículas com características desejáveis (GANESAN; NARAYANASAMY, 2017; CHAUHAN et al., 2020).

Etapas da Técnica de Inversão de Fase:

1. Mistura e Aquecimento: a primeira etapa consiste na mistura de todos os ingredientes (lipídio, surfactante e água – ou mais recentemente, segundo novos métodos de formulação, NaDES) em proporções otimizadas. A mistura é submetida a agitação constante enquanto a temperatura é aumentada gradativamente a uma taxa de 4 °C por minuto, alcançando até 85 °C a partir da temperatura ambiente (MELLO et al., 2022; SCHUH et al., 2024).

2. Visualização do Ponto de Nuvem: o ponto de nuvem é uma fase observada na formulação de uma LNP quando a temperatura em que um surfactante não iônico se separa da água, formando uma fase coacervada leitosa. Esse fenômeno se deve ao enfraquecimento das ligações de hidrogênio entre o surfactante e a água, levando a um aumento na agregação micelar (ZARATE-MUÑOZ; TRONCOSO; ACOSTA, 2015).

3. Inversão de Fase e Choque Irreversível: a terceira etapa promove a inversão de fase irreversível através de um choque abrupto. A mistura aquecida a 85 °C é rapidamente resfriada pela diluição com água fria a 0 °C. Essa rápida mudança de temperatura causa a ruptura da emulsão O/A, levando à formação de nanocápsulas com tamanhos uniformes (CHAUHAN et al., 2020).

Embora utilizemos as nomenclaturas alta e baixa energia para classificar os métodos de formulação, a nomenclatura de “alta energia” refere-se ao uso de técnicas que aplicam forças significativas, que demandam grande quantidade de energia mecânica para funcionar. Por outro lado, métodos como o PIT, embora possam envolver temperaturas elevadas, ainda são classificados como métodos de baixa energia porque dependem de mudanças nas propriedades termodinâmicas e interfaciais do sistema, e não de forças mecânicas externas (MÜLLER; RADTKE; WISSING, 2002).

Caracterização das LNPs

A caracterização das Nanopartículas Lipídicas (LNPs) é essencial para garantir a qualidade, a segurança e a eficácia das formulações, especialmente em aplicações terapêuticas e farmacêuticas. Através de técnicas analíticas rigorosas, é possível avaliar as propriedades físico-químicas e biológicas dos nanocarreadores, assegurando que eles atendam aos requisitos para a entrega direcionada de fármacos.

As principais caracterizações incluem:

1. **Tamanho e Distribuição de Partículas:** o tamanho e a distribuição das partículas influenciam diretamente a biodisponibilidade e a estabilidade das LNPs. Técnicas como *Dynamic Light Scattering* (DLS) são amplamente utilizadas para medir o diâmetro médio e a dispersão das partículas, parâmetros que indicam a uniformidade da formulação e seu potencial de agregação (AHMADIAN et al., 2020).

2. **Potencial Zeta:** mede a carga elétrica na superfície das partículas, indicando a estabilidade coloidal. Valores altos de potencial zeta (positivos ou negativos) sugerem uma maior estabilidade, pois as partículas tendem a se repelir, evitando a agregação (PINHEIRO et al., 2020).

3. **Morfologia e Estrutura:** a análise morfológica das LNPs, geralmente realizada por técnicas de Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET) ou Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), permite observar a forma e a estrutura das partículas.

A forma das LNPs afeta sua interação com células-alvo e, conseqüentemente, a eficiência do sistema de entrega.

A compreensão profunda das propriedades das LNPs, obtida através da caracterização abrangente, é essencial para o desenvolvimento de sistemas de entrega de fármacos seguros, eficazes e direcionados, impulsionando o progresso da medicina e proporcionando novos tratamentos para diversas doenças.

O BANP atua como uma ferramenta de otimização fundamental para caracterização de LNPs ao ajustar variáveis do *Design Experimental* (DoE) para definir o tamanho ideal das partículas, promovendo uma eficácia terapêutica maximizada. Além disso, permite prever e modificar o potencial zeta ao simular diferentes combinações de lipídios e surfactantes, reforçando a estabilidade coloidal e a uniformidade da distribuição. Também é possível simular e ajustar a morfologia das partículas, o que favorece a interação celular e facilita a absorção, adaptando as nanopartículas para aplicações específicas.

Porém, nada disso é possível se as formulações não buscarem seguir os princípios básicos da Química Verde, que detalharemos no próximo capítulo.

Capítulo 3: Admirável Mundo da Química Verde

As flores do campo e as paisagens têm um grande defeito: são gratuitas. O amor à natureza não estimula a atividade de nenhuma fábrica.

Admirável Mundo Novo – Aldous Huxley

A química verde e sustentável, que pode soar como algo saído de um conto futurista, emergiu nas últimas décadas como uma peça fundamental da química moderna. Esta área fascinante tem como missão: projetar, fabricar e utilizar produtos e serviços químicos que sejam não apenas eficientes e eficazes, mas também, seguros e ambientalmente amigáveis (GANESAN; NARAYANASAMY, 2017). No coração dessa empreitada estão os 12 Princípios da Química Verde, um guia indispensável para quem se aventura na busca de nanoformulações mais sustentáveis (ANASTAS; EGHBALI, 2010). No entanto, esses princípios não são exatamente um mapa fácil de seguir. Cada um deles é como um enigma a ser decifrado, uma missão digna de um explorador como apresentado na Figura 8.

Os 12 Princípios da Química Verde

A Química Verde é a arte de criar produtos e processos químicos de forma consciente e responsável. É como ter um mapa que te guia por caminhos alternativos, evitando os perigos da poluição e da degradação ambiental. Em vez de deixar rastros de destruição por onde passa, a Química Verde busca a harmonia com o planeta.



1

Prevenção de Resíduos

A melhor forma de lidar com resíduos é evitá-los desde o início. Isso significa reduzir a quantidade e a toxicidade dos materiais utilizados, minimizando a geração de subprodutos e efluentes.



2

Economia Atômica

O ideal é que todos os átomos dos reagentes sejam incorporados ao produto final, evitando a geração de resíduos desnecessários e otimizando o uso de recursos.



3

Síntese Mais Segura

Priorizar métodos de síntese que minimizem o uso e a geração de substâncias perigosas, como solventes tóxicos e reagentes nocivos, garantindo um ambiente de trabalho mais seguro e reduzindo o impacto ambiental.



4

Design Químico Seguro

Produtos químicos devem ser projetados para preservar a eficácia da função enquanto reduzem a toxicidade.



5

Solventes Mais Seguros

O uso de substâncias auxiliares (como solventes ou agentes de separação) deve ser feito de forma segura e, se possível, evitado. Optar por solventes e auxiliares ecologicamente corretos, como água, supercríticos ou biodegradáveis, sempre que possível, é crucial para reduzir o impacto ambiental e a toxicidade dos processos.



6

Eficiência Energética

Processos que utilizem energia de forma eficiente, minimizando o consumo de combustíveis fósseis e a geração de gases de efeito estufa, são essenciais para combater as mudanças climáticas e promover a sustentabilidade energética.



7

Matérias-Primas Renováveis

Dar preferência a matérias-primas renováveis, como fontes vegetais ou biodegradáveis, em detrimento de recursos não renováveis, é fundamental para garantir a sustentabilidade a longo prazo e reduzir a dependência de recursos finitos.



8

Redução da Derivação

Evitar o uso de derivados desnecessários na síntese de produtos químicos simplifica os processos, reduz o consumo de energia e minimiza a geração de resíduos.



9

Catalisadores

O uso de catalisadores para aumentar a seletividade e a eficiência das reações químicas é crucial para reduzir a geração de coprodutos e resíduos, otimizando o uso de recursos e minimizando o impacto ambiental.



10

Design Biomimético

Projetar produtos químicos que se degradem de forma rápida e segura em substâncias inofensivas no meio ambiente é essencial para evitar a persistência de poluentes e garantir a saúde ambiental.



11

Monitoração e Controle em Tempo Real

Monitorar e controlar os processos químicos em tempo real permite otimizar a eficiência, minimizar a geração de resíduos e garantir a segurança dos trabalhadores e do meio ambiente.



12

Prevenção de Acidentes

O ideal é projetar produtos químicos e processos que sejam intrinsecamente seguros, minimizando o risco de acidentes e a exposição a substâncias perigosas, garantindo um ambiente de trabalho seguro e reduzindo o impacto ambiental em caso de incidentes.

Química Verde: 12 Princípios, 12 Desafios

Lembre-se: A Química Verde não é apenas um conjunto de regras, mas uma filosofia de vida que nos convida a sermos mais conscientes e responsáveis em nossas ações.

Com a Química Verde, podemos construir um futuro mais verde e sustentável para todos os cientistas galácticos!



Figura 8 - Os 12 Princípios da Química Verde (ANASTAS; WARNER, 2000; VOUTCHKOVA-KOSTAL et al., 2012).

A Química Verde aplicada na Indústria não é só sobre inventar novas tecnologias, mas sobre redefinir nossa maneira de pensar e agir. É uma missão que exige um toque de genialidade, inovação e uma colaboração interdisciplinar. Tomemos a indústria farmacêutica como exemplo: ela é a campeã no uso de solventes e, paradoxalmente, a menos eficiente entre as indústrias químicas, gerando impressionantes 200 kg de resíduos para cada kg de ingrediente ativo produzido. Esse descarte astronômico não só pesa no meio ambiente, mas também no bolso, com custos altíssimos para processar e eliminar esses resíduos (GANESAN; NARAYANASAMY, 2017).

Diante desse cenário várias estratégias "verdes" surgiram como alternativas mais sustentáveis. Imaginemos rotas sintéticas livres de solventes ou a utilização de energias renováveis nos processos de produção. A Química Verde, com foco em engenharia e técnicas como síntese, economia de átomos e uso de solventes, traz uma nova perspectiva para o *design* e produção dentro da química sustentável. Esta última abrange um espectro mais amplo, considerando todo o ciclo de vida dos produtos farmacêuticos, desde a concepção até o descarte, e incluindo implicações econômicas e sociais além das ambientais (GANESAN; NARAYANASAMY, 2017).

Essa conscientização ambiental também atinge a indústria cosmética, que segue a tendência de usar excipientes de materiais renováveis (KOVACEVIC et al., 2011). É uma busca por soluções que minimizem o impacto ambiental na produção de medicamentos e cosméticos. Além disso, resíduos orgânicos podem ser reciclados e utilizados como ingredientes em novos produtos ou como substratos em processos biotecnológicos para gerar coprodutos valiosos, como enzimas e antibióticos (SANTOS et al., 2012).

É aqui que os Solventes Eutéticos Profundos Naturais (do inglês *Natural Deep Eutectic Solvents*, NaDES) reentram em cena. Eles prometem reduzir ainda mais o impacto dos solventes na cadeia produtiva. NaDES são uma nova geração de líquidos iônicos (ILs), com propriedades físicas semelhantes (baixa pressão de vapor, estabilidade química e térmica, não inflamabilidade, alta condutividade e alta capacidade de solubilização), mas se distinguem por atributos vantajosos, como baixa toxicidade ou toxicidade bem caracterizada de seus componentes individuais, baixo custo devido à fácil obtenção e boa acessibilidade. Além disso, podem ser preparados

a partir de componentes naturais, reforçando sua biodegradabilidade (DURAND et al., 2021).

