

CAPÍTULO 15

BIOATIVOS LIPÍDICOS AMAZÔNICOS EM NANOFORMULAÇÕES: UMA REVISÃO DA LITERATURA DO POTENCIAL DO APRENDIZADO DE MÁQUINA



<https://doi.org/10.22533/at.ed.1351625170315>

Data de aceite: 19/11/2025

Karen Rapp Py-Daniel

Bruno Figueiredo de Souza

Sônia Nair Báo

Victor Carlos Mello

tornando candidatos interessantes para a sua incorporação em nanoformulações de áreas como a médica, cosmética e alimentação funcional (Ibiapina et al., 2022; Morais et al., 2022).

Apesar das propriedades promissoras, o desenvolvimento de nanoformulações de óleos amazônicos é desafiador devido à variabilidade natural da composição química, escalabilidade e a otimização físico-química necessária para obtenção de estabilidade e eficácia dos produtos gerados (Melo et al., 2021). O método convencional para a formulação depende em grande maioria de testes empíricos e experimentos iterativos, que consomem tempo, e recursos, resultando em um alto impacto ambiental (Reda & Park, 2025).

Nos últimos anos, a aplicação de técnicas de aprendizado de máquina (ML) emergiu como uma estratégia poderosa para acelerar o desenvolvimento de formulações, reduzindo a dependência de processos de tentativa e erro. Os modelos de ML podem analisar conjuntos de dados

INTRODUÇÃO

A floresta amazônica é um importante reservatório de biodiversidade, reconhecida como ampla produtora de produtos naturais com aplicações potenciais nas áreas da saúde, nutrição e cosmética (Narvaez et al., 2022). Dentre eles, óleos extraídos de frutas nativas como o açaí (*Euterpe oleracea*), buriti (*Mauritia flexuosa*), tucumã (*Astrocaryum vulgare*) e pupunha (*Bactris gasipaes*) se destacam devido à rica composição de lipídios bioativos, incluído ácidos graxos essenciais, tocoferóis, fitosteróis e carotenoides. Estudos demonstram propriedades antioxidante, anti-inflamatória e dermoprotetora dos extratos citados, os

complexos, identificar padrões e prever resultados de formulação, permitindo a triagem virtual de componentes e condições antes da validação laboratorial (Kopac, 2025). Estas ferramentas computacionais são particularmente valiosas para otimizar nanoformulações verdes, contribuindo para a inovação sustentável em linha com os objetivos do Objetivo de Desenvolvimento Sustentável 9 (Indústria, Inovação e Infraestruturas) (Farmanesh et al., 2025).

Este capítulo apresenta uma revisão abrangente da literatura sobre o potencial dos lipídios bioativos da Amazônia para aplicações nanotecnológicas e o papel emergente do aprendizado de máquina na superação dos desafios de formulação. Ao sintetizar resultados de estudos científicos recentes, esta revisão destaca como a integração da química de produtos naturais e da modelagem computacional pode promover o desenvolvimento de nanoformulações mais eficientes, reproduzíveis e ecossustentáveis.

LIPÍDIOS BIOATIVOS AMAZÔNICOS: COMPOSIÇÃO E POTENCIAL FUNCIONAL

Revisão das Fontes Lipídicas Predominantes

A floresta amazônica é reconhecida como um dos maiores patrimônios naturais do planeta, não apenas por sua biodiversidade exuberante, mas também pelo seu imenso potencial bioeconômico. Entre os recursos de maior valor estão os óleos extraídos de frutos e sementes nativas, ricos em lipídios com propriedades funcionais relevantes para as áreas da saúde, cosmética e alimentação funcional.

Entre as espécies mais estudadas destacam-se:

- Açaí (*Euterpe oleracea*),
- Buriti (*Mauritia flexuosa*),
- Cupuaçu (*Theobroma grandiflorum*),
- Tucumã (*Astrocaryum vulgare*),
- Pupunha (*Bactris gasipaes*),
- Andiroba (*Carapa guianensis*),
- Pracaxi (*Pentaclethra macroloba*).

Esses frutos são amplamente utilizados por comunidades tradicionais da região em práticas alimentares e medicinais, e têm despertado crescente interesse da comunidade científica devido à sua composição singular de ácidos graxos e à presença de fitoquímicos com alto valor biológico, como carotenoides, tocoferóis e fitosteróis (Soares et al., 2024).

Além de oferecerem um perfil lipídico nutricionalmente relevante, esses óleos também apresentam características físico-químicas favoráveis à aplicação em nanotecnologia e produtos de liberação controlada, devido à presença de ácidos graxos insaturados, como o oleico e o linoleico, que contribuem para a permeação cutânea e estabilidade oxidativa.

A diversidade dessas fontes representa não apenas uma riqueza química, mas também uma oportunidade de valorização da sociobiodiversidade amazônica, conectando saberes tradicionais com inovação científica e tecnológica.

Contudo, é importante ressaltar que a composição dos óleos pode variar significativamente de acordo com fatores como local de cultivo, sazonalidade, método de extração e maturação do fruto, o que representa um desafio à padronização e aplicação industrial desses insumos (Melo et al., 2021). Essas variações devem ser consideradas em estudos que visam o desenvolvimento de produtos com estabilidade e desempenho reprodutíveis.

