

การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของวิธีการสร้างแบบจำลองในการออกแบบการทดลอง ด้วยวิธีการทางสถิติและวิธีการเรียนรู้ด้วยเครื่อง

จุฑามาศ จินตนา¹, ณัฐภัทร ผดุงวิทยากร², กฤษกร อุบลศิลป์², ปฐมวรรษ วงศ์รัตนกลม², นพดล ชลอธรรม²

¹ภาควิชาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

²ภาควิชาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการสร้างแบบจำลองด้วยวิธีการวิเคราะห์ถดถอยเชิงเส้น (Linear Regression: LR) และอัลกอริทึมการเรียนรู้ด้วยเครื่อง (Machine Learning: ML) ทั้ง 4 วิธี คือ ต้นไม้การตัดสินใจ (Decision Tree: DT) ซัพพอร์ตเวกเตอร์แมชชีน (Support Vector Machine: SVM) เพื่อนบ้านใกล้ที่สุดแบบ k ตัว (K-Nearest Neighbor: K-NN) และโครงสร้างประสาทเทียม (Neural Network: NN) วิธีการ: การศึกษาใช้ข้อมูลจากงานวิจัยด้านการออกแบบการทดลองทางเภสัชกรรมจำนวน 88 เรื่อง ที่เผยแพร่ระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2564 ถึงตุลาคม พ.ศ. 2565 ผ่านการสืบค้นจากฐานข้อมูล PubMed และ Scopus จากนั้นนำข้อมูลดิบมาสร้างแบบจำลองด้วยโปรแกรม RapidMiner Studio 10 และประเมินประสิทธิภาพด้วยค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ยกกำลังสอง (Coefficient of Determination: R²) พร้อมทดสอบสมมติฐานด้วยสถิติ Kruskal–Wallis test **ผลการศึกษา:** จากการวิเคราะห์ทุกรูปแบบการทดลอง (All DOE types) พบว่า แบบจำลอง K-NN และ DT ให้ค่า R² เฉลี่ยสูงกว่า LR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่ NN และ SVM มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ DT และ K-NN แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับ Central Composite Design แบบจำลอง K-NN, NN และ SVM มีค่า R² สูงกว่า LR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน DT มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ LR โดยไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับ Full Factorial Design แบบจำลอง K-NN และ DT ให้ค่า R² สูงกว่า LR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ K-NN ยังเหนือกว่า NN และ SVM ด้วย ขณะที่ NN และ SVM มีค่าใกล้เคียงกับ LR โดยไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน Mixture Design ไม่พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ย R² อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่าง LR และอัลกอริทึม ML ใด ๆ โดยรวมแบบจำลองทุกอัลกอริทึมให้ประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน สรุป: เทคนิค ML โดยเฉพาะ K-NN, NN และ DT สามารถสร้างแบบจำลองจากข้อมูลการออกแบบการทดลองได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยให้ค่า R² สูงกว่าแบบจำลอง LR ในหลายประเภทของ DOE ได้แก่ All DOE types, Central Composite Design และ Full Factorial Design ขณะที่ Mixture Design ไม่พบความแตกต่างอย่างชัดเจน ซึ่งสะท้อนว่า ML มีศักยภาพในการเสริมประสิทธิภาพการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงทดลอง และสามารถประยุกต์ใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาแบบจำลองเพื่อการออกแบบตำรับยาในอนาคตได้อย่างมีประสิทธิภาพ

คำสำคัญ: การออกแบบการทดลอง การเรียนรู้ของเครื่อง การวิเคราะห์ถดถอยเชิงเส้น การพัฒนาตำรับเภสัชภัณฑ์

รับต้นฉบับ: 2 ต.ค. 2568, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 12 พ.ย. 2568, รัลงตีพิมพ์: 15 พ.ย. 2568

ผู้ประสานงานบทความ: นพดล ชลอธรรม ภาควิชาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 239 ถ.ห้าแยก ต.สุเทพ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50200 E-mail: noppadol.chalortham@cmu.ac.th

Comparison of Modeling Approaches in Design of Experiment: Statistical Methods versus Machine Learning Techniques

Jutamat Jintana¹, Nathaphat Phadungwittayakorn², Kritsakorn Ubonsin²,
Pathomwat Wongrattanakamon², Nopphadol Chalortham²

¹Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University

²Department of Pharmaceutical Science, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University

Abstract

Objective: To compare the modeling performance between Linear Regression (LR) and four Machine Learning (ML) algorithms, namely Decision Tree (DT), Support Vector Machine (SVM), K-Nearest Neighbor (K-NN), and Neural Network (NN). **Methods:** Data were obtained from 88 pharmaceutical Design of Experiment (DOE) studies published between October 2021 and October 2022, retrieved from PubMed and Scopus databases. The raw data were used to construct models using RapidMiner Studio 10, and model performance was evaluated by the coefficient of determination (R^2). Statistical significance was tested using Kruskal–Wallis test. **Results:** Across all DOE types, K-NN and DT models achieved significantly higher mean R^2 values than LR, while NN and SVM performed comparably to K-NN and DT but without statistical differences. In the Central Composite Design, K-NN, NN, and SVM models showed significantly higher R^2 than LR, whereas DT performed similarly to LR. For the Full Factorial Design, K-NN and DT yielded significantly higher R^2 than LR, and K-NN also outperformed NN and SVM, while NN and SVM were comparable to LR. In the Mixture Design, no significant difference in mean R^2 was observed between LR and any ML algorithms, indicating similar overall model performance. **Conclusion:** The study demonstrated that ML techniques—particularly K-NN, NN, and DT—can effectively enhance modeling performance in pharmaceutical DOE, yielding higher R^2 values than LR in several DOE types, including All DOE types, Central Composite Design, and Full Factorial Design. Although no clear difference was found in Mixture Design, the findings highlight the potential of ML methods to improve experimental data analysis and serve as promising tools for formulation design in future pharmaceutical research.

Keywords: Design of Experiment, Machine Learning, Linear Regression, Pharmaceutical Formulation

บทนำ

การออกแบบการทดลอง (Design of Experiment: DOE) เป็นกระบวนการวางแผนการทดลองอย่างเป็นระบบ โดยอาศัยหลักการทางสถิติและคณิตศาสตร์ เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต้นกับผลลัพธ์ที่ต้องการ (1) ซึ่งมีความสำคัญในอุตสาหกรรมยาสำหรับการพัฒนาและควบคุมคุณภาพของตำรับเภสัชภัณฑ์ตามแนวทาง ICH Q8R2 Pharmaceutical Development Guideline (2) โดยเน้นการวิเคราะห์เชิงระบบเพื่อค้นหาค่าที่เหมาะสมที่สุดของตัวแปรต้นที่มีต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ (3-4) ด้วยเหตุนี้ การสร้างแบบจำลองเชิงพยากรณ์ (Predictive Modeling) จากข้อมูล DOE จึงเป็นสิ่งจำเป็นต่อการทำความเข้าใจความสัมพันธ์ของตัวแปรและการคาดการณ์ผลลัพธ์ในกระบวนการการตั้งตำรับเภสัชภัณฑ์ ในการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงทดลองดังกล่าว วิธีการวิเคราะห์ถดถอยเชิงเส้น (Linear Regression: LR) เป็นแนวทางที่ได้รับความนิยม เนื่องจากสามารถตีความผลได้ง่ายและอธิบายความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่างตัวแปรได้อย่างชัดเจน อย่างไรก็ตาม LR มีข้อจำกัดในการจัดการกับข้อมูลที่มีความสัมพันธ์แบบไม่เชิงเส้นหรือมีปฏิสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรหลายระดับ (5)

ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา แนวทางการเรียนรู้ด้วยเครื่อง (Machine Learning: ML) ได้รับความสนใจเพิ่มขึ้นอย่างมากสำหรับการสร้างแบบจำลองจากข้อมูลเชิงซับซ้อนและทำนายผลลัพธ์จากข้อมูลในอดีต โดยมีอัลกอริทึมที่นิยมในงานด้านเภสัชกรรม เช่น ต้นไม้การตัดสินใจ (Decision Tree: DT) เพื่อนบ้านใกล้ที่สุดแบบ k ตัว (k-Nearest Neighbors: K-NN) โคร่งข่ายประสาทเทียม (Neural Network: NN) และซัพพอร์ตเวกเตอร์แมชชีน (Support Vector Machine: SVM) (6-8) แม้ว่างานวิจัยบางส่วนจะระบุว่า ML สามารถทำนายผลลัพธ์ได้แม่นยำกว่าวิธีการออกแบบการทดลอง (Design of Experiment: DOE) แบบดั้งเดิมในบางบริบท แต่ข้อจำกัดของงานวิจัยเหล่านั้นมักมาจากชุดข้อมูลเดี่ยวหรือขนาดตัวอย่างที่จำกัด ทำให้การสรุปผลเชิงทั่วไปไปยังไม่ชัดเจนนัก

ขณะที่ DOE แบบดั้งเดิมมีข้อจำกัดในการจัดการกับข้อมูลที่มีความสัมพันธ์แบบไม่เชิงเส้นหรือปฏิสัมพันธ์หลายระดับ และต้องอาศัยความรู้เชิงสถิติขั้นสูง DOE ยังมีความยืดหยุ่นต่อข้อมูลที่เปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วต่ำกว่า ML เมื่อใช้กับการออกแบบ Full factorial หรือ Central composite ซึ่งต้องการตัวอย่างจำนวนมากเมื่อมีตัวแปร

หลายตัว (9) แม้จะมีงานวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ ML และ DOE ในบริบทต่าง ๆ แล้ว แต่ยังคงขาดการวิเคราะห์อภิमानหรือการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบที่ครอบคลุม DOE หลายรูปแบบ (เช่น Fractional factorial, Central composite, Box-Behnken) ในทางเภสัชกรรม (10-11) จึงยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าควรเลือกใช้ ML หรือ DOE ภายใต้เงื่อนไขการออกแบบทดลองเฉพาะ โดยเฉพาะการเปรียบเทียบกับ LR ในการออกแบบการทดลองแบบ Mixture Design ซึ่งมักพบความสัมพันธ์ที่ไม่เป็นเชิงเส้น (4)

อย่างไรก็ตาม งานวิจัยหลายชิ้นได้แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการผสมผสาน ML กับ DOE หรือความเหนือกว่าของ ML ในการสร้างแบบจำลองที่ซับซ้อนและไม่เป็นเส้นตรง เช่น การใช้ Artificial Neural Network (ANN) ร่วมกับ DOE สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการจัดการข้อมูลกระบวนการ Bioprocess ได้ดีกว่า DOE เพียงอย่างเดียว (12) นอกจากนี้ ML ยังสามารถทำนายการขยายตัวของ T-cell (13) และการพิมพ์โพลีเมอร์แบบ Fused-Filament (14) ได้แม่นยำกว่า DOE หรือ LR ที่ใช้ใน DOE ซึ่งช่วยลดจำนวนการทดลองและประหยัดเวลา งานวิจัยของ Hameg และคณะ (15) ได้แสดงให้เห็นว่า ML เหมาะกับการสร้างแบบจำลองที่มีความซับซ้อนและไม่เป็นเส้นตรง ในขณะที่ DOE เหมาะกับสถานการณ์ที่ต้องการควบคุมระยะเวลาและทรัพยากร Arboretti และคณะ (16) รวมถึง Reina-Romo และคณะ (17) ยังแสดงให้เห็นว่า การใช้ ML ร่วมกับ DOE และเทคนิคอื่น ๆ สามารถช่วยในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ใหม่ผ่านระบบกึ่งอัตโนมัติ และการออกแบบ in silico ซึ่งลดการลองผิดลองถูกในการทดลองจริงลงได้อย่างมีนัยสำคัญ

ดังนั้น งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการสร้างแบบจำลองโดยใช้ DOE จำนวน 5 วิธี ได้แก่ LR, DT, K-NN, NN และ SVM โดยใช้ข้อมูลดิบจากงานวิจัยที่เผยแพร่ในช่วงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2564 ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2565 และวิเคราะห์ด้วยเครื่องมือ RapidMiner เพื่อหาข้อสรุปเชิงประจักษ์ว่า เทคนิคใดให้ผลการทำนายที่มีประสิทธิภาพสูงที่สุดในบริบทของ DOE ทางเภสัชกรรม ผลลัพธ์ที่ได้จากการศึกษานี้คาดว่าจะช่วยชี้แนะแนวทางในการเลือกวิธีการสร้างแบบจำลองที่เหมาะสมกับลักษณะของข้อมูลและรูปแบบการทดลอง ซึ่งจะช่วยลดระยะเวลาและต้นทุนในการวิจัยและพัฒนาตำรับยาสำหรับภาคอุตสาหกรรม

วิธีการวิจัย

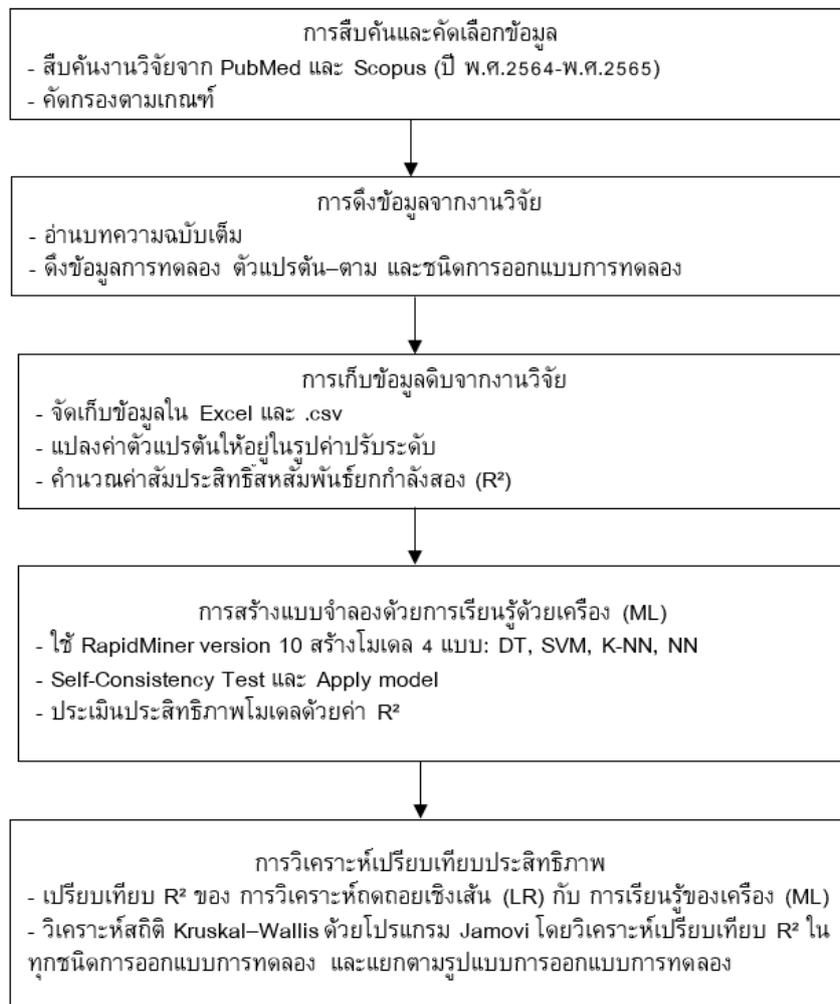
งานวิจัยนี้มีขั้นตอนการวิจัย 5 ขั้นตอนหลัก ได้แก่ การสืบค้นและการคัดเลือกข้อมูล การดึงข้อมูลจากงานวิจัย การเก็บข้อมูลดิบจากงานวิจัย การสร้างแบบจำลองด้วย ML และการวิเคราะห์เปรียบเทียบประสิทธิภาพ (รูปที่ 1)

การสืบค้นและคัดเลือกข้อมูล

ผู้วิจัยสืบค้นบทความวิจัยที่เกี่ยวข้องกับ DOE ทางเภสัชกรรมจากฐานข้อมูล PubMed และ Scopus โดยใช้คำสำคัญที่แบ่งเป็น 2 กลุ่ม เพื่อให้ได้บทความที่ตรงประเด็น คือ คำค้นที่เกี่ยวกับการออกแบบการทดลองและคำค้นที่เกี่ยวกับการพัฒนาตำรับเภสัชกรรม โดยคำค้นที่เกี่ยวกับรูปแบบการออกแบบการทดลองมีจำนวนทั้งสิ้น 8 คำดังต่อไปนี้ Full factorial design, Fractional Factorial Design, Response Surface Design, Mixture Design, Taguchi Array Design, Split Plot Design, Simplex Lattice Design และ Central Composite Design ในรูปของเอกพจน์

และพหูพจน์โดยใช้คำเชื่อม OR ในแต่ละคำเพื่อแสดงผลคำใดคำหนึ่ง ส่วนคำค้นที่เกี่ยวกับการพัฒนาตำรับเภสัชกรรมคือคำว่า Pharmaceutical Formulation เชื่อมกับคำค้นที่เกี่ยวกับการออกแบบการทดลองด้วยคำเชื่อม AND เพื่อให้คำเชื่อมย่อยทุกคำมีคำค้นที่เกี่ยวกับการพัฒนาตำรับเภสัชกรรม กลุ่มคำดังกล่าวข้างต้นถูกใช้สืบค้นงานวิจัยในส่วนของชื่อเรื่องและบทคัดย่อของงานวิจัย รูปแบบคำค้นทั้งสองรูปแบบแสดงไว้ในภาคผนวก ก

เกณฑ์ในการคัดเข้าบทความของงานวิจัย คือ ต้องเป็นบทความฉบับเต็ม (Full-text) ที่สามารถเข้าถึงได้ฟรี และมีการเผยแพร่ในช่วงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2564 ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2565 จากนั้นจึงนำบทความเข้าสู่โปรแกรม EndNote (Version 20) เพื่อตรวจสอบความซ้ำซ้อนและสำหรับการดึงข้อมูลในขั้นตอนต่อไป ผลจากการสืบค้นได้บทความจำนวน 88 ฉบับโดยเป็นเอกสารฉบับเต็มและไม่ซ้ำซ้อนกัน



รูปที่ 1. ระเบียบวิธีวิจัย

การดึงข้อมูลจากงานวิจัย

ผู้วิจัยอ่านบทความฉบับเต็มเพื่อดึงข้อมูลที่จำเป็น ได้แก่ ชื่องานวิจัย ชนิดของการออกแบบการทดลอง ตัวแปรต้นและตัวแปรตาม ข้อมูลดิบ สมการที่ใช้ในการสร้างแบบจำลอง ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ยกกำลังสอง (R^2) (ถ้ามี) ข้อมูลเหล่านี้จะถูกบันทึกเป็นฐานข้อมูลที่ใช้สำหรับสร้างแบบจำลองในการวิเคราะห์ในขั้นตอนถัดไป

การเก็บข้อมูลดิบจากงานวิจัย

ข้อมูลดิบจากงานวิจัยถูกจัดระเบียบลงในโปรแกรม Excel และบันทึกในรูปแบบไฟล์ .csv ซึ่งประกอบด้วย ลำดับการทดลอง ตัวแปรต้นทั้งค่าจริงและค่าปรับระดับ (การแปลงค่าตัวแปรต้นจากหน่วยจริงให้อยู่ในช่วงมาตรฐาน (เช่น -1, 0, +1) เพื่อให้วิเคราะห์เชิงสถิติและเปรียบเทียบผลระหว่างตัวแปรได้ง่ายขึ้น เช่น แปลงอุณหภูมิ 40–60°C ให้เป็น -1 ถึง +1 หรือแปลงความเร็วของการหมุน 100–200 rpm ให้เป็น -1 ถึง +1) ตัวแปรตามค่าผลลัพธ์จากสมการ ค่าที่คาดการณ์ หากบทความไม่รายงาน R^2 ผู้วิจัยคำนวณค่าดังกล่าวจากความสัมพันธ์ระหว่างค่าคาดการณ์กับค่าจริงด้วยตนเอง แล้วรวบรวมเป็นฐานข้อมูลชุดเดียว

การสร้างแบบจำลองด้วยวิธีการของ ML

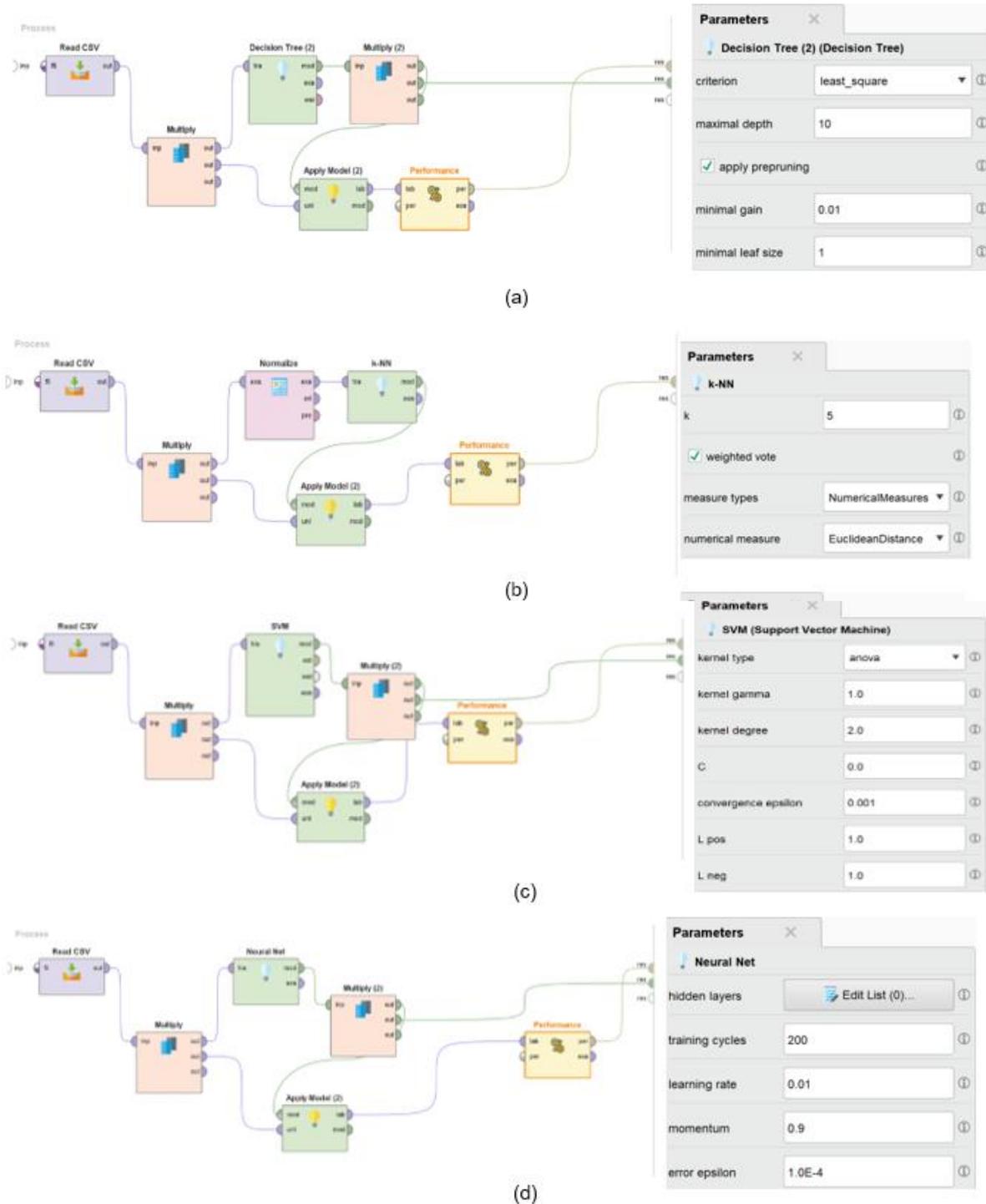
การศึกษานำข้อมูล .csv ที่เตรียมไว้เข้าสู่โปรแกรม RapidMiner Studio (version 10) เพื่อสร้างแบบจำลองด้วยอัลกอริทึม ML 4 วิธี ได้แก่ DT, K-NN, SVM และ NN โดยมีการกำหนดพารามิเตอร์ของแต่ละโมเดลให้เหมือนกันทุกชุดข้อมูล เพื่อความเป็นธรรมในการเปรียบเทียบ (ตารางที่ 1) ทั้งนี้ข้อมูลดิบการออกแบบการทดลองจากงานวิจัยต้นฉบับมีจำนวนน้อยมาก ดังนั้นการตรวจสอบและยืนยันความถูกต้องของข้อมูล (Data Validation) จึงใช้ข้อมูลทั้งหมดในการสร้างโมเดลและทดสอบ (Self-Consistency Test) แล้ววัดประสิทธิภาพของโมเดลด้วยค่า R^2 เพื่อวิเคราะห์ความแม่นยำของแบบจำลอง การสร้างแบบจำลองใช้โปรแกรม RapidMiner Studio ดังแสดงในรูปที่ 2

การเปรียบเทียบค่า R^2

การศึกษารวบรวมค่า R^2 ที่ได้จากแบบจำลอง ML และ LR จากนั้นใช้โปรแกรม Jamovi เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย R^2 ของแบบจำลอง ML และ LR ด้วยสถิติ Kruskal-Wallis test เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ LR, DT, K-NN, SVM และ NN ในบริบทของการสร้างแบบจำลองสำหรับการออกแบบการทดลองในงานเกษตรกรรม

ตารางที่ 1. รายละเอียดของอัลกอริทึมขั้นตอนการตั้งค่าและการเลือกพารามิเตอร์ ใน RapidMiner (AI Studio)

อัลกอริทึม (Algorithm)	ขั้นตอนการดำเนินงานหลัก	Operator	Parameter Setting
Decision Tree (DT)	- นำเข้าไฟล์ .csv ด้วย Read CSV - แบ่งข้อมูลเป็น training/test ด้วย Multiply - สร้างโมเดลด้วย Decision Tree - ทดสอบด้วย Apply Model - วัดผล Performance	Read CSV, Multiply, Decision Tree, Apply Model, Performance	กำหนดพารามิเตอร์ให้คงที่ เช่น Max Depth, Minimal gain ดังรูปที่ 2 (a)
k-Nearest Neighbors (K-NN)	- ทำ Normalization ก่อนสร้างโมเดล - ใช้ Multiply แยกข้อมูล - สร้างโมเดล K-NN - ทดสอบและวัดผลด้วย Apply Model - วัดผล Performance	Normalize, Multiply, K-NN, Apply Model, Performance	กำหนดค่าจำนวนเพื่อนบ้าน (k) ให้เหมือนกันในทุกชุดข้อมูล การวัดแบบ Euclidean distance ดังรูปที่ 2 (b)
Support Vector Machine (SVM)	- แยกข้อมูลด้วย Multiply - สร้างโมเดล SVM - ทดสอบและวัดผลการพยากรณ์	Read CSV, Multiply, SVM, Apply Model, Performance	กำหนด Kernel และพารามิเตอร์ของ SVM ให้เหมือนกัน ดังรูปที่ 2 (c)
Neural Network (NN)	- แยกข้อมูลด้วย Multiply - สร้างโมเดล Neural Net - ทดสอบโมเดลและวัดค่าความแม่นยำ	Read CSV, Multiply, Neural Net, Apply Model, Performance	กำหนดจำนวน Hidden Layer, training cycle, Learning Rate, ดังรูปที่ 2 (d)



รูปที่ 2. การสร้างแบบจำลองและการตั้งค่าพารามิเตอร์ของอัลกอริทึม ต้นไม้การตัดสินใจ (DT) (a) เพื่อนบ้านใกล้ที่สุดแบบ k ตัว (K-NN) (b) ซัพพอร์ตเวกเตอร์แมชชีน (SVM) (c) โครงข่ายประสาทเทียม (NN) (d)

ผลการวิจัย

ลักษณะของงานวิจัยที่เป็นแหล่งข้อมูล

การสืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูล PubMed และ Scopus ได้งานวิจัยรวม 333 ฉบับ หลังจากตัดงานวิจัยที่ซ้ำกันออก เหลืองานวิจัย 241 ฉบับ จากนั้นคัดกรองบทความที่สามารถเข้าถึงและเป็นบทความสมบูรณ์ (ที่มีผลการการ

ทดลองหรือค่า R² ครบถ้วน) เหลือ 88 งานวิจัยที่นำมาใช้ในการศึกษา ดังแสดงในตารางที่ 2

งานวิจัยตัวอย่างทั้งหมด 88 งานวิจัย มีจำนวน 72 งานวิจัย (ร้อยละ 82) มีตัวแปรต้นเป็นค่าปรับระดับ อีก 16 งานวิจัย (ร้อยละ 18) มีรูปแบบค่าของข้อมูลตัวแปรต้นเป็นค่าจริง ใน 88 งานวิจัยมีการทดลองสองรูปแบบคือ การ

ตารางที่ 2. การสืบค้น คัดเลือก และดึงข้อมูลงานวิจัยจาก 2 ฐานข้อมูล

หัวข้อ	จำนวนงานวิจัยทั้งหมด (เรื่อง)	จำนวนงานวิจัย (เรื่อง)	
		PubMed	Scopus
การสืบค้นข้อมูล	333	195	138
การดึงงานวิจัยที่ซ้ำออก	241	172	69
การดาวน์โหลดงานวิจัย	117		
การดึงข้อมูล	88		

*งานวิจัยจำนวน 88 งานวิจัย ที่ใช้ในการวิเคราะห์ห้ข้อมูลดังแสดงในภาคผนวก ข

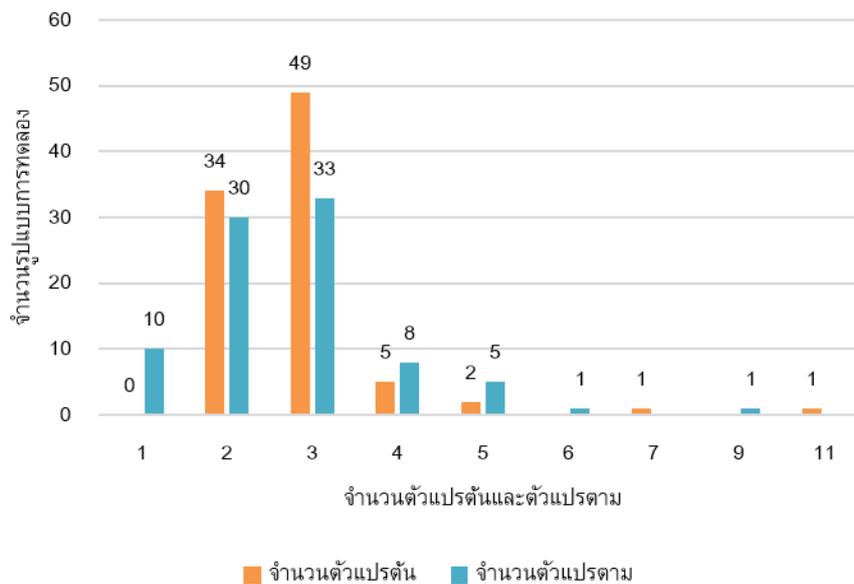
ทดลองรูปแบบเดียวจำนวน 84 งานวิจัย (ร้อยละ 95) และ การทดลองสองรูปแบบจำนวน 4 งานวิจัย (ร้อยละ 5) ดังนั้น จึงมีจำนวนข้อมูลดิบทั้งสิ้น 92 รูปแบบการทดลอง โดยใน 92 รูปแบบการทดลองนี้ ส่วนใหญ่มีตัวแปรต้น 3 ตัว จำนวน 49 รูปแบบการทดลอง และตัวแปรตาม 3 ตัว จำนวน 33 รูปแบบการทดลอง ดังแสดงในรูปที่ 3

ใน 92 รูปแบบการทดลองนั้น มีการแบ่งชนิด รูปแบบการออกแบบการทดลอง ทั้งสิ้น 8 รูปแบบได้แก่ Central Composite Design, Full Factorial Design, Mixture Design, Box-Behnken Design, Response Surface Design, Fractional Factorial Design, Plackett-Burman Design และ Simplex-Lattice Design โดยชนิด การออกแบบการทดลองที่มีการใช้มากที่สุด คือ Central Composite Design มีจำนวน 40 งานวิจัย รองลงมาคือ Full Factorial Design จำนวน 27 งานวิจัย ที่เหลือเป็นงานวิจัย ที่มีการออกแบบการทดลองในรูปแบบอื่น โดยข้อมูลการ ออกแบบการทดลอง-จำนวนงานวิจัยดังแสดงในรูปที่ 4

การเปรียบเทียบแบบ All DOE types

ผลการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการสร้าง แบบจำลองซึ่งพิจารณาจากค่าเฉลี่ย R^2 ทั้งแบบรวมทุกชนิด การออกแบบการทดลอง (All DOE types) และแบบแยก ตามประเภทของการออกแบบการทดลอง สามารถแสดงได้ ดังต่อไปนี้ ทั้งนี้การทดลองในรูปแบบ Fractional Factorial Design, Response Surface Design, Taguchi Array Design, Split Plot Design, และ Simplex Lattice Design ไม่สามารถนำมาวิเคราะห์และแสดงผลแยกต่างหากได้ เนื่องจากมีจำนวนกลุ่มตัวอย่างมีจำนวนน้อยเกินไป

ในการเปรียบเทียบแบบ All DOE types เมื่อ เปรียบเทียบระหว่าง LR กับ ML ซึ่งได้แก่ DT, K-NN, NN และ SVM การทดสอบ Normality Test ด้วยสถิติ Shapiro-Wilk Test พบว่าได้ $P < .001$ แสดงว่าค่า R^2 ของทั้ง 5 อัลกอริทึมในทุกการออกแบบการทดลองมีการกระจายตัว แบบไม่ปกติ จึงใช้ Kruskal-Wallis Test และ Dwass-Steel-Critchlow-Flingner (DSCF) pairwise comparison test



รูปที่ 3. จำนวนตัวแปรต้นและตัวแปรตามใน 92 รูปแบบการทดลอง



รูปที่ 4. จำนวนงานวิจัยแบ่งตาม 8 ชนิดการออกแบบการทดลอง

ในการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย R^2 ผลการวิเคราะห์แสดงได้ดังตารางที่ 3 จาก Kruskal-Wallis Test พบว่า ได้ $\chi^2=62.2$, $df=4$, และ $P < .001$ แสดงว่า ค่าเฉลี่ย R^2 ของคู่ที่นำมาเปรียบเทียบกันอย่างน้อย 1 คู่ มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

การเปรียบเทียบรายคู่ (DSCF Pairwise comparison) พบว่า DT มีค่า R^2 สูงกว่า LR ส่วน K-NN และ SVM มีค่า R^2 สูงกว่า LR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.004$, $< .001$ และ 0.003 ตามลำดับ) LR มีค่า R^2 ต่ำกว่า K-NN, NN และ SVM อย่างมีนัยสำคัญ ($P < .001$ ทุก

ตารางที่ 3. การเปรียบเทียบ R^2 รายคู่ระหว่าง LR และ อัลกอริทึมของ ML ทุกชนิดของการออกแบบการทดลอง (All DOE types)

คู่เปรียบเทียบ	W	P
DT LR	5.00	0.004*
DT K-NN	-7.34	< .001*
DT NN	-1.48	0.833
DT SVM	-5.08	0.003*
LR K-NN	-9.63	< .001*
LR NN	-5.55	< .001*
LR SVM	-7.10	< .001*
K-NN NN	4.99	0.004*
K-NN SVM	1.58	0.799
NN SVM	-2.65	0.333

1: Shapiro-Wilk Test, $W=0.808$, $P < .001$

2: Kruskal-Wallis test: $\chi^2 = 62.2$, $df=4$, $P < 0.001$, $\epsilon^2=0.0579$

คู่) และ K-NN มีค่า R^2 สูงกว่า NN อย่างมีนัยสำคัญ ($P = 0.004$) ขณะที่คู่เปรียบเทียบอื่น ๆ เช่น DT กับ NN, K-NN กับ SVM และ NN กับ SVM ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) โดยสามารถตีความได้ว่า แบบจำลองที่ใช้ K-NN และ DT ให้ผลลัพธ์ค่า R^2 โดยเฉลี่ยสูงกว่า LR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ประสิทธิภาพของ NN และ SVM อยู่ในระดับใกล้เคียงกับ DT และ K-NN แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$)

ผลใน Central Composite Design

ในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการสร้างแบบจำลองด้วยค่าเฉลี่ย R^2 เฉพาะรูปแบบการทดลองแบบ Central Composite Design การทดสอบด้วยสถิติ Shapiro-Wilk Test ได้ค่า $P < .001$ แสดงว่าค่า R^2 ของแบบจำลองทั้ง 5 อัลกอริทึม (LR, DT, K-NN, NN และ SVM) มีการกระจายตัวแบบไม่ปกติ การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ R^2 ระหว่างแบบจำลองต่าง ๆ ด้วย Kruskal-Wallis Test พบว่า ได้ค่า $\chi^2=45.2$, $df=4$, และ $P < .001$ (ตารางที่ 4) แสดงว่า ค่าเฉลี่ย R^2 ของแบบจำลองทั้ง 5 อัลกอริทึมมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอย่างน้อย 1 คู่ เมื่อเปรียบเทียบราย คู่ ด้วยวิธี DSCF Pairwise Comparison พบว่า อัลกอริทึมของ ML ได้แก่ K-NN, NN และ SVM ให้ค่า R^2 สูงกว่า LR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < .001$) ในขณะที่ DT ไม่แตกต่างจาก LR อย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.095$) สำหรับการเปรียบเทียบระหว่างอัลกอริทึมของ ML ด้วยตัวเองพบว่าไม่มีคู่ใดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$)

ตารางที่ 4. การเปรียบเทียบ R² รายคู่ระหว่าง LR และ อัลกอริทึมของ ML เฉพาะรูปแบบการทดลองแบบ Central composite design

คู่เปรียบเทียบ		W	P
DT	LR	3.506	0.095
DT	K-NN	-5.030	0.003*
DT	NN	-4.594	0.010
DT	SVM	-6.006	< .001*
LR	K-NN	-6.975	< .001*
LR	NN	-6.270	< .001*
LR	SVM	-6.481	< .001*
K-NN	NN	-0.312	0.999
K-NN	SVM	-2.031	0.604
NN	SVM	-1.184	0.919

1: Shapiro-Wilk Test, W=0.824, P< .001

2: Kruskal-Wallis test: $\chi^2 = 45.2$, df=4, P<0.001, $\epsilon^2=0.0915$

ผลใน Full Factorial Design

ในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการสร้างแบบจำลองเฉพาะในรูปแบบการทดลองแบบ Full Factorial Design การทดสอบด้วย Shapiro–Wilk Test พบว่า ค่า R² ของแบบจำลองทั้ง 5 อัลกอริทึม (LR, DT, K-NN, NN และ SVM) มีการแจกแจงแบบไม่ปกติ (W=0.795, P< .001) (ตารางที่ 5) การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย R² ระหว่างอัลกอริทึมต่าง ๆ ด้วย Kruskal–Wallis Test ได้ค่า $\chi^2=39.9$, df=4, และ P < .001 พร้อมด้วยค่า $\epsilon^2=0.0899$ (ตารางที่ 5) แสดงว่า มีความแตกต่างของค่าเฉลี่ย R² อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างอัลกอริทึมอย่างน้อย 1 คู่

การวิเคราะห์รายคู่ด้วย DSCF Pairwise Comparison พบว่า DT และ LR แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (P=0.008) โดย DT มีค่าเฉลี่ย R² สูงกว่า LR เมื่อพิจารณาที่ LR กับ K-NN แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (P < .001) โดย K-NN มีค่า R² สูงกว่า LR เมื่อพิจารณาที่ K-NN กับ NN และ K-NN กับ SVM ก็พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (P < .001 และ P=0.010 ตามลำดับ) ส่วนคู่ LR กับ NN (P=0.412) และ LR กับ SVM (P=0.068) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม การเปรียบเทียบระหว่างอัลกอริทึมของ ML ด้วยกัน

ตารางที่ 5. การเปรียบเทียบ R² รายคู่ระหว่าง LR และ อัลกอริทึมของ ML เฉพาะรูปแบบการทดลองแบบ Full Factorial Design

คู่เปรียบเทียบ		W	P
DT	LR	4.676	0.008*
DT	K-NN	-4.604	0.010*
DT	NN	3.113	0.179
DT	SVM	0.677	0.989
LR	K-NN	-7.558	< .001*
LR	NN	-2.456	0.412
LR	SVM	-3.693	0.068
K-NN	NN	6.696	< .001*
K-NN	SVM	4.602	0.010*
NN	SVM	-2.172	0.539

1: Shapiro-Wilk Test, W=0.795, P< .001

2: Kruskal-Wallis test: $\chi^2 = 39.9$, df=4, P<0.001, $\epsilon^2=0.0899$

เช่น DT กับ NN, DT กับ SVM, และ NN กับ SVM ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (P > 0.05)

ผลใน Mixture Design

ในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการสร้างแบบจำลองเฉพาะรูปแบบการทดลองแบบ Mixture Design การทดสอบด้วย Shapiro–Wilk Test พบว่า ค่า R² ของแบบจำลองแต่ละอัลกอริทึมมีการแจกแจงแบบไม่ปกติ (W=0.913 และ P=0.018) การทดสอบด้วย Kruskal–Wallis Test พบว่าได้ค่า $\chi^2=9.41$, df=4, และ P=0.052 ซึ่งแสดงว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าเฉลี่ย R² ระหว่างแบบจำลองทั้ง 5 อัลกอริทึม (LR, DT, K-NN, NN, และ SVM) การศึกษาจึงไม่ได้เปรียบเทียบรายคู่ด้วย DSCF Pairwise Comparison Test

สรุปและการอภิปรายผล

จากการวิเคราะห์ในภาพรวม (All DOE types) พบว่า แบบจำลอง K-NN และ DT ให้ค่า R² โดยเฉลี่ยสูงกว่า LR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่ประสิทธิภาพของ NN และ SVM อยู่ในระดับใกล้เคียงกับ DT และ K-NN แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลลัพธ์นี้แสดงให้เห็น

เห็นถึงความสามารถของอัลกอริทึม ML ในการจับความสัมพันธ์แบบที่ไม่ใช่เชิงเส้น (non-linear patterns) ได้ดีกว่าแบบจำลองเชิงเส้นโดยทั่วไป ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยในอดีตที่ระบุว่าอัลกอริทึม ML มีประสิทธิภาพสูงกว่าในกรณีที่ข้อมูลมีความซับซ้อน (7-8)

ในรูปแบบการทดลอง Central Composite Design แบบจำลอง K-NN, NN และ SVM มีประสิทธิภาพในการสร้างแบบจำลองที่ดีกว่า LR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในทางกลับกัน DT มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ LR และไม่มี ความแตกต่างกันอย่างชัดเจนในแง่ของค่าเฉลี่ย R^2 ขณะที่ ใน Full Factorial Design แบบจำลอง K-NN และ DT มีค่า R^2 สูงกว่า LR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ K-NN ยัง แสดงประสิทธิภาพสูงกว่า NN และ SVM ด้วย ส่วน NN และ SVM มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ LR โดยไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การที่ K-NN และ DT แสดง ประสิทธิภาพที่ดีกว่า LR ใน Full Factorial Design ชี้ให้เห็นว่า การใช้ ML สามารถเพิ่มความแม่นยำได้ แม้ในกรณีที่ ข้อมูลมีการกระจายตัวแบบสมมูลและเป็นเชิงเส้นบางส่วน

อย่างไรก็ตาม สำหรับ Mixture Design ไม่พบ ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าเฉลี่ย R^2 ระหว่างอัลกอริทึม LR และอัลกอริทึม ML ใด ๆ โดยรวมถือว่าแบบจำลองทุกอัลกอริทึมให้ประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน แม้ คู่ DT และ K-NN จะมีแนวโน้มแตกต่างกัน (p ใกล้เคียงกับ 0.05) ซึ่งอาจเป็นผลมาจากความสัมพันธ์ในระบบส่วนผสมที่ซับซ้อนในระดับที่ ML ยังไม่สามารถแสดงความเหนือกว่า ได้อย่างชัดเจน หรืออาจเกิดจากขนาดข้อมูลที่จำกัดและ ข้อจำกัดเชิงคณิตศาสตร์ของแบบจำลอง Mixture ที่ลด ความยืดหยุ่นของการเรียนรู้

โดยสรุป การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การ ประยุกต์ใช้เทคนิค ML โดยเฉพาะอัลกอริทึม K-NN, NN และ DT สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของการสร้างแบบจำลอง จากข้อมูลการออกแบบการทดลอง (DOE) ได้ โดยให้ค่า R^2 สูงกว่าแบบจำลองเชิงเส้น (LR) อย่างมีนัยสำคัญในหลาย รูปแบบของการทดลอง ทั้งแบบรวม (All DOE types), Central Composite Design และ Full Factorial Design อย่างไรก็ตาม ใน Mixture Design ไม่พบความแตกต่าง อย่างชัดเจนระหว่างวิธีต่าง ๆ ผลลัพธ์ที่ได้นี้อาจได้รับ อิทธิพลจากความแตกต่างของโครงสร้างข้อมูล การเลือก พารามิเตอร์ของแต่ละอัลกอริทึม และจำนวนตัวแปรใน DOE ที่ต่างกัน

งานวิจัยฉบับนี้มีข้อจำกัดบางประการที่ควร พิจารณา การสืบค้นข้อมูลเพื่อเปรียบเทียบแบบจำลองถูก จำกัดอยู่ในช่วงเวลาเพียง 1 ปี เนื่องจากกรอบเวลาการ ดำเนินโครงการ ส่งผลให้ขอบเขตของข้อมูลอาจยังไม่ ครบคลุมทุกลักษณะของการประยุกต์ใช้ DOE ในงาน เกสัชกรรม นอกจากนี้ ข้อมูลที่รวบรวมจากงานวิจัยต้นทาง มีความหลากหลายสูง ทั้งในด้านชนิดของตำรับยา จำนวน ตัวแปร และเงื่อนไขการทดลอง จึงอาจก่อให้เกิดความไม่ สม่ำเสมอของข้อมูลที่น่ามาเปรียบเทียบระหว่างแบบจำลอง อีกรั้ง ขนาดของข้อมูลในแต่ละงานมีจำนวนจำกัด ทำให้ไม่ สามารถใช้วิธีตรวจสอบความแม่นยำของแบบจำลองด้วย การทำ cross-validation ได้อย่างเต็มรูปแบบ จึงเลือกใช้ การการตรวจสอบและยืนยันความถูกต้องของข้อมูล (Data Validation) และใช้ข้อมูลทั้งหมดในการสร้างโมเดลและ ทดสอบ (Self-Consistency Test) เพื่อให้เกิด ความ เทียบเคียงกันระหว่างแบบจำลองทั้งหมด นอกจากนี้ ค่า R^2 ของแบบจำลอง DOE ถูกนำมาจากรายงานต้นฉบับ ในขณะที่ ค่า R^2 ของแบบจำลอง ML มาจากการจำลองด้วย ซอฟต์แวร์ RapidMiner ซึ่งอาจมีความคลาดเคลื่อนจาก เงื่อนไขการทดลองจริงบางประการ ถึงแม้จะมีข้อจำกัด ดังกล่าว ผลลัพธ์ที่ได้ยังคงให้ข้อมูลเชิงประจักษ์ที่มี ประโยชน์ต่อการทำความเข้าใจศักยภาพของแบบจำลอง ML เมื่อเปรียบเทียบกับแบบจำลองเชิงสถิติในบริบทของ การออกแบบการทดลองทางเภสัชกรรม

เอกสารอ้างอิง

1. Montgomery DC. Design and analysis of experiments. 9th ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2017.
2. International Conference on Harmonisation (ICH). ICH Q8(R2) Pharmaceutical development. Geneva: ICH; 2009.
3. Belda-Galbis CM, Manzanares P, Soto J, Martínez A. Application of design of experiments (DoE) for optimization of pharmaceutical formulations. *Pharmaceutics*. 2020; 12: 853. doi:10.3390/pharmaceutics12090853
4. Bouza AA, Almalki SA, Kamel FO. Design of experiments in pharmaceutical development: A systematic review of trends and applications. *Eur J*

- Pharm Biopharm. 2022; 173: 105–115. doi:10.1016/j.ejpb.2022.02.007
5. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. The elements of statistical learning: Data mining, inference, and prediction. 2nd ed. New York: Springer; 2009.
 6. Brownlee J. Machine learning mastery with Python. San Francisco, CA: Machine Learning Mastery; 2016.
 7. Kuhn M, Johnson K. Applied predictive modeling. New York: Springer; 2013.
 8. James G, Witten D, Hastie T, Tibshirani R. An introduction to statistical learning: With applications in R. 2nd ed. New York: Springer; 2021.
 9. Fontana R, Molena A, Pegoraro L, Salmaso L. Design of experiments and machine learning with application to industrial experiments. Stat Pap 2023; 64: 1251–74.
 10. Pestana H, Bonacin R, Rosa FF, Dametto M. A review on the use of machine learning for pharmaceutical formulations. In: Advances in Intelligent Systems and Computing. Cham: Springer; 2024. (AISC; vol. 1456).
 11. Kolluri S, Lin J, Liu R, Zhang Y, Zhang W. Machine learning and artificial intelligence in pharmaceutical research and development: a review. AAPS J. 2022; 24: 19.
 12. Rodriguez-Granose D, et al. Design of experiment applied to artificial neural network architecture enables rapid bioprocess improvement. Biotechnol J 2021; 16: e2100064.
 13. Grzesik P, Warth SC. One-time optimization of advanced T cell culture media using a machine learning pipeline. Sci Rep. 2021; 11: 24274.
 14. Belei C, et al. Fused-filament fabrication of short carbon fiber-reinforced polyamide: Parameter optimization. Mater Today Commun. 2021; 28: 102583.
 15. Hameg R, et al. Modeling and optimizing culture medium mineral composition for in vitro propagation of *Actinidia arguta*. Plant Cell Tissue Organ Cult. 2022; 150: 465–77.
 16. Arboretti R, et al. Machine learning and design of experiments for product innovation. J Ind Eng Chem. 2022; 106: 306–16.
 17. Reina-Romo E, et al. In silico nozzle design optimization for extrusion-based bioprinting. Biofabrication. 2022; 14: 025001.

ภาคผนวก ก

รูปแบบคำค้นงานวิจัยที่ใช้ในการคัดกรอง ได้แก่
 (((full factorial design[Title/Abstract]) OR (fractional factorial design[Title/Abstract]) OR (response surface design[Title/Abstract]) OR (mixture design[Title/Abstract]) OR (taguchi array design[Title/Abstract]) OR (split plot design[Title/Abstract]) OR (simplex lattice design[Title/Abstract])) OR (central composite design[Title/Abstract])) AND (pharmaceutical formulation)) และ
 (((full factorial designs[Title/Abstract]) OR (fractional factorial designs[Title/Abstract]) OR (response surface designs[Title/Abstract]) OR (mixture designs[Title/Abstract]) OR (taguchi array designs[Title/Abstract]) OR (split plot designs[Title/Abstract]) OR (simplex lattice designs[Title/Abstract])) OR (central composite designs[Title/Abstract])) AND (pharmaceutical formulation))
 รูปแบบคำค้นในฐานข้อมูลของ Scopus ได้แก่
 TITLE-ABS-KEY(((full factorial design) OR (fractional factorial design) OR (response surface design) OR (mixture design) OR (taguchi array design) OR (split plot design) OR (simplex lattice design) OR (central composite design)) AND (pharmaceutical formulation)) และ
 TITLE-ABS-KEY(((full factorial designs[Title/Abstract]) OR (fractional factorial designs[Title/Abstract]) OR (response surface designs[Title/Abstract]) OR (mixture designs[Title/Abstract]) OR (taguchi array designs[Title/Abstract]) OR (split plot designs[Title/Abstract]) OR (simplex lattice designs[Title/Abstract]) OR (central composite designs)) AND (pharmaceutical formulation))

ภาคผนวก ข

งานวิจัยจำนวน 88 งานที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล
มีดังนี้

1. Abdelgalil SA, Kaddah MMY, Duab MEA, Abo-Zaid GA. A sustainable and effective bioprocessing approach for improvement of acid phosphatase production and rock phosphate solubilization by *Bacillus haynesii* strain ACP1. *Sci Rep.* 2022;12(1):8926.
2. Shah PJ, Patel MP, Shah J, Nair AB, Kotta S, Vyas B. Amalgamation of solid dispersion and melt adsorption techniques for augmentation of oral bioavailability of novel anticoagulant rivaroxaban. *Drug Deliv Transl Res.* 2022;12(12):3029-46.
3. Rizg WY, Naveen NR, Kurakula M, Safhi AY, Murshid SS, Mushtaq RY, et al. Augmentation of Antidiabetic Activity of Glibenclamide Microspheres Using S-Protected Okra Powered by QbD: Scintigraphy and In Vivo Studies. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(4):491.
4. Patel V, Mehta TA. Betamethasone Dipropionate Nanocrystals: Investigation, Feasibility and In Vitro Evaluation. *AAPS PharmSciTech.* 2022;23(6):197.
5. Elkomy MH, Eid HM, Elmowafy M, Shalaby K, Zafar A, Abdelgawad MA, et al. Bilosomes as a promising nanopatform for oral delivery of an alkaloid nutraceutical: improved pharmacokinetic profile and snowballed hypoglycemic effect in diabetic rats. *Drug Deliv.* 2022;29(1):2694-704.
6. Aldawsari HM, Naveen NR, Alhakamy NA, Goudanavar PS, Rao GK, Budha RR, et al. Compression-coated pulsatile chronomodulated therapeutic system: QbD assisted optimization. *Drug Deliv.* 2022;29(1):2258-68.
7. Szalai B, Jojart-Laczko O, Kovacs A, Berko S, Balogh GT, Katona G, et al. Design and Optimization of In Situ Gelling Mucoadhesive Eye Drops Containing Dexamethasone. *Gels.* 2022;8(9):561.
8. Anwer KE, El-Sattar N, Shamaa MM, Zakaria MY, Beshay BY. Design, Green Synthesis and Tailoring of Vitamin E TPGS Augmented Niosomal Nano-Carrier of Pyrazolopyrimidines as Potential Anti-Liver and Breast Cancer Agents with Accentuated Oral Bioavailability. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(3).
9. Papp LA, Krizbai S, Dobo M, Hancu G, Szabo ZI, Toth G. Determination of Chiral Impurity of Naproxen in Different Pharmaceutical Formulations Using Polysaccharide-Based Stationary Phases in Reversed-Phased Mode. *Molecules.* 2022;27(9):2986.
10. Vlad RA, Antonoaea P, Todoran N, Redai EM, Birsan M, Muntean DL, et al. Development and Evaluation of Cannabidiol Orodispersible Tablets Using a 2(3) - Factorial Design. *Pharmaceutics.* 2022;14(7):1467.
11. Dangre PV, Gurram NJ, Surana SJ, Chalikwar SS. Development and Optimization of Vitamin D(3) Solid Self-Microemulsifying Drug Delivery System: Investigation of Flowability and Shelf Life. *AAPS PharmSciTech.* 2022;23(4):110.
12. Ali A, Ali A, Rahman MA, Warsi MH, Yusuf M, Alam P. Development of Nanogel Loaded with Lidocaine for Wound-Healing: Illustration of Improved Drug Deposition and Skin Safety Analysis. *Gels.* 2022;8(8):466.
13. Alhakamy NA, Naveen NR, Gorityala S, Kurakula M, Hosny KM, Safhi AY, et al. Development of Novel S-Protective Thiolated-Based Mucoadhesive Tablets for Repaglinide: Pharmacokinetic Study. *Polymers (Basel).* 2022;14(17):3529.
14. Hosny KM, Sindi AM, Ali S, Alharbi WS, Hajjaj MS, Bukhary HA, et al. Development, optimization, and evaluation of a nanostructured lipid carrier of sesame oil loaded with miconazole for the treatment of oral candidiasis. *Drug Deliv.* 2022;29(1):254-62.
15. Peter EL, Sesaaazi CD. D-optimal mixture design optimized solid formulation containing fruits extracts

- of *Momordica charantia* and *Abelmoschus esculentus*. *PLoS One*. 2022;17(6):e0270547.
16. Devi S, Kumar S, Verma V, Kaushik D, Verma R, Bhatia M. Enhancement of ketoprofen dissolution rate by the liquisolid technique: optimization and in vitro and in vivo investigations. *Drug Deliv Transl Res*. 2022;12(11):2693-707.
 17. Jawed S, Cs S. Exploration of Parateck(R) SRP 80 and Hypromellose for Chronomodulated Release of LTD4 Receptor Antagonist and Statistical Optimization Using Central Composite Design. *AAPS PharmSciTech*. 2022;23(7):263.
 18. Nair AB, Singh B, Shah J, Jacob S, Aldhubiab B, Sreeharsha N, et al. Formulation and Evaluation of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System Derived Tablet Containing Sertraline. *Pharmaceutics*. 2022;14(2):336.
 19. Eakwaropas P, Ngawhirunpat T, Rojanarata T, Patrojanasophon P, Opanasopit P, Nuntharatanapong N. Formulation and Optimal Design of *Dioscorea bulbifera* and Honey-Loaded Gantrez((R))/Xyloglucan Hydrogel as Wound Healing Patches. *Pharmaceutics*. 2022;14(6):1302.
 20. Naureen F, Shah Y, Shah SI, Abbas M, Rehman IU, Muhammad S, et al. Formulation Development of Mirtazapine Liquisolid Compacts: Optimization Using Central Composite Design. *Molecules*. 2022;27(13):4005.
 21. Kim JH, Song SH, Joo SH, Park GH, Weon KY. Formulation of a Gastroretentive In Situ Oral Gel Containing Metformin HCl Based on DOE. *Pharmaceutics*. 2022;14(9):1777.
 22. Mohsen AM, El-Hashemy HA, Salama A, Darwish AB. Formulation of tizanidine hydrochloride-loaded provesicular system for improved oral delivery and therapeutic activity employing a 2(3) full factorial design. *Drug Deliv Transl Res*. 2023;13(2):580-92.
 23. Alhalmi A, Amin S, Khan Z, Beg S, Al Kamaly O, Saleh A, et al. Nanostructured Lipid Carrier-Based Codelivery of Raloxifene and Naringin: Formulation, Optimization, In Vitro, Ex Vivo, In Vivo Assessment, and Acute Toxicity Studies. *Pharmaceutics*. 2022;14(9):1771.
 24. Saharawat A, Deepali, Nainwal N. Natural Plus Synthetic Hydrotropic Solubilization using Response Surface Methodology to Optimize the Solid Dispersion of Hydrochlorothiazide. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2022;25(2):307-23.
 25. Emam MF, El-Ashmawy AA, Mursi NM, Emara LH. Optimization of Meloxicam Solid Dispersion Formulations for Dissolution Enhancement and Storage Stability Using 3(3) Full Factorial Design Based on Response Surface Methodology. *AAPS PharmSciTech*. 2022;23(7):248.
 26. Badr-Eldin SM, Aldawsari HM, Fahmy UA, Ahmed OAA, Alhakamy NA, Al-Hejaili OD, et al. Optimized Apamin-Mediated Nano-Lipidic Carrier Potentially Enhances the Cytotoxicity of Ellagic Acid against Human Breast Cancer Cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9440.
 27. Chhitij T, Seo JE, Keum T, Noh G, Bashyal S, Lamichhane S, et al. Optimized self microemulsifying drug delivery system improves the oral bioavailability and brain delivery of coenzyme Q(10). *Drug Deliv*. 2022;29(1):2330-42.
 28. Rizg WY, Naveen NR, Kurakula M, Bukhary HA, Safhi AY, Alfayez E, et al. QbD Supported Optimization of the Alginate-Chitosan Nanoparticles of Simvastatin in Enhancing the Anti Proliferative Activity against Tongue Carcinoma. *Gels*. 2022;8(2):103.
 29. Arora D, Bhatt S, Kumar M, Verma R, Taneja Y, Kaushal N, et al. QbD-based rivastigmine tartrate-loaded solid lipid nanoparticles for enhanced intranasal delivery to the brain for Alzheimer's therapeutics. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:960246.
 30. Ali SA, Alhakamy NA, Hosny KM, Alfayez E, Bukhary DM, Safhi AY, et al. Rapid oral transmucosal delivery of zaleplon-lavender oil

- utilizing self-nanoemulsifying lyophilized tablets technology: development, optimization and pharmacokinetic evaluation. *Drug Deliv.* 2022;29(1):2773-83.
31. Rizg WY, Hosny KM, Mahmoud SS, Kammoun AK, Alamoudi AJ, Tayeb HH, et al. Repurposing Lovastatin Cytotoxicity against the Tongue Carcinoma HSC3 Cell Line Using a Eucalyptus Oil-Based Nanoemulgel Carrier. *Gels.* 2022;8(3):176.
 32. Gurralla S, Raj S, Cvs S, Anumolu DP, Naraparaju S, Nizampet H. Response Surface Methodology in Spectrophotometric Estimation of Saxagliptin, Derivatization with MBTH and Ninhydrin. *Turk J Pharm Sci.* 2022;19(1):9-18.
 33. Elsewedy HS, Shehata TM, Soliman WE. Shea Butter Potentiates the Anti-Bacterial Activity of Fusidic Acid Incorporated into Solid Lipid Nanoparticle. *Polymers (Basel).* 2022;14(12):2436.
 34. Hegazy D, Tag R, Habib BA. Statistical Sequential Experimentation: Preliminary Mixed Factorial Design, I-Optimal Mixture Design Then Finally Novel Design Space Expansion for Optimization of Tazarotene Cubosomes. *Int J Nanomedicine.* 2022;17:1069-86.
 35. Kurra P, Narra K, Orfali R, Puttugunta SB, Khan SA, Meenakshi DU, et al. Studies on Jackfruit-Okra Mucilage-Based Curcumin Mucoadhesive Tablet for Colon Targeted Delivery. *Front Pharmacol.* 2022;13:902207.
 36. Kotta S, Aldawsari HM, Badr-Eldin SM, Nair AB, Kaleem M, Dalhat MH. Thermosensitive Hydrogels Loaded with Resveratrol Nanoemulsion: Formulation Optimization by Central Composite Design and Evaluation in MCF-7 Human Breast Cancer Cell Lines. *Gels.* 2022;8(7):450.
 37. Schmied FP, Bernhardt A, Engel A, Klein S. A Customized Screening Tool Approach for the Development of a Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). *AAPS PharmSciTech.* 2021;23(1):39.
 38. Zhang S, Gong X, Qu H. A simple and effective method for the preparation of high-purity shikimic acid from chromatography wash effluent of Ginkgo biloba leaf extract by macroporous resin considering the effect of varying feed solution compositions. *J Pharm Pharmacol.* 2021;73(4):447-59.
 39. Bhaskaran NA, Kumar L, Reddy MS, Pai GK. An analytical "quality by design" approach in RP-HPLC method development and validation for reliable and rapid estimation of irinotecan in an injectable formulation. *Acta Pharm.* 2021;71(1):57-79.
 40. Rahman A, Aqil M, Ahad A, Imam SS, Qadir A, Ali A. Application of central composite design for the optimization of itraconazole loaded nail lacquer formulation. *3 Biotech.* 2021;11(7):324.
 41. Abdallah MH, Lila ASA, Unissa R, Elsewedy HS, Elghamry HA, Soliman MS. Brucine-Loaded Ethosomal Gel: Design, Optimization, and Anti-inflammatory Activity. *AAPS PharmSciTech.* 2021;22(8):269.
 42. Nair AB, Shah J, Al-Dhubiab BE, Jacob S, Patel SS, Venugopala KN, et al. Clarithromycin Solid Lipid Nanoparticles for Topical Ocular Therapy: Optimization, Evaluation and In Vivo Studies. *Pharmaceutics.* 2021;13(4):523.
 43. Badawi NM, Elkafrawy MA, Yehia RM, Attia DA. Clinical comparative study of optimized metronidazole loaded lipid nanocarrier vaginal emulgel for management of bacterial vaginosis and its recurrence. *Drug Deliv.* 2021;28(1):814-25.
 44. Zaki I, Abou-Elkhair RAI, Abu Almaaty AH, Abu Ali O, Fayad E, Ahmed Gaafar AG, et al. Design and Synthesis of Newly Synthesized Acrylamide Derivatives as Potential Chemotherapeutic Agents against MCF-7 Breast Cancer Cell Line Lodged on PEGylated Bilosomal Nano-Vesicles for Improving Cytotoxic Activity. *Pharmaceutics (Basel).* 2021;14(10):1021.
 45. Uchida DT, Siqueira GF, Dos Reis EM, Hegeto FL, Medina Neto A, Reis AV, et al. Design of

- Nanostructured Lipid Carriers Containing Cymbopogon martinii (Palmarosa) Essential Oil against *Aspergillus nomius*. *Molecules*. 2021;26(16):4825.
46. Sabir F, Katona G, Ismail R, Sipos B, Ambrus R, Csoka I. Development and Characterization of n-Propyl Gallate Encapsulated Solid Lipid Nanoparticles-Loaded Hydrogel for Intranasal Delivery. *Pharmaceutics (Basel)*. 2021;14(7):696.
 47. Hosny KM, Khallaf RA, Asfour HZ, Rizg WY, Alhakamy NA, Sindi AM, et al. Development and Optimization of Cinnamon Oil Nanoemulgel for Enhancement of Solubility and Evaluation of Antibacterial, Antifungal and Analgesic Effects against Oral Microbiota. *Pharmaceutics*. 2021;13(7):1008.
 48. Kiss T, Katona G, Merai L, Janovak L, Deak A, Kozma G, et al. Development of a Hydrophobicity-Controlled Delivery System Containing Levodopa Methyl Ester Hydrochloride Loaded into a Mesoporous Silica. *Pharmaceutics*. 2021;13(7):1039.
 49. Hosny KM, Sindi AM, Alkhalidi HM, Kurakula M, Hassan AH, Bakhaidar RB, et al. Development of omega-3 loxoprofen-loaded nanoemulsion to limit the side effect associated with NSAIDs in treatment of tooth pain. *Drug Deliv*. 2021;28(1):741-51.
 50. Thrivikraman Nair S, Kamalasanan K, Moidu A, Shyamsundar P, Nair LJ, Venkatesan P. Ethyl cellulose coated sustained release aspirin spherules for treating COVID-19: DOE led rapid optimization using arbitrary interface; applicable for emergency situations. *Int J Biol Macromol*. 2021;182:1769-84.
 51. AlAli AS, Aldawsari MF, Alalaiwe A, Almutairy BK, Al-Shdefat R, Walbi IA, et al. Exploitation of Design-of-Experiment Approach for Design and Optimization of Fast-Disintegrating Tablets for Sublingual Delivery of Sildenafil Citrate with Enhanced Bioavailability Using Fluid-Bed Granulation Technique. *Pharmaceutics*. 2021;13(6):869.
 52. Agrawal YO, Mahajan UB, Agnihotri VV, Nilange MS, Mahajan HS, Sharma C, et al. Ezetimibe-Loaded Nanostructured Lipid Carrier Based Formulation Ameliorates Hyperlipidaemia in an Experimental Model of High Fat Diet. *Molecules*. 2021;26(5):1485.
 53. Supachawaroj N, Damrongrungruang T, Limsitthichaikoon S. Formulation development and evaluation of lidocaine hydrochloride loaded in chitosan-pectin-hyaluronic acid polyelectrolyte complex for dry socket treatment. *Saudi Pharm J*. 2021;29(9):1070-81.
 54. Tafere C, Yilma Z, Abrha S, Yehualaw A. Formulation, in vitro characterization and optimization of taste-masked orally disintegrating cotrimoxazole tablet by direct compression. *PLoS One*. 2021;16(3):e0246648.
 55. Haider M, Elsayed I, Ahmed IS, Fares AR. In Situ Forming Microparticles for Controlled Release of Rivastigmine: In Vitro Optimization and In Vivo Evaluation. *Pharmaceutics (Basel)*. 2021;14(1):66.
 56. Gao H, Jia H, Dong J, Yang X, Li H, Ouyang D. Integrated in silico formulation design of self-emulsifying drug delivery systems. *Acta Pharm Sin B*. 2021;11(11):3585-94.
 57. Liu WY, Lin CC, Hsieh YS, Wu YT. Nanoformulation Development to Improve the Biopharmaceutical Properties of Fisetin Using Design of Experiment Approach. *Molecules*. 2021;26(10):2958.
 58. Wen MM, Abdelwahab IA, Aly RG, El-Zahaby SA. Nanophyto-gel against multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* burn wound infection. *Drug Deliv*. 2021;28(1):463-77.
 59. Rungseevijitprapa W, Wichayapreechar P, Sivamaruthi BS, Jinarat D, Chaiyasut C. Optimization and Transfollicular Delivery of Finasteride-Loaded Proniosomes for Hair Growth Stimulation in C57BL/6Mlac Mice. *Pharmaceutics*. 2021;13(12):2177.

60. Radwan MF, El-Moselhy MA, Alarif WM, Orif M, Alruwaili NK, Alhakamy NA. Optimization of Thymoquinone-Loaded Self-Nanoemulsion for Management of Indomethacin-Induced Ulcer. *Dose Response*. 2021;19(2):15593258211013655.
61. Hoda Q, Aqil M, Ahad A, Imam SS, Praveen A, Qadir A, et al. Optimization of valencene containing lipid vesicles for boosting the transungual delivery of itraconazole. *3 Biotech*. 2021;11(3):137.
62. Geng D, Li Y, Wang C, Ren B, Wang H, Wu C, et al. Optimization, and in vitro and in vivo evaluation of etomidate intravenous lipid emulsion. *Drug Deliv*. 2021;28(1):873-83.
63. Bhandari M, Shah J, Gorain B, Nair AB, Jacob S, Asdaq SMB, et al. Optimized Rivastigmine Nanoparticles Coated with Eudragit for Intranasal Application to Brain Delivery: Evaluation and Nasal Ciliotoxicity Studies. *Materials (Basel)*. 2021;14(21):6291.
64. Hosny KM, Sindi AM, Alkhalidi HM, Kurakula M, Alruwaili NK, Alhakamy NA, et al. Oral gel loaded with penciclovir-lavender oil nanoemulsion to enhance bioavailability and alleviate pain associated with herpes labialis. *Drug Deliv*. 2021;28(1):1043-54.
65. Gulati N, Kumar Chellappan D, Tambuwala M, Prasher P, Kumar Singh S, et al. Oral Nanoemulsion of Fenofibrate: Formulation, Characterization, and In Vitro Drug Release Studies. *Assay Drug Dev Technol*. 2021;19(4):246-61.
66. Sharma JB, Bhatt S, Saini V, Kumar M. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Curcumin-Loaded Solid Lipid Nanoparticles in the Management of Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus: Application of Central Composite Design. *Assay Drug Dev Technol*. 2021;19(4):262-79.
67. Farmoudeh A, Shokoohi A, Ebrahimnejad P. Preparation and Evaluation of the Antibacterial Effect of Chitosan Nanoparticles Containing Ginger Extract Tailored by Central Composite Design. *Adv Pharm Bull*. 2021;11(4):643-50.
68. Rizg WY, Hosny KM, Elgebaly SS, Alamoudi AJ, Felimban RI, Tayeb HH, et al. Preparation and Optimization of Garlic Oil/Apple Cider Vinegar Nanoemulsion Loaded with Minoxidil to Treat Alopecia. *Pharmaceutics*. 2021;13(12):2150.
69. Jain P, Garg A, Farooq U, Panda AK, Mirza MA, Noureldeen A, et al. Preparation and quality by design assisted (Qb-d) optimization of bioceramic loaded microspheres for periodontal delivery of doxycycline hyclate. *Saudi J Biol Sci*. 2021;28(5):2677-85.
70. Hadke J, Khan S. Preparation of Sterculia foetida-pullulan-Based Semi-interpenetrating Polymer Network Gastroretentive Microspheres of Amoxicillin Trihydrate and Optimization by Response Surface Methodology. *Turk J Pharm Sci*. 2021;18(4):388-97.
71. Shafique T, Shafique J, Zahid S, Kazi M, Alnemer O, Ahmad A. Screening, selection and development of *Bacillus subtilis* apr-IBL04 for hyper production of macromolecule alkaline protease. *Saudi J Biol Sci*. 2021;28(2):1494-501.
72. Ayed OBH, Lassoued MA, Bahloul B, Sfar S. Self-emulsifying Drug Delivery System for Improved Dissolution and Oral Absorption of Quetiapine Fumarate: Investigation of Drug Release Mechanism and In-vitro Intestinal Permeability. *Iran J Pharm Res*. 2021;20(3):381-98.
73. Foglio Bonda A, Candiani A, Pertile M, Giovannelli L, Segale L. Shellac Gum/Carrageenan Alginate-Based Core-Shell Systems Containing Peppermint Essential Oil Formulated by Mixture Design Approach. *Gels*. 2021;7(4):162.
74. Zakaria MY, Fayad E, Althobaiti F, Zaki I, Abu Almaaty AH. Statistical optimization of bile salt deployed nanovesicles as a potential platform for oral delivery of piperine: accentuated antiviral and anti-inflammatory activity in MERS-CoV challenged mice. *Drug Deliv*. 2021;28(1):1150-65.
75. Hosny KM, Alhakamy NA, Al Nahyah KS. The relevance of nanotechnology, hepato protective

- agents in reducing the toxicity and augmenting the bioavailability of isotretinoin. *Drug Deliv.* 2021;28(1):123-33.
76. Savic Gajic IM, Savic IM, Gajic DG, Dosic A. Ultrasound-Assisted Extraction of Carotenoids from Orange Peel Using Olive Oil and Its Encapsulation in Ca-Alginate Beads. *Biomolecules.* 2021;11(2):225.
77. Asif AH, Desu PK, Alavala RR, Rao G, Sreeharsha N, Meravanige G. Development, Statistical Optimization and Characterization of Fluvastatin Loaded Solid Lipid Nanoparticles: A 3(2) Factorial Design Approach. *Pharmaceutics.* 2022;14(3):584.
78. Buya AB, Terrasi R, Mbinze JK, Muccioli GG, Beloqui A, Memvanga PB, et al. Quality-by Design-Based Development of a Voxelator Self-Nanoemulsifying Drug-Delivery System with Improved Biopharmaceutical Attributes. *Pharmaceutics.* 2021;13(9):1388.
79. Badawi NM, Attia YM, El-Kersh DM, Hammam OA, Khalifa MKA. Investigating the Impact of Optimized Trans-Cinnamic Acid-Loaded PLGA Nanoparticles on Epithelial to Mesenchymal Transition in Breast Cancer. *Int J Nanomedicine.* 2022;17:733-50.
80. Bukhari SNA, Zakaria MY, Munir MU, Ahmad N, Elsherif MA, Badr RE, et al. Design, Synthesis, In Vitro Biological Activity Evaluation and Stabilized Nanostructured Lipid Carrier Formulation of Newly Synthesized Schiff Bases-Based TMP Moieties. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(6):679.
81. Alhakamy NA, Caruso G, Privitera A, Ahmed OAA, Fahmy UA, Md S, et al. Fluoxetine Ecofriendly Nanoemulsion Enhances Wound Healing in Diabetic Rats: In Vivo Efficacy Assessment. *Pharmaceutics.* 2022;14(6):1133.
82. Shriram RG, Moin A, Alotaibi HF, Khafagy ES, Al Saqr A, Abu Lila AS, et al. Phytosomes as a Plausible Nano-Delivery System for Enhanced Oral Bioavailability and Improved Hepatoprotective Activity of Silymarin. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(7):790.
83. Nair AB, Chaudhary S, Shah H, Jacob S, Mewada V, Shinu P, et al. Intranasal Delivery of Darunavir-Loaded Mucoadhesive In Situ Gel: Experimental Design, In Vitro Evaluation, and Pharmacokinetic Studies. *Gels.* 2022;8(6):342.
84. Younis NA, Hemdan A, Zafer MM, Abd-Elsalam WH, Abouelatta SM. Standardization and quantitative analysis of *Araucaria Heterophylla* extract via an UPLC-MS/MS method and its formulation as an antibacterial phytonanoemulsion gel. *Sci Rep.* 2022;12(1):12557.
85. Elsayed MMA, Aboelez MO, Elsadek BEM, Sarhan HA, Khaled KA, Belal A, et al. Tolmetin Sodium Fast Dissolving Tablets for Rheumatoid Arthritis Treatment: Preparation and Optimization Using Box-Behnken Design and Response Surface Methodology. *Pharmaceutics.* 2022;14(4):880.
86. Abo El-Enin HA, Mostafa RE, Ahmed MF, Naguib IA, Abdelgawad MA, Ghoneim MM, et al. Assessment of Nasal-Brain-Targeting Efficiency of New Developed Mucoadhesive Emulsomes Encapsulating an Anti-Migraine Drug for Effective Treatment of One of the Major Psychiatric Disorders Symptoms. *Pharmaceutics.* 2022;14(2):410.
87. Asfour HZ, Alhakamy NA, Fahmy UA, Ahmed OAA, Rizg WY, Felimban RI, et al. Zein Stabilized Nanospheres as Nanocarriers for Boosting the Aphrodisiac Activity of Icariin: Response Surface Optimization and In Vivo Assessment. *Pharmaceutics.* 2022;14(6):1279.
88. Anicescu MC, Dinu-Pirvu CE, Talianu MT, Ghica MV, Anuta V, Prisada RM, et al. Insights from a Box-Behnken Optimization Study of Microemulsions with Salicylic Acid for Acne Therapy. *Pharmaceutics.* 2022;14(1):174.