

doi: 10.30827/ars.v66i2.31923

Artículos de revisión

Aplicación de la tecnología de impresión en 3D para la formulación farmacéutica de flavonoides

Application of 3D printing technology for the pharmaceutical formulation of flavonoids

Ivo Heyerdahl-Viau  0000-0002-8252-2552

¹Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Sistemas Biológicos, Ciudad de México, México.

Correspondencia

Ivo Heyerdahl-Viau
ivoheyerdahl@gmail.com

Recibido: 12.11.2024

Aceptado: 06.02.2025

Publicado: 18.03.2025

Financiación

La presente investigación no requirió financiación.

Conflicto de intereses

El autor declara que no existen conflictos de intereses.

Agradecimientos

Al CONACYT, por brindar el apoyo becario al estudiante IHV, con la beca No. 4013419.

Resumen

Introducción: La impresión en 3D es una tecnología vanguardista que puede emplearse para formular compuestos farmacéuticos de baja solubilidad, como lo son los flavonoides, que son compuestos de origen vegetal a los cuales se les ha atribuido diversos efectos farmacológicos. Esta revisión describe los estudios en los que se ha aplicado esta tecnología para formular flavonoides en distintas formas farmacéuticas.

Método: Se realizó una revisión bibliográfica buscando en la base de datos Google Scholar y el motor de búsqueda Pubmed hasta el mes de enero del año 2025 empleando las palabras clave “3D printing”, “flavonoids” y “formulation”. Se seleccionaron artículos originales publicados en idioma inglés.

Resultados: Se encontraron 5 artículos. En ellos, se formularon los flavonoides puerarin, catequina, apigenina y quercetina. La puerarin, un flavonoide con efectos cardiovasculares se formuló en tabletas flotantes gástricas que extendieron su tiempo de permanencia en el estómago y mejoraron su liberación en comparación con tabletas convencionales. Para la catequina y apigenina, (flavonoides con propiedades antioxidantes y anticancerígenas, respectivamente) se diseñaron películas orales mucoadhesivas que permiten una absorción local rápida para el tratamiento de úlceras orales y leucoplasia, respectivamente. La quercetina, con actividad antimicrobiana contra *Mycobacterium tuberculosis*, se formuló en parches dérmicos que lograron liberar el fármaco de forma sostenida durante 70 h en estudios *in vitro* y mantuvieron niveles plasmáticos estables por hasta 18 días en modelos animales.

Conclusión: La impresión en 3D se ha empleado para formular exitosamente flavonoides en diferentes formas farmacéuticas, lo cual ha mejorado notablemente sus características biofarmacéuticas. Sin embargo, se trata de investigación básica, por lo que es importante llevar a cabo ensayos preclínicos de manera formal para que estos productos beneficien a pacientes reales, incluyendo pacientes veterinarios.

Palabras clave: Flavonoides; Impresión tridimensional; Manufactura de Fármacos.

Abstract

Introduction: 3D printing is an advanced technology that can be used to formulate pharmaceutical compounds with low solubility, such as flavonoids—plant-derived compounds to which various pharmacological effects have been attributed. This review describes studies in which this technology has been applied to formulate flavonoids into different pharmaceutical forms.

Methodology: A bibliographic review was conducted by searching databases such as Google Scholar and PubMed search engine up to January 2025, using the keywords “3D printing,” “flavonoids,” and “formulation.” Original articles published in English were selected.

Results: Five articles were found. In these studies, the flavonoids puerarin, catechin, apigenin, and quercetin were formulated. Puerarin, a flavonoid with cardiovascular effects, was used in gastric floating tablets that extended its stomach retention time and improved its release compared to conventional tablets. For catechin and apigenin (flavonoids with antioxidant and anticancer properties, respectively), oral mucoadhesive films were designed, allowing rapid local absorption for the treatment of oral ulcers and leukoplakia, respectively. Quercetin, known for its antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis*, was formulated into dermal patches that achieved sustained drug release for 70 hours in *in vitro* studies and maintained stable plasma levels for up to 18 days in animal models.

Conclusion: 3D printing has been successfully used to formulate flavonoids into different pharmaceutical forms, significantly improving their biopharmaceutical properties. However, this is basic research, therefore, it is important to conduct formal preclinical trials to benefit real patients, including veterinary patients.

Keywords: Flavonoids; Three-Dimensional Printing; Drug Compounding.

Puntos clave

Los flavonoides son compuestos fitoquímicos de amplio interés farmacéutico, pero, debido a sus características fisicoquímicas, pueden ser difíciles de formular, por lo que el empleo de la tecnología de impresión en 3D puede ser útil.

Esta revisión recopila estudios recientes sobre el uso de dicha tecnología para el desarrollo de formas farmacéuticas que contienen flavonoides y describe los métodos empleados y la evaluación de los productos elaborados.

La tecnología de impresión en 3D es una herramienta versátil capaz de generar diferentes formas farmacéuticas que mejoran la solubilidad y biodisponibilidad de los flavonoides, además de ofrecer gran margen de personalización. Sin embargo, se cuenta con pocos estudios y, sólo se han evaluado unos cuantos flavonoides.