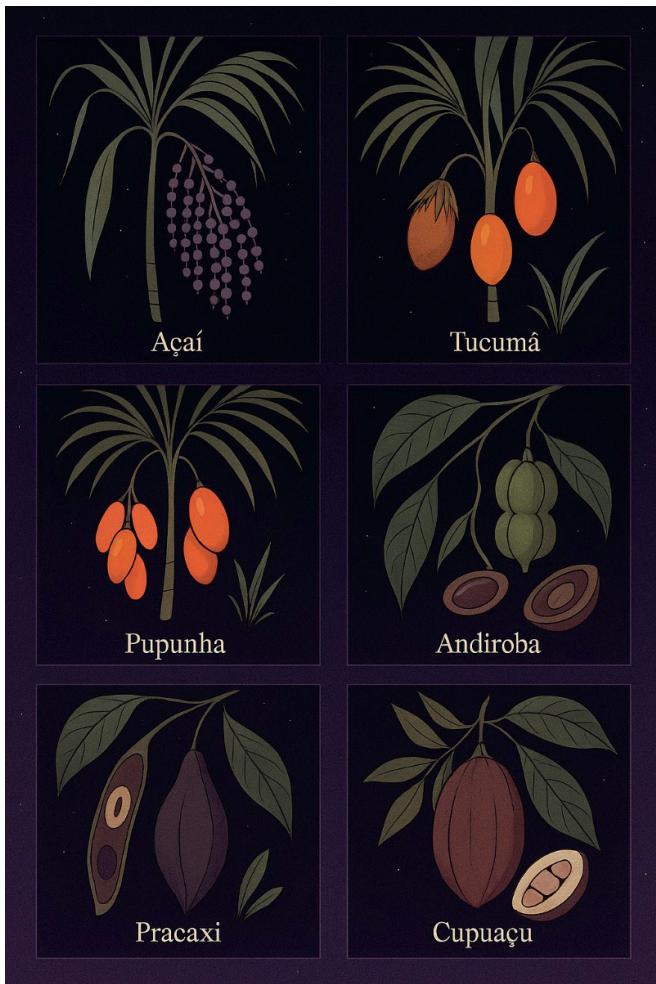


Figura 1: Portfólio botânico de lipídios amazônicos usados como matrizes oleaginosas em nanoformulações: açaí (*Euterpe oleracea*), tucumâ (*Astrocaryum vulgare*), pupunha (*Bactris gasipaes*), andiroba (*Carapa guianensis*), pracaxi (*Pentaclethra macroloba*) e cupuaçu (*Theobroma grandiflorum*). As frutas e sementes indicam as fontes ricas em ácidos graxos oleico e linoleico, além de micronutrientes como carotenoides e tocoferóis, que embasam o uso em nanoemulsões e NLC descritos no capítulo.

COMPOSIÇÃO QUÍMICA

Os óleos amazônicos apresentam uma composição química complexa e altamente diversificada, refletindo a riqueza dos ecossistemas de onde se originam. Uma de suas características mais marcantes é o alto teor de ácidos graxos insaturados, especialmente o ácido oleico (C18:1) e o ácido linoleico (C18:2). Esses lipídios desempenham papéis fundamentais na fluidez das membranas celulares, na função da barreira cutânea e na dinâmica de absorção, estando amplamente associados a efeitos anti-inflamatórios, cardioprotetores e imunomoduladores (Silva, 2018)(Pereira et al., 2019). Óleos como os derivados de açaí e buriti são notadamente ricos nesses lipídios insaturados, o que os torna promissores tanto para aplicações nutricionais quanto tópicas.

Além do perfil de ácidos graxos, os óleos amazônicos são abundantes em micronutrientes lipofílicos com atividades biológicas bem documentadas. Destacam-se:

- Tocoferóis (isoformas da vitamina E): antioxidantes lipossolúveis potentes que protegem as membranas celulares do estresse oxidativo e contribuem para a cicatrização e efeitos anti-idade na pele (Funasaki et al., 2013).
- Carotenoides, como o β-caroteno: precursores da vitamina A, com propriedades fotoprotetoras, antioxidantes e coloração natural dos óleos. O óleo de buriti, em particular, é uma das fontes naturais mais ricas em β-caroteno, conferindo-lhe coloração avermelhada intensa e alto potencial fotoprotetor e anti-envelhecimento (Funasaki et al., 2016).
- Fitosteróis: compostos vegetais que promovem atividade anti-inflamatória, apoiam a regeneração cutânea e ajudam a reduzir a perda transepidermica de água, melhorando a hidratação (Pessôa, 2017).

Outro lipídio amazônico notável é a manteiga de cupuaçu, que se diferencia dos óleos tradicionais por sua maior proporção de ácidos graxos saturados, como o esteárico e o aradídico. Essa composição confere à manteiga uma consistência semissólida à temperatura ambiente e excelentes propriedades emolientes e oclusivas, tornando-a especialmente adequada para formulações cosméticas como hidratantes, manteigas corporais e protetores labiais.

Compreender a complexa composição química dos óleos amazônicos, portanto, não é apenas uma questão de interesse acadêmico — é essencial para liberar todo o potencial desses recursos na saúde, no bem-estar e na inovação sustentável.

APLICAÇÕES EM NANOEMULSÕES, NANOCÁPSULAS E SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA

Os lipídios bioativos amazônicos têm se mostrado excelentes candidatos para compor sistemas nanotecnológicos, especialmente em formulações como nanoemulsões, nanocápsulas e sistemas de liberação controlada. Essas tecnologias visam otimizar a estabilidade, biodisponibilidade e eficácia dos ativos naturais, oferecendo soluções inovadoras para as indústrias farmacêutica, cosmética e alimentícia.

NANOEMULSÕES DE ÓLEOS AMAZÔNICOS: TEXTURA LEVE, ESTABILIDADE E RÁPIDA ABSORÇÃO

As nanoemulsões são sistemas coloidais compostos por duas fases imiscíveis (geralmente óleo e água) estabilizadas por surfactantes, com tamanhos de gotículas geralmente entre 20 e 200 nm (Jaiswal et al., 2015). Óleos amazônicos como o de buriti, açaí e pracaxi têm sido amplamente estudados para esse tipo de aplicação, devido ao seu perfil de ácidos graxos insaturados e à presença de antioxidantes naturais que contribuem para a estabilidade oxidativa da nanoformulação (Rabelo et al., 2018)(Reis-Mansur et al., 2023).

Essas nanoestruturas oferecem vantagens como:

- Textura leve e não oleosa, ideal para aplicações tópicas;
- Alta penetração cutânea, favorecendo a entrega profunda de ativos;
- Transparência e estabilidade física, favorecendo a aplicação em cosméticos sensoriais.

Estudos mostram que nanoemulsões com óleo de buriti, por exemplo, apresentam alta capacidade de retenção hídrica, além de propriedades fotoprotetoras, sendo promissoras para formulações antienvelhecimento e protetores solares naturais (Reis-Mansur et al., 2023)

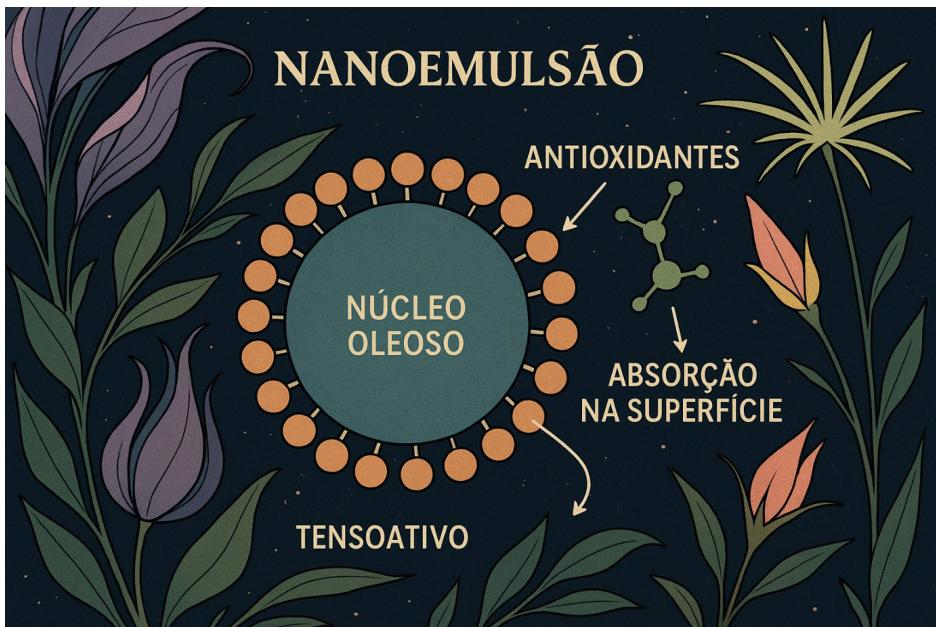


Figura 2: Esquema de nanoemulsão óleo-em-água: o núcleo oleoso é circundado por uma camada de tensoativo que estabiliza a gota no meio aquoso. Moléculas antioxidantes interagem na interface e sofram absorção na superfície, contribuindo para reduzir a oxidação do óleo e prolongar a estabilidade da formulação.