Vale ressaltar que a preparação dos NaDES exige poucas quantidades de componentes – um que age como doador de prótons e outro como acceptor; com 100% de eficiência atômica, com todos os reagentes sendo incorporados ao produto final. Essa característica contrasta com os ILs tradicionais, que geram resíduos durante o processo de síntese. A eficiência atômica e a utilização de componentes renováveis ressaltam o perfil sustentável dos NaDES (DURAND et al., 2021).

Esses exemplos ilustram como a Química Verde, em suas diversas frentes, não se limita apenas à criação de novos produtos, mas também à reavaliação crítica de todo o ciclo de vida químico, buscando sempre a sustentabilidade em processos industriais. A introdução de soluções como dos NaDES é um passo significativo nessa direção, com sua baixa toxicidade, biodegradabilidade e alta eficiência atômica, alinhando-se perfeitamente aos Princípios da Química Verde.

No entanto, o desafio não está apenas em desenvolver essas soluções, mas também em garantir que elas sejam implementadas de maneira eficaz e otimizada. É nesse ponto que as ferramentas de inteligência artificial e aprendizado de máquina desempenham um papel crucial. Ao aplicar esses recursos no contexto laboratorial e industrial, é possível modelar e simular diversos cenários, acelerando o desenvolvimento de formulações sustentáveis e otimizadas.

Capítulo 4: Alice no País da Indústria 4.0

Só podemos alcançar o impossível se acreditarmos que é possível.

Alice no País das Maravilhas – Lewis Carroll

Qualquer coisa que possa ser facilmente descrita pode ser programada. É raro que uma função inteira possa ser desempenhada pela AI. Mas também é raro que nenhuma função possa ser melhorada pela AI. Toda tecnologia é inútil sem o talento para colocá-la em uso (IBM, 2019). A Indústria 4.0, termo que surgiu publicamente em 2011 na Alemanha, surgiu por meio da necessidade de se desenvolver uma abordagem para fortalecer a competitividade da indústria manufatureira alemã. Seu princípio fundamental é que, ao conectar máquinas, sistemas e ativos, é possível criar redes inteligentes capazes de controlar os módulos de produção de forma autônoma. (SAKURAI; ZUCHI, 2018).

Para implementar a quarta revolução industrial, existem seis princípios cruciais da Indústria 4.0 (SAKURAI; ZUCHI, 2018):

1. **Capacidade de operação em tempo real** - Aquisição e processamento de dados em tempo real, possibilitando decisões instantâneas;
2. **Virtualização** - A criação de uma réplica virtual das fábricas inteligentes permite rastreabilidade e monitoramento remoto;
3. **Descentralização** - Decisões podem ser tomadas por sistemas ciberfísicos, atendendo às necessidades de produção em tempo real;
4. **Orientação de Serviços** - Integração de arquiteturas de *software* orientadas a serviços com o conceito de *Internet of Services* (*Internet das Coisas*);
5. **Modularidade** - Produção ajustável à demanda, com acoplamento e desacoplamento de módulos, permitindo mudanças nas tarefas das máquinas;
6. **Interoperabilidade** - Sistemas ciberfísicos, operadores e fábricas inteligentes conseguem se comunicar por meio da *Internet das Coisas* e da *Internet*.

O projeto "Buscando a Nanoformulação Perfeita" (BANP) representa uma ferramenta digital inovadora que contribui diretamente com os princípios da Indústria 4.0. A proposta vai além da simples otimização de processos de nanoformulação e abrange uma integração ampla das tecnologias digitais, com foco em aumentar a produtividade e a eficiência na pesquisa e desenvolvimento da nanociência e nanobiotecnologia. O BANP utiliza tecnologias avançadas para otimizar as formulações de nanopartículas lipídicas, aproveitando o *Design Experimental* (DoE), algoritmos de Inteligência Artificial (AI) e Aprendizado de Máquina (ML). Essas metodologias são aplicadas para resolver os principais desafios da nanoformulação, oferecendo um processo mais preciso e eficiente na entrega de fármacos e outros compostos bioativos.

Automatização de Processos e Experimentação Inteligente

O *design* experimental é uma abordagem estruturada para otimizar processos, testando e analisando fatores que influenciam as respostas de interesse. Ele permite identificar as melhores condições operacionais, minimizando o número de experimentos necessários para se obter dados significativos. Uma das abordagens comuns para estudos de superfície de resposta é o uso de *designs* como o Box-Behnken, que é particularmente eficaz para otimizações quadráticas (BOX; BEHNKEN, 1960).

O Box-Behnken *Design* (BBD) foi desenvolvido por Box e Behnken em 1960 e é conhecido por ser um *design* rotacional (ou quase rotacional) (BOX; BEHNKEN, 1960). Possui uma distribuição eficiente de pontos experimentais em uma esfera ao redor do centro, sendo útil quando não há interesse em explorar os vértices do espaço de fatores devido às limitações práticas ou econômicas. O BBD combina elementos de *designs* fatoriais com blocos incompletos, tornando-o eficiente em termos de número de rodadas experimentais necessárias. Ele utiliza três níveis de fatores e é adequado para ajustar modelos de segunda ordem, sendo uma alternativa ao *design* central composto quando há interesse em reduzir a quantidade de rodadas experimentais (MONTGOMERY, 2017).

No BBD, os valores dos fatores são definidos para otimizar o número de

experimentos necessários, mantendo uma cobertura eficiente do espaço experimental. Esse design utiliza três níveis para cada fator (geralmente codificados como -1, 0, e +1) e é configurado de forma a minimizar os experimentos, evitando os vértices extremos do espaço experimental, o que pode ser útil quando as combinações de valores extremos são difíceis ou inviáveis.

Aqui estão os principais passos para gerar os valores no BBD:

1. **Seleção dos Fatores e Seus Níveis:** defina as variáveis de interesse (fatores) e determine três níveis para cada fator: um nível baixo (-1), um nível central (0), e um nível alto (+1).

2. **Configuração da Matriz Experimental:** o BBD gera experimentos em pontos específicos, evitando as combinações de extremos (como todos os fatores em +1 ou -1). Isso resulta em pontos localizados nos centros das faces do cubo experimental, além do ponto central.

3. **Distribuição dos Pontos:** para cada combinação de dois fatores, o *design* estabelece pontos em suas posições extremas (-1 e +1), mantendo o terceiro fator no nível central (0). Esse processo é repetido para todas as combinações possíveis de pares de fatores.

4. **Inclusão do Ponto Central:** o BBD inclui replicações no ponto central (0, 0, 0) para fornecer uma medida da variabilidade experimental e melhorar a precisão da estimativa dos efeitos quadráticos. Esses pontos centrais ajudam a validar a precisão do modelo ajustado.

5. **Resultado Final:** a matriz experimental resultante contém o número mínimo de experimentos necessários para ajustar um modelo de segunda ordem. Por exemplo, para três fatores, o BBD precisará de 15 experimentos, conforme demonstrado no Quadro 2.

Quadro 2 – Modelo Experimental Gerado de BBD para 3 Fatores

Corrida	Fator 1	Fator 2	Fator 3
1	-1	-1	0
2	1	-1	0
3	-1	1	0
4	1	1	0
5	-1	0	-1
6	1	0	-1
7	-1	0	1
8	1	0	1
9	0	-1	-1
10	0	1	-1
11	0	-1	1
12	0	1	1
13	0	0	0
14	0	0	0
15	0	0	0

Esses pontos são então usados para ajustar um modelo de superfície de resposta, permitindo estimar interações e efeitos quadráticos dos fatores e identificar condições ótimas dentro do espaço experimental, de forma eficiente e com menor número de experimentos.

O DoE, presente no projeto, é um pilar fundamental da Indústria 4.0 ao permitir a otimização de processos experimentais com base em algoritmos avançados. Essa automação reduz o tempo necessário para alcançar resultados eficientes e minimiza erros humanos, facilitando a pesquisa de novos nanocarreadores e formulações.

Se trata de uma metodologia essencial para a otimização de formulações. No BANP, o BBD é aplicado para reduzir o número de experimentos necessários, permitindo explorar variáveis complexas de forma eficiente e identificar interações cruciais entre componentes. Apesar de otimizar alguns parâmetros, o DoE sozinho demanda muitos testes e ajustes manuais, limitando a precisão. Para contornar essas limitações, o BANP combina DoE com AI e ML, ampliando o poder preditivo e a eficiência do processo.

Inteligência Artificial como Motor de Inovação

Há uma crescente discussão em se utilizar a AI para analisar informações biológicas e genéticas, acelerar a descoberta de medicamentos, identificar moduladores de pequenas moléculas e prever seu comportamento. Fluxos de trabalho automatizados e bancos de dados, bem como redes neurais artificiais (ANNs – artificial neural networks), podem melhorar os resultados do tratamento ao analisar rapidamente grandes quantidades de dados e desenvolver novas hipóteses e estratégias de tratamento. Um dos métodos utilizados é o de target fishing (TF), que consiste em identificar sítios-alvo para uma determinada molécula, pretendido para revolucionar o desenvolvimento de novos fármacos e sistemas de entrega (HASSANZADEH; ATYABI; DINARVAND, 2019; GOMES et al., 2023).

Acredita-se que a aplicação de altas tecnologias, como a AI e TF são necessárias para o desenvolvimento da próxima geração de medicamentos e sistemas de entrega inovadores.

A AI tem como objetivo mimetizar as funções cognitivas humanas e oferece vantagens como geração de informações aprimorada, simulações precisas e detecção precoce de distúrbios. Através da integração de algoritmos de AI, métodos estatísticos de reconhecimento de padrões, inteligência computacional e abordagens baseadas em biologia, a AI já tem sido utilizada na previsão do perfil farmacocinético e sistemas de liberação de medicamentos, além de estar sendo utilizada em aplicações biomédicas, engenharia de tecidos, nanofabricação, nanomedicina e desenvolvimento de nanodispositivos (HASSANZADEH; ATYABI; DINARVAND, 2019).

A utilização de AI no projeto, aplicada à análise de grandes volumes de dados experimentais, caminha junto a inovação na área de nanobiotecnologia. A AI permite previsões precisas sobre o comportamento de nanopartículas, como seu comportamento em ambientes específicos. Essa capacidade de predição e otimização em tempo real contribui para a evolução de processos de formulação, que podem ser ajustados de maneira dinâmica com base em parâmetros definidos pelo pesquisador.

Os algoritmos de AI e ML permitem ao BANP aprender com dados históricos, ajustando parâmetros de formulações automaticamente e melhorando a precisão dos

resultados ao longo do tempo. Assim, a AI e o ML não apenas complementam o DoE, mas também proporcionam uma otimização contínua, essencial para o desenvolvimento de formulações mais eficazes e personalizadas.

Sustentabilidade e Química Verde

Outro ponto de destaque é a integração com os princípios da química verde, promovendo o uso de NaDES como novo solvente na formulação de LNPs e métodos de formulação de baixa energia (SCHUH et al., 2024). Isso se alinha diretamente às demandas da Indústria 4.0, que busca conciliar o avanço tecnológico com práticas mais sustentáveis, minimizando a pegada ambiental dos processos industriais. Dessa forma, o projeto não apenas melhora a eficiência técnica, mas também contribui para o desenvolvimento sustentável.

Educação e Capacitação para a Nova Indústria

Por fim, todo o projeto também se destaca como uma ferramenta de educação e capacitação para novos pesquisadores e profissionais da indústria e até mesmo para aqueles que já estão há mais tempo dentro de laboratórios. A plataforma pode ser utilizada para simular formulações avançadas e ensinar o uso de técnicas de DoE e AI, preparando os novos profissionais para os desafios da Indústria 4.0. A capacitação de uma força de trabalho qualificada é um dos principais desafios para a transformação digital, conforme descrito na Missão 4 do Plano de Ação para a Neointustrialização publicado pelo Ministério do Desenvolvimento, Indústria, Comércio e Serviços (BRASIL, 2023).