Introducción

Los flavonoides son el grupo de metabolitos secundarios más diversos producidos por plantas⁽¹⁾; en el año 1930 el científico húngaro Albert Szent-Gyorgyino descubrió en la naranja el primer flavonoide, la rutina (inicialmente nombrado como “vitamina P”)⁽²⁾, y desde entonces, se tienen identificados más de 10,000 flavonoides diferentes⁽³⁾. Estructuralmente, los flavonoides son polifenoles que cuentan con tres anillos (C6-C3-C6; A, B y C), incluyendo un anillo heterociclo central. De acuerdo con el grado de oxidación del heterociclo central, se clasifican en diferentes grupos: flavonoles, flavonas, isoflavonoides, flavanonas, antocianinas flavanoles y chalconas⁽⁴⁾.

Los flavonoides se encuentran ampliamente distribuidos en el reino vegetal y son abundantes en flores, hojas, frutos y semillas. Tienen diferentes funciones, incluyendo la de dar color a los vegetales para atraer a polinizadores y proteger a la planta de la radiación ultravioleta, atrapar radicales libres para proteger al vegetal del estrés oxidativo, y proteger a la planta de herbívoros, hongos y bacterias, entre otras⁽⁴⁾. Es posible encontrarlos en una gran variedad de plantas y productos vegetales comestibles comunes⁽⁵⁾ así como en diversas plantas medicinales, siendo los compuestos responsables de sus actividades terapéuticas⁽⁶⁾. Su diversidad estructural es proporcional a la diversidad de actividades biológicas que poseen, pues existe evidencia científica de muchos efectos terapéuticos que ejercen los flavonoides, incluyendo actividad antioxidante, anticancerígena, antiinflamatoria, antibacteriana, cardioprotectora, e inmunomoduladora⁽⁷⁾, entre muchas otras, por lo cual son compuestos prometedores para ser formulados en productos medicinales.

Sin embargo, una de las grandes limitantes es que los flavonoides son compuestos poco solubles en agua, y por lo tanto su absorción y biodisponibilidad es baja cuando se administran por vía entérica⁽⁸⁾. Esto es una gran desventaja ya que las tabletas son la forma farmacéutica más utilizada debido a su gran practicidad, estabilidad y aceptación por parte de los pacientes⁽⁹⁾, razón por la cual ya se han hecho esfuerzos en investigación en química y tecnología farmacéutica para aumentar la biodisponibilidad de estos compuestos cuando se administran por vía oral⁽⁸⁾ o en otras formas farmacéuticas como aquellas que involucran una administración por vía tópica⁽¹⁰⁾.

Uno de los avances tecnológicos más vanguardistas es el de la impresión en 3D, la cual consiste en un proceso de adición sucesiva de un material, capa por capa, para generar un objeto tridimensional con formas complejas de manera precisa a partir de un diseño generado por computadora. Esta tecnología tiene gran potencial en diferentes áreas e industrias, y es de gran interés en el campo de la medicina, pues ya incluso se ha empleado para la construcción personalizada de implantes y tejidos con fármacos incorporados para su liberación local⁽¹¹⁾. Además, una de las aplicaciones médicas más estudiadas de esta tecnología es la impresión en 3D de formas farmacéuticas, siendo muy útil para elaborar tabletas con excelentes propiedades mecánicas y fisicoquímicas, con perfiles de liberación personalizables⁽¹²⁾ y con características innovadoras, como las tabletas flotantes gástricas que son útiles para mejorar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles⁽¹³⁾. Asimismo, también es posible elaborar otras formas farmacéuticas como películas adhesivas bucales de liberación controlada⁽¹⁴⁾.

Esta tecnología es joven y aún hace falta mucha investigación para estandarizar procesos y aplicarlos a nivel industrial, sin embargo, ya se están obteniendo frutos; en 2015 la FDA aprobó el primer medicamento impreso en 3D, el Spritam[®]⁽¹⁵⁾.

La presente revisión narrativa tiene como objetivo recopilar, organizar y analizar los avances científicos sobre la aplicación de la tecnología de impresión en 3D para la formulación farmacéutica de flavonoides.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa basada en lo encontrado en la literatura científica. Para ello, se seleccionaron artículos científicos en idioma inglés buscando en bases de datos como Google Scholar y el motor de búsqueda Pubmed hasta el mes de enero del año 2025 empleando las palabras clave “3D printing”, “flavonoids” y “formulation”. Se incluyeron todos los estudios originales en idioma inglés que estuvieran enfocados en el uso de la tecnología de impresión en 3D aplicada a la formulación de flavonoides puros para la obtención de cualquier forma farmacéutica. Se excluyeron aquellos artículos que emplearon esta tecnología para la formulación de extractos complejos en los que no sólo había flavonoides, así como los que se enfocaron en otros usos médicos como la ingeniería de tejidos o aplicaciones diferentes como agropecuarios, alimenticios o procedimientos analíticos y de síntesis química.

Se encontraron 6 artículos, los cuales se clasificaron de acuerdo con la forma farmacéutica que estudiaron: tabletas (2 artículos), películas mucoadhesivas orales (2 artículos), parches (1 artículo) y cápsulas (1 artículo). Asimismo, se emplearon algunos artículos sobre los fundamentos de las técnicas generales de impresión en 3D y los excipientes empleados para complementar la discusión y el análisis de los estudios.