NANOCÁPSULAS: PROTEÇÃO E LIBERAÇÃO DIRECIONADA

As nanocápsulas são sistemas vesiculares em que o ativo lipofílico — como um óleo amazônico ou um composto extraído dele — é encapsulado por uma parede polimérica biodegradável. Essa estrutura confere proteção contra degradação, especialmente à luz e ao oxigênio, além de possibilitar liberação prolongada ou direcionada do ativo (Purohit et al., 2022).

Lipídios amazônicos ricos em carotenoides, como o óleo de buriti e tucumã, se beneficiam muito desse tipo de sistema, já que seus compostos são altamente sensíveis à oxidação. As nanocápsulas permitem que essas moléculas cheguem ativas ao tecido-alvo (pele, mucosa ou trato digestivo), com melhor controle sobre a dosagem e o tempo de liberação, otimizando seus efeitos antioxidantes, cicatrizantes e imunomoduladores.

Além disso, as nanocápsulas têm sido testadas com sucesso como carreadores para drogas lipofílicas, em sinergia com óleos naturais, ampliando suas aplicações no campo da fitofarmacologia e da cosmética dermatológica de precisão (Valcourt et al., 2016) (Kalvodová & Zbytovská, 2022).

SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA: INOVAÇÃO E SUSTENTABILIDADE

A incorporação de lipídios amazônicos em sistemas de liberação controlada representa um passo estratégico em direção à eficiência terapêutica e à sustentabilidade tecnológica. Esses sistemas, muitas vezes baseados em matrizes lipídicas sólidas (como NLCs – *Nanostructured Lipid Carriers*) ou em estruturas híbridas poliméricas, são projetados para liberar o ativo de forma sustentada, controlada e direcionada, reduzindo a necessidade de reaplicações e o uso excessivo de ingredientes.

Óleos como o de tucumã e buriti, por exemplo, têm sido investigados como componentes dessas matrizes lipídicas, não apenas por suas propriedades funcionais, mas também como alternativas biodegradáveis e biocompatíveis aos lipídios sintéticos frequentemente usados em formulações convencionais (Rossato et al., 2020) (Mello et al., 2025).

Esses sistemas oferecem:

- Maior eficácia terapêutica com menor dose;
- Redução da toxicidade sistêmica e efeitos colaterais;
- Aplicações em tratamentos anti-inflamatórios, cicatrizantes e antimicrobianos;
- Maior vida útil do produto e proteção contra degradação ambiental.

O uso de lipídios amazônicos em sistemas nanotecnológicos não apenas agrega valor funcional e comercial a esses ativos naturais, mas também fortalece a proposta de uma inovação sustentável e ética, que alia tecnologia de ponta à valorização da biodiversidade brasileira. A integração com ferramentas computacionais, como modelagem molecular e aprendizado de máquina, pode ainda acelerar o desenvolvimento desses sistemas, com menos experimentação empírica e maior previsibilidade.

Desafios na Formulação: Estabilidade, Encapsulamento e Limitações Experimentais

Apesar do imenso potencial dos óleos amazônicos em sistemas nanotecnológicos, a formulação de nanoemulsões, nanocápsulas e sistemas de liberação controlada ainda enfrenta barreiras técnicas e operacionais significativas. Esses desafios impactam diretamente a viabilidade comercial e a reprodutibilidade das formulações, especialmente quando se trabalha com ingredientes naturais cuja composição é, por natureza, variável.

Instabilidade físico-química e degradação oxidativa

Um dos principais entraves está relacionado à estabilidade das formulações. Sistemas nanoestruturados baseados em lipídios são sensíveis a fatores como luz, calor, oxigênio, pH e força iônica, o que pode levar à oxidação dos ácidos graxos insaturados, separação de fases, aumento de viscosidade ou mesmo precipitação de componentes ativos. Muitos óleos amazônicos, por serem ricos em compostos insaturados e bioativos fotossensíveis (como carotenoides e tocoferóis), exigem cuidados adicionais com antioxidantes e condições de armazenamento (Reis et al., 2020) (Tang et al., 2023).



Figura 3: Fluxo integrado da plataforma bioeconômica: biomassa → extração com NaDES → fracionamento lipídico → nanoformulação (NLC/SLN/nanoemulsão) → QA/QbD → escalonamento (HPH/US) → linhas de produto. QA, garantia da qualidade, assegura que o produto atenda padrões de segurança e desempenho. QbD, quality by design, é o planejamento do produto e do processo com base em ciência e avaliação de risco, definindo atributos críticos de qualidade e parâmetros de processo para resultados reprodutíveis e escaláveis.

ENCAPSULAMENTO DE BIOATIVOS: EFICIÊNCIA E PROTEÇÃO

A eficiência de encapsulamento de compostos bioativos (carotenoides, ácidos graxos essenciais, compostos fenólicos) também representa um desafio central. Muitos desses ativos são instáveis ou apresentam baixa solubilidade em meio aquoso, o que dificulta sua incorporação e pode levar à degradação prematura ou à baixa liberação no tecido-alvo. Além disso, há o risco de migração do ativo para a superfície da partícula, comprometendo a proteção e reduzindo o tempo de ação (da Costa Vieira et al., 2020).

É necessário equilíbrio entre afinidade lipofílica do ativo, tipo de matriz lipídica utilizada (líquida, sólida ou híbrida) e técnica de encapsulamento, além de parâmetros como temperatura, tempo de emulsificação e tipo de polímero de revestimento (da Costa Vieira et al., 2020)

CUSTO ELEVADO DE DESENVOLVIMENTO POR TENTATIVA E ERRO

Os processos de inovação que envolvem ingredientes naturais, particularmente na formulação de produtos que integram nanotecnologia, enfrentam desafios significativos devido aos altos custos de desenvolvimento e aos extensos compromissos de tempo resultantes das abordagens tradicionais de tentativa e erro. Cada variável, como o tipo e a concentração de surfactantes, o tempo de homogeneização e o pH do meio, exige testes rigorosos para otimização. Zhao et al. (2019) enfatizam como as práticas atuais de formulação dependem fortemente de métodos de tentativa e erro, o que pode retardar o desenvolvimento do produto devido às experiências subjetivas dos cientistas de formulação (Zhao et al., 2019).