No próximo capítulo mergulharemos no ponto capaz de unir tudo aquilo que falamos durante essa dissertação, o BANP.

3. Buscando a Nanoformulação Perfeita

BANP, sigla para “Buscando a Nanoformulação Perfeita”, é uma plataforma desenvolvida para auxílio ao cientista de bancada.

Objetivo

Desenvolvimento de uma plataforma *web* inovadora com a utilização de aprendizado de máquina, inteligência artificial e metodologias estatísticas para auxiliar pesquisadores no *design* e otimização de nanoformulações.

Objetivos Específicos

- **Criação de um aplicativo *web* interativo:** interface intuitiva para simulação e otimização de formulações de nanocarreadores lipídicos;
- **Integração de dados históricos:** banco de dados com informações sobre formulações de nanocarreadores para alimentar modelos de aprendizado de máquina – em especial os já desenvolvidos pelo *NanoCycle Group*;
- **Implementação de modelos preditivos:** algoritmos para prever parâmetros de formulação ideais com base em objetivos definidos pelo usuário;
- **Facilitação de projetos experimentais:** geração automática de projetos experimentais utilizando a metodologia Box-Behnken;
- **Promoção do envolvimento do usuário:** interface amigável, tutoriais e suporte para facilitar o uso da plataforma.

Justificativa e Relevância do Estudo

O desenvolvimento de nanoformulações inovadoras para carreamento de fármacos é um processo complexo e dispendioso, que exige expertise técnica, tempo e recursos materiais substanciais. Os laboratórios de nanobiotecnologia enfrentam, frequentemente, desafios como alta taxa experimental, uma vez que há grande quantidade de testes e ajustes a serem feitos de forma manual, resultando em

desperdício de reagentes e materiais; além da demora que envolve todo o processo, visto que a otimização e padronização de formulações tendo a ser um processo lento e trabalhoso, atrasando o desenvolvimento de novos produtos e; a falta de reprodutibilidade dificulta a reprodução de resultados com precisão, limitando a confiabilidade dos dados.

O projeto intitulado "Buscando a Nanoformulação Perfeita" propõe uma solução inovadora para esses desafios, utilizando inteligência artificial e aprendizado de máquina para otimizar o processo de desenvolvimento de nanocarreadores, através de: **1. Plataforma web interativa:** com uma interface simples e intuitiva, o que permitirá que pesquisadores simulem e otimizem formulações de nanocarreadores de forma rápida e eficiente; **2. Modelos preditivos avançados:** algoritmos de aprendizado de máquina, treinados com conjunto de dados históricos do grupo de pesquisa, possibilitarão a predição de parâmetros de formulação ideais com base em objetivos específicos definidos pelo usuário, onde, quanto maior a sua utilização dentro do laboratório, melhores serão os resultados; **3. Automação de projetos experimentais:** a plataforma gerará automaticamente projetos experimentais otimizados, utilizando o desenho *Box-Behnken* como metodologia, porém, com a possibilidade de adição de novos DoE, minimizando o tempo e o desperdício de recursos; **4. Suporte técnico e científico:** a plataforma oferecerá suporte técnico e científico abrangente, incluindo tutoriais, documentação detalhada e canais de comunicação para auxiliar os usuários em todas as etapas do processo.

Impacto Transformador

"Buscando a Nanoformulação Perfeita" tem o potencial de revolucionar o campo da nanobiotecnologia, proporcionando: **1. Redução significativa de custos:** uma vez que a otimização experimental minimiza o desperdício de materiais e o tempo de pesquisa, resultando em economia significativa de recursos; **2. Aceleração do desenvolvimento de produtos:** a otimização eficiente de nanoformulações também permite o desenvolvimento e pesquisa mais rápidos de novos nanocarreadores; **3. Aumento da reprodutibilidade:** disponibilizando padronização e garantindo reprodutibilidade dos resultados, a plataforma possibilita um aumento a confiabilidade

dos dados e facilitação da colaboração científica entre os pesquisadores do *NanoCycle Group*; **4. Descobertas científicas aceleradas:** o que abre caminho para novas descobertas científicas e inovações na área de nanobiotecnologia, impulsionando o avanço e a descoberta de novos carreadores. Podendo focar em tópicos que garantirão um trabalho mais robusto e refinado.

“Buscando a Nanoformulação Perfeita” se configura como uma ferramenta essencial para laboratórios de nanobiotecnologia, impulsionando a eficiência, a produtividade e a inovação no desenvolvimento de nanocarreadores, com o objetivo de contribuir para o avanço da nanociência e nanobiotecnologia e a melhoria da qualidade de vida do próprio pesquisador.

Metodologia

Para o desenvolvimento e elaboração do projeto, foi utilizado um robusto gerenciamento para garantir o seguimento das etapas, aceleridade e eficiência. Como o projeto final foi a geração de uma plataforma, foram utilizadas metodologias de gerenciamento de projetos conjuntas, em especial as *Agile* e *Six Lean Sigma*, para entrega de um MVP (*Minimum Viable Product*, do inglês Produto Mínimo Viável).

O *Lean Six Sigma* é uma metodologia que combina princípios do *Lean Manufacturing* e do *Six Sigma* para melhorar a eficiência e a qualidade dos processos. Enquanto o *Lean* foca na eliminação de desperdícios e na criação de valor contínuo, o *Six Sigma*, originado na Motorola, visa reduzir a variabilidade e os defeitos por meio de análise estatística. Utilizando o ciclo DMAIC (*Define-Definir, Measure-Mensurar, Analyze-Analisar, Improve-Melhorar, Control-Controlar*), o *Lean Six Sigma* promove uma abordagem estruturada para identificar e resolver problemas, resultando em processos mais eficientes, precisos e orientados por dados (GLASGOW; SCOTT-CAZIEWELL; KABOLI, 2010).

Já o desenvolvimento *Agile* foi acordado por 17 profissionais da área de desenvolvimento de *software* em 2001, entre elas Robert Cecil Martin, Ken Schwaber, Jeff Sutherland, Jeff de Luca e outros estudiosos, através de uma cartilha com 12 princípios chamada “Manifesto para o Desenvolvimento Ágil de *Software*” (AGILE

ALLIANCE, 2001). Essa metodologia enfatiza um desenvolvimento iterativo e incremental, centrado na flexibilidade, comunicação, e colaboração contínua com clientes para adaptação rápida a mudanças. Em métodos como *Scrum* e *Extreme Programming*, *Agile* divide projetos em ciclos curtos (os chamados *sprints*), promovendo *feedback* constante e entrega frequente de *software* funcional (COCKBURN; HIGHSMITH, 2001; KUMAR; KUMAR BHATIA; JAMBHESHWAR, 2012).

A maneira utilizada para delinear o projeto de desenvolvimento da plataforma foi, então:

Fase 1: Definir (*Define*) e Planejar (*Plan*)

Objetivo: Definir o escopo do projeto, metas claras, mapear os requisitos e planejar o primeiro ciclo de desenvolvimento ágil.

Ações Lean Six Sigma

Definir o problema central:

- Identificar os desafios principais dos cientistas na otimização de nanoformulações:
 - Tempo;
 - Custo;
 - Reprodutibilidade.
- Definição do objetivo geral do BANP:
 - Otimizar esses processos utilizando DoE, AI e ML.

Estabelecer metas SMART:

- Definir metas específicas e mensuráveis para o desenvolvimento do BANP:

- Reduzir o tempo de experimentos em, pelo menos, 30%; minimizar os custos de reagentes em 50% e melhorar a reprodutibilidade e precisão em 30%.

Mapear processos atuais:

- Realizar um *Value Stream Mapping* (VSM – mapeamento do fluxo de valor) dos processos atuais de nanoformulação nos laboratórios para identificar gargalos e áreas de melhoria (Figura 9).

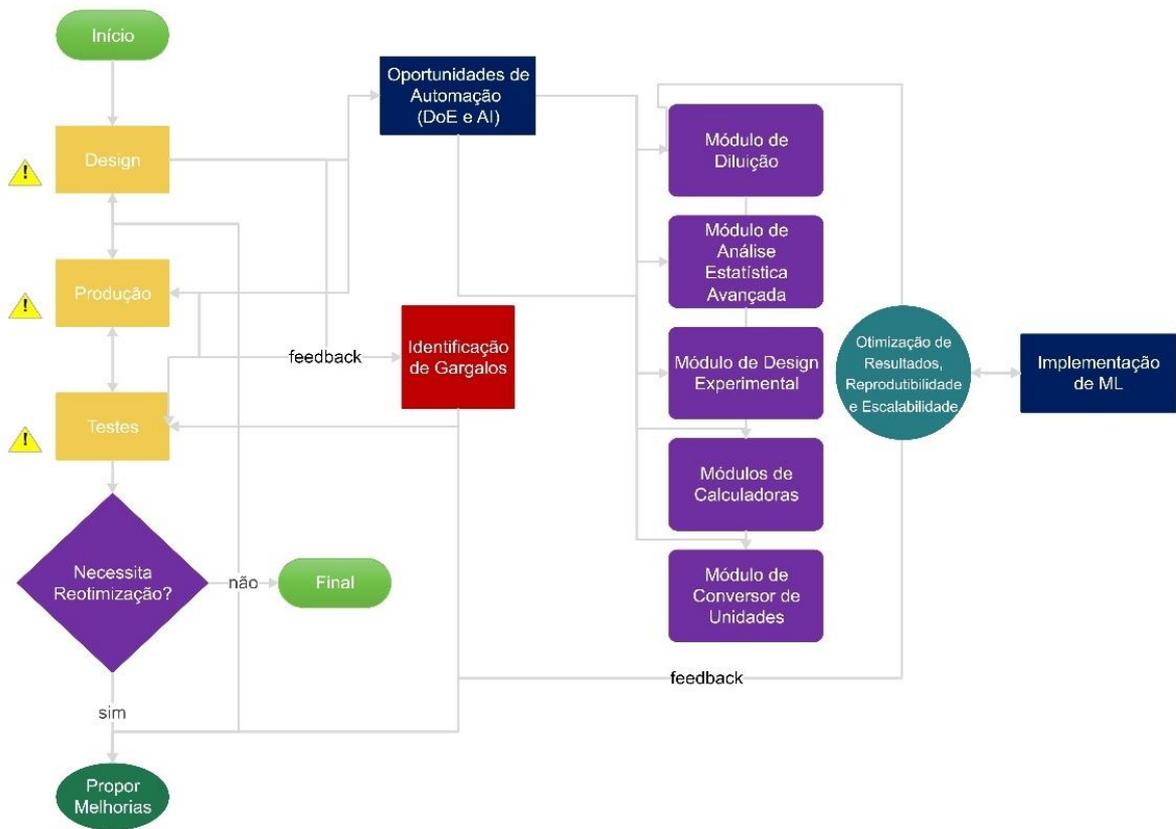


Figura 9 - VSM do BANP

(Fonte: a própria autora. Realizado através do software EdrawMax).