Resultados y discusión

Fundamentos y aplicaciones de la tecnología de impresión en 3D para la elaboración general de formas farmacéuticas

La tecnología de impresión en 3D para la formulación farmacéutica ofrece muchas ventajas con respecto a las manufacturas convencionales, ya que permite la personalización total del producto elaborado. Técnicamente, consiste en proceso aditivo en el que un material previamente elaborado que contiene el fármaco se deposita en capas secuenciales para dar lugar a una forma tridimensional diseñada por computadora. Gracias a ello, se pueden obtener diferentes perfiles de liberación al elaborar un producto con materiales de diferentes tamaños de poro o con capas de distinto grosor o solubilidad. Por ello, esta tecnología es ideal para obtener productos farmacéuticos especiales para poblaciones o personas específicas. La gran desventaja es que el proceso es lento, por lo que no es viable para llevarlo a cabo a gran escala. Además, la elaboración del material a imprimir es compleja y costosa, y requiere de personal altamente capacitado, por lo que no es una tecnología costo-efectiva para la industria farmacéutica⁽¹⁵⁾.

Existen diferentes técnicas para llevar a cabo el proceso de impresión en 3D. Una de las más importantes para la obtención de formas farmacéuticas es el método basado en extrusión, el cual se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o en caliente. Este método requiere de la elaboración previa de una pasta semisólida del fármaco y los excipientes para depositar capa por capa a temperatura ambiente⁽¹⁶⁾. La viscosidad adecuada de la pasta para una impresión óptima se obtiene empleando excipientes como microcelulosa (MC), hidroxipropilcelulosa (HPC) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), entre otros, con los cuales se generan estructuras porosas internas complejas que consiguen perfiles de liberación controlada⁽¹⁷⁾.

La impresión en 3D basada en extrusión permite la elaboración de tabletas flotantes gástricas de liberación inmediata o controlada. Estas tabletas, como el nombre lo indica, son capaces de mantenerse flotando en los fluidos del tracto gastrointestinal, reteniendo la tableta por más tiempo. Con ello, aumenta la biodisponibilidad de fármacos de baja solubilidad y, si son de liberación controlada, pueden mejorar la adherencia terapéutica del paciente, ya que requerirán de menos administraciones al día⁽¹⁷⁾.

Además, la impresión en 3D basada en extrusión también permite la elaboración de otras formas farmacéuticas y productos medicinales tales como implantes, parches transdérmicos⁽¹⁸⁾ o incluso películas mucoadhesivas orales con excelentes características fisicoquímicas para la absorción local de fármacos⁽¹⁹⁾.

Asimismo, la impresión en 3D por extrusión también puede llevarse a cabo en caliente para obtener diferentes formas farmacéuticas o productos medicinales, lo cual presenta las ventajas de requerir menos pasos y no requiere de secado del producto fabricado, pero presenta la desventaja de que no es posible emplear este método con compuestos termolábiles⁽²⁰⁾. Uno de estos métodos es el modelado de deposición fundida (FDM), el cual es el método de impresión en 3D más empleado. Este método utiliza filamentos termoplásticos cargados de fármaco como material de partida, los cuales son extruidos por encima de su punto de fusión y son depositados secuencialmente en una placa, creando el objeto tridimensional como en cualquier método de impresión en 3D. Los filamentos empleados como material de partida en el FDM pueden elaborarse mediante un proceso conocido como extrusión de fusión en caliente (HME), el cual es un proceso continuo en el que se aplica calor y presión a un material o mezcla de materiales para fundirlos o ablandarlos, los cuales se extruyen a través de un orificio para producir nuevos productos de forma, contenido y densidad uniformes y homogéneas, como lo son los filamentos cargados de fármacos⁽²¹⁾. Cabe dejar en claro que a pesar de que la HME es útil para elaborar formas farmacéuticas⁽²⁰⁾, y que incluso ya se han obtenido formulaciones farmacéuticas de flavonoides con el objetivo de aumentar su biodisponibilidad^(22,23), la HME por sí sola no es una técnica de impresión en 3D, sino un procedimiento diferente, pero que se ha empleado con frecuencia para la obtención del material de partida que se emplea en la impresión por FDM en 3D^(20,24).

Actualidad de la tecnología de impresión en 3D para la formulación farmacéutica de flavonoides

En nuestro conocimiento, esta es la primera revisión que aborda el tema de la aplicación de la tecnología de impresión en 3D para la formulación farmacéutica de flavonoides. Asimismo, en nuestro conocimiento, sólo se cuenta con 6 estudios originales al respecto. Los flavonoides que han sido estudiados con estos enfoques son sólo 4; puerarin, catequina, apigenina y quercetina. El resumen de los estudios sobre la aplicación de la tecnología de impresión en 3D para la formulación medicinal de flavonoides se encuentran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Flavonoide	Forma farmacéutica elaborada	Técnica de impresión en 3D empleada	Propósito del producto elaborado	Referencia
Puerarin	Tabletas flotantes gástricas Tabletas con excipiente acarreador	HME	Sin especificar	(16) (25)
Catequina	Películas mucoadhesivas orales	HME	Tratamiento de úlceras orales	(26)
Apigenina	Películas mucoadhesivas orales Cápsulas	HME FDM	Tratamiento de leucoplasia Múltiples	(27) (28)
Quercetina	Parches dérmicos	HME acoplado a FDM	Mitigar la tuberculosis pulmonar destructiva	(29)

Tabletas flotantes gástricas de puerarin

Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de incapacitación y muerte alrededor del mundo. A pesar de que existe farmacoterapia efectiva para tratar estas enfermedades, aún existen lagunas importantes en estos tratamientos⁽³⁰⁾, por lo cual es necesario seguir buscando y desarrollando opciones farmacoterapéuticas.

El compuesto puerarin es un isoflavonoide C-glicosilado que se encuentra como componente principal de las raíces de *Pueraria lobata*; una planta medicinal muy utilizada en China para diferentes pade-

cimientos, sus principales actividades terapéuticas están relacionadas a efectos a nivel cardiovascular⁽³¹⁾. Este flavonoide está presente en las tabletas de Yufeng Ningxin, que es un preparado herbolario patentado y utilizado en China para aliviar la presión arterial y mejorar el flujo sanguíneo⁽³²⁾. Sin embargo, estos preparados presentan el inconveniente de tener baja biodisponibilidad⁽¹⁶⁾.

Como se mencionó anteriormente, las tabletas flotantes gástricas pueden mejorar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles. Sin embargo, estas formas farmacéuticas presentan algunos inconvenientes, incluyendo un retraso no intencional en la liberación del fármaco, altas proporciones de excipientes en la tableta, excipientes no biocompatibles y procedimientos complicados. La tecnología de impresión en 3D puede superar estos obstáculos⁽¹³⁾. Este enfoque ya se ha empleado para formular puerarin.

En un estudio, se empleó la impresión en 3D basada en extrusión para preparar tabletas flotantes gástricas de puerarin de liberación sostenida con patrón interno anular concéntrico. Para ello, se empleó una solución de etanol al 75 % como aglutinante para formar la pasta de puerarin al 24 %, HPC (11 %), celulosa microcristalina (16 %), HPMC (11 %) y lactosa como diluyente. Esta pasta se empleó para imprimir las tabletas. Las tabletas obtenidas presentaron buenas propiedades físicas *in vitro*, con una flotabilidad de 10-12 h y un buen perfil de disolución. Posteriormente, se seleccionaron dos voluntarios sanos de edad media de 24 años y se les administraron tabletas radiomarcadas con tecnecio para monitorear su flotabilidad *in vivo*. Las tabletas impresas en 3D se mantuvieron flotando en el estómago por 6 h mientras que tabletas de puerarin con los mismos excipientes, pero elaboradas con un método de tableteo por compresión convencional se mantuvieron en el estómago sólo por 2 h. Si bien no se evaluó la biodisponibilidad, se sabe que las tabletas flotantes prolongan la retención de la forma farmacéutica en el tracto gastrointestinal y mejoran este parámetro farmacocinético⁽¹⁶⁾.

Otra estrategia para aumentar la solubilidad de fármacos poco solubles formulados en tabletas es mediante el uso de vehículos, los cuales son compuestos solubles en agua que mejoran la solubilidad y difusión en el medio del fármaco. Para ello, el fármaco de interés se dispersa en el excipiente mediante diferentes métodos; uno de los más estudiados y efectivos consiste en fusionar el fármaco con polietilenglicol (PEG)^(33,34).

Esta estrategia se puede llevar a cabo mediante impresión en 3D por HME y ya se ha empleado para formular tabletas de puerarin de liberación inmediata de puerarin utilizando polietilenglicol (PEG 4000) como único excipiente, el cual fungió como acarreador. Para elaborar la pasta, se mezclaron 50 mg de puerarin con una cantidad variable de PEG 4000, se mezcló manualmente con mortero y pistilo por 10 min y posteriormente se calentó a 70 °C en una parrilla con agitación magnética hasta obtener una pasta semisólida homogénea, la cual se empleó para imprimir las tabletas. Las tabletas obtenidas tenían una estructura interna de anillo concéntrico y de resorte serpentino análogo. Apoyándose de calorimetría diferencial de barrido y test de disolución, se encontró que la puerarin se dispersó efectivamente en todo el PEG 4000 y que la proporción adecuada de puerarin : PEG 4000 fue de 1:5. Asimismo, se observó que las tasas de liberación del fármaco aumentaron conforme se aumentó el ancho de relleno y el ancho del contorno de la tableta, probablemente debido a que al aumentar el área superficial de la tableta aumenta también la permeación del medio, la disolución de la matriz y la difusión del fármaco, logrando una liberación total del fármaco de 7,5 min como mínimo. Este estudio demuestra que la impresión en 3D por HME empleando PEG 4000 como excipiente acarreador es un buen procedimiento para aumentar la solubilidad de puerarina. Sin embargo, en el estudio no se llevaron a cabo ensayos biológicos, por lo que aún hace falta más investigación al respecto⁽²⁵⁾.