Esse processo é agravado pela variabilidade inerente aos ingredientes naturais, como os óleos amazônicos, que exigem ajustes repetidos e a necessidade de estratégias alternativas. Numerosos estudos destacam as inadequações da dependência de métodos empíricos e defendem a implementação de modelagem computacional, quimiometria e aprendizado de máquina para agilizar esses processos de desenvolvimento.

A variabilidade na composição de produtos naturais pode exacerbar esses desafios. A variabilidade entre lotes exige inúmeros ajustes, tornando a replicação dos resultados mais desafiadora e aumentando o tempo total de desenvolvimento. Isnard et al. (2019) discutem como a obtenção de materiais naturais adequados é crítica nos protocolos de produção, acentuando as dificuldades impostas por inconsistências compostacionais (Isnard et al., 2019).

Além disso, a aplicação da quimiometria e do aprendizado de máquina oferece caminhos promissores para mitigar a dependência de testes empíricos tradicionais. Ao empregar modelos que integram diversos pontos de dados de experimentos anteriores, os desenvolvedores de formulações podem prever como ajustes na concentração de

surfactante ou nos parâmetros de emulsificação afetarão o produto final. Mottaghi-Dastjerdi e Soltany-Rezaee-Rad (2024) afirmam o impacto potencial da inteligência artificial no aprimoramento dos processos de formulação, ilustrando o papel que as técnicas computacionais desempenham no desenvolvimento farmacêutico (Mottaghi-Dastjerdi & Soltany-Rezaee-Rad, 2024).

As tecnologias de aprendizado de máquina, conforme discutido por Vidal-Henriquez et al. (2025) demonstraram potencial para acelerar o desenvolvimento de formulações por meio de algoritmos preditivos que podem destacar combinações ideais de excipientes antes que os testes empíricos ocorram, minimizando assim o consumo de recursos (Vidal-Henriquez et al., 2025). Essa capacidade preditiva pode agilizar a inovação de produtos, permitindo uma abordagem mais racional que limita a necessidade de extensos ensaios experimentais (Momeni et al., 2024).

Em resumo, navegar pelas complexidades dos ingredientes naturais e sua integração com a nanotecnologia exige uma mudança de paradigma, das abordagens tradicionais de tentativa e erro para técnicas mais sofisticadas que utilizam modelos computacionais e aprendizado de máquina. Essa transição promete reduzir significativamente os tempos e custos de desenvolvimento, ao mesmo tempo em que aumenta a previsibilidade e a sustentabilidade dos processos de formulação.

MACHINE LEARNING APLICADO À NANOFORMULAÇÃO

Conforme apresentado nas sessões anteriores, o desenvolvimento de sistemas nanoestruturados utilizando ingredientes naturais, como lipídios amazônicos, apresenta complexidade devido a múltiplas variáveis interdependentes, necessitando de abordagens inovadoras para otimizar os processos de formulação. O aprendizado de máquina (ML) surge como uma ferramenta potente nesse contexto, proporcionando um meio para reduzir a dependência de métodos empíricos, reduzir custos operacionais e promover a inovação sustentável. Ao aproveitar o poder do ML, pesquisadores podem transformar conjuntos de dados multivariados, abrangendo composições de ingredientes, condições de processamento e resultados funcionais, em insights açãoáveis que preveem comportamentos de formulação e otimizam combinações de componentes.

Numerosos estudos destacam o potencial das técnicas de ML na previsão de propriedades-chave de formulações e na orientação do projeto de sistemas nanoestruturados. Por exemplo, Ban et al. (2020) apresentam um método que utiliza ML para prever a composição funcional da coroa proteica ao redor de nanopartículas, aprimorando assim o projeto de nanocarreadores para aplicações biológicas (Ban et al., 2020). Essa capacidade de prever como diferentes formulações irão interagir em ambientes biológicos é crucial para o desenvolvimento de sistemas nanoestruturados eficientes e seguros.

Em outro estudo, Carvalho et al. (2024) enfatizam uma abordagem baseada em ML visando o projeto rápido e eficiente de nanoestruturas, demonstrando como técnicas computacionais podem aumentar significativamente a velocidade do projeto de nanoestruturas, preservando o desempenho (Carvalho et al., 2024). Tais abordagens facilitam a exploração de espaços de projeto complexos, produzindo formulações ideais em uma fração do tempo tradicionalmente necessário.

Gómez et al. (2022) apresentam uma ferramenta de software inovadora, o Neural Inverse Design of Nanostructures (NIDN), que emprega um método de aprendizado profundo baseado em física para criar nanoestruturas complexas adaptadas a características espectrais específicas (Gómez et al., 2022). Esse avanço ilustra como o ML pode contribuir diretamente para a formulação de materiais nanoestruturados, alinhando as capacidades de projeto com as métricas de desempenho desejadas.

O estudo de Yan et al. (2020) expande a capacidade do ML de prever interações nano-bio por meio da análise de imagens de nanoestruturas, ilustrando a necessidade de métodos apropriados de anotação de nanoestruturas para aprimorar a precisão da previsão do modelo (Yan et al., 2020). Essas metodologias garantem que as formulações sejam projetadas com base em dados sólidos, melhorando, em última análise, a eficácia dos produtos desenvolvidos.

Já Motevalli et al. (2020) discutem a aplicação de ML na descoberta de relações estruturais-propriedades em nanoestruturas, indicando que o aprendizado de máquina pode não apenas prever resultados, mas também esclarecer os mecanismos subjacentes que levam a propriedades específicas em materiais nanoestruturados (Motevalli et al., 2020). Essa compreensão é essencial para o desenvolvimento de formulações robustas que possam apresentar desempenho consistente em condições variáveis.

Neste contexto, a perspectiva do uso de ML nas complexidades inerentes ao desenvolvimento de sistemas nanoestruturados com ingredientes naturais, como lipídios amazônicos, são promissoras e demonstram ser o próximo passo necessário para o desenvolvimento de nanoformulações otimizadas de forma eficiente.

PIPELINE DE DADOS

O ponto de partida para uma aplicação de machine learning é a construção de um pipeline de dados robusto, que garanta a qualidade e a relevância das informações utilizadas no treinamento dos modelos. Esse processo não apenas garante a qualidade e a relevância das informações inseridas nos modelos de ML, como também aprimora a reprodutibilidade e a escalabilidade da análise preditiva focada no desenvolvimento de formulações.

COLETA DE DADOS

A base de dados pode ser composta por informações extraídas de literatura científica, bancos de dados experimentais internos ou dados compartilhados por grupos de pesquisa parceiros. Considerando a abordagem dada no presente capítulo, serão apresentadas propostas de variáveis a serem consideradas em um estudo de ML que vise a otimização de nanoformulações com óleos amazônicos, porém baseada em pipeline tradicionais (adaptado de Androulakis et al., 2025).

Dentre os dados de interesse, poderiam ser usados para abastecer o modelo:

- Composição dos ingredientes: tipos de lipídios, proporção óleo/água, classes de tensoativos, presença de compostos bioativos.
- Parâmetros de formulação: temperatura de emulsificação, pH do meio, tempo de agitação, tipo de surfactante ou emulsificante.
- Resultados experimentais: tamanho médio de partícula (nm), índice de polidispersão (PDI), eficiência de encapsulamento (%), estabilidade ao longo do tempo.

PRÉ-PROCESSAMENTO

Após a coleta, os dados passam por etapas de pré-processamento, fundamentais para garantir que os modelos possam aprender de forma eficiente e precisa:

- Normalização ou padronização dos dados, especialmente quando as variáveis estão em escalas diferentes (ex.: temperatura em °C, tamanho em nm, proporções em %).
- Tratamento de valores ausentes ou outliers, por meio de técnicas como imputação estatística ou remoção seletiva, assegurando a integridade do conjunto de dados.
- Codificação de variáveis categóricas, como tipo de surfactante ou método de extração, em formato numérico compatível com os algoritmos.

Essas etapas garantem que o pipeline seja reproduzível, interpretável e escalável, permitindo seu uso contínuo à medida que novos dados são incorporados.



Figura 4: Pipeline de aprendizado de máquina aplicado ao design de formulações: dados → pré-processamento (limpeza, padronização e engenharia de variáveis) → treino/validação de modelos → explicabilidade (SHAP) para identificar variáveis críticas → proposta de formulação dentro de limites QbD, com ciclo iterativo de refinamento.

MODELOS PREDITIVOS

Com o pipeline estruturado, diferentes modelos preditivos podem ser aplicados para prever propriedades das formulações a partir de suas características de entrada (composição, parâmetros de formulação e resultados experimentais). Entre os algoritmos mais eficazes neste contexto estão os modelos de regressão: Random Forest e XGBoost. Abaixo as propriedades já exploradas com esses algoritmos:

- Tamanho Médio de Partícula

Modelos de aprendizado de máquina como Random Forest e XGBoost podem prever efetivamente o tamanho médio de partícula de nanoemulsões com base em características de entrada, que podem incluir a composição da formulação, parâmetros de processamento e os tipos de emulsificantes utilizados. Jiang et al. (2023) demonstram a aplicação do aprendizado de máquina na previsão de atributos estruturais, como o tamanho de partícula, em formulações farmacêuticas, ilustrando a capacidade dos modelos de lidar com interações complexas entre variáveis de formulação. (Jiang et al., 2023).

- Índice de Polidispersão (PDI)

O índice de polidispersão é um indicador crucial da distribuição de tamanho das partículas em uma nanoformulação. O Random Forest pode ser treinado para analisar vários fatores que afetam o PDI e fornecer previsões com base em dados de formulação anteriores. Ao aproveitar dados não lineares e multidimensionais, esses modelos podem elucidar as relações entre os parâmetros específicos da formulação e o PDI resultante.

- Eficiência de Encapsulamento

A eficiência de encapsulamento (EE) é uma métrica crítica para avaliar a eficácia da incorporação de compostos bioativos em nanocarreadores. O XGBoost, com sua estrutura de reforço de gradiente, pode modelar as nuances das variáveis de formulação que afetam a EE, como a concentração de lipídios e surfactantes, bem como as temperaturas de processamento. Em estudos que examinam o encapsulamento de compostos, o aprendizado de máquina tem se mostrado valioso na otimização de formulações para maximizar a eficiência. Por exemplo, Cui et al. (2019) exploram esses conceitos ao discutir o encapsulamento da curcumina, destacando como os modelos de predição podem orientar o processo de formulação para atingir as taxas de encapsulamento desejadas (Cui et al., 2019).

- Tempo de Estabilidade da Formulação

Algoritmos de aprendizado de máquina também podem prever a estabilidade de formulações ao longo do tempo, levando em consideração diversos fatores, como condições ambientais, composição da formulação e processos de fabricação. A metodologia Random Forest é particularmente eficaz nessa área devido à sua capacidade de agregar árvores de decisão para aprimorar a estabilidade preditiva. A capacidade de prever o desempenho das formulações ao longo do tempo é crucial para o

Além dos modelos preditivos é possível observar um crescente uso de redes neurais artificiais e de algoritmos genéticos na otimização de nanoformulações.

IMPACTO NA AGENDA 2030

A integração de ferramentas de Inteligência Artificial (IA) no desenvolvimento de nanoformulações sustentáveis com óleos amazônicos configura-se como uma estratégia inovadora e alinhada aos princípios da Agenda 2030 da ONU (Vinuesa et al., 2020). Essa abordagem multidisciplinar e tecnológica contribui diretamente para diversos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), ao mesmo tempo em que valoriza os ativos da sociobiodiversidade e promove o uso responsável dos recursos naturais. No contexto da bioeconomia da floresta em pé, ela oferece caminhos concretos para um modelo de desenvolvimento que combine conservação ambiental, geração de renda local e avanço científico e tecnológico. Dentre os ODS mais relacionados com está nova proposta de uso de óleos amazônicos, temos:

ODS 9 – Indústria, Inovação e Infraestrutura

O Objetivo de Desenvolvimento Sustentável 9 visa construir infraestruturas resilientes, promover a industrialização inclusiva e sustentável e fomentar a inovação. A aplicação de IA em processos de pesquisa e desenvolvimento de produtos bioativos amazônicos responde diretamente a essa meta ao transformar a maneira como soluções baseadas na biodiversidade são concebidas e escaladas.

O uso de modelos preditivos e algoritmos de otimização, por exemplo, permite acelerar significativamente a descoberta e a formulação de sistemas nanoestruturados. Esses sistemas podem ser ajustados virtualmente para prever estabilidade, eficiência de encapsulamento e liberação controlada de compostos bioativos, o que reduz drasticamente o tempo e os custos associados a testes laboratoriais convencionais. Essa transição de métodos empíricos para abordagens computacionais representa um salto qualitativo na capacidade de inovação, sobretudo em contextos onde os recursos são escassos.

Além disso, essa digitalização dos processos científicos estimula o fortalecimento de ecossistemas de inovação locais e regionais. Por meio da criação de plataformas integradas de dados, laboratórios inteligentes e redes colaborativas entre universidades, centros de pesquisa, startups e indústrias de base biotecnológica, torna-se possível estabelecer cadeias produtivas mais eficientes e interconectadas. Isso contribui para a construção de infraestruturas digitais e laboratoriais modernas, que operam como pontes entre o conhecimento tradicional e as fronteiras da ciência de dados e da nanotecnologia.

Outro impacto relevante está na democratização do acesso ao conhecimento científico e tecnológico. Ao desenvolver sistemas de IA acessíveis e customizáveis para comunidades acadêmicas e empreendedoras da região amazônica, cria-se um ambiente fértil para a formação de talentos locais e a descentralização da inovação. Essa industrialização de novo tipo — orientada para a sustentabilidade, baseada na biodiversidade e alavancada por inteligência computacional — torna-se um pilar central para um modelo de desenvolvimento mais justo, inclusivo e ambientalmente responsável.

ODS 12 – Consumo e Produção Sustentáveis

O Objetivo de Desenvolvimento Sustentável 12 visa assegurar padrões de produção e consumo sustentáveis, promovendo o uso eficiente dos recursos naturais e a minimização de resíduos e poluentes ao longo de todo o ciclo de vida dos produtos. A incorporação da Inteligência Artificial no desenvolvimento de nanoformulações com óleos amazônicos contribui decisivamente para essas metas, ao transformar a forma como os insumos são selecionados, combinados e otimizados.

Através de algoritmos avançados de predição e aprendizado de máquina, torna-se possível prever com elevada precisão parâmetros críticos como estabilidade físico-química, interação entre ingredientes e eficiência de liberação de compostos bioativos. Isso permite o desenho racional de formulações, reduzindo significativamente a necessidade de testes experimentais exaustivos e, consequentemente, o uso excessivo de solventes orgânicos, surfactantes sintéticos e insumos de alto custo ambiental e econômico. O resultado é uma diminuição direta da pegada ecológica associada à pesquisa e desenvolvimento, promovendo uma ciência mais limpa e eficiente.

Além da eficiência técnico-científica, essa abordagem estimula práticas de produção mais conscientes e regionalmente enraizadas. O uso de matérias-primas naturais biodegradáveis — como os óleos vegetais amazônicos ricos em compostos bioativos — valoriza cadeias produtivas locais sustentáveis, muitas vezes organizadas em torno de comunidades tradicionais, cooperativas extrativistas e agricultores familiares. A IA pode ser empregada para mapear cadeias de fornecimento mais éticas e rastreáveis, reforçando práticas de extração de baixo impacto, respeitando ciclos naturais de renovação e assegurando benefícios socioeconômicos às populações envolvidas.

Essa convergência entre alta tecnologia e práticas tradicionais sustentáveis fortalece um modelo de desenvolvimento que é, ao mesmo tempo, ambientalmente responsável e socialmente justo. Ao reduzir desperdícios, mitigar impactos ambientais e fomentar a economia local baseada na sociobiodiversidade, a IA aplicada à nanotecnologia amazônica se torna uma aliada poderosa na transição para padrões de consumo e produção mais equilibrados, resilientes e regenerativos — exatamente como propõe o ODS 12.

ODS 17 – Parcerias e Meios de Implementação

O avanço tecnológico e científico na fronteira do desenvolvimento de nanoformulações sustentáveis com óleos amazônicos não pode ocorrer de forma isolada ou desarticulada. Ele depende fundamentalmente da construção de redes de colaboração multissetorial que integrem universidades, centros de pesquisa, instituições de inovação, empresas de base tecnológica, comunidades tradicionais e governos em uma dinâmica horizontal e participativa.

Essa cooperação ampliada possibilita a convergência entre saberes tradicionais — profundamente enraizados na relação ancestral com a floresta — e os avanços da ciência de dados, nanotecnologia e inteligência artificial. O resultado é um ecossistema de inovação

verdadeiramente inclusivo, onde o conhecimento empírico das populações amazônicas sobre as propriedades e usos de óleos vegetais se articula com metodologias científicas modernas, impulsionando cadeias de valor mais éticas, transparentes e sustentáveis.

Nesse contexto, a valorização dos povos e comunidades tradicionais deixa de ser apenas um discurso simbólico e se torna parte integrante dos processos de inovação. Em vez de meras fornecedoras de matéria-prima, essas comunidades assumem papéis de co-participantes ativas na geração de conhecimento e na agregação de valor aos produtos finais. Isso inclui desde a escolha e coleta sustentável das espécies vegetais até a experimentação colaborativa em laboratórios comunitários, a definição de critérios de qualidade e até mesmo a participação na formulação de modelos de negócios mais justos.

A criação de plataformas digitais colaborativas e sistemas de governança aberta também desempenha um papel essencial nesse modelo. Ao garantir a rastreabilidade das cadeias produtivas, o compartilhamento seguro de dados e o respeito à propriedade intelectual coletiva, promove-se uma ciência aberta, ética e voltada ao bem comum. Essa abordagem integradora fortalece não apenas a soberania científica e tecnológica das regiões amazônicas, mas também a soberania socioeconômica e cultural de seus povos.

Em última instância, trata-se de propor um novo paradigma de desenvolvimento: não baseado na extração predatória de recursos, mas na inteligência colaborativa, na circularidade produtiva e na valorização da vida em todas as suas formas. Um modelo no qual a floresta em pé não é obstáculo ao progresso, mas sim sua principal aliada.

CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Este capítulo demonstrou como a aplicação de técnicas de ML pode revolucionar o desenvolvimento de nanoformulações com óleos amazônicos, promovendo uma ciência mais ágil, sustentável e profundamente conectada com os desafios do século XXI. Ao incorporar inteligência artificial aos processos de formulação e inovação, abrem-se caminhos para reduzir o impacto ambiental, acelerar a descoberta de soluções bioativas e democratizar o acesso ao conhecimento científico.

Além dos ganhos tecnológicos, a integração entre saberes tradicionais e ciência de ponta aponta para um modelo de desenvolvimento verdadeiramente transformador — cooperativo, regenerativo e centrado na floresta em pé como eixo estratégico da bioeconomia. As perspectivas futuras indicam um campo fértil para o fortalecimento de redes colaborativas, a criação de infraestruturas tecnológicas descentralizadas e a inserção qualificada da Amazônia em cadeias globais de valor com identidade própria e respeito à sua diversidade.

Investir nessa convergência é, portanto, investir em um futuro mais justo, biodiverso e resiliente — no qual ciência, tecnologia e povos da floresta caminham lado a lado rumo à sustentabilidade planetária.

O avanço nessa fronteira depende da colaboração multisectorial entre universidades, centros de inovação, empresas de base tecnológica, comunidades locais e governos. A conexão entre saberes tradicionais amazônicos, conhecimento científico e inovação digital fortalece cadeias de valor sustentáveis e promove um novo modelo de desenvolvimento baseado em cooperação, transparência e compartilhamento de dados.

Essa abordagem integradora possibilita que comunidades produtoras de óleos amazônicos sejam não apenas fornecedoras de matéria-prima, mas co-participantes na inovação e agregação de valor dos produtos finais.

Caminhos para o futuro:

As próximas etapas envolvem a criação de bancos de dados abertos e padronizados, que reúnam parâmetros físico-químicos, composicionais e funcionais dos óleos amazônicos. Também se destaca o potencial de combinar IA com outras abordagens computacionais, como modelagem molecular, simulação de dinâmica de fluidos e design racional de formulações.

Por fim, será essencial promover a formação de redes colaborativas, unindo competências de ciência de dados, nanotecnologia, farmacotécnica e saberes locais – construindo soluções que respeitem a floresta, as pessoas e o futuro do planeta.

REFERÊNCIAS

- Androulakis, I. P., Cucurull-Sanchez, L., Kondic, A., Mehta, K., Pichardo, C., Pryor, M., & Renardy, M. (2025). The dawn of a new era: can machine learning and large language models reshape QSP modeling? *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 52(4), 36. <https://doi.org/10.1007/S10928-025-09984-5>
- Ban, Z., Yuan, P., Yu, F., Peng, T., Zhou, Q., & Hu, X. (2020). Machine learning predicts the functional composition of the protein corona and the cellular recognition of nanoparticles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(19), 10492–10499. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1919755117/-DCSUPPLEMENTAL>
- Carvalho, W. O. F., Aiex Taier Filho, M. T., Oliveira, O. N., Mejía-Salazar, J. R., & Pereira de Figueiredo, F. A. (2024). Toward Machine-Learning-Accelerated Design of All-Dielectric Magnetophotonic Nanostructures. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 16(32), 42828–42834. https://doi.org/10.1021/ACSAMI.4C06740/ASSET/IMAGES/LARGE/AM4C06740_0006.JPG
- da Costa Vieira, M., Bakof, K. K., Schuch, N. J., Skupien, J. A., & Boeck, C. R. (2020). The benefits of omega-3 fatty acid nanocapsulation for the enrichment of food products: a review. *Revista de Nutrição*, 33, e190165. <https://doi.org/10.1590/1678-9865202033E190165>
- Farmanesh, P., Solati Dehkordi, N., Vehbi, A., & Chavali, K. (2025). Artificial Intelligence and Green Innovation in Small and Medium-Sized Enterprises and Competitive-Advantage Drive Toward Achieving Sustainable Development Goals. *Sustainability (Switzerland)*, 17. <https://doi.org/10.3390/su17052162>
- Funasaki, M., Barroso, H. dos S., Fernandes, V. L. A., & Menezes, I. S. (2016). AMAZON RAINFOREST COSMETICS: CHEMICAL APPROACH FOR QUALITY CONTROL. *Química Nova*. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20160008>

Funasaki, M., Menezes, I. S., Barroso, H. dos S., Zanotto, S. P., & Carioca, C. R. F. (2013). Perfil de tocoferol de castanha-do-Brasil de diferentes áreas geográficas da região Amazônica. *Acta Amazonica*, 43, 505–509. <https://doi.org/10.1590/S0044-59672013000400012>

Gómez, P., Toftevaag, H. H., Bogen-Størø, T., Aranguren van Egmond, D., & Llorens, J. M. (2022). Neural Inverse Design of Nanostructures (NIDN). *Scientific Reports* 2022 12:1, 12(1), 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26312-w>

Ibiapina, A., Gualberto, L. da S., Dias, B. B., Freitas, B. C. B., Martins, G. A. de S., & Melo Filho, A. A. (2022). Essential and fixed oils from Amazonian fruits: properties and applications. In *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* (Vol. 62, Issue 32, pp. 8842–8854). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1935702>

Isnard, M. D., Costa, G. M. D., & Campos, P. M. B. G. M. (2019). Development of hair care formulations based on natural ingredients. *International Journal of Phytocosmetics and Natural Ingredients*, 6(1), 9–9. <https://doi.org/10.15171/IJPNI.2019.09>

Jaiswal, M., Dudhe, R., & Sharma, P. K. (2015). Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. *3 Biotech*, 5, 123–127. <https://doi.org/10.1007/s13205-014-0214-0>

Jiang, J., Lu, A., Ma, X., Ouyang, D., & Williams, R. O. (2023). The applications of machine learning to predict the forming of chemically stable amorphous solid dispersions prepared by hot-melt extrusion. *International Journal of Pharmaceutics: X*, 5. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2023.100164>

Kalvodová, A., & Zbytovská, J. (2022). Lipid nanocapsules enhance the transdermal delivery of drugs regardless of their physico-chemical properties. *International Journal of Pharmaceutics*, 628. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122264>

Kopac, T. (2025). Leveraging Artificial Intelligence and Machine Learning for Characterizing Protein Corona, Nanobiological Interactions, and Advancing Drug Discovery. In *Bioengineering* (Vol. 12). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/bioengineering12030312>

Mello, V. C., de Brito, G. O., Radicchi, M. A., Florêncio, I., Piau, T. B., Ferreira, E. A., de Azevedo Chang, L. F., Silveira, A. P., Simões, M. M., de Paiva, K. L. R., Salviano Santos, M. K. M., Alves, N. S., Grisolia, C. K., Bão, S. N., & Gris, E. F. (2025). Advanced Solubilization of Brazilian Cerrado Byproduct Extracts Using Green Nanostructured Lipid Carriers and NaDESS for Enhanced Antioxidant Potentials. *Antioxidants*, 14. <https://doi.org/10.3390/antiox14030290>

Melo, P. S., Selani, M. M., Gonçalves, R. H., Paulino, J. de O., Massarioli, A. P., & Alencar, S. M. de. (2021). Açaí seeds: An unexplored agro-industrial residue as a potential source of lipids, fibers, and antioxidant phenolic compounds. *Industrial Crops and Products*, 161. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.113204>

Momeni, M., Afkanpour, M., Rakhshani, S., Mehrabian, A., & Tabesh, H. (2024). A prediction model based on artificial intelligence techniques for disintegration time and hardness of fast disintegrating tablets in pre-formulation tests. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/S12911-024-02485-4>

Morais, R. A., Teixeira, G. L., Ferreira, S. R. S., Cifuentes, A., & Block, J. M. (2022). Nutritional Composition and Bioactive Compounds of Native Brazilian Fruits of the Arecaceae Family and Its Potential Applications for Health Promotion. In *Revista de Ciencias Farmaceuticas Basica e Aplicada* (Vol. 14). Universidade Estadual Paulista (UNESP). <https://doi.org/10.3390/nu14194009>

Motevalli, B., Sun, B., & Barnard, A. S. (2020). Understanding and Predicting the Cause of Defects in Graphene Oxide Nanostructures Using Machine Learning. *Journal of Physical Chemistry C*, 124(13), 7404–7413. https://doi.org/10.1021/ACS.JPCC.9B10615/ASSET/IMAGES/LARGE/JP9B10615_0005.jpeg

Mottaghi-Dastjerdi, N., & Soltany-Rezaee-Rad, M. (2024). Advancements and Applications of Artificial Intelligence in Pharmaceutical Sciences: A Comprehensive Review. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 23(1). <https://doi.org/10.5812/IJPR-150510>

Narvaez, L. E. M., Ferreira, L. M. de M. C., Sanches, S., Gyles, D. A., Silva-Júnior, J. O. C., & Costa, R. M. R. (2022). A Review of Potential Use of Amazonian Oils in the Synthesis of Organogels for Cosmetic Application. In *Molecules* (Vol. 27). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules27092733>

Pereira, E., Ferreira, M. C., Sampaio, K. A., Grimaldi, R., Meirelles, A. J. de A., & Maximo, G. J. (2019). Physical properties of Amazonian fats and oils and their blends. *Food Chemistry*, 278, 208–215. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.11.016>

Pessôa, P. A. P. [UNESP]. (2017). Avaliação das propriedades do óleo de buriti (*Mauritia flexuosa* L.) e sua aplicação em creme vegetal. In <https://repositorio.unesp.br/entities/publication/bdb88b5b-bd4a-4c6e-ac51-abff17a048b0>

Purohit, D., Jalwal, P., Manchanda, D., Saini, S., Verma, R., Kaushik, D., Mittal, V., Kumar, M., Bhattacharya, T., Rahman, Md. H., Dutt, R., & Pandey, P. (2022). Nanocapsules: An Emerging Drug Delivery System. *Recent Patents on Nanotechnology*, 17, 190–207. <https://doi.org/10.2174/187221051666220210113256>

Rabelo, C. A. S., Taarji, N., Khalid, N., Kobayashi, I., Nakajima, M., & Neves, M. A. (2018). Formulation and characterization of water-in-oil nanoemulsions loaded with açaí berry anthocyanins: Insights of degradation kinetics and stability evaluation of anthocyanins and nanoemulsions. *Food Research International*, 106, 542–548. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.01.017>

Reda, A. T., & Park, Y. T. (2025). Sustainable synthesis of functional nanomaterials: renewable resources, energy-efficient methods, environmental impact and circular economy approaches. In *Chemical Engineering Journal* (Vol. 516). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2025.163894>

Reis, L. V. de C., Leão, K. M., Speranza, P., Ribeiro, A. P. B., Macedo, G. A., & Macedo, J. A. (2020). Evaluation of nanostructured lipid carriers produced with interesterified buriti oil. *Food Technology and Biotechnology*, 58, 284–294. <https://doi.org/10.17113/ftb.58.03.20.6195>

Reis-Mansur, M. C. P. P., Firmino Gomes, C. C., Nigro, F., Ricci-Júnior, E., de Freitas, Z. M. F., & dos Santos, E. P. (2023). Nanotechnology as a Tool for Optimizing Topical Photoprotective Formulations Containing Buriti Oil (*Mauritia flexuosa*) and Dry Aloe vera Extracts: Stability and Cytotoxicity Evaluations. *Pharmaceuticals*, 16. <https://doi.org/10.3390/ph16020292>

Rossato, A., Silveira, L. da S., Oliveira, P. S., Filho, W. P. de S., Wagner, R., Klein, B., Souza, D. de, Baldissera, M. D., & Sagrillo, M. R. (2020). Evaluation of anti-inflammatory and healing activity of a nano-structured lipid carrier containing tucuman butter oil and butter. *Disciplinarum Scientia - Ciências Naturais e Tecnológicas*, 21, 99–108. <https://doi.org/10.37779/nt.v21i3.3551>

Silva, P. S. da P. (2018). Análise lipídica de algumas espécies de palmeiras oleaginosas nativas da Amazônia. In https://tede.ufam.edu.br/handle/tede/8536?utm_source=chatgpt.com. <https://doi.org/https://tede.ufam.edu.br/handle/tede/8536>

Soares, S. D., Lima, A. de S., Miranda, C. T. C. da S., Neri Numa, I. A., & Pastore, G. M. (2024). Trends in the valorization of native Amazon palm trees as sources of bioactive lipids for use as functional ingredients. In *Trends in Food Science and Technology* (Vol. 154). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2024.104777>

Tang, C. H., Chen, H. Le, & Dong, J. R. (2023). Solid Lipid Nanoparticles (SLNs) and Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) as Food-Grade Nanovehicles for Hydrophobic Nutraceuticals or Bioactives. In *Applied Sciences (Switzerland)* (Vol. 13). MDPI. <https://doi.org/10.3390/app13031726>

Valcourt, C., Saulnier, P., Umerska, A., Zanelli, M. P., Montagu, A., Rossines, E., & Joly-Guillou, M. L. (2016). Synergistic interactions between doxycycline and terpenic components of essential oils encapsulated within lipid nanocapsules against gram negative bacteria. *International Journal of Pharmaceutics*, 498, 23–31. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.11.042>

Vidal-Henriquez, E., Holder, T., Lee, N. F., Pompe, C., & Teese, M. G. (2025). *Machine learning driven acceleration of biopharmaceutical formulation development using Excipient Prediction Software (ExPreSo)*. <https://doi.org/10.1101/2025.02.12.637685>

Vinuesa, R., Azizpour, H., Leite, I., Balaam, M., Dignum, V., Domisch, S., Felländer, A., Langhans, S. D., Tegmark, M., & Fuso Nerini, F. (2020). The role of artificial intelligence in achieving the Sustainable Development Goals. In *Nature Communications* (Vol. 11). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14108-y>

Yan, X., Zhang, J., Russo, D. P., Zhu, H., & Yan, B. (2020). Prediction of Nano-Bio Interactions through Convolutional Neural Network Analysis of Nanostructure Images. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*, 8(51), 19096–19104. https://doi.org/10.1021/ACSSUSCHEMENG.0C07453/SUPPL_FILE/SC0C07453_SI_001.XLSX

Zhang, Z., Zhang, B., Chen, R., Zhang, Q., & Wang, K. (2025). The Prediction of the In Vitro Release Curves for PLGA-Based Drug Delivery Systems with Neural Networks. *Pharmaceutics*, 17(4). <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS17040513>

Zhao, Q., Ye, Z., Su, Y., & Ouyang, D. (2019). Predicting complexation performance between cyclodextrins and guest molecules by integrated machine learning and molecular modeling techniques. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 9(6), 1241–1252. <https://doi.org/10.1016/J.APSB.2019.04.004>