Ações Ágeis

Backlog inicial:

- Criação de um *backlog* com as funcionalidades principais a serem desenvolvidas no aplicativo:
 - I. Página Inicial:
 - a. Primeiros Passos;
 - b. Nanocosmos;
 - c. NanoCycle Group.
 - II. Área do Cientista:
 - a. Módulo de *Design* de Experimentos;
 - b. Módulo de Calculadoras:
 - i. Calculadora Científica;
 - ii. Calculadora de Massa Molar;
 - iii. Calculadora de Concentração.
 - c. Módulo de Diluição;
 - d. Módulo de Análises Estatísticas Avançadas.
- Priorize o *backlog* com base na importância para os usuários (os cientistas) e o impacto no fluxo de trabalho.
 1. Módulo de DoE;
 2. Calculadora de Concentração;
 3. Nanocosmos.

Planejamento de *Sprint*:

- Divisão do desenvolvimento em *sprints* de 2 a 4 semanas, com entregas incrementais de funcionalidades.
- Planejamento do primeiro *sprint* focado nas funcionalidades essenciais, como o DoE e a interface inicial.

Fase 2: Medir (*Measure*) e *Sprint 1*

Objetivo: Coletar dados relevantes para mensurar a eficiência atual dos processos e desenvolver as primeiras funcionalidades do BANP.

Ações Lean Six Sigma

Coletar dados de *baseline*:

- Mensurar quanto tempo os cientistas gastam atualmente em tarefas de otimização de formulações.
- Quantificar o desperdício de reagentes, o número de iterações necessárias para otimizar uma formulação ideal e a reprodutibilidade dos resultados.

Definir métricas de sucesso:

- Estabelecer métricas para mensurar o impacto do BANP, como o tempo de redução nas otimizações e a melhoria da precisão.

Ações Ágeis

Desenvolvimento das primeiras funcionalidades:

- Durante o primeiro *sprint*, o foco foi em entregar a **Calculadora Científica** e a **Calculadora de Massa Molecular e Estequiometria**.

Fase 3: Analisar (*Analyze*) e *Sprint 2*

Objetivo: Identificar causas-raiz dos problemas e ajustar o desenvolvimento com base nos resultados obtidos no primeiro ciclo.

Ações Lean Six Sigma

Analisar as causas principais dos problemas:

- Usar o **Diagrama de Causa e Efeito (Ishikawa)** para identificar as principais causas de ineficiência nos laboratórios.

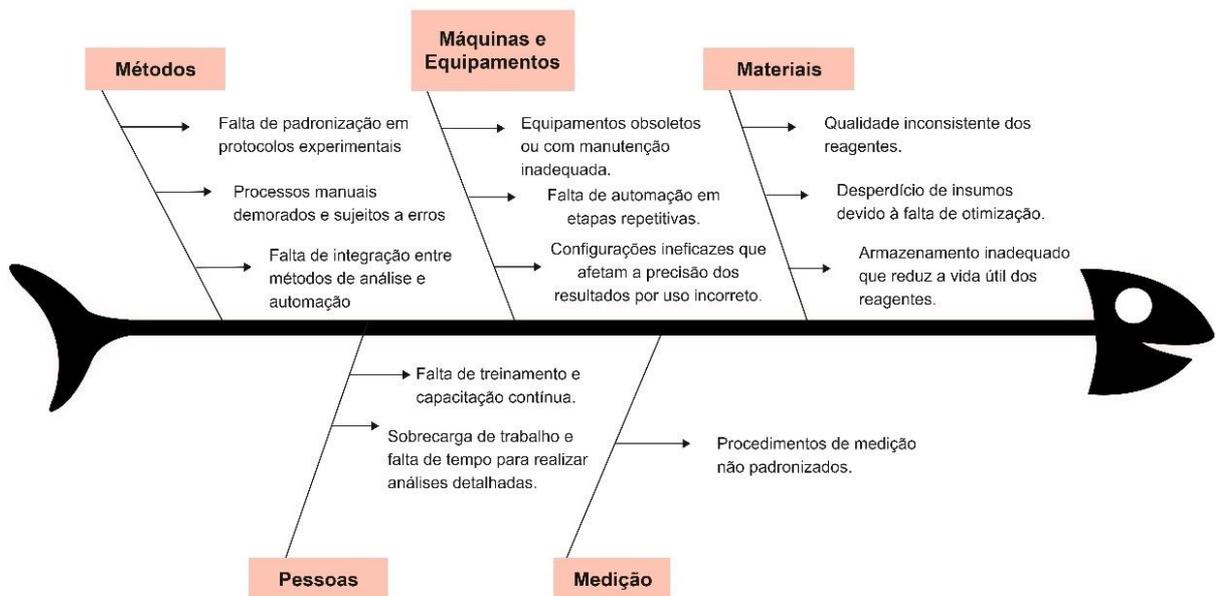


Figura 10 - Diagrama de Ishikawa para Mapeamento de Causa e Efeito das Principais Causas de Ineficiências Laboratoriais (Fonte: a própria autora. Realizado através do software EdrawMax).

- Priorizar os fatores que mais afetam os resultados experimentais:
 1. Falta de integração entre métodos de análise e automação;
 2. Falta de automação em etapas repetitivas;
 3. Desperdício de insumos devido à falta de otimização.

Ações Ágeis

Desenvolvimento do *Sprint 2*:

- No segundo *sprint*, priorizar o desenvolvimento do módulo de **Design Experimental** e do **Conversor de Unidades** com base no *feedback* do *sprint 1*.

Fase 4: Melhorar (*Improve*) e *Sprints 3 e 4*

Objetivo: Propor melhorias baseadas nos dados analisados e expandir o desenvolvimento do BANP com novas funcionalidades.

Ações Lean Six Sigma

Propor soluções para os problemas identificados:

- Baseado nos dados coletados e analisados, propor melhorias para aumentar a eficiência e reprodutibilidade dos experimentos:
 1. Gráficos de *Design Experimental* para mais de 3 variáveis;
 2. Responsividade da Calculadora Científica com o teclado mecânico;
 3. Correspondência de elementos químicos

Ações Ágeis

Entregas incrementais:

- Nos *sprints 3 e 4*, focar na entrega de funcionalidades mais avançadas, como o **Módulo de Análise Estatística Avançada** e projetar o **Simulador de Nanopartículas**.

Melhoria contínua:

- Realização de ajustes finos nas funcionalidades já implementadas com base no *feedback* e no sucesso dos testes.

Fase 5: Controlar (*Control*) e *Sprints* Finais

Objetivo: Monitorar o uso do BANP após o lançamento e garantir a qualidade e a eficiência das funcionalidades.

O BANP ainda não foi, oficialmente, lançado, por esse motivo, a última fase permanece em aberto, para finalização posterior. Uma vez que o BANP é uma plataforma com uso contínuo, há a possibilidade de melhoria contínua e constante. Inclusive utilizando outras metodologias de gerenciamento de projetos para manutencionar o *software*. Uma vez que há ainda a possibilidade de funcionalidades futuras, essa etapa é revisitada constantemente, não, efetivamente, encerrando o projeto após o lançamento do BANP.

Iteração contínua:

- Após o lançamento da versão inicial do BANP, manter o desenvolvimento ágil para incorporar novas funcionalidades e resolver problemas à medida que eles surgirem.

Ciclos de *feedback* contínuos:

- Continuar interagindo com os usuários, coletando *feedback* e realizando novos *sprints* para melhorias e atualizações.

Módulo de DoE

Importante ressaltar que o *back-end* do Módulo de DoE foi pensado para suportar o treinamento por ML. No código atual, o valor de y é gerado de maneira aleatória, porém, esse dado, também chamado de variável de resposta, é o resultado que procuramos medir ou otimizar com base nos fatores experimentais. Ela é

dependente das condições experimentais, ou seja, dos valores das variáveis independentes que manipulamos durante o experimento. O objetivo do BBD é entender como os diferentes níveis das variáveis independentes (ou fatores) — como temperatura, concentração, agitação etc. — afetam a variável resposta (y). Esse valor é coletado pelo cientista em cada corrida experimental testada e retornado ao BANP para treinamento do modelo da seguinte forma:

1. As variáveis independentes (fatores experimentais) e a variável resposta (y) são coletadas e registradas. Cada valor de y também é classificado pelo usuário como **Ótimo**, **Bom**, **Regular** ou **Ruim**, que será o *feedback* para o treinamento do modelo.
2. Normalização e Tratamento de Valores Faltantes:
 - As variáveis devem ser **normalizadas** (para manter os valores em uma escala comparável) e **valores faltantes** devem ser tratados (podem ser imputados ou descartados).
 - Para a normalização, dividimos então os dados em dois conjuntos, os de **treinamento** (80%) e **teste** (20%). Isso permite treinar o modelo e depois avaliar sua precisão em dados que ele nunca viu.
3. Seleção do Algoritmo de *Machine Learning*: dentro da escolha de qual algoritmo é o indicado para treinamento do modelo, caso trabalhássemos com linearidade dos valores de y , o algoritmo indicado seria o de regressão linear e regressão polinomial, principalmente com menor número de dados que lidaríamos no início, uma vez que seu treinamento é mais rápido nesses casos. Entretanto, em valores de y em variáveis observadas iguais, ele funciona bem, porém, caso avaliemos mais variáveis e valores que y pode representar, o modelo de *Random Forest* se mostra mais indicado nesse cenário, por sua capacidade preditiva, robustez e relativa facilidade de implementação.

A biblioteca “*randomForest*” para o R, baseado no modelo de BREIMAN, (2001) conta com extensa documentação detalhando seu uso (<https://cran.r-project.org/web/packages/randomForest/randomForest.pdf>), onde o modelo de treinamento a ser usado segue as linhas de código a seguir:

```
library(randomForest)
model <- randomForest(Y ~ ., data = training_data, ntree = 500)
```

No contexto do BBD, onde exploramos como diferentes níveis de fatores experimentais afetam a variável resposta (y), o uso do *Random Forest* pode ajudar a modelar e prever a resposta para diferentes combinações de fatores. O modelo será útil para identificar quais fatores têm o maior impacto na variável resposta e sugerir as melhores condições experimentais para otimizar y .

4. Avaliação de Desempenho: para avaliar a qualidade do modelo, métricas como Erro Quadrático Médio (MSE), Erro Absoluto Médio (MAE), ou R^2 são comumente utilizadas em problemas de regressão.
5. Re-Treino Contínuo do Modelo: o modelo é, então, continuamente treinado conforme novos dados são coletados, para garantir que ele esteja atualizado e possa fornecer previsões mais precisas. O treino contínuo garante máxima eficiência do modelo, uma vez que refina o entendimento dos fatores experimentais e otimiza constantemente a eficiência dos experimentos futuros.

4. O Guia do Nanocientista dos Laboratórios: Resultados e Discussão

A história de todas as grandes civilizações galácticas tende a atravessar três fases distintas e identificáveis – as da sobrevivência, da interrogação e da sofisticação, também conhecidas como as fases do como, do porquê e do onde.

O Guia do Mochileiro das Galáxias – Douglas Adams

Com o delineamento do projeto montado, foi possível trabalhar no desenvolvimento do BANP de maneira organizada e consistente, entregando no MVP uma plataforma funcional e amigável.

O estado atual da aplicação é de apresentar as funcionalidades principais e a estrutura para que a aplicação possa ser escalada, adicionando:

- Novos módulos conforme necessidade dos cientistas;
- Funcionalidades avançadas, como implementação do TEMAC para revisão de literatura, aprendizado e sugestão de uso por AI;
- Criação e gerenciamento de conta;
- *Compliance* com LGPD (Lei Geral de Proteção de Dados), como listagem, edição e exclusão dos dados da conta.

Stack de Tecnologia do Aplicativo

O aplicativo possui dois conjuntos de *stacks* separados, sendo um para o gerenciamento de acessos, e outro para o processamento e geração dos resultados dos módulos.

Stack do gerenciamento de contas e conteúdo

Para o gerenciamento de contas foi utilizado o *framework* *VueJS* para controlar o *front-end* da aplicação.

O *VueJS* é um *framework* em *JavaScript* para a criação de interfaces. A

versatilidade e performance foram os fatores que impactaram na escolha para a construção das interfaces do gerenciamento de contas e conteúdo.

O *front-end* da aplicação interage com o *back-end*, que é constituído por uma API (no contexto da programação, API é a sigla para *Application Programming Interface*, que significa Interface de Programação de Aplicativos) feita em *PHP*, sem uso de nenhum *framework*, e um banco de dados *MySQL*.

A logo do BANP (Figura 11) foi cuidadosamente pensada para trazer elementos comuns do ambiente laboratorial, como o *erlenmeyer*, além de trazer o esbranquiçamento na vidraria, representando o ponto de nuvem comumente visualizado na formulação de LNPs. Outro detalhe é o retângulo que circunda as letras “A” e “N”, dando a impressão de se tratar de um elemento químico da tabela periódica.



Figura 11 - Logo do BANP (Fonte: a própria autora).

A interface do usuário (UI) foi projetada pelo *software Figma*, devido a sua facilidade de uso, servindo como base para, posteriormente, desenvolvimento pelo *VueJS*, conforme Figura 12.



Figura 12 - Interface Inicial do BANP (Fonte: a própria autora. Projetado no Figma).

Stack da Área do Cientista

Para a construção dos módulos do projeto, utilizou-se o *framework Shiny* em R. O *Shiny* se destaca por sua capacidade de integrar código R com tecnologias *web* de forma fluida e eficiente, permitindo a criação de interfaces de usuário dinâmicas e responsivas que atendem às necessidades dos usuários com facilidade e rapidez.

Com o *Shiny*, é possível criar interfaces que se adaptam perfeitamente a diferentes dispositivos, desde computadores *desktop* até *smartphones* e *tablets*. Além disso, o *Shiny* oferece recursos avançados que possibilitaram a criação de ferramentas para:

- **Visualização de dados:** gráficos interativos e personalizáveis para facilitar a análise e a compreensão dos resultados, em especial nos módulos de *Design Experimental* e *Análise Estatística Avançada*;



Figura 13 - Geração de Gráfico Interativo no Módulo de DoE com valores randomizados de Y (Fonte: BANP).

- **Calculadoras diversas:** a versatilidade do *Shiny* possibilitou programar uma Calculadora Científica (Figura 14) igual a nativa de computadores e celulares, por exemplo, mas também uma Calculadora de Massa Molar (Figura 15);

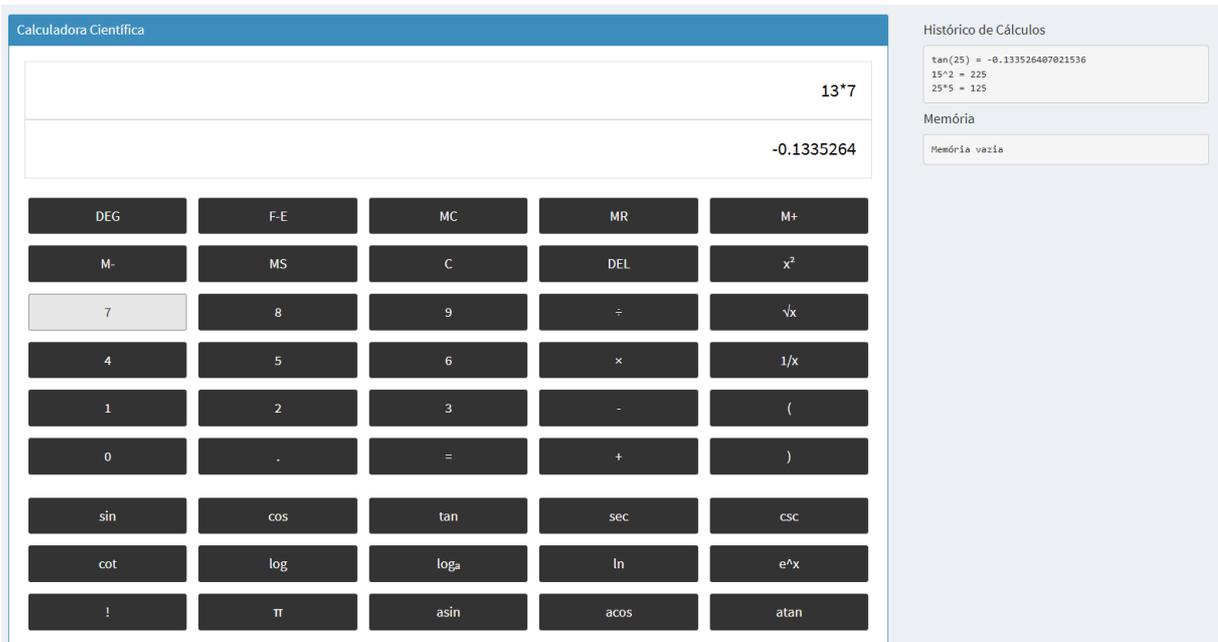


Figura 14 - Módulo de Calculadora Científica (Fonte: BANP).

Calculadora de Massa Molecular

Insira a Fórmula Química:

C6H12O6

Calcular Massa Molecular

Resultado:

A massa molecular de C6H12O6 é: 180.156 g/mol

Insira Múltiplas Fórmulas Químicas:

Fórmula 1:
C6H8O7

Fórmula 2:
C2H6O2

Fórmula 3:
C4H8O5

Fórmula 4:
C2H6N2O

Adicionar Fórmula Calcular Massas Moleculares

Resultados para Múltiplas Fórmulas:

Massa da fórmula 1 : 192.123 Massa da fórmula 2 : 62.068 Massa da fórmula 3 : 134.087 Massa da fórmula 4 : 74.083

Figura 15 - Módulo de Calculadora de Massa Molecular (Fonte: BANP).

- Geração de projetos experimentais:** Automação da geração de projetos experimentais otimizados, utilizando metodologias estatísticas como *Box-Behnken* (Figura 16), mas com capacidade de expansão para demais metodologias de DoE.

Box-Behnken Design

Número de Variáveis: 3

Valores Exatos para Variável 1 (mínimo, centro, máximo separados por vírgulas): 10,20,30

Valores Exatos para Variável 2 (mínimo, centro, máximo separados por vírgulas): 100,200,300

Valores Exatos para Variável 3 (mínimo, centro, máximo separados por vírgulas): 1000,2000,3000

Gerar Design Otimizar Resposta Baixar Plano de Experimentos

Plano de Experimentos Gráficos 2D Gráficos 3D Gráfico Interativo Resultados da Otimização

Show 25 entries Search:

	run.order	std.order	x1	x2	x3	y
1	1	1	-1	-1	0	4.253641100989976
2	2	2	1	-1	0	5.329074060526667
3	3	3	-1	1	0	4.488608729513413
4	4	4	1	1	0	4.375296981042048
5	5	5	-1	0	-1	3.909189505997509
6	6	6	1	0	-1	4.182136178294305
7	7	7	-1	0	1	4.565897321095929
8	8	8	1	0	1	2.89050753408793
9	9	9	0	-1	-1	3.826406869187979
10	10	10	0	1	-1	3.453829466596897
11	11	11	0	-1	1	3.385671698003406
12	12	12	0	1	1	3.452905486602807
13	13	13	0	0	0	4.259568107504742
14	14	14	0	0	0	3.829018966800377
15	15	15	0	0	0	4.187185535880383
16	16	16	0	0	0	3.936875474084586
17	17	17	0	0	0	4.285283300896713

Figura 16 - Módulo de DoE (Fonte: BANP).

Autenticação

A seção de autenticação é projetada para o controle de acesso ao aplicativo. Ela abrange uma tela de *login* e uma de criação de conta.

O processo de criação de conta no estado atual da aplicação requer somente o *login* e senha, não requerendo *e-mail* ou dispondo de um processo de recuperação de senha.

Módulos de Apoio

A seção de conteúdo é destinada a fornecer informações gerais e contextualizadas sobre o aplicativo, incluindo instruções, objetivos e explicações sobre as funcionalidades oferecidas. Ela também inclui informações sobre o panorama geral sobre o mundo da Nanociência e Nanobiotecnologia através da seção Nanocosmos, com a revisão de literatura presente nessa dissertação, além de contar com a página do NanoCycle Group, com os trabalhos dos cientistas do grupo e sobre o impacto das atividades no cenário da Nanociência.

Desenvolvimento da interface

Uma interface intuitiva e fácil de usar é um dos maiores atrativos para ditar se um *software* será utilizável no dia-a-dia ou não, desse forma, o BANP foi pensado para capturar informações do usuário e propor otimizações de forma simples e intuitiva. A interface inclui campos de:

- *Login* e Cadastro;
- Primeiros Passos;
- Nanocosmos;
- NanoCycle Group;
- Área do Cientista

Deve-se, continuamente, aprimorar a UI com o *layout* e as funções de entrada, no primeiro *stack* com *VueJS* e no segundo *stack* com o *Shiny* para garantir que seja interativa e responsiva.

Implementação dos modelos de *machine learning*

O próprio *Shiny* conta com pacotes de modelo de aprendizado de máquina. Embora a funcionalidade não esteja completamente implementada e testada, o modelo de criação do simulador de nanopartículas foi baseado no estudo de ZHANG; MA; WEI, (2021), cujo foco é em como as NPs interagem com membranas celulares e como essas interações podem influenciar o desenvolvimento de aplicações biomédicas. O estudo aborda as características físico-químicas das NPs, como tamanho, forma, elasticidade, carga, hidrofobicidade e modificações de superfície, e como essas características afetam o comportamento das NPs na interface nano-bio. Traz também métodos de simulação, incluindo dinâmica molecular de todos os átomos (AAMD), dinâmica molecular *coarse-grained* (CGMD) e dinâmica de partículas dissipativas (DPD). Esses métodos permitem observar o comportamento das NPs em diferentes escalas de tempo e espaço, e são escolhidos de acordo com a complexidade e as necessidades de cada modelo de NP.

Como o BANP surge como guia de laboratório para cientistas, a ideia é que ele esteja presente da etapa inicial de pesquisa até a última etapa de comercialização de um novo carreador, por exemplo, dessa forma, o intuito do simulador é de simular as características das NPs que comumente trabalhamos no laboratório para poder simular sua interação com membranas celulares. As etapas previstas são:

Definição dos Requisitos e Estrutura

- Tipos de NPs a serem simulados: SLNs e NLCs;
- Seleção de lipídios, surfactantes e solventes comumente usados no laboratório, em especial aqueles já desenvolvidos pelos cientistas do *NanoCycle Group*.
- Identificação das propriedades físico-químicas críticas: tamanho, carga,

elasticidade, forma e hidrofobicidade.

Coleta de Dados

- Integrar APIs como PubChem e ChemSpider para obter propriedades moleculares dos componentes (óleos, manteigas, surfactantes, NaDES).

Desenvolvimento do *Backend*

- Modelar interações entre NPs e a membrana celular usando pacotes como **rsm** e **ggplot2** e os métodos de simulação mencionados anteriormente: AAMD, CGMD e DPD.
- Criar funções para calcular e ajustar propriedades (tamanho, elasticidade, etc.).