Películas mucoadhesivas orales de catequina y apigenina

Como se mencionó anteriormente, la tecnología de impresión en 3D se puede emplear para elaborar películas mucoadhesivas orales para la absorción local de fármacos, lo cual da a un inicio terapéutico rápido a partir de dosis más pequeñas comparado con las formulaciones entéricas ya que evitan la degradación gástrica y el metabolismo del primer paso⁽⁴⁹⁾. Este enfoque se ha aplicado para formular los flavonoides catequina y apigenina.

La catequina es un flavan-3-ol presente en hojas de té, vino tinto, habas, uvas negras, albaricoques, fresas y chocolate, entre otras fuentes. A este flavonoide se le han atribuido varias actividades biológicas, como antidiabética, antihiperlipidémica, antihipertensiva, anticoagulante y antiulcerosa, entre otras⁽³⁵⁾.

En un estudio, se realizaron formulaciones de hidrogel cargadas con catequina a base de HPMC para elaborar películas orales mucoadhesivas obtenidas con tecnología de impresión en 3D basada en extrusión. Para ello, 50 mg de catequina se disolvieron en 3 ml de una mezcla de etanol/agua (2/1 v/v), se calentó a 80 °C y se adicionaron 0,04 ml de Tween 80 y glicerol y diferentes concentraciones de HPMC (100 – 500 mg). Las formulaciones con 100 mg de HPMC eran poco viscosas y se fugaron por la boquilla de la impresora, mientras que las de 500 mg eran tan viscosas que eran difíciles de extruir, por lo que sólo se estudiaron las preparaciones de HPMC de 200 – 400 mg. Posteriormente, se observó *in vitro* que a mayor concentración de HPMC (400 mg) se obtenía un mayor retraso en la disolución del fármaco, dando lugar a una cinética de liberación controlada. Asimismo, se evaluaron dos métodos de secado para elaborar las películas; secado con aire y liofilizado. Las películas preparadas por secado al aire no presentaron microestructuras porosas mientras que las liofilizadas sí; a mayor HPMC menor tamaño de poro y menor tiempo de disolución. Además, las películas elaboradas por liofilizado son más fáciles de manejar y presentan mejores características visuales, por lo cual son ventajosas. El objetivo de estas formulaciones de catequina era tratar úlceras orales, e incluso se lograron obtener películas de diferentes formas y tamaños y un gran potencial de personalización terapéutica. Sin embargo, sólo se evaluaron en estudios *in vitro*⁽²⁶⁾, por lo cual, aunque muy prometedoras, aún hace falta evaluar la funcionalidad de estas formulaciones en sistemas biológicos.

Por otro lado, la apigenina es una flavona muy abundante presente en plantas de las familias *Asteraceae*, *Artemisia*, *Achillea*, *Matricaria* y *Tanacetum*, entre otras. Este flavonoide tiene diferentes actividades terapéuticas, tales como antidiabética, antidepressiva antioxidante, antimicrobiana y anticancerígena. Además, se ha demostrado que tiene potencial quimiopreventivo en carcinogénesis bucal⁽³⁶⁾, la cual es una de sus propiedades terapéuticas de mayor interés actualmente⁽³⁷⁾.

En un estudio, se empleó la tecnología de impresión en 3D basada en extrusión para elaborar películas orales mucoadhesivas de apigenina con el objetivo de tratar leucoplasia y prevenir la carcinogénesis oral. Para ello, se elaboraron diferentes formulaciones, encontrando que la más adecuada contenía 2,5 mg de apigenina, 4,7 ml de etanol, 4,7 ml de agua 200 mg de carbopol, 200 mg de poloxamer y 200 mg de HPMC. Esta película se aplicó en lenguas de ratas que habían sido expuestas a 4-nitroquinolona 1-óxido para inducir carcinogénesis. La aplicación de la película se realizó dos veces a la semana durante 22 días. La tasa de supervivencia de los animales que recibieron este tratamiento fue del 100 %, mientras que la del grupo control fue de 83,3 %. Posteriormente, mediante una técnica inmunohistoquímica, se observó que los marcadores tumorales Ki-67(MIB-1) y 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OHdG) se redujeron significativamente comparados con los del grupo control, pero no los del marcador inflamatorio factor nuclear kappa B (NF-κB). Además, se determinó que hubo una reducción del 50 % en la incidencia de tumores en los ratones sometidos a este tratamiento comparado con un 100 % del grupo control. Los autores discuten que estos resultados, aunque prometedores, podrían mejorarse si la frecuencia de aplicación de la película se aumenta en futuras investigaciones⁽²⁷⁾.

Cápsulas de apigenina

Como se mencionó anteriormente, la apigenina es un flavonoide al cual se le atribuyen diversas actividades biológicas. En un estudio, se obtuvieron cápsulas mediante FDM con filamentos de alcohol polivinílico. Estas se rellenaron con dispersiones de apigenina en una matriz de quitosano, el cual le confirió propiedades mucoadhesivas y para lograr una liberación sostenida. La relación apigenina:quitosano 1:1.5 fue la de mayor rendimiento (94,2 %) y de mayor eficiencia de encapsulación (99,5 %), por lo que fue la que se estudió a profundidad. Este producto logró efectivamente una liberación sostenida (86,73 % en 24 h) y presentó mayor actividad antioxidante (92.32 %) comparado con apigenina sola (61,6%) en la prueba 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH). También fue efectiva contra bacterias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*, 19 mm de inhibición) y hongos (*Candida albicans*, 22 mm), aunque no tanto para *Escherichia coli* (13 mm). Finalmente, se demostró que el producto presenta actividad

citotóxica contra la línea celular de cáncer pulmonar A549, presentando un IC₅₀ más bajo (3,77 µg/mL) en comparación con apigenina pura (5,39 µg/mL). Los autores discuten que el quitosano no sólo mejora la solubilidad y liberación del flavonoide, sino que también aporta a la actividad biológica, por ejemplo, alterando membranas celulares bacterianas, haciendo de este un producto prometedor para posteriores pruebas *in vivo*⁽²⁸⁾.

Parches dérmicos de quercetina

Mycobacterium tuberculosis es una bacteria patógena agente causal de la tuberculosis, la cual puede presentarse en diferentes variantes, incluyendo la tuberculosis pulmonar. A pesar de que existe tratamiento, algunos de los fármacos empelados están asociados a hepatotoxicidad⁽³⁸⁾ y existen muchos casos de resistencia bacteriana por lo que en muchas ocasiones, es necesario un procedimiento quirúrgico⁽³⁹⁾. Por esa razón, es necesario buscar nuevos fármacos antimicobacterianos. Además, muchos fármacos antimicobacterianos administrados por vía oral presentan problemas de biodisponibilidad, por lo que también es necesario buscar formas farmacéuticas alternativas como lo son las formulaciones de liberación transdérmica para absorción sistémica⁽⁴⁰⁾.

Por otro lado, la quercetina es uno de los flavonoides más estudiados. Se trata de un flavonol de baja solubilidad y biodisponibilidad que se encuentra ampliamente distribuido en vegetales comestibles comunes como cebollas, manzanas, cocoa, mora azul, mango, té, entre otros⁽⁴¹⁾. Este compuesto presenta varias actividades biológicas, incluyendo actividad antioxidante, anticancerígena, antiinflamatoria, antiviral, anticancerígena, entre otras⁽⁴²⁾. Una de sus actividades biológicas más prometedoras es la antimicrobiana, específicamente contra diferentes cepas de *M. tuberculosis*^(43,44), y ya incluso se ha observado que la quercetina formulada con polivinilpirrolidona (PVP) por vía intravenosa y combinada con quimioterapia puede reducir la tuberculosis pulmonar en pacientes reales⁽⁴⁵⁾.

El PVP es un polímero hidrofílico empleado como excipiente para preparar una matriz polimérica en la que el fármaco está disperso en un arreglo amorfo y estable. A estos preparados se les conoce como dispersiones sólidas amorfas y su objetivo es aumentar la solubilidad y biodisponibilidad de fármacos poco solubles. Además, los preparados con arreglos amorfos de los fármacos tienen mayor nivel de energía que los arreglos cristalinos, por lo cual son más solubles también⁽⁴⁶⁾. Otros polímeros importantes son los polimetacrilatos Eudragit®, que son determinantes para establecer el perfil de liberación del producto; para preparados de liberación sostenida obtenidos mediante HME suele emplearse el Eudragit® RS⁽⁴⁷⁾.

Una de las técnicas más estudiadas con la que se pueden realizar dispersiones de fármaco en PVP y Eudragit® es mediante HME⁽⁴⁸⁾, la cual, como se mencionó anteriormente, puede acoplarse con FDM para obtener formas farmacéuticas^(20,24).

Este enfoque ya se ha empleado para la formulación de parches de quercetina-PVP de liberación sostenida con el propósito de mitigar la tuberculosis pulmonar destructiva. Para ello, se realizaron diferentes formulaciones y se determinó que la óptima consistió en 1 % p/p de quercetina, 49 % p/p de PVP 40, 38 % p/p del polímero Eudragit® RS PO y 12 % p/p del plastificante trietil citrato (TEC). Esta mezcla se sometió a un proceso de HME (40 rpm y temperatura de 120°C) para obtener filamentos, los cuales se emplearon para elaborar diferentes parches mediante el uso de la tecnología de impresión en 3D por FDM. Cada parche tardó 20 minutos en imprimirse. Estas formulaciones presentaron buenas características fisicoquímicas. Asimismo, mediante diferentes técnicas analíticas se confirmó la conversión de la quercetina cristalina a su forma amorfa, lo cual explica por qué los parches presentaron un buen perfil de disolución *in vitro*; el porcentaje de liberación de quercetina en estado estacionario (liberación sostenida) se mantuvo por más de 70 h a pH 7,4. Posteriormente, los productos se evaluaron *in vivo*. Para ello, se aplicó el parche a tres ratas Sprague Dawley adultos. Se aplicó el parche a cada rata una sola vez y se fueron tomando muestras sanguíneas a diferentes intervalos de tiempo. Como resultado, se encontró que el parche efectivamente logró sostener concentraciones plasmáticas de quercetina por hasta 18 días sin fluctuación alguna⁽²⁹⁾.

Perspectivas a futuro

En general, la tecnología de impresión en 3D es ampliamente estudiada para la elaboración de tabletas que mejoren la biodisponibilidad de fármacos poco solubles⁽⁴⁹⁾, como sería el caso de los flavonoides. A pesar de ello, sólo existen dos estudios con este enfoque, ambos enfocados en la puerarin^(16,25). Sin embargo, aunque las formas farmacéuticas sólidas orales como las tabletas son los medicamentos más frecuentemente empleados, es importante reconocer que en la práctica, la tecnología de impresión en 3D para la elaboración de tabletas presenta una serie de desventajas, incluyendo dificultades en el escalado y, en muchas ocasiones, alto costo y tiempos muy largos de producción⁽¹³⁾. Por ello, también es importante reconocer el empleo de esta tecnología para la obtención de otras formas farmacéuticas que, por sus características, presentan menos limitaciones de biodisponibilidad, como lo son las películas mucoadhesivas orales⁽⁵⁰⁾ y los parches⁽⁵¹⁾.

A pesar de las dificultades de su escalado a nivel industrial, la impresión en 3D se puede emplear para elaborar productos farmacéuticos que tendrían mucho impacto a baja escala, como lo son los fármacos huérfanos, empelados para tratar enfermedades raras e infrecuentes⁽⁵²⁾. Anteriormente, ya se han identificado flavonoides con potencial para tratar enfermedades raras^(53,54) y se ha empleado la tecnología de impresión en 3D para mejorar los perfiles de disolución de fármacos huérfanos liposolubles⁽⁵⁵⁾. Además, en 2017, las compañías Aprecia Pharmaceuticals, la empresa que produce Spritam®, firmó un acuerdo de colaboración con Cycle Pharmaceuticals para desarrollar medicamentos huérfanos empleando la tecnología de impresión en 3D⁽¹⁵⁾, por lo que es probable que se adopte este enfoque en los próximos años para formular este tipo de fármacos.

Otro enfoque provechoso puede ser la medicina veterinaria debido a que los productos farmacéuticos disponibles para esta población son limitados, por lo que se suelen emplear medicamentos diseñados para humanos^(56,57). Sin embargo, es evidente que las dosis y las características fisicoquímicas de esos medicamentos no son compatibles con esta población, por lo cual con la tecnología de impresión en 3D se pueden elaborar formas farmacéuticas adecuadas para animales como lo son tabletas masticables⁽⁵⁶⁾ o películas orodispensables con contenido de fármaco adecuado⁽⁵⁷⁾. Además, en ocasiones, el paciente veterinario no sólo requiere de ajuste de dosis y de forma farmacéutica, sino de un fármaco específico para uso veterinario⁽⁵⁸⁾. En ese sentido, ya se ha planteado el uso de flavonoides para tratar enfermedades que afectan a animales como cerdos y aves de corral⁽⁵⁹⁾, por lo que la complementariedad de estas disciplinas pueden ser explotadas con este enfoque en un futuro.

La población pediátrica también podría verse beneficiada por esta tecnología, ya que debido a las diferencias fisiológicas que tienen con el adulto, los fármacos no presentan las mismas características farmacocinéticas en ellos. Existen pocas formulaciones de uso pediátrico y en ocasiones, es necesario ajustar las dosis de los medicamentos diseñados para adultos cuando se aplican a esta población⁽⁶⁰⁾. Por ello, se ha planteado que con la tecnología de impresión en 3D se pueden obtener formas farmacéuticas con dosis y perfiles de liberación adecuados para la población pediátrica. Además, con esta tecnología es posible mejorar las características organolépticas de los medicamentos, por ejemplo, con diferentes texturas, o incluso colores y formas llamativas imposibles de obtener con técnicas convencionales, mejorando la aceptabilidad del medicamento⁽⁶¹⁾.

Por último, es necesario resaltar que a pesar de que la tecnología de impresión en 3D aplicada a la formulación farmacéutica de flavonoides es una línea de investigación prometedora, aún es incipiente y hace falta llevar a cabo más estudios con otros flavonoides y otras formas farmacéuticas que ya se han desarrollado con esta tecnología como lo son cápsulas⁽⁶²⁾, supositorios⁽⁶³⁾, y gomas masticables⁽⁶⁴⁾, entre otras. Además, hacen falta más pruebas clínicas para demostrar la eficacia de las formas farmacéuticas elaboradas.

Conclusiones

La tecnología de impresión en 3D aplicada a la formulación de flavonoides se alza como una herramienta prometedora ya que todos los productos farmacéuticos de flavonoides que hasta ahora se han obtenido a partir de ella han demostrado tener calidad y potenciales aplicaciones farmacológicas. Se

trata de una herramienta versátil capaz de generar diferentes formas farmacéuticas que mejoran la solubilidad y biodisponibilidad de los flavonoides, además de ofrecer gran margen de personalización. Sin embargo, estas metodologías todavía son incipientes, pues se cuenta con muy pocos estudios todavía. Para futuras investigaciones, es necesario estudiar la formulación de otros flavonoides y otras formas farmacéuticas, así como mayores estudios a nivel clínico para establecer su eficacia en humanos.

Bibliografía

1. Nabavi SM, Šamec D, Tomczyk M, Milella L, Russo D, Habtemariam S, et al. Flavonoid biosynthetic pathways in plants: Versatile targets for metabolic engineering. *Biotechnol Adv.* 2020; 38: 107316. Doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.005.
2. Shaikh JR, Patil M. Qualitative tests for preliminary phytochemical screening: An overview. *Int J Chem Stud.* 2020; 8(2): 603–608. Doi: 10.22271/chemi.2020.v8.i2i.8834.
3. Kozłowska A, Szostak-Węgierek D. Flavonoids – Food Sources, Health Benefits, and Mechanisms Involved. 2018; 65(2):79–85.
4. Shen N, Wang T, Gan Q, Liu S, Wang L, Jin B. Plant flavonoids: Classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity. *Food Chem.* 2022; 383: 132531. Doi: 10.1016/j.foodchem.2022.132531.
5. Terahara N. Flavonoids in Foods: A Review. *Natural Products Communications.* 2015; 10(3): 1934578X1501000334. Doi: 10.1177/1934578X15010003.
6. Roy A, Khan A, Ahmad I, Alghamdi S, Rajab BS, Babalghith AO, et al. Flavonoids a Bioactive Compound from Medicinal Plants and Its Therapeutic Applications. *Biomed Res Int.* 2022; 2022(1): 5445291. Doi: 10.1155/2022/5445291.
7. Jucá MM, Cysne Filho FMS, de Almeida JC, Mesquita D da S, Barriga JR de M, Dias KCF, et al. Flavonoids: biological activities and therapeutic potential. *Nat Prod Res.* 2018; 34(5): 692–705. Doi: 10.1080/14786419.2018.1493588.
8. Zhao J, Yang J, Xie Y. Improvement strategies for the oral bioavailability of poorly water-soluble flavonoids: An overview. *Int J Pharm.* 2019; 570: 118642. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118642.
9. Gaikwad SS, Kshirsagar SJ. Review on Tablet in Tablet techniques. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci.* 2020; 9(1): 1–7. Doi: 10.1186/s43088-019-0027-7.
10. Nagula RL, Wairkar S. Recent advances in topical delivery of flavonoids: A review. *J Control Release.* 2019; 296: 190–201. Doi: 10.1016/j.jconrel.2019.01.029.
11. Yan Q, Dong H, Su J, Han J, Song B, Wei Q, et al. A Review of 3D Printing Technology for Medical Applications. *Engineering.* 2018; 4(5): 729–742. Doi: 10.1016/j.eng.2018.07.021.
12. Prasad LK, Smyth H. 3D Printing technologies for drug delivery: a review. *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 2015; 42(7):1019–1031. Doi: 10.3109/03639045.2015.1120743.
13. Wook Huh H, Na YG, Kang HC, Kim M, Han M, Mai Anh Pham T, et al. Novel self-floating tablet for enhanced oral bioavailability of metformin based on cellulose. *Int J Pharm.* 2021; 592: 120113. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.120113.
14. Jovanović M, Petrović M, Cvijić S, Tomić N, Stojanović D, Ibrić S, et al. 3D Printed Buccal Films for Prolonged-Release of Propranolol Hydrochloride: Development, Characterization and Bioavailability Prediction. *Pharmaceutics.* 2021; 13(12): 2143. Doi: 10.3390/pharmaceutics13122143.
15. Mohammed AA, Algahtani MS, Ahmad MZ, Ahmad J, Kotta S. 3D Printing in medicine: Technology overview and drug delivery applications. *Ann 3D Print Med.* 2021; 4: 100037. Doi: 10.1016/j.stlm.2021.100037.

16. Li P, Zhang S, Sun W, Cui M, Wen H, Li Q, et al. Flexibility of 3D Extruded Printing for a Novel Controlled-Release Puerarin Gastric Floating Tablet: Design of Internal Structure. *AAPS PharmSciTech*. 2019; 20(6): 236. Doi: 10.1208/s12249-019-1455-3.
17. Li Q, Guan X, Cui M, Zhu Z, Chen K, Wen H, et al. Preparation and investigation of novel gastro-floating tablets with 3D extrusion-based printing. *Int J Pharm*. 2018; 535(1–2): 325–332. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.10.037.
18. Seoane-Viaño I, Januskaite P, Alvarez-Lorenzo C, Basit AW, Goyanes A. Semi-solid extrusion 3D printing in drug delivery and biomedicine: Personalised solutions for healthcare challenges. *J Control Release*. 2021; 332. Doi: 10.1016/j.jconrel.2021.02.027.
19. Karavasili C, Eleftheriadis GK, Gioumouxouzis C, Andriotis EG, Fatouros DG. Mucosal drug delivery and 3D printing technologies: A focus on special patient populations. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021;176: 113858. Doi: 10.1016/j.addr.2021.113858.
20. Dumpa N, Butreddy A, Wang H, Komanduri N, Bandari S, Repka MA. 3D printing in personalized drug delivery: An overview of hot-melt extrusion-based fused deposition modeling. *Int J Pharm*. 2021; 600: 120501. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120501.
21. Tan DK, Maniruzzaman M, Nokhodchