

Diseño de mezcla aplicado al desarrollo de formulaciones farmacéuticas: Una visión integral

Viviana García-Mir¹

Resumen

El diseño de mezclas (MD) representa una herramienta estadística eficaz para optimizar formulaciones donde los componentes deben sumar una proporción constante. En el desarrollo farmacéutico, las proporciones relativas de principios activos y excipientes determinan directamente la estabilidad, solubilidad, biodisponibilidad y calidad del producto final. El objetivo de esta revisión fue proporcionar una visión general del diseño de mezcla y su aplicación en el desarrollo y optimización de formas farmacéuticas. Se realizó una revisión narrativa de la literatura en las bases de datos: PubMed, Scopus, Google Scholar, en el periodo 2020-2026. Se analizaron 49 artículos originales y revisiones sistemáticas, metaanálisis que abordaran la aplicación del MD en formulación farmacéutica. El diseño D-óptimo fue el más utilizado (55,1%, n=27), seguido del Simplex-Lattice (32,7%, n=16). Las aplicaciones se concentraron en sistemas autoemulsificantes y nanoemulsiones (38,8%), geles e hidrogeles (22,4%) y formas sólidas orales (22,4%). El software Design-Expert predominó (78% de los estudios que reportaron herramienta computacional). Se concluye que el diseño de mezclas constituye una herramienta metodológica versátil y eficiente para el desarrollo racional de formas farmacéuticas, con aplicabilidad transversal en múltiples sistemas de entrega y vías de administración, y con proyección creciente en el marco del Quality by Design.

Palabras clave: Diseño de mezcla; Formulaciones farmacéuticas; Quality by Design; Diseño D-óptimo; Simplex-Lattice.

Mixture Design in Pharmaceutical Formulation Development: A Comprehensive Review

Abstract

Mixture design (MD) represents an effective statistical tool for optimizing formulations in which the components must sum to a constant proportion. In pharmaceutical development, the relative proportions of active ingredients and excipients directly determine the stability, solubility, bioavailability, and quality of the final product. The objective of this review was to provide an overview of mixture design and its application in the development and optimization of pharmaceutical dosage forms. A narrative literature review was conducted in the databases PubMed, Scopus, and Google Scholar for the period 2020–2026. A total of 49 original articles, systematic reviews, and meta-analyses addressing the application of MD in pharmaceutical formulation were analyzed. The D-optimal design was the most frequently used (55,1%, n = 27), followed by the Simplex-Lattice design (32,7%, n = 16). Applications were mainly focused on self-emulsifying systems and nanoemulsions (38.8%), gels and hydrogels (22.4%), and oral solid dosage forms (22.4%). Design-Expert software predominated (78% of the studies reporting a computational tool). It is concluded that mixture design constitutes a versatile and efficient methodological tool for the rational development of pharmaceutical dosage forms, with broad applicability across multiple delivery systems and routes of administration, and with increasing relevance within the Quality by Design framework.

Keywords: Mixture design; pharmaceutical formulations; Quality by Design; D-optimal design; Simplex-Lattice.

Recibido: 12 de mayo de 2026

Aceptado: 26 de agosto de 2026

¹ Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud, Universidad Técnica de Machala, Ecuador; vgarcia@utmachala.edu.ec; <https://orcid.org/0000-0002-5288-4771>

I. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el desarrollo de formas farmacéuticas ha trascendido de la mera combinación de ingredientes para convertirse en una disciplina de alta precisión y constante desafío para los profesionales de la industria. Tradicionalmente, ajustar las proporciones era un arte intuitivo, pero riesgoso y costoso (Campisi et al., 1998).

El diseño racional de estos productos no solo implica la elección de principios activos eficaces y seguros, sino también la creación de sistemas de entrega, capaces de garantizar la estabilidad y la biodisponibilidad óptima del producto final. Sin olvidar, aspectos muy importantes como los regulatorios y la satisfacción de los consumidores (Afrin & Gupta, 2023; Beg, 2021; Campisi et al., 1998).

En este contexto, el diseño experimental de mezcla (Mixture Design, MD) se presenta como una herramienta estadística invaluable que permite la optimización de las formulaciones considerando las interacciones entre los componentes y sus proporciones relativas (Galvan et al., 2021). A través de este enfoque, es posible obtener modelos matemáticos que describan la relación entre la composición de la mezcla y la respuesta deseada, lo cual brinda la posibilidad de predecir el comportamiento de la formulación en diversas condiciones y seleccionar la composición óptima que cumpla con los estándares de calidad y eficacia. (Beg, 2021; Melo Martínez et al., 2020).

El objetivo de este artículo de revisión es proporcionar una visión general del diseño experimental de mezcla y su aplicación práctica en la formulación de productos farmacéuticos. Se explorarán los fundamentos teóricos, así como los pasos involucrados en su implementación.

Fundamentos del diseño experimental de mezcla

Los MD son tipo especial de diseño de experimentos de superficie de respuesta en los que el producto investigado se compone de varios ingredientes o componentes. A diferencia de los diseños factoriales tradicionales, donde los factores (como la temperatura, el tiempo o la presión) pueden variar de forma completamente independiente, en un MD los componentes están estrictamente interrelacionados. En estos casos, la variable respuesta depende de las proporciones relativas de los componentes individuales y no de la cantidad total de la mezcla. Su objetivo principal es racionalizar el uso de cada constituyente y su proporción en la fórmula, elemento esencial dentro del campo de la tecnología farmacéutica (Beg, 2021).

Para aplicar este tipo de diseño, es necesario considerar los fundamentos estadísticos y matemáticos que lo caracterizan. La restricción fundamental es que la suma de todas las fracciones debe ser siempre igual a 1 (o al 100%). Los q componentes o integrantes de la mezcla no son independientes ($x_1, x_2, x_3, \dots, x_q$). Matemáticamente, esto se expresa como:

$$\sum_{i=1}^q x_i = x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_q = 1 \quad \text{donde } x_i \geq 0$$

Esto significa que los componentes no pueden ser manipulados independientemente unos de otros, se definen en función de sus proporciones relativas, no en las cantidades. Los MD operan en un espacio

geométrico llamado simplex: una línea para dos componentes, un triángulo para tres, un tetraedro para cuatro tal como muestra la Figura 1 (Dejaegher & Heyden, 2011; Peterson et al., 2009; Politis et al., 2017).

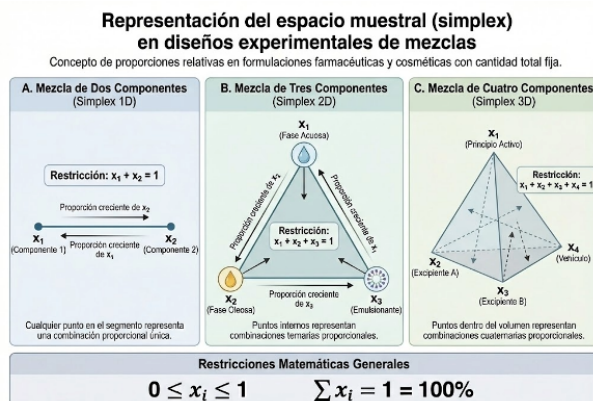


Figura 1. Espacio muestral (simplex) en diseños experimentales de mezclas de dos, tres y cuatro componentes, para formulaciones de cantidad total fija.

Los MD se dividen en dos (2) grandes grupos:

- Diseños clásicos: simplex-lattice (DSL) y simplex-centroid (DSC)
- Diseños con restricciones: Extreme Vertices Design y D-óptimo (D-Óptimo, I-Óptimo): ideales para regiones irregulares (pseudocomponentes) (Akacha et al., 2026; Melo Martínez et al., 2020).

La diferencia fundamental entre los diseños Simplex-Lattice (DSL) y Simplex-Centroid (DSC) reside en cómo exploran el espacio experimental y en su propósito de modelado. En el SLD (reticular) sus corridas se distribuyen de manera uniforme y se utiliza para explorar la región de la mezcla obteniendo información sobre la influencia de cada componente en la respuesta. Se denota como {q,m}, donde q es el número de componentes y m el grado del modelo que se desea ajustar. En contraste, el DSC prioriza el equilibrio y las interacciones. Su diseño avanza evaluando combinaciones a partes iguales: inicia con los componentes puros, transita por mezclas binarias (50/50) y ternarias (33/33/33), hasta converger inexorablemente en el centroide global de la proporción equitativa (Melo Martínez et al., 2020; Politis et al., 2017).

Los diseños de vértices extremos (Extreme Vertex): Se aplican cuando existen restricciones adicionales (límites inferiores Li y superiores Ui) en los componentes lo que reducen el espacio experimental a un poliedro irregular dentro del simplex (Hare et al., 2025).

En tecnología farmacéutica, la mayoría de las

formulaciones son mezclas complejas con ingredientes que presentan limitaciones de uso, sobre todo con los excipientes (ejemplo los lubricantes, tensoactivos, viscozantes, etc.), por lo que los diseños D-Optimal son ampliamente utilizados. Estos diseños son particularmente útiles para regiones experimentales altamente restringidas o irregulares. El criterio D-óptimo busca maximizar el determinante de la matriz de información ($X'X$), lo que resulta en estimaciones más precisas de los coeficientes del modelo (Atneriya et al., 2024; Borhan et al., 2014; Goos et al., 2016).

Una vez obtenidos los resultados experimentales, es necesario ajustar el modelo estadístico para investigar el efecto de los componentes sobre la respuesta. En realidad, el diseño experimental es meramente una herramienta utilizada para calcular el modelo, el cual es la información sustancial que se busca obtener. Es responsabilidad del investigador definir previamente el modelo en función de los objetivos del estudio, estableciendo la relación propuesta entre los factores y la(s) respuesta(s) deseada(s). Los modelos empleados en MD suelen presentarse en una forma canónica de Scheffé, que presentan las siguientes características: suprimen el intercepto (β_0), los coeficientes de los términos lineales representan la respuesta esperada para los componentes puros y los de orden superior (interacciones) revelan si la mezcla es sinérgica o antagónica. Los más comunes son el modelo lineal, el cuadrático y el cúbico especial. A continuación, se muestran sus ecuaciones matemáticas para un sistema de tres componentes.

$$\begin{aligned}
 y &= \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \beta_3 \cdot x_3 && \text{(Lineal)} \\
 y &= \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \beta_3 \cdot x_3 + \beta_{12} \cdot x_1 \cdot x_2 + \beta_{13} \cdot x_1 \cdot x_3 + \beta_{23} \cdot x_2 \cdot x_3 && \text{(Cuadrático)} \\
 y &= \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \beta_3 \cdot x_3 + \beta_{12} \cdot x_1 \cdot x_2 + \beta_{13} \cdot x_1 \cdot x_3 + \beta_{23} \cdot x_2 \cdot x_3 + \beta_{123} \cdot x_1 \cdot x_2 \cdot x_3 && \text{(Especial Cúbico)}
 \end{aligned}$$

donde y, indica la(s) respuesta(s); β_1 , β_2 y β_3 indican los coeficientes de los términos lineales; β_{12} , β_{13} y β_{23} indican los coeficientes de los términos de dos interacciones; β_{123} indica el coeficiente del término de tres interacciones; y X1, X2 y X3 indican los componentes estudiados (Hare et al., 2025).

Proceso del diseño de mezcla:

El desarrollo de formulaciones modernas exige una transición del enfoque tradicional de ensayo y error hacia una metodología sistemática y predecible. En este contexto, la implementación del MD se alinea con los principios de Calidad por Diseño (Quality by Design,

QbD) y las directrices de la guía ICH Q8(R2), los cuales proponen que la calidad debe ser planificada desde la concepción del producto y no solo verificada en el resultado final. Este flujo de trabajo no solo garantiza la optimización de las propiedades fisicoquímicas, sino que asegura la reproducibilidad y el éxito del escalado industrial mediante un control riguroso de la variabilidad de los componentes (Hare et al., 2025; Liang et al., 2025; S. Yang et al., 2025).

La Figura 2 muestra el flujo completo del diseño de mezclas tal como lo aplicamos en la práctica diaria de formulación farmacéutica.

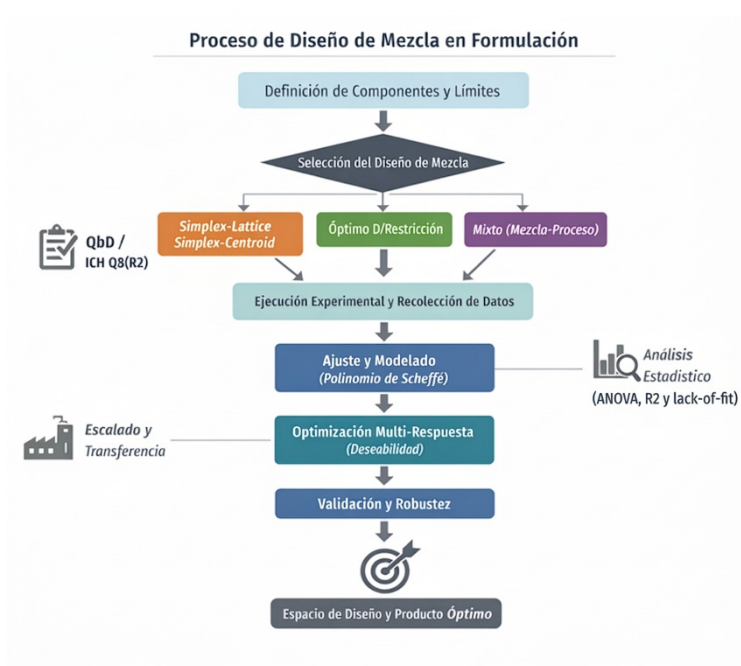


Figura 2. Proceso de Diseño de Mezclas en Formulaciones Farmacéuticas

El proceso comienza con la definición de los objetivos y las restricciones del problema, estableciendo los componentes y los límites que se incluirán en la mezcla. La siguiente etapa consiste en la selección del diseño (Simplex-Lattice, D-óptimo o mixto, según las restricciones del proyecto). Los diseños mixtos (diseños de variables de mezcla-proceso) combinan las proporciones de los componentes con variables de proceso independientes, como la temperatura, el tiempo de mezclado o la velocidad de agitación, lo que permite modelar la interacción entre ambos tipos de factores para obtener productos más robustos y predecibles (S. Yang et al., 2025). A partir de ahí, el flujo avanza de forma natural: ejecución experimental, generación de datos de la o las variables respuesta y el análisis estadístico correspondiente verificando el ajuste y modelado del polinomio de Scheffé (ANOVA, R^2 y lack-of-fit) para llegar a interpretaciones acertadas. La fase final se centra en la Optimización Multi-respuesta, buscando el equilibrio perfecto a través de la función de Deseabilidad. Bajo el marco de QbD, esto nos permite establecer el Espacio de Diseño (Design Space): un rango de combinaciones de ingredientes donde se ha demostrado que la calidad del producto está asegurada. Las etapas de validación, robustez y escalado completan el ciclo, hasta obtener una formulación reproducible a escala industrial (Hare et al., 2025; Melo Martínez et

al., 2020).

El empleo de software estadístico en el diseño de mezcla es de suma importancia debido a la complejidad y multidimensionalidad de este tipo de experimentos. Estas herramientas facilitan el análisis y la optimización de las formulaciones, permitiendo obtener resultados más precisos y eficientes. Entre las herramientas más utilizadas destacan: Design-Expert (Stat-Ease), JMP (SAS), MODDE (Sartorius), STATGRAPHICS Centurion (Statistical Graphics Corporation), Minitab (State College) y R (R Core Team). Cada uno tiene sus propias características y diferencias, por lo que es importante elegir el más adecuado según las necesidades específicas del estudio y la familiaridad del usuario con el programa.

II. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa de la literatura con el objetivo de identificar, seleccionar y analizar las aplicaciones del MD en el desarrollo de formulaciones farmacéuticas. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos: PubMed, Scopus y Google Scholar, utilizando una combinación de términos clave relacionados con el diseño de mezcla y formulaciones farmacéuticas como: ("design of mixture" OR "mixture design" OR "Simplex-Lattice design" OR "Simplex-Centroid Design" OR "Optimal Mixture Design") AND ("pharmaceutical

formulation" OR "topical formulation" OR "oral formulation"). Se establecieron los siguientes criterios de inclusión: artículos originales y revisiones (idioma inglés o español) que reportaran el uso explícito de MD en el desarrollo u optimización de formulaciones farmacéuticas, en el período de enero 2020 hasta marzo del 2026. Se excluyeron los artículos que no cumplieran con estos criterios o enfoque diferente al tema de interés. Igual no se consideraron resúmenes de congresos, cartas al editor o tesis académicas sin publicación en revista indexada.

La búsqueda inicial arrojó más de 180 registros. Tras la eliminación de duplicados y la revisión de títulos y resúmenes finalmente, se incluyeron 49 estudios que cumplieran con todos los criterios establecidos. De cada artículo se extrajeron datos relevantes tales como: tipo de diseño de mezclas utilizado, número de componentes, variables de respuesta principales, software empleado, forma farmacéutica desarrollada y año de publicación. En los casos donde un estudio aplicó más de un diseño de mezcla de forma secuencial, se registró únicamente el diseño principal o final empleado en la formulación definitiva, con el fin de mantener la coherencia entre el número de estudios

analizados y el de aplicaciones reportadas. La selección de los estudios y la extracción de los datos estuvieron a cargo de la autora, sin intervención de un segundo evaluador independiente.

Los resultados se presentan de forma sintetizada mediante tablas y análisis descriptivo para facilitar su interpretación.

III. Resultados y discusión

Panorama general de los estudios revisados

El análisis de los 49 artículos publicados entre enero de 2020 y marzo de 2026 evidenció un crecimiento sostenido en la aplicación del diseño de mezclas dentro del sector farmacéutico, particularmente en sistemas de administración avanzados (Tabla 1). Esta tendencia refleja la creciente integración del diseño de experimentos en el desarrollo farmacéutico racional, en consonancia con los principios del Quality by Design (QbD) establecidos por las guías ICH Q8 y Q9, que promueven la comprensión profunda del espacio de diseño de la formulación como elemento central del desarrollo de medicamentos modernos (Holm et al., 2017; ICH, 2009).

Tabla 1. Distribución de los estudios revisados por tipo de diseño de mezcla y año de publicación.

Tipo de diseño	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026*
D-optimal	4	1	7	6	1	4	4
Simplex lattice	—	2	2	5	3	4	—
I-optimal	—	—	1	—	—	1	—
Simplex centroide	—	2	—	—	—	—	—
Vértices extremos	—	1	—	1	—	—	—
Total	4	6	10	12	4	9	4

* Incluye únicamente estudios del primer trimestre de 2026. (—): sin estudios identificados

En cuanto a la distribución por tipo de diseño, el D-optimal fue el más utilizado, identificado en aproximadamente el 55,1% de los estudios (n=27), seguido a cierta distancia por el Simplex lattice (32,7%, n=16). El I-optimal, los vértices extremos y el Simplex centroide, por su parte, registraron una participación minoritaria pero equivalente entre sí (4,1% cada uno, n=2), lo que sugiere que estas alternativas se reservan para escenarios experimentales más específicos. Vale destacar, además, que cuatro de los trabajos revisados no se limitaron a un único enfoque de MD, sino que lo combinaron con estrategias complementarias — un diseño factorial 3^2 en un caso, un diseño central

compuesto rotatable en otro—, mientras que un estudio de 2025 integró secuencialmente el D-optimal con el I-optimal dentro de una misma formulación. Esta hibridación metodológica, aunque minoritaria en el conjunto de la muestra, ilustra una tendencia emergente hacia esquemas de optimización en dos etapas, donde un diseño exploratorio inicial precede a la optimización final de la mezcla.

La predominancia del D-optimal puede atribuirse a su versatilidad para manejar restricciones en las proporciones de los componentes y su capacidad para distribuir óptimamente los puntos experimentales en el espacio de la mezcla, minimizando la varianza de los

coeficientes del modelo estimado. Estas características lo convierten en la opción más adecuada para trabajar con regiones experimentales restringidas y para optimizar recursos experimentales bajo el enfoque Quality by Design (QbD) (Yang et al., 2025). El Simplex lattice, además, resulta particularmente adecuado cuando los componentes pueden variar en todo su rango posible (0-1) sin restricciones adicionales, ofreciendo una distribución uniforme de los puntos experimentales sobre el simplex estándar.

Clasificación de aplicaciones por tipo de forma farmacéutica

Los estudios revisados cubrieron un amplio espectro de formas farmacéuticas, clasificadas en seis grandes categorías: nanoemulsiones y microemulsiones, sistemas de autoemulsificación, formas semisólidas (geles e hidrogeles), formas sólidas orales, nanopartículas especializadas y sistemas para vías de administración alternativas. La Tabla 2 resume las características principales de cada categoría.

Tabla 2. Aplicaciones del diseño de mezclas según tipo de forma farmacéutica. (2020- marzo 2026).

Forma farmacéutica	n	Diseño predominante	Componentes típicos	Respuestas evaluadas
Nanoemulsiones y microemulsiones	9	Simplex lattice / D-optimal	Aceite, Smix, agua	TP, IPD, PZ, transmitancia, pH
Sistemas autoemulsificantes (SMEDDS/SNEDDS/SEDDS)	10	D-optimal / Simplex lattice	Aceite, surfactante, cosurfactante	TP, eficiencia de carga, disolución, solubilidad
Geles, hidrogeles y emulgeles (nano y micro emulgeles)	11	D-optimal / Simplex lattice / I-optimal	Polímeros gelificantes + Smix/ aceite/agua	Viscosidad, extensibilidad, pH, TP, IPD, PZ
Formas sólidas orales	11	Simplex lattice / D-optimal / I-optimal	Diluyentes, polímeros, desintegrantes	Dureza, friabilidad, desintegración, disolución
Nanopartículas especializadas (niosomas, cubosomas, cochleatas)	5	D-optimal / I-optimal	Fosfolípidos, colesterol, tensoactivos	Eficiencia encapsulación, TP, IPD, PZ, % liberación
Sistemas para vías alternativas (microagujas, intranasal), impresión 3D	3	Simplex lattice / D-optimal	Variable según sistema	Permeación, TP, contenido farmacológico

(Nota: La tabla completa con 49 estudios se presenta como material suplementario).

Leyenda: SMEDDS - sistema de administración de fármacos autoemulsionante, SNEDDS - nanoportadores en el sistema de administración de fármacos, Tamaño de la partícula (PS), índice de polidispersión (IPD) y potencial zeta (PZ), Smix (mezcla de surfactante-cosurfactante).

Los sistemas nanoemulsionados y microemulsionados constituyeron una de las categorías más representada en la revisión, con aplicaciones para administración oral, tópica, transdérmica e intranasal. En estos sistemas, el diseño de mezclas operó sobre los tres componentes fundamentales del sistema disperso: la fase oleosa, la mezcla surfactante-cosurfactante (Smix) y la fase acuosa. La nanoemulsión de diclofenaco sódico para administración tópica, optimizada mediante Simplex lattice de tres componentes (ácido oleico, Tween 80-Span 80 y agua), evaluó simultáneamente el tamaño de partícula, el índice de polidispersidad (IPD), la transmitancia y el pH (Nahdhia et al., 2025). En contraste, la nanoemulsión oral desarrolló con extracto

supercrítico de angélica y quitosano cuaternizado para el tratamiento de la colitis ulcerosa empleó el diseño D-optimal, permitiendo explorar una región de interés específica del espacio de formulación condicionada por restricciones fisicoquímicas del extracto (F. Yang et al., 2025). Ambos estudios ilustran el uso sistemático de variables de respuesta que caracterizan la calidad coloidal del sistema (tamaño de gota, IPD y potencial zeta) junto con parámetros de desempeño biofarmacéutico como el porcentaje de liberación del fármaco.

Merece atención especial la nanoemulsión de *Centella asiática* para mejorar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (D-optimal, 2022), donde el diseño operó sobre únicamente dos componentes — agua y aceite de coco virgen— con el tamaño de partícula como única respuesta (Jusril et al., 2022). Este caso refleja la flexibilidad del D-optimal para adaptarse a sistemas con restricciones particulares en la naturaleza o número de sus componentes. En el extremo opuesto

de complejidad, el diseño con mezcla de referencia empleado para el SNEDDS con voriconazol (2020) incorporó cuatro componentes simultáneos, siendo uno de los estudios con mayor dimensionalidad en el espacio de formulación (Rasoanirina et al., 2020).

Los sistemas de autoemulsificación representaron otro grupo relevante, con al menos once estudios identificados que emplearon SMEDDS, SNEDDS o SEDDS para mejorar la solubilidad y biodisponibilidad oral de fármacos pertenecientes a las clases II y IV del sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS). El diseño D-optimal fue predominante en esta categoría.

El SMEDDS para mejorar la biodisponibilidad de la catepsina K (HL235) utilizó 16 ensayos con tres componentes (Capmul, Tween 20 y Carbitol), evaluando la concentración del fármaco y la capacidad de solubilización (Visetvichaporn et al., 2020); mientras que el SEDDS para artemisinina evaluó carga del fármaco, tiempo de emulsificación y solubilidad con idéntica arquitectura ternaria (Gao et al., 2023). Estas respuestas reflejan criterios de calidad críticos para estos sistemas: la capacidad de solubilizar el fármaco lipófilo y la velocidad de formación de la nanoemulsión espontánea tras la dilución en el medio acuoso gastrointestinal.

Un caso de diseño combinado de evidente complejidad metodológica es el SNEDDS para valsartán (El-Say et al., 2023), que integró el Simplex lattice con un diseño factorial de 3^2 , permitiendo estudiar simultáneamente las interacciones entre los componentes de la mezcla y el efecto de factores de proceso sobre la formulación. Este enfoque híbrido supera las limitaciones de cada diseño por separado y representa una estrategia más robusta y comprehensiva para el desarrollo farmacéutico racional.

Los hidrogeles y geles formulados con ayuda del MD incluyeron tanto sistemas simples de polímeros gelificantes como sistemas complejos que incorporan nanoestructuras en su matriz. En el hidrogel de Centella asiática y Moringa oleifera (Simplex lattice, 2025) los componentes del diseño fueron Carbopol y trietanolamina, evaluándose pH, extensibilidad y viscosidad con ocho corridas. En contraste, el hidrogel de nanocápsulas lipídicas de quitosano e iota-carragenano con efavirenz (2025) empleó primero un I-optimal con 35 formulaciones para optimizar la composición del hidrogel y, posteriormente, un D-optimal con 13 ensayos para la encapsulación,

exemplificando la aplicación secuencial de diseños de mezclas en sistemas de doble complejidad.

El microemulgel con extractos de *Teucrium polium* y bilis de pollo para el tratamiento de hemorroides (Simplex lattice) evaluó extensibilidad y viscosidad a partir del esquema ternario clásico (agua, aceite y Smix) (Badaoui et al., 2025), mientras que el gel transdérmico de hidrobromuro de darifenacina para vejiga hiperactiva (D-optimal) empleó el mismo esquema de tres componentes con 16 corridas (Patel et al., 2023). Estos casos evidencian que, independientemente del activo incorporado o la vía de administración, la estructura del diseño de mezclas tiende a conservar su esquema fundamental ternario, lo que facilita la comparabilidad entre estudios y la transferencia de conocimiento entre formulaciones análogos.

Las formas farmacéuticas sólidas (22,4%) también han mostrado importantes avances. El diseño de mezclas ha permitido optimizar comprimidos de liberación inmediata y modificada (lamotrigina, hidroclorotiazida/losartán, loxoprofeno), minitablesas flotantes y tabletas probióticas, ajustando excipientes como celulosa microcristalina, polímeros de liberación controlada y agentes desintegrantes (Atneriya et al., 2024; Azhar & Munaim, 2021; Luo et al., 2022; Rauf-Ur-Rehman et al., 2023; Suparmi et al., 2025).

Un ejemplo de particular relevancia tecnológica es la formulación para impresión 3D del sistema con clorhidrato de sertralina de liberación inmediata (I-optimal, 2025), donde el MD se aplicó sobre tres polímeros de diferente naturaleza (Eudragit E PO, Kollidon 17 PF y ácido estearico), con el índice de cristalinidad y la tensión de flexión como respuestas (Bienhaus et al., 2025).

Finalmente, el software Design-Expert (versiones 7 a 13) fue el más utilizado (78 % de los estudios que lo reportan), lo que confirma su rol como herramienta estándar en el desarrollo farmacéutico.

Eficiencia experimental

El número de experimentos realizados en los estudios revisados osciló entre 8 y 35 corridas, con una mediana aproximada de 14 ensayos. Los diseños D-optimal mostraron una notable consistencia en el rango de 13 a 17 corridas para sistemas de tres componentes, independientemente de la complejidad de las respuestas evaluadas. Los diseños Simplex lattice presentaron mayor variabilidad, con rangos de 8 a 22

corridas según el grado del polinomio adoptado. Esta eficiencia experimental contrasta favorablemente con los enfoques ensayo-error clásicos, donde la evaluación exhaustiva de un espacio de formulación ternario requeriría cientos de formulaciones para alcanzar resultados comparables en términos de comprensión de las interacciones entre componentes.

Retos prácticos, limitaciones y perspectivas futuras

A pesar de sus ventajas, la aplicación del diseño de mezclas en formulaciones farmacéuticas enfrenta varios retos prácticos. La interpretación de los coeficientes de Scheffé no siempre resulta intuitiva para los formuladores, y el escalado de laboratorio a producción industrial sigue siendo complejo debido a diferencias en dinámica de mezcla y las condiciones de proceso. Además, el manejo de múltiples componentes con restricciones estrictas aumenta la dificultad para definir regiones experimentales estables.

Conviene reconocer también algunas limitaciones propias del proceso de revisión que condicionan el alcance de sus conclusiones. Al tratarse de un trabajo desarrollado por una sola investigadora, sin doble evaluación independiente de los estudios, no puede descartarse cierto grado de sesgo en la selección o interpretación de la evidencia; tampoco se aplicó una herramienta estandarizada de evaluación de calidad metodológica a los estudios primarios, algo que en revisiones de mayor envergadura suele mitigar ese riesgo. A esto se suma la restricción idiomática a publicaciones en inglés y español, que probablemente dejó fuera evidencia relevante generada en otras lenguas. Estas limitaciones son inherentes al formato de revisión narrativa adoptado y no invalidan las tendencias identificadas, pero sí invitan a interpretarlas con la debida cautela.

Hacia el futuro, se anticipa una mayor integración del diseño de mezclas con inteligencia artificial, optimización bayesiana y modelos multiescala. Estas herramientas permitirán reducir aún más el número de experimentos y facilitar el desarrollo de formulaciones personalizadas y sostenibles.

Superar estas limitaciones convertirá al diseño de mezclas en un pilar fundamental del paradigma QbD 2.0, impulsando un desarrollo farmacéutico más eficiente, robusto y predecible.

IV. CONCLUSIÓN

El DM se ha consolidado como metodología indispensable en el desarrollo farmacéutico moderno, particularmente bajo el paradigma QbD. El diseño D-óptimo (55,1%) refleja la complejidad creciente de las formulaciones contemporáneas, donde las restricciones de excipientes y la necesidad de eficiencia experimental son críticas.

Para la comunidad farmacéutica latinoamericana, esta revisión sistematiza herramientas metodológicas que facilitan el cumplimiento de estándares internacionales (ICH Q8-Q12) mientras optimizan recursos de investigación. Su incorporación progresiva a los flujos de trabajo regionales podría acortar los tiempos de desarrollo y reducir la dependencia de metodologías de ensayo y error, particularmente en instituciones con capacidad instrumental limitada.

Conflicto de intereses

Los autores del estudio manifestamos no presentar ningún conflicto de interés.

V. REFERENCIAS

- Afrin S, Gupta V. Formulación farmacéutica. In: En: StatPearls [Internet], editor. StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023.
- Akacha BB, Kačániová M, Kukula-Koch W, Verde SC, Madureira J, Koch W, et al. Optimizing Essential Oil Blends by Mixture Design Approaches for Enhanced Antimicrobial and Antioxidant Activity: A Review. *J Food Sci.* 2026 Jan 26;91(1). doi:10.1111/1750-3841.70794
- Albash R, Hassan M, Agiba AM, Mohamed HW, Hassan MS, Ali RM, et al. Advanced Vaginal Nanodelivery of Losartan Potassium via PEGylated Zein Nanoparticles for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Pharmaceutics.* 2025 Oct 18;17(10):1344. doi:10.3390/pharmaceutics17101344
- Atrneriya U, Sainy J, Chidrawar VR, Sharma M, Maheshwari R. D-optimal mixture design inspired modified release tablet formulation of lamotrigine for the treatment of seizures: An in-depth characterization. *Ann Pharm Fr.* 2024 May;82(3):446–63. doi:10.1016/j.pharma.2023.10.005

- Azhar MA, Munaim MSA. Design and optimization of a probiotic tablet for gastrointestinal tolerance by a simplex-centroid mixture. *Drug Dev Ind Pharm.* 2021;47(2):189–96. doi:10.1080/03639045.2020.1862176
- Badaoui FZ, Bakhouch A, Bechkri S, Djelmami Hani S, Bensouici C. Formulation and optimization of micro-emulgel loaded with Teucrium polium and chicken bile extracts. *Drug Dev Ind Pharm.* 2025 Dec 2;51(12):1843–55. doi:10.1080/03639045.2025.2571720
- Barve AR, Kapileshwari GR, DCruz CEM, Kumar L, Bhinde PJ, Mahajan AA, et al. Solubility Enhancement of Ebastine by Formulating Microemulsion Using D-Optimal Mixture Design: Optimization and Characterization. *Assay Drug Dev Technol.* 2022 Sep 1;20(6):258–73. doi:10.1089/adt.2022.049
- Beg S. Mixture Designs and Their Applications in Pharmaceutical Product Development. In: *Design of Experiments for Pharmaceutical Product Development*. Singapore: Springer Singapore; 2021. p. 87–96. doi:10.1007/978-981-33-4717-5_8
- Bienhaus M, Neumann L, Müller C, Runkel FE. Targeted Development of an Optimised Formulation for 3D-Printing of a Sertraline Hydrochloride-Containing Drug Delivery System with Immediate-Release Characteristics Utilising a Mixture Design. *Pharmaceutics.* 2025 Aug 30;17(9):1137. doi:10.3390/pharmaceutics17091137
- Borhan, F. P., Abd Gani, S. S., & Shamsuddin, R. (2014). The use of D-optimal mixture design in optimising okara soap formulation for stratum corneum application. *Scientific World Journal*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/173979>
- Campisi B, Chicco D, Vojnovic D, Phan-Tan-Luu R. Experimental design for a pharmaceutical formulation: optimisation and robustness. *J Pharm Biomed Anal.* 1998;18(1–2):57–65. doi:10.1016/S0731-7085(98)00175-7
- Dejaegher B, Heyden Y Vander. Experimental designs and their recent advances in set-up, data interpretation, and analytical applications. *J Pharm Biomed Anal.* 2011;56(2):141–58. doi:10.1016/j.jpba.2011.04.023
- Duarte JG, Duarte MG, Piedade AP, Mascarenhas-Melo F. Rethinking Pharmaceutical Industry with Quality by Design: Application in Research, Development, Manufacturing, and Quality Assurance. *AAPS J.* 2025 May 20;27(4):96. doi:10.1208/s12248-025-01079-w
- Duraković Z, Vitezić D. Pharmacodynamics and pharmacokinetics in the elderly. *Period Biol.* 2013;115(4).
- El-Say KM, Alamri SH, Alsulimani HH, Alharbi WS, Omar AM, Safo MK, et al. Incorporating valsartan in sesame oil enriched self-nanoemulsifying system-loaded liquisolid tablets to improve its bioavailability. *Int J Pharm.* 2023 May;639:122966. doi:10.1016/j.ijpharm.2023.122966
- Galvan D, Effting L, Cremasco H, Conte-Junior CA. Recent Applications of Mixture Designs in Beverages, Foods, and Pharmaceutical Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Foods.* 2021 Aug 20;10(8):1941. doi:10.3390/foods10081941
- Gao S, Chen J, Peng W, Yang Y, Yang Y, Hua L, et al. The preparation and relative bioavailability of an artemisinin in self-emulsifying drug delivery system. *Drug Deliv.* 2023 Dec 31;30(1). doi:10.1080/10717544.2023.2168794
- Goo YT, Kim MS, Choi JY, Sin GH, Hong SH, Kim CH, et al. A cochleate formulation optimized by D-optimal mixture design enhances oral bioavailability of Revaprazan. *J Liposome Res.* 2024 Jan 2;34(1):31–43. doi:10.1080/08982104.2023.2209171
- Goo YT, Lee S, Choi JY, Kim MS, Sin GH, Hong SH, et al. Enhanced oral absorption of insulin: hydrophobic ion pairing and a self-microemulsifying drug delivery system using a D-optimal mixture design. *Drug Deliv.* 2022 Dec 31;29(1):2831–45. doi:10.1080/10717544.2022.2118399
- Goos P, Jones B, Syafitri U. I-Optimal Design of Mixture Experiments. *J Am Stat Assoc.* 2016 Apr

- 2;111(514):899–911. doi:10.1080/01621459.2015.1136632
- Habib BA, Abdeltawab NF, Salah Ad-Din I. D-optimal mixture design for optimization of topical dapsone niosomes: in vitro characterization and in vivo activity against Cutibacterium acnes. Drug Deliv. 2022 Dec 31;29(1):821–36. doi:10.1080/10717544.2022.2048131
- Hadinugroho W, Tjahjono Y, Foe K, Esar SY, Caroline C, Jessica MA, et al. Characterization of 2-((4-(chloromethyl)benzoyl)oxy)benzoate acid for analgesic tablet dosage form formulation. Current Research in Pharmacology and Drug Discovery. 2024;7:100200. doi:10.1016/j.crphar.2024.100200
- Hare LB, Altan S, Coppenolle H. Mixture Experimentation in Pharmaceutical Formulations: A Tutorial. Pharm Stat. 2025 Jan 5;24(1). doi:10.1002/pst.2426
- Hashem SS, Ibrahim HK, EL Shaboury KF, Awad HH, El-Shiekh RA, Younes NF. Immuno-redox modulator loaded trehalosomal hydrogel for atopic dermatitis: formulation, optimization using D-optimal mixture design, in-vitro and in-vivo evaluation. Int J Pharm. 2026 Apr 25;695:126788. doi:10.1016/j.ijpharm.2026.126788
- 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 Mar;Volume 17:1069–86. doi:10.2147/IJN.S337130
- Holm, P., Allesø, M., Bryder, M. C., & Holm, R. (2017). Q8(R2): Pharmaceutical Development. In *ICH Quality Guidelines: An Implementation Guide*. <https://doi.org/10.1002/9781118971147.ch20>
- Hu Q, Fu XL, Dong YY, Ma J, Hua J, Li JT, et al. D-Optimal Design and Development of a Koumine-Loaded Microemulsion for Rheumatoid Arthritis Treatment: In vivo and in vitro Evaluation. Int J Nanomedicine. 2023 Jun;Volume 18:2973–88. doi:10.2147/IJN.S406641
- Hu Q, Lin H, Wang Y, Wang X, Yao J, Fu X, et al. Design, optimization and evaluation of a microemulsion-based hydrogel with high malleability for enhanced transdermal delivery of levamisole. Int J Pharm. 2021 Aug;605:120829. doi:10.1016/j.ijpharm.2021.120829
- Huang C, Guan L, Wang Y, Javeed A, Jin L, Han B. Sodium hyaluronate-stabilized luteolin-loaded microemulsion gel: Interface-driven nanocarrier for enhanced skin delivery and therapeutic efficacy on atopic dermatitis. Colloids Surf B Biointerfaces. 2026 Jun 1;262:115496. doi:10.1016/j.colsurfb.2026.115496
- ICH. (2009). Q8(R2) *Pharmaceutical Development*. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.
- Ibrahim MM, Basalious EB, El-Nabarawi MA, Makhoulouf AIA, Sayyed ME, Ibrahim IT. Nose to brain delivery of mirtazapine via lipid nanocapsules: Preparation, statistical optimization, radiolabeling, in vivo biodistribution and pharmacokinetic study. Drug Deliv Transl Res. 2024 Sep 20;14(9):2539–57. doi:10.1007/s13346-024-01528-7
- Jain S, Dudhat K, Soniwala MM, Kotadiya N, Mori D. DoE-Based Solid Self-microemulsifying Drug Delivery System (S-SMEDDS) Approach for Improving the Dissolution Properties of Raltegravir Potassium. J Pharm Innov. 2023;18(1):29–42. doi:10.1007/s12247-022-09621-5
- Jeswani G, Chablani L, Gupta U, Sahoo RK, Nakhate KT, Ajazuddin. Development and optimization of paclitaxel loaded Eudragit/PLGA nanoparticles by simplex lattice mixture design: Exploration of improved hemocompatibility and in vivo kinetics. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2021 Dec;144:112286. doi:10.1016/j.biopha.2021.112286
- Jusril NA, Abu Bakar SI, Khalil KA, Md Saad WM, Wen NK, Adenan MI. Development and Optimization of Nanoemulsion from Ethanolic Extract of Centella asiatica (NanoSECA) Using D-Optimal Mixture Design to Improve Blood-Brain Barrier Permeability. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2022 Mar 7;2022:1–18.

- doi:10.1155/2022/3483511
- Kumaravelrajan R, Naresh N, Mohanta GP, Venkatesan S, Prasad PD. Compounding and Characterization of a Selfmicroemulsifying System of Ticagrelor Tablets for Enhanced Solubility. *Int J Pharm Compd.* 2024;28(3):194–204. PubMed PMID: 38768501.
- Liang Z, Tang X, Chen L, Liu Y, Zhao S, Ma X, et al. A Formulation–Process–Product Integrated Design Method for Accelerating Pharmaceutical Tablet Development via the High-Shear Wet Granulation and Tableting Route. *Pharmaceutics.* 2025 Mar 2;17(3):322. doi:10.3390/pharmaceutics17030322
- Luo Q, Zhang Q, Wang P. Hydrochlorothiazide/Losartan Potassium Tablet Prepared by Direct Compression. *Pharmaceutics.* 2022 Aug 21;14(8):1741. doi:10.3390/pharmaceutics14081741
- Mazonde P, Khamanga SMM, Walker RB. Design, Optimization, Manufacture and Characterization of Efavirenz-Loaded Flaxseed Oil Nanoemulsions. *Pharmaceutics.* 2020;12(9). doi:10.3390/pharmaceutics12090797
- Melo Martínez OO, López Pérez LA, Melo Martínez SE. Diseño de experimentos: métodos y aplicaciones. Universidad Nacional de Colombia Facultad de Ciencias; 2020. doi:10.36385/FCBOG-4-0
- Muchtaromah B, Majid AF, Aqila H, Hayati A, Rehan MM. Formulation and Physical Evaluation of Hydrogel Extract Combination of Centella asiatica and Moringa oleifera using Simplex Lattice Design Method. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci.* 2025 Jan 1;1439(1):012034. doi:10.1088/1755-1315/1439/1/012034
- Mukubwa GK, Safari JB, Tetana ZN, Jones CN, Walker RB, Krause RWM. Lipid nanocapsule-chitosan and iota-carrageenan hydrogel composite for sustained hydrophobic drug delivery. *Sci Rep.* 2025 Nov 27;15(1):42349. doi:10.1038/s41598-025-26390-6
- Nahdhia N, Hendradi E, Rijal MAS. Design and optimization of nanoemulsion system by simplex lattice design method to improve solubility of topical diclofenac sodium. *Res J Pharm Technol.* 2025 May 7;2237–43. doi:10.52711/0974-360X.2025.00320
- Nair AB, Chaudhary S, Jacob S, Patel D, Shinu P, Shah H, et al. Intranasal Administration of Dolutegravir-Loaded Nanoemulsion-Based In Situ Gel for Enhanced Bioavailability and Direct Brain Targeting. *Gels.* 2023 Feb 3;9(2):130. doi:10.3390/gels9020130
- Nair AB, Shah J, Jacob S, Al-Dhubiab BE, Sreeharsha N, Morsy MA, et al. Experimental design, formulation and in vivo evaluation of a novel topical in situ gel system to treat ocular infections. *PLoS One.* 2021 Mar 19;16(3):e0248857. doi:10.1371/journal.pone.0248857
- Panchal D, Pandya T, Kevlani V, Shah S, Acharya S. Development and evaluation of novel krill oil-based clomiphene microemulsion as a therapeutic strategy for PCOS treatment. *Drug Deliv Transl Res.* 2023 Sep 23;13(9):2254–71. doi:10.1007/s13346-023-01304-z
- Patel D, Menon M, Shah P, Patel M, Lalan M. Application of D-Optimal Mixture Design in the Development of Nanocarrier-Based Darifenacin Hydrobromide Gel. *Recent Adv Drug Deliv Formul.* 2023 Mar;17(1):47–60. doi:10.2174/2667387817666230221141501
- Perez-Roman I, Kiekens F, Cordoba-Diaz D, Garcia-Rodriguez JJ, Cordoba-Diaz M. Development of a Solid Formulation Containing a Microemulsion of a Novel Artemisia Extract with Nematocidal Activity for Oral Administration. *Pharmaceutics.* 2020;12(9). doi:10.3390/pharmaceutics12090873
- Peter EL, Sesaazi CD. D-optimal mixture design optimized solid formulation containing fruits extracts of Momordica charantia and Abelmoschus esculentus. *PLoS One.* 2022 Jun 24;17(6):e0270547. doi:10.1371/journal.pone.0270547
- Peterson JJ, Snee RD, McAllister PR, Schofield TL, Carrella AJ. Statistics in pharmaceutical development and manufacturing. *Journal of Quality Technology.* 2009;41(2):111–34. doi:10.1080/00224065.2009.11917764

- Politis SN, Colombo P, Colombo G, Rekkas DM. Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Taylor and Francis Ltd.; 2017. p. 889–901. doi:10.1080/03639045.2017.1291672 PubMed PMID: 28166428.
- 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 Apr 1;19(2). doi:10.1177/15593258211013655
- Rasoanirina BNV, Lassoued MA, Kamoun A, Bahloul B, Miladi K, Sfar S. Voriconazole-loaded self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) to improve transcorneal permeability. *Pharm Dev Technol*. 2020 Jul 2;25(6):694–703. doi:10.1080/10837450.2020.1731532
- Visetvichaporn V, Kim KH, Jung K, Cho YS, Kim DD. Formulation of self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) by D-optimal mixture design to enhance the oral bioavailability of a new cathepsin K inhibitor (HL235). *Int J Pharm*. 2020 Jan;573:118772. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.118772
- Rauf-Ur-Rehman, Shoaib MH, Ahmed FR, Yousuf RI, Siddiqui F, Saleem MT, et al. SeDeM expert system with I-optimal mixture design for oral multiparticulate drug delivery: An encapsulated floating minitablets of loxoprofen Na and its in silico physiologically based pharmacokinetic modeling. *Front Pharmacol*. 2023 Mar 3;14. doi:10.3389/fphar.2023.1066018
- Sawant ND, Chatale BC, Desai ND. In situ miniemulsions of glimepiride using D-optimal mixture design-in silico, in vitro and in vivo studies. *Nanomedicine*. 2025 Aug;68:102842. doi:10.1016/j.nano.2025.102842
- Sindi AM, Rizg WY, Khan MK, Alkhalidi HM, Alharbi WS, Sabei FY, et al. Tailoring and optimization of a honey-based nanoemulgel loaded with an itraconazole-thyme oil nanoemulsion for oral candidiasis. *Drug Deliv*. 2023 Dec 31;30(1). doi:10.1080/10717544.2023.2173337
- Spessato L, Duarte VA, Viero P, Zanella H, Fonseca JM, Arroyo PA, et al. Optimization of Sibipiruna activated carbon preparation by simplex-centroid mixture design for simultaneous adsorption of rhodamine B and metformin. *J Hazard Mater*. 2021 Jun;411:125166. doi:10.1016/j.jhazmat.2021.125166
- Suksaeree J, Wunnakup T, Chankana N, Charoenchai L, Monton C. Formulation Development of Directly Compressible Tablets Incorporating Trisamo Extract With Synergistic Antioxidant Activity. *Int J Food Sci*. 2024 Jan 9;2024(1). doi:10.1155/2024/8920060
- Suparmi S, Latifah F, Lestanu LA, Fasitasari M, Rustanti N. Optimisation of tablet formula from chlorophyll of *Sauropus androgynus* (L.) Merr. leaves using simplex lattice design (SLD). *J Pharm Pharmacogn Res*. 2025 Mar 1;13(2):591–6. doi:10.56499/jppres24.2123_13.2.591
- Suriyaamporn P, Opanasopit P, Rangsimawong W, Ngawhirunpat T. Optimal Design of Novel Microemulsions-Based Two-Layered Dissolving Microneedles for Delivering Fluconazole in Treatment of Fungal Eye Infection. *Pharmaceutics*. 2022;14(3). doi:10.3390/pharmaceutics14030472
- Veerabomma H, Bhattacharjee S, Goud KS, Kumar J, Chandanapalli DK, Bhale NA, et al. Tofacitinib citrate nanoemulgel induced repigmentation in vitiligo: Assessment of oxidative stress, protein, immunohistochemistry, and mRNA expressions. *Int J Pharm*. 2026 Apr;694:126719. doi:10.1016/j.ijpharm.2026.126719
- Wang Y, Chen Q, Huang X, Yan X. Acacetin-loaded microemulsion for transdermal delivery: preparation, optimization and evaluation. *Pharm Biol*. 2023 Dec 31;61(1):790–8. doi:10.1080/13880209.2023.2207597
- Xu Y, Yan G, Wen X, Wu L, Deng R, Liang Q, et al. Preparation, evaluation, and pharmacokinetics in beagle dogs of a taste-masked flunixin meglumine orally disintegrating tablet prepared using hot-melt extrusion technology and D-optimal mixture design. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022 Jan 1;168(4):106019. doi:10.1016/j.ejps.2021.106019 PubMed PMID: 34563655.

Xue Q, Xiao P, Yuan H, Zhao J, Liu B, He H, et al. Quercetagenin phospholipid complex self-microemulsifying delivery system for enhanced oral delivery and alcoholic liver injury protection. Food Research International. 2026 May;231:118773. doi:10.1016/j.foodres.2026.118773

Yang F, Shang S, Wu K, Qi M, He Y, Zhang Y, et al. Oral administration of nanoemulsion of supercritical fluid extract of Angelica with quaternized chitosan alleviates ulcerative colitis in mice. Int J Biol Macromol. 2025 Jun 1;314:144339. doi:10.1016/j.ijbiomac.2025.144339 PubMed PMID: 40393582.

Yang S, Hu X, Zhu J, Zheng B, Bi W, Wang X, et al. Aspects and Implementation of Pharmaceutical Quality by Design from Conceptual Frameworks to Industrial Applications. Pharmaceutics. 2025 May 8;17(5):623. doi:10.3390/pharmaceutics17050623

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 Jul 22;12(1):12557. doi:10.1038/s41598-022-16188-1

Material suplementario

Forma farmacéutica	Diseño predominante	Componentes típicos	Respuestas evaluadas
Gel de microemulsión con luteolina y hialuronato de sodio para administración cutánea en la dermatitis atópica.	D-óptimal	3 componentes: agua, aceite y Smix.	2026/ (Huang et al., 2026)
Hidrogel trehalosomal con modulador inmuno-redox para la dermatitis atópica	D-óptimal	3 componentes: fosfolípido, trehalosa y Pluronic F127. Respuesta: eficiencia de encapsulación, TP, IPD y PZ.	2026/ (Hashem et al., 2026)
SMEDS de complejo fosfolipídico de quercetagenina para administración oral y protección contra el daño hepático inducido por alcohol.	D-óptimal	3 componentes: agua, complejo fosfolipídico y Smix.	2026/ (Xue et al., 2026)
Nanoemulsión con citrato de tofacitinib para la repigmentación inducida en el vitiligo	D-óptimal	Respuesta: eficiencia de encapsulación, TP, IPD y PZ.	2026/ (Veerabomma et al., 2026)
Hidrogel de nanocápsulas lipídicas-quitosano e iota-carragenano para la liberación sostenida de fármacos hidrofóbicos, se utilizó el efavirenz (antirretroviral).	1. I-óptimo 2. D-óptimal	1. Optimización del hidrogel (Iota-Carragenina, Quitosano, Ácido Acrílico, Acrilamida y N, N-Metileno Bisacrilamida, 35 formulaciones). 2. La encapsulación, 13 ensayos	2025/ (Mukubwa et al., 2025)
Nanopartículas de zeína pegilada con losartán potásico como tratamiento alternativo para la infección vaginal por <i>Staphylococcus aureus</i> .	D-óptimal	3 factores: Brij, zeína y Tipo Brij. 15 ensayos. Respuesta: eficiencia, TP y PZ.	2025/ (Albash et al., 2025)
Microemulgel con extractos de Teucrium polium y bilis de pollo, para el tratamiento de las hemorroides.	Simplex lattice	3 componentes: agua, aceite y Smix. Respuesta: extensibilidad y la viscosidad del microemulgel.	2025/ (Badaoui et al., 2025)
Miniemulsiones <i>in situ</i> para mejorar la solubilidad de glimepirida (hipoglucemiante oral).	D-óptimal	4 factores: Capryol 90, Tween 20, PEG 400 y estearilamina. Respuesta: in silico, in vitro e in vivo.	2025/ (Sawant et al., 2025)

Sistema de nanoemulsión para mejorar la solubilidad del diclofenaco sódico tópico	Simplex lattice	3 componentes: agua, ácido oleico (aceite), Tween 80-Span 80. Respuesta: TP, IPD, transmitancia y pH.	2025/ (Nahdhia et al., 2025)
Nanoemulsión oral con extracto de fluido supercrítico de angélica y quitosano cuaternizado para el tratamiento de la colitis ulcerosa.	D-óptimal		2025/ (F. Yang et al., 2025)
Comprimidos a partir de clorofila de hojas de <i>Sauropus androgynus</i> (L.) Merr	Simplex lattice	2 componentes: celulosa microcristalina y magnesio estearato. 8 ensayos. Respuesta: uniformidad de tamaño, de peso, dureza, friabilidad y tiempo de desintegración.	2025/ (Suparmi et al., 2025)
Hidrogel de <i>Centella asiática</i> y <i>Moringa oleifera</i>	Simplex Lattice	2 componentes: Carbopol y trietanolamina. 8 ensayos. Respuesta: pH, extensibilidad y la viscosidad.	2025/ (Mughtaromah et al., 2025)
Formulación para impresión 3D de sistema de administración de fármacos que contiene clorhidrato de sertralina con características de liberación inmediata	I-óptimal	3 componentes: Eudragit E PO, Kollidon 17 PF e Ácido esteárico. 13 ensayos. Respuesta: índice de cristalinidad y tensión de flexión.	2025 / (Bienhaus et al., 2025)
Comprimidos analgésicos de ácido 2-((4-(clorometil) benzoil)oxi)benzoato elaborado por compresión directa	Simplex lattice	2 componentes: glicolato sódico de almidón y polivinilpirrolidona, 16 ensayos. Respuesta: índice de Carr, Hausner, dureza, friabilidad, desintegración y liberación del fármaco.	2024/ (Hadinugroho et al., 2024)
Comprimidos de compresión directa con extracto de trisamo con actividad antioxidante.	Simplex lattice	3 frutos secos. 12 ensayos. Respuesta: actividad antioxidante por DPPH.	2024/ (Suksaeree et al., 2024)
SNEDDS en comprimidos para mejorar la solubilidad y disolución del ticagrelor.	Simplex lattice	3 componentes: aceite de triglicéridos de cadena media, surfactante y cosurfactante	2024/ (Kumaravelrajan et al., 2024)
Nanocápsulas lipídicas de mirtazapina (fármaco antidepresivo) al cerebro desde la nariz.	D-óptimal	3 componentes: aceite Labrafac, Solutol HS (tensioactivo) y agua. 17 ensayos Respuesta: TP, PZ, IPD y capacidad de solubilización.	2024/ (Ibrahim et al., 2024)
Microemulsión de clomifeno a base de aceite de krill para el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico.	Simplex lattice	3 componentes: agua, aceite y Smix, 14 ensayos. Respuesta: tamaño del glóbulo.	2023/ (Panchal et al., 2023)
Microemulsión cargada con acacetina para su administración tópica o transdérmica.	Simplex lattice	3 componentes: aceite, Smix y agua. 16 ensayos. Respuesta: TP, IPD y solubilidad.	2023/ (Wang et al., 2023)
Comprimidos de liberación modificada de lamotrigina para el tratamiento de las convulsiones.	D-óptimal	3 componentes: Eudragit RL, Eudragit RS y PVP K-30. 3. Respuesta: tasa de liberación.	2023/ (Atneriya et al., 2024)

SNEDDS para mejorar la biodisponibilidad del antihipertensivo valsartán.	Simplex lattice Diseño factorial de 32.	3 componentes: aceite de sésamo, Tween 80 y polietilenglicol 400.	2023/ (El-Say et al., 2023)
Microemulsión oral con koumina (aislado de <i>Gelsemium elegans</i> para la artritis reumatoide.	D-óptimal	3 componentes: aceite, Smix y agua. 16 ensayos. Respuesta: TP y Eficiencia de Carga.	2023/ (Hu et al., 2023)
Gel transdérmico de hidrobromuro de darifenacina para el tratamiento de la vejiga hiperactiva a base de microemulsión o/w.	D-óptimal	3 componentes: aceite, Smix y agua. 16 ensayos. Respuesta: tamaño del glóbulo y PZ.	2023/ (Patel et al., 2023)
Gel <i>in situ</i> a base de nanoemulsión con dolutegravir para la administración intranasal dirigida al cerebro.	Simplex lattice	3 componentes: Aceite de eneldo, Smix y agua. 9 ensayos. Respuesta: TP, % de liberación del fármaco en 8 h.	2023/ (Nair et al., 2023)
Formulación de cochleata para mejorar la biodisponibilidad oral del revaprazan (RVP).	D-óptimal	3 componentes: Fosfolípido sintético neutro, colesterol y dicetil fosfato. Respuesta: eficiencia de encapsulación, cantidad liberada de ácido graso libre a 2 h y cantidad liberada de RVP a 6 h.	2023/ (Goo et al., 2024)
Minitabletas de liberación prolongada flotantes elaboradas por compresión directa basadas en multipartículas para sistemas de gastroresistente, utilizando loxoprofeno sódico.	D-óptimal	3 componentes: Methocel K100M, Ethocel 10P y NaHCO ₃ , 16 ensayos. Respuesta: tiempo de retardo flotante, liberación del fármaco a 1, 12 y 24 h.	2023/ (Rauf-Ur-Rehman et al., 2023)
S-SMEDDS con raltegravir para mejorar disolución.	Simplex lattice	3 componentes: aceite, Smix y agua. 10 ensayos, Respuesta: propiedades de disolución de la formulación.	2023/ (Jain et al., 2023)
SEDDS mejorar la solubilidad y la biodisponibilidad relativa de la artemisinina.	D-óptimal	3 componentes: fase oleosa, surfactante y cosurfactante. 16 ensayos. Respuesta: carga de fármaco, tiempo de emulsificación y solubilidad.	2023/ (Gao et al., 2023)
Nanoemulgel a base de miel cargado con una nanoemulsión de itraconazol y aceite de tomillo para la candidiasis oral.	Diseño mixto basado en vértices extremos,	3 componentes: aceite de tomillo, labrasol y transcuto. 17 ensayos. Respuesta: tamaño de gota, capacidad de carga itraconazol y zona de inhibición.	2023/ (Sindi et al., 2023)
Niosomas de dapsona para el tratamiento tópico del <i>Cutibacterium acnes</i> .	D-óptimal	3 componentes: Span 20, colesterol y Cremophor RH. 13 ensayos. Respuesta: TP, IPD, PZ, Eficiencia de encapsulación.	2022/ (Habib et al., 2022)

Cápsulas con extractos de fruta deshidratada de <i>M. charantia</i> y <i>A. esculentus</i> con posible actividad antidiabética	1. Diseño central compuesto rotatable 2. D-óptimal	1. 5 niveles y 2 factores. 2. Desarrollo de la formulación, 4 componentes: carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco y bicarbonato de sodio. 12 ensayos. Respuesta: uniformidad de peso, humedad, tiempo de desintegración, polifenoles y flavonoides totales.	2022/ (Peter & Sesaaazi, 2022)
Comprimido por compresión directa, de hidroclorotiazida/losartán potásico.	D-óptimal	3 componentes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado. 9 ensayos. Respuesta: velocidad de disolución.	2022/ (Luo et al., 2022)
Gel fitonanoemulsionante antibacteriano a partir del extracto de <i>Araucaria Heterophylla</i> .	Simplex lattice	3 componentes: aceite, agua y Smix. 10 ensayos. Respuesta: tamaño de gota, IPD, porcentaje acumulado de extracto de <i>A. Heterophylla</i> liberado en 8 h.	2022/ (Younis et al., 2022)
SMEDDS para mejorar la solubilidad y el perfil de disolución de la ebastina.	D-óptimal	3 componentes: aceite, Smix y agua. 16 ensayos. Respuesta: tamaño del glóbulo y transmitancia.	2022/ (Barve et al., 2022)
Cubosomas (sistemas de entrega de fármacos con nanoportadores tópicos) de tazaroteno.	1. Diseño factorial 2. I-óptimal	3 componentes: Monooleato de glicerilo, Pluronic F68 y Alcohol polivinílico. 10 ensayos (expansión a 14). Respuestas: Eficiencia de atrapamiento, TP, % de fármaco liberado después de 24 h y PZ.	2022/ (Hegazy et al., 2022)
SMEDDS para mejorar la absorción oral de insulina.	D-óptimal	3 componentes: MCM, Labrasol y Tetraglicol. 17 ensayos. Respuesta: tamaño de gota, estabilidad y fuga de insulina.	2022/ (Goo et al., 2022)
Microagujas disolutivas de dos capas basadas en microemulsiones de fluconazol para el tratamiento de infecciones fúngicas oculares.	Simplex lattice	3 componentes: aceite, Smix y agua. 14 ensayos. Respuesta: tamaño de gota, IPD, contenido de fármaco y % de permeación a las 8 h.	2022/ (Suriyaamporn et al., 2022)
Tabletas de desintegración oral de flunixinina meglumina con sabor enmascarado preparada con tecnología de extrusión de fusión en caliente.	DM D-óptimal	3 componentes: celulosa microcristalina, manitol y hidroxipropilcelulosa. 16 ensayos. Respuesta: resistencia a la tracción, el tiempo de desintegración y la porosidad.	2022/ (Xu et al., 2022)
Nanoemulsión a partir de extracto etanólico de <i>Centella asiática</i> para mejorar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.	D-óptimal	2 componentes: Agua y aceite de coco virgen. 16 ensayos. Respuesta: TP.	2022/ (Jusril et al., 2022)

Gel tópico <i>in situ</i> para el tratamiento de infecciones oculares.	Simplex lattice	3 componentes: goma gellan, alginato de sodio y la HPMC, 14 ensayos. Respuesta: resistencia del gel, la fuerza adhesiva, la viscosidad y la liberación del fármaco después de 10 h.	2021/ (Nair et al., 2021)
Hidrogel de administración transdérmica con levamisol a base de microemulsión como vehículo.	D-óptimal	3 componentes, 16 ensayos. Respuesta: tamaño de glóbulo y PZ.	2021/ (Hu et al., 2021)
Auto-nanoemulsión cargada con timoquinona para el tratamiento de úlceras inducidas por indometacina.	MD vértices extremos	3 componentes: aceite de almendras, tween 80 y polietilenglicol 200. 22 ensayos. Respuesta: tamaño del glóbulo.	2021/ (Radwan et al., 2021)
Tabletas probióticas para la tolerancia gastrointestinal.	Simplex centroide	3 componentes: CMC, HPMC y Alginato. 13 ensayos. Respuesta: Viabilidad microbiana y tiempo de disolución.	2021/ (Azhar & Munaim, 2021)
Preparación de carbón activado de Sibipiruna para la adsorción simultánea de rodamina B y metformina.	Simplex centroide	3 componentes: KOH, K ₂ CO ₃ y K ₂ C ₂ O ₄ . 13 ensayos. Respuesta: área superficial.	2021/ (Spessato et al., 2021)
Sistema de nanopartículas con Eudragit/ ácido poliláctico-co-glicólico con el fármaco modelo paclitaxel.	Simplex lattice	3 componentes: PLGA, Eudragit RSPO y Eudragit RLPO, 21 ensayos. Respuesta: TP, porcentaje de hemólisis y liberación del fármaco.	2021/ (Jeswani et al., 2021)
SNEDDS cargado con voriconazol para mejorar la permeabilidad	MD con mezcla de referencia	4 componentes: Miristato isopropílico, PEG 400, Tween 80 and Span 80. 22 ensayos. Respuesta: Tamaño de la gota.	2020/ (Rasoanirina et al., 2020)
SMEDDS para mejorar la biodisponibilidad oral de la catepsina K (HL235).	D-óptimal	3 componentes: Capmul (aceite), Tween20 y Carbitol. 16 ensayos. Respuesta: Concentración de la droga y Capacidad de solubilización.	2020/ (Visetvichaporn et al., 2020)
Formulación sólida con microemulsión de extracto de Artemisia con actividad nematocida para administración oral.	D-óptimal	6 componentes: microemulsión, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, Syloid, estearato de magnesio y polivinilpirrolidona. 16 ensayos. Respuesta: fuerza de tensión y tiempo de desintegración.	2020/ (Perez-Roman et al., 2020)
Nanoemulsiones agua en aceite (w/o) de baja energía con efavirenz y aceite de linaza prensado en frío.	D-óptimal	3 componentes: Span 20, Tween 80 y el contenido de etanol. 16 ensayos. Respuesta: Tamaño de gota, PZ y IPD.	Pharmaceutics. 2020/ (Mazonde et al., 2020)