Projetar e implantar o *site*

Dentre as etapas faltantes para que o BANP possa ser acessado pelos usuários, é a projeção do *layout* e o estilo do *site* e, em seguida, implantação em uma plataforma de hospedagem para acesso público, sob o domínio www.banp.com.br.

Testes e iteração

Assegurar que o aplicativo "Buscando a Nanoformulação Perfeita" atenda às expectativas dos usuários, oferecendo funcionalidade robusta, usabilidade intuitiva e desempenho otimizado, além da adição de novos módulos. Essa etapa crucial envolve testes exaustivos, coleta de *feedback* e iteração contínua para aprimorar a experiência do usuário e a efetividade da plataforma. E, assim que o BANP se tornar acessível ao público será controlado pelas seguintes etapas.

Etapas:

1. Teste Funcional:

Cobertura abrangente: testar todos os recursos e funcionalidades do aplicativo em diversos cenários de entrada para garantir que operem conforme o

esperado.

Validação de previsões: validar a precisão das previsões dos modelos e a geração de projetos experimentais, utilizando dados reais e simulados.

Exploração de limites: testar o aplicativo com valores extremos e entradas inesperadas para identificar possíveis falhas ou comportamentos indesejados.

Automação de testes: implementar testes automatizados para garantir a consistência e a confiabilidade dos resultados ao longo do tempo.

2. Teste de Usabilidade:

Recrutamento de usuários: recrutar usuários em potencial com diferentes níveis de conhecimento em nanotecnologia e experiência em interfaces *web*.

Sessões de teste: conduzir sessões de teste moderadas para observar como os usuários interagem com a plataforma, coletando *feedback* sobre a interface, a navegação e a facilidade de uso.

Questionários e entrevistas: aplicar questionários e entrevistas para coletar *feedback* qualitativo sobre a experiência geral do usuário, incluindo pontos fortes, pontos fracos e sugestões de melhorias.

Análise de dados: analisar os resultados dos testes de usabilidade para identificar áreas que precisam de aprimoramento e priorizar as mudanças necessárias.

3. Teste de Desempenho:

Simulação de carga: simular diferentes cenários de carga de usuários para avaliar a capacidade de resposta e a escalabilidade da plataforma.

Monitoramento de desempenho: monitorar métricas de desempenho, como tempo de resposta, uso de memória e consumo de CPU, para identificar gargalos e áreas que precisam de otimização.

Otimização de código: otimizar o código do *back-end* e da interface *Shiny* para melhorar o desempenho e reduzir o tempo de processamento.

Escalabilidade da infraestrutura: dimensionar a infraestrutura de acordo com a demanda, garantindo que a plataforma possa lidar com um número crescente de usuários.

4. Coleta de *Feedback*:

Mecanismos de *feedback*: implementar mecanismos de *feedback* dentro do aplicativo, como pesquisas, formulários ou botões de *feedback*, para facilitar a coleta de opiniões dos usuários.

Análise de *feedback*: Analisar o *feedback* coletado para identificar padrões, tendências e problemas recorrentes.

Priorização de melhorias: priorizar as melhorias com base no *feedback* dos usuários e no impacto potencial na experiência geral.

5. Iteração e Melhoria:

Desenvolvimento iterativo: implementar melhorias no aplicativo de forma incremental, testando e validando cada iteração antes de lançá-la para todos os usuários.

Aprimoramento contínuo: manter um processo contínuo de coleta de *feedback*, testes e iteração para garantir que o aplicativo atenda às necessidades dos usuários e permaneça na vanguarda da tecnologia.

O processo de teste e iteração é fundamental para o sucesso do projeto "Buscando a Nanoformulação Perfeita". Ao dedicar tempo e recursos para testar exaustivamente a plataforma, coletar *feedback* dos usuários e implementar melhorias contínuas, podemos garantir que a plataforma seja robusta, intuitiva, eficiente e atenda às necessidades dos usuários em constante evolução, porém, é importante observar que:

- É importante envolver os usuários em todo o processo de teste e iteração para garantir que o aplicativo atenda às suas expectativas.

- A comunicação clara e transparente com os usuários é crucial para construir confiança e obter *feedback* valioso.
- A documentação detalhada do processo de teste e iteração é importante para garantir a reprodutibilidade e o aprendizado contínuo.

Dessa forma, podemos garantir que o BANP atenda todos os públicos de pesquisadores e cientistas na área da Nanociência e Nanobiotecnologia, indo de encontro com os princípios abordados ao longo de toda essa dissertação, principalmente da Química Verde e da Indústria 4.0.

Módulos Futuros

Ao ser elaborada o MVP, foram priorizados módulos que entregam a plataforma pronta para utilização, porém, isso não isenta o projeto de conter adições de módulos e revisão no código atual, em especial no sistema de autenticação e segurança da plataforma, além de demais tecnologias e funcionalidades a serem implementadas para melhoria do BANP. São elas:

1. Sistema de Segurança: o *Blockchain* é uma tecnologia de registro distribuído e imutável que permite o armazenamento de dados em blocos interligados e protegidos por criptografia. Cada bloco contém informações sobre transações, um carimbo de data/hora e um identificador único (*hash*), que o conecta ao bloco anterior, formando uma cadeia. A descentralização, transparência e segurança são as principais características do *blockchain*. No BANP, o *blockchain* pode ser utilizado para resolver desafios relacionados à rastreabilidade, integridade e segurança dos dados gerados e utilizados no aplicativo (HUYNH-THE et al., 2023; SALAH et al., 2019).

2. Cálculos de Encapsulamento: uma calculadora para estimar a eficiência de encapsulamento de drogas em nanocarreadores, considerando fatores como o volume do nanocarreador e a concentração da droga.

3. Cálculos de Solubilidade: ferramenta para prever a solubilidade de diferentes compostos em solventes comuns, baseada em parâmetros como temperatura e pressão.

4. Simulador de Tamanho de Partícula e Potencial Zeta: ferramenta

para prever o tamanho de partículas e a estabilidade coloidal (potencial zeta) de nanocarreadores com base nas condições experimentais.

5. **Simulação de Formulações:** ferramenta interativa onde os pesquisadores podem simular diferentes combinações de materiais para nanoformulações. A plataforma pode permitir a entrada de parâmetros como tipo de nanocarreador, tamanho de partículas, taxa de encapsulamento, concentração de reagentes e outros atributos críticos.

6. **Relatórios Automatizados:** geração automática de relatórios detalhados dos experimentos realizados, incluindo dados, gráficos e interpretações com modelos personalizáveis para atender aos padrões de publicações científicas.

7. **Análise de Custo de Formulação:** ferramenta para estimar os custos associados a uma formulação específica, incluindo reagentes, materiais e tempo de laboratório.

8. **Gerenciador de Protocolos Experimentais:** banco de dados para armazenar, editar e acessar protocolos experimentais padronizados. Biblioteca de protocolos pré-definidos e possibilidade de adicionar protocolos personalizados.

9. **Simulação de Comportamento Nanoparticulado:** modelos computacionais que preveem o comportamento das nanopartículas em diferentes ambientes biológicos. Simulações de interações com células, tecidos ou sistemas específicos.

10. **Biblioteca de Referências Científicas:** acesso a artigos científicos, publicações relevantes e materiais de referência na área de nanobiotecnologia.

11. **Calendário e Gerenciador de Tarefas:** ferramenta para agendamento de experimentos, lembretes de tarefas laboratoriais e acompanhamento de prazos importantes.

12. **Módulo de Segurança Laboratorial:** informações sobre procedimentos de segurança, fichas de dados de segurança dos reagentes e equipamentos.

“Buscando a Nanoformulação Perfeita” é uma jornada contínua de aprimoramento e inovação. Quando nos colocamos no papel de escutar as dores dos cientistas no ambiente laboratorial, trabalhamos não apenas para amenizar os gargalos que nós encontramos, mas também dos pesquisadores que estão conosco e passam pelas mesmas frustrações. O BANP iniciou-se como um projeto para otimizar a vida laboratorial de apenas um pesquisador, e pode, um dia, facilitar a vida de milhares. Esse é, enfim, o maior catalisador para se fazer pesquisa.

5. Conclusão: Uma Odisseia Nanoespacial

A única maneira de se definir o limite do possível é ir além dele, para o impossível.

– Arthur C. Clarke

O BANP representa um avanço significativo na aplicação de tecnologias digitais no contexto laboratorial, trazendo a possibilidade de automatizar processos complexos na nanoformulação e garantindo uma abordagem mais sustentável e eficaz. O uso de DoE, AI e ML permite explorar condições experimentais ideais com precisão e reprodutibilidade, acelerando o desenvolvimento de formulações nanométricas. A plataforma, além de promover a inovação e facilitar o trabalho dos pesquisadores, alinha-se com os objetivos de um desenvolvimento industrial responsável, atendendo aos princípios da Química Verde e da Indústria 4.0. A jornada para "buscar a nanoformulação perfeita" continua, e o BANP configura-se como uma ferramenta robusta e adaptável para pesquisadores que buscam otimizar o processo de criação de nanopartículas lipídicas, tornando-o mais acessível e impactante para o futuro da nanociência. Como qualquer *software*, ele necessita de intenso uso até que se possa afirmar sua eficácia. Seu contínuo uso tem como objetivo, além de tudo, promover a Ciência!

REFERÊNCIAS

AHMADIAN, E. et al. Effects of quercetin loaded nanostructured lipid carriers on the paraquat-induced toxicity in human lymphocytes. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 167, 1 jul. 2020.

ALKILANY, A. M.; MURPHY, C. J. Toxicity and cellular uptake of gold nanoparticles: What we have learned so far? **Journal of Nanoparticle Research**, v. 12, n. 7, p. 2313–2333, set. 2010.

ALSHAWWA, S. Z. et al. Nanocarrier Drug Delivery Systems: Characterization, Limitations, Future Perspectives and Implementation of Artificial Intelligence. **Pharmaceutics**, v. 14, n; 4, p. 883, abr. 2022.

AMREDDY, N. et al. Recent Advances in Nanoparticle-Based Cancer Drug and Gene Delivery. Em: **Advances in Cancer Research**. [s.l.] Academic Press Inc., 2018. v. 137p. 115–170.

ANASTAS, P.; EGHBALI, N. Green Chemistry: Principles and Practice. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 1, p. 301–312, 14 dez. 2010.

ANASTAS, P.; WARNER, J. **Green Chemistry: Theory and Practice**. [s.l.] Oxford University Press, 2000.

ANTON, N.; BENOIT, J. P.; SAULNIER, P. Design and production of nanoparticles formulated from nano-emulsion templates—a review. **Journal of controlled release**, v. 128, n. 3, p. 185-199, 2008.

APOLINÁRIO, A. C. et al. Opening the pandora's box of nanomedicine: There is needed plenty of room at the bottom. **Quimica Nova**, v. 43, n. 2, p. 212–225, 1 fev. 2020.

ARORA, D.; NANDA, S. Quality by design driven development of resveratrol loaded

ethosomal hydrogel for improved dermatological benefits via enhanced skin permeation and retention. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 567, 15 ago. 2019.

ASIMAKIDOU, E. et al. Blood–Brain Barrier-Targeting Nanoparticles: Biomaterial Properties and Biomedical Applications in Translational Neuroscience. **Pharmaceutics**, v. 17, n. 5, p. 612, 10 maio 2024.

BANNIGAN, P. et al. Machine learning directed drug formulation development. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 175, p. 113806, 2021.

BELHADJ, Z. et al. Regulating interactions between targeted nanocarriers and mononuclear phagocyte system via an esomeprazole-based preconditioning strategy. **International Journal of Nanomedicine**, v. 15, p. 6385–6399, 2020.

BELOQUI, A. et al. Nanostructured lipid carriers: Promising drug delivery systems for future clinics. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 12, n. 1, p. 143–161, 1 jan. 2016.

BIANCO, A.; KOSTARELOS, K.; PRATO, M. Applications of carbon nanotubes in drug delivery. **Current opinion in chemical biology**, v. 9, n. 6, p. 674-679, 2005.

BOONLAO, N.; RUKTANONCHAI, U. R.; ANAL, A. K. Enhancing bioaccessibility and bioavailability of carotenoids using emulsion-based delivery systems. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 209, p. 112211, 2022.

BOX, G. E. P.; BEHNKEN, D. W. Some new three level designs for the study of quantitative variables. **Technometrics**, v. 2, n. 4, p. 455-475, 1960.

BRADFORD, S. C. Sources of information on specific subjects 1934. **Journal of Information Science**, v. 10, n. 4, p. 176–180, 1 abr. 1985.

BREIMAN, L. Random Forests. **Machine learning**, v. 45, p. 5-32, 2001.

BUTLER, K. T. et al. Machine learning for molecular and materials science. **Nature**, v. 559, n. 7715, p. 547-555, 2018.

CARBONE, C. et al. Clotrimazole-loaded mediterranean essential oils NLC: A synergic treatment of Candida skin infections. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 5, 1 maio 2019.

CAVALCANTI, A. et al. Medical Nanorobot Architecture Based on Nanobioelectronics. **Recent Patents on Nanotechnology**, v. 1, n. 1, p. 1–10, 1 fev. 2007.

CHAUHAN, A. S. Dendrimers for Drug Delivery. **Molecules**, v. 23, n. 4, 2018.

CHAUHAN, I. et al. Nanostructured lipid carriers: A groundbreaking approach for transdermal drug delivery. **Advanced pharmaceutical bulletin**, v. 10, n. 2, p. 150, 2020.

CHEN, Y. et al. Preparation and antitumor evaluation of hinokiflavone hybrid micelles with mitochondria targeted for lung adenocarcinoma treatment. **Drug Delivery**, v. 27, n. 1, p. 565–574, 2020.

COCKBURN, A.; HIGHSMITH, J. Agile software development, the people factor. **Computer**, v. 34, n. 11, p. 131–133, nov. 2001.

COSTA, C. et al. Nose-to-brain delivery of lipid-based nanosystems for epileptic seizures and anxiety crisis. **Journal of Controlled Release**, v. 295, p. 187-200, 2019.

COUVREUR, P.; VAUTHIER, C. Nanotechnology: intelligent design to treat complex disease. **Pharmaceutical research**, v. 23, p. 1417-1450, 2006.

DA SILVA SANTOS, V.; BADAN RIBEIRO, A. P.; ANDRADE SANTANA, M. H. Solid lipid nanoparticles as carriers for lipophilic compounds for applications in foods. **Food Research International**, v. 122, p. 610-626, 2019.

DAS, S.; NG, W. K.; TAN, R. B. H. Are nanostructured lipid carriers (NLCs) better than solid lipid nanoparticles (SLNs): Development, characterizations and comparative

evaluations of clotrimazole-loaded SLNs and NLCs? **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 47, n. 1, p. 139–151, 30 ago. 2012.

DESAI, N. Challenges in development of nanoparticle-based therapeutics. **The AAPS journal**, v. 14, n. 2, p. 282-295, 2012.

DURAND, E. et al. Natural deep eutectic solvents: Hypothesis for their possible roles in cellular functions and interaction with membranes and other organized biological systems. Em: **Advances in Botanical Research**. [s.l.] Academic Press Inc., 2021. v. 97p. 133–158.

ĐURIŠ, J.; KURČUBIĆ, I.; IBRIĆ, S. Review of machine learning algorithms' application in pharmaceutical technology. **Arhiv za farmaciju**, v. 71, n. 4, p. 302–317, 2021.

FREITAS, R. A. **Nanomedicine, Volume I: Basic Capabilities**. [s.l.] CRC Press, 1999. v. 18

GANESAN, P.; NARAYANASAMY, D. Lipid nanoparticles: Different preparation techniques, characterization, hurdles, and strategies for the production of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for oral drug delivery. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, v. 6, p. 37–56, 1 dez. 2017.

GARBUZENKO, O. B. et al. Strategy to enhance lung cancer treatment by five essential elements: Inhalation delivery, nanotechnology, tumor-receptor targeting, chemo- and gene therapy. **Theranostics**, v. 9, n. 26, p. 8362–8376, 2019a.

GARBUZENKO, O. B. et al. Inhalation treatment of cystic fibrosis with lumacaftor and ivacaftor co-delivered by nanostructured lipid carriers. **Journal of Controlled Release**, v. 296, p. 225–231, 28 fev. 2019b.

GASCO, M. R. Solid lipid nanoparticles for drug delivery. **Pharmaceutical Technology Europe**, v. 13, n. 2, p. 32+, 2001.

GHODRATI, M.; FARAHPOUR, M. R.; HAMISHEHKAR, H. Encapsulation of Peppermint essential oil in nanostructured lipid carriers: In-vitro antibacterial activity and accelerative effect on infected wound healing. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 564, p. 161–169, 5 mar. 2019.

GLASGOW, J. M.; SCOTT-CAZIEWELL, J. R.; KABOLI, P. J. Guiding inpatient quality improvement: A systematic review of Lean and Six Sigma. **Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety**, v. 36, n. 12, p. 533–540, 2010.

GOFFMAN, W.; NEWILL, V. A. Generalization of Epidemic Theory: An Application to the Transmission of Ideas. **Nature**, v. 204, n. 4955, p. 225–228, 1 out. 1964.

GOKCE, E. H. et al. Resveratrol-loaded solid lipid nanoparticles versus nanostructured lipid carriers: evaluation of antioxidant potential for dermal applications. **International Journal of Nanomedicine**, v. 7, p. 1841–1850, 11 abr. 2012.

GOMES, M. DO N. et al. **Target fishing e modelagem molecular de nitroheteroarilchalconas com potente atividade antituberculose.** , 6 jun. 2023. Disponível em: <<https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/6188/version/6551>>

GORANTLA, S. et al. Nanocarriers for ocular drug delivery: Current status and translational opportunity. **RSC advances**, v. 10, n. 46, p. 27835-27855, 2020.

GORDILLO-GALEANO, A.; MORA-HUERTAS, C. E. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: A review emphasizing on particle structure and drug release. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 133, p. 285–308, 1 dez. 2018.

HADDADZADEGAN, S.; DORKOOSH, F.; BERNKOP-SCHNÜRCH, A. Oral delivery of therapeutic peptides and proteins: Technology landscape of lipid-based nanocarriers. **Advanced drug delivery reviews**, v. 182, p. 114097, 2022.

HAIDER, M. et al. Nanostructured lipid carriers for delivery of chemotherapeutics: A

review. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 3, p. 288, 2020.

HASSANZADEH, P.; ATYABI, F.; DINARVAND, R. The significance of artificial intelligence in drug delivery system design. **Advanced drug delivery reviews**, v. 151, p. 169-190, 2019.

HAWKING, S. **A Brief History of Time: From the Big Bang to Black Holes**. 1. ed. London: Bantam Dell Publishing Group, 1988.

HUYNH-THE, T. et al. Blockchain for the metaverse: A Review. **Future Generation Computer Systems**, v. 143, p. 401–419, 1 jun. 2023.

IBARRA-SÁNCHEZ, L. Á. et al. Nanostructures for drug delivery in respiratory diseases therapeutics: Revision of current trends and its comparative analysis. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 70, p. 103219, 2022.

IQBAL, M. A. et al. Nanostructured lipid carriers system: Recent advances in drug delivery. **Journal of Drug Targeting**, v. 20, n. 10, p. 813–830, dez. 2012.

IZCI, M. et al. The use of alternative strategies for enhanced nanoparticle delivery to solid tumors. **Chemical reviews**, v. 121, n. 3, p. 1746-1803, 2021.

JAIN, K.; SOOD, S.; GOWTHAMARAJAN, K. Optimization of artemether-loaded NLC for intranasal delivery using central composite design. **Drug Delivery**, v. 22, n. 7, p. 940–954, 3 out. 2015.

JAIN, P. K. et al. Noble metals on the nanoscale: Optical and photothermal properties and some applications in imaging, sensing, biology, and medicine. **Accounts of Chemical Research**, v. 41, n. 12, p. 1578–1586, 16 dez. 2008.

JAISWAL, P.; GIDWANI, B.; VYAS, A. Nanostructured lipid carriers and their current application in targeted drug delivery. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, v. 44, n. 1, p. 27–40, 1 jan. 2016.

KABANOV, A. V.; VINOGRADOV, S. V. Nanogels as pharmaceutical carriers: finite networks of infinite capabilities. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, n. 30, p. 5418-5429, 2009.

KARPLUS, M.; MCCAMMON, J. A. Molecular dynamics simulations of biomolecules. **Nature Structural Biology**, v. 9, n. 9, p. 646–652, set. 2002.

KATAOKA, K.; HARADA, A.; NAGASAKI, Y. Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization and biological significance. **Advanced drug delivery reviews**, v. 64, p. 37-48, 2012.

KHAN, S. H. Green Nanotechnology for the Environment and Sustainable Development. Em: [s.l.] Springer, Cham, 2019. v. 38p. 13–46.

KHARAT, M.; MCCLEMENTS, D. J. Recent advances in colloidal delivery systems for nutraceuticals: a case study—delivery by design of curcumin. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 557, p. 506-518, 2019.

KHOSA, A.; REDDI, S.; SAHA, R. N. Nanostructured lipid carriers for site-specific drug delivery. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 103, p. 598–613, 1 jul. 2018.

KOVACEVIC, A. et al. Polyhydroxy surfactants for the formulation of lipid nanoparticles (SLN and NLC): Effects on size, physical stability and particle matrix structure. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 406, n. 1–2, p. 163–172, 15 mar. 2011.

KUMAR, G.; KUMAR BHATIA, P.; JAMBHESHWAR, G. Impact of agile methodology on software development process. **International Journal of Computer Technology and Electronics Engineering (IJCTEE)**, v. 2, n. 4, p. 46-50, 2012.

LAFFLEUR, F.; KECKEIS, V. Advances in drug delivery systems: Work in progress still needed?. **International journal of pharmaceutics**, v. 590, p. 119912, 2020.

LAURENT, S. et al. Magnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis, stabilization,

vectorization, physicochemical characterizations and biological applications. **Chemical Reviews**, v. 108, n. 6, p. 2064–2110, jun. 2008.

LEE, J. et al. Industrial Artificial Intelligence for industry 4.0-based manufacturing systems. **Manufacturing Letters**, v. 18, p. 20–23, 1 out. 2018.

LIGIA FOCSAN, A.; POLYAKOV, N. E.; KISPERT, L. D. Supramolecular carotenoid complexes of enhanced solubility and stability—The way of bioavailability improvement. **Molecules**, v. 24, n. 21, p. 3947, 2019.

LINE, M. B.; SANDISON, A. PROGRESS IN DOCUMENTATION: ‘obsolescence’ and changes in the use of literature with time. **Journal of documentation**, v. 30, n. 3, p. 283-350, 1974.

LIU, Y. et al. Analytical method development and comparability study for AmBisome® and generic Amphotericin B liposomal products. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 157, p. 241–249, 1 dez. 2020.

LOMBARDO, D.; KISELEV, M. A.; CACCAMO, M. T. Smart Nanoparticles for Drug Delivery Application: Development of Versatile Nanocarrier Platforms in Biotechnology and Nanomedicine. **Journal of Nanomaterials**, v. 2019, 2019.

LÓPEZ, K. L. et al. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) prepared by microwave and ultrasound-assisted synthesis: Promising green strategies for the nanoworld. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 5, p. 1333, 2023.

LOTKA, A. J. The frequency distribution of scientific productivity. **Journal of the Washington academy of sciences**, v. 16, n. 12, p. 317-323, 1926.

MA, C. et al. Inhalable solid lipid nanoparticles for intracellular tuberculosis infection therapy: macrophage-targeting and pH-sensitive properties. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 11, n. 3, p. 1218–1235, 1 jun. 2021.

MACHADO JUNIOR, C. et al. As Leis da Bibliometria em Diferentes Bases de Dados

Científicos. **Revista de Ciências da Administração**, p. 111–123, 25 abr. 2016.

MADANE, R. G.; MAHAJAN, H. S. Curcumin-loaded nanostructured lipid carriers (NLCs) for nasal administration: design, characterization, and in vivo study. **Drug Delivery**, v. 23, n. 4, p. 1326–1334, 3 maio 2016.

MAJUMDER, J.; MINKO, T. Multifunctional and stimuli-responsive nanocarriers for targeted therapeutic delivery. **Expert opinion on drug delivery**, v. 18, n. 2, p. 205-227, 2021.

MAJUMDER, J.; TARATULA, O.; MINKO, T. Nanocarrier-based systems for targeted and site specific therapeutic delivery. **Advanced drug delivery reviews**, v. 144, p. 57-77, 2019.

MARIANO, A. M.; ROCHA, M. S. **Revisão da Literatura: Apresentação de uma Abordagem Integradora**. [s.l: s.n.]. v. 18

MARQUES, M. I. C. **Estratégias para administração de fármacos pouco solúveis**. Coimbra: Universidade de Coimbra, set. 2015.

MEDINTZ, I. L. et al. Quantum dot bioconjugates for imaging, labelling and sensing. **Nature materials**, v. 4, n. 6, p. 435-446, 2005.

MELLO, V. C. et al. Development of New Natural Lipid-Based Nanoparticles Loaded with Aluminum-Phthalocyanine for Photodynamic Therapy against Melanoma. **Nanomaterials**, v. 12, n. 20, 1 out. 2022.

MI, P.; CABRAL, H.; KATAOKA, K. Ligand-installed nanocarriers toward precision therapy. **Advanced Materials**, v. 32, n. 13, p. 1902604, 2020.

MICHALET, X. et al. Quantum Dots for Live Cells, in Vivo Imaging, and Diagnostics. **Science**, v. 307, n. 5709, p. 538–544, 28 jan. 2005.

MONTGOMERY, D. C. **Design and Analysis of Experiments**. 9. ed. [s.l.] Wiley,

2017.

MUKHERJEE S; RAY S; THAKUR R S. Solid Lipid Nanoparticles: A Modern Formulation Approach in Drug Delivery System. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 71, n. 4, p. 349–358, ago. 2009.

MÜLLER, R. H.; MÄDER, K.; GOHLA, S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery ± a review of the state of the art. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 161–177, 2000.

MÜLLER, R.; JUNGHANNS. Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications. **International Journal of Nanomedicine**, p. 295, out. 2008.

NASERI, N.; VALIZADEH, H.; ZAKERI-MILANI, P. Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers: Structure, Preparation and Application. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 5, n. 3, p. 305–313, 19 set. 2015.

OH, J. K. et al. The development of microgels/nanogels for drug delivery applications. **Progress in polymer science**, v. 33, n. 4, p. 448-477, 2008.

PELLOSI, D. S. et al. In vitro/in vivo investigation on the potential of Pluronic® mixed micelles for pulmonary drug delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 130, p. 30–38, 1 set. 2018.

PINHEIRO, R. G. R. et al. Quercetin lipid nanoparticles functionalized with transferrin for Alzheimer's disease. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 148, 30 maio 2020.

PRICE, D. J. D. S. **Little Science, Big Science**. [s.l.] Columbia University Press, 1963.

RAPALLI, V. K. et al. Curcumin loaded nanostructured lipid carriers for enhanced skin retained topical delivery: optimization, scale-up, in-vitro characterization and assessment of ex-vivo skin deposition. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 152, 1 set. 2020.

RAWAL, S.; PATEL, M. M. Threatening cancer with nanoparticle aided combination oncotherapy. **Journal of controlled release**, v. 301, p. 76-109, 2019.

REGINATO, M. **O cenário da Comunicação Científica, suas implicações do Ensino Básico ao Pós Universitário e a criação do Museu de Comunicação Científica do Laboratório de Comunicação Científica**. Brasília, 2021.

REQUE, P. M.; BRANDELLI, A. Encapsulation of probiotics and nutraceuticals: Applications in functional food industry. **Trends in Food Science & Technology**, v. 114, p. 1-10, 2021.

ROCO, M. C. Nanotechnology: convergence with modern biology and medicine. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 14, n. 3, p. 337–346, jun. 2003.

SADEGH MALVAJERD, S. et al. Brain Delivery of Curcumin Using Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers: Preparation, Optimization, and Pharmacokinetic Evaluation. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 10, n. 1, p. 728–739, 16 jan. 2019.

SAKURAI, R.; ZUCHI, J. D. REVOLUÇÕES INDUSTRIAIS ATÉ A INDÚSTRIA 4.0. **Revista Interface Tecnológica**, v. 15, n. 2, p. 480–491, 30 dez. 2018.

SALAH, K. et al. Blockchain for AI: Review and open research challenges. **IEEE Access**, v. 7, p. 10127–10149, 2019.

SALEHI, B. et al. **Curcumin's nanomedicine formulations for therapeutic application in neurological diseases**. **Journal of Clinical Medicine** MDPI, , 1 fev. 2020.

SALVI, V. R.; PAWAR, P. Nanostructured lipid carriers (NLC) system: A novel drug targeting carrier. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 51, p. 255–267, 1 jun. 2019.

SANTOS, L. DOS et al. UTILIZAÇÃO DE RESÍDUOS AGROINDUSTRIAIS PARA PRODUÇÃO DE AMILOGLUCOSIDASE POR ASPERGILLUS AWAMORI. **Revista Brasileira de Tecnologia Agroindustrial**, v. 6, n. 1, 30 jul. 2012.

SCHUH, L. et al. From Nature to Innovation: The Uncharted Potential of Natural Deep Eutectic Solvents. **Molecules**, v. 28, n. 22, p. 7653, 2023.

SCHUH, L. et al. Integrating Natural Deep Eutectic Solvents into Nanostructured Lipid Carriers: An Industrial Look. **Pharmaceuticals**, v. 17, n. 7, 1 jul. 2024.

SHREYA, A. B. et al. Active targeting of drugs and bioactive molecules via oral administration by ligand-conjugated lipidic nanocarriers: recent advances. **AAPS PharmSciTech**, v. 20, p. 1-12, 2019.

SOLANS, C. et al. Nano-emulsions. **Current opinion in colloid & interface science**, v. 10, n. 3-4, p. 102-110, 2005

SONI, R. A.; RIZWAN, MOHD. A.; SINGH, S. Opportunities and potential of green chemistry in nanotechnology. **Nanotechnology for Environmental Engineering**, v. 7, n. 3, p. 661–673, 24 set. 2022.

SOPPIMATH, K. S. et al. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. **Journal of controlled release**, v. 70, n. 1-2, p. 1-20, 2001.

SOUTO, E. B. et al. SLN and NLC for topical, dermal, and transdermal drug delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 17, n. 3, p. 357–377, 3 mar. 2020.

SUBRAMANIAM, B.; SIDDIK, Z. H.; NAGOOR, N. H. 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. 1–29, 1 jun. 2020.

SUN, Z. et al. Confining FeNi nanoparticles in biomass-derived carbon for effectively photo-Fenton catalytic reaction for polluted water treatment. **Advanced Composites and Hybrid Materials**, v. 5, n. 2, p. 1566–1581, 1 jun. 2022.

TENCHOV, R. et al. Lipid nanoparticles— from liposomes to mRNA vaccine delivery, a landscape of research diversity and advancement. **ACS nano**, v. 15, n. 11, p. 16982-17015, 2021.

THI, T. T. H. et al. Lipid-based nanoparticles in the clinic and clinical trials: from cancer nanomedicine to COVID-19 vaccines. **Vaccines**, v. 9, n. 4, p. 359, 2021.

TOMALIA, D. A. et al. A new class of polymers: starburst-dendritic macromolecules. **Polymer journal**, v. 17, n. 1, p. 117-132, 1985.

TRIPODO, G. et al. Drug delivery of rifampicin by natural micelles based on inulin: Physicochemical properties, antibacterial activity and human macrophages uptake. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 136, p. 250–258, 1 mar. 2019.

VIEGAS, C. et al. Solid lipid nanoparticles vs. nanostructured lipid carriers: a comparative review. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 6, p. 1593, 2023.

VOIGT, N. et al. Toxicity of polymeric nanoparticles in vivo and in vitro. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 16, n. 6, 2014.

VOUTCHKOVA-KOSTAL, A. M. et al. Towards rational molecular design for reduced chronic aquatic toxicity. **Green Chemistry**, v. 14, n. 4, p. 1001–1008, 2012.

WANG, R. et al. Potential adverse effects of nanoparticles on the reproductive system. **International journal of nanomedicine**, p. 8487-8506, 2018.

WEBER, S.; ZIMMER, A.; PARDEIKE, J. Solid Lipid Nanoparticles (SLN) and Nanostructured Lipid Carriers (NLC) for pulmonary application: A review of the state of the art. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 86, n. 1, p. 7–22, 1 jan. 2014.

WHITESIDES, G. M. The “right” size in nanobiotechnology. **Nature Biotechnology**,

v. 21, n. 10, p. 1161–1165, 30 out. 2003.

XU, L. et al. Lipid nanoparticles for drug delivery. **Advanced NanoBiomed Research**, v. 2, n. 2, p. 2100109, 2022.

YOKOYAMA, M. Clinical applications of polymeric micelle carrier systems in chemotherapy and image diagnosis of solid tumors. **Journal of Experimental & Clinical Medicine**, v. 3, n. 4, p. 151-158, 2011.

ZARATE-MUÑOZ, S.; TRONCOSO, A. B.; ACOSTA, E. The Cloud Point of Alkyl Ethoxylates and Its Prediction with the Hydrophilic-Lipophilic Difference (HLD) Framework. **Langmuir**, v. 31, n. 44, p. 12000–12008, 10 nov. 2015.

ZHANG, W.; ZHANG, Z.; ZHANG, Y. The application of carbon nanotubes in target drug delivery systems for cancer therapies. **Nanoscale research letters**, v. 6, p. 1-22, 2011.

ZHANG, X.; MA, G.; WEI, W. Simulation of nanoparticles interacting with a cell membrane: probing the structural basis and potential biomedical application. **NPG Asia Materials**, v. 13, n. 1, p. 52, 2021.

ZOLNIK, B. S. et al. Minireview: nanoparticles and the immune system. **Endocrinology**, v. 151, n. 2, p. 458-465, 2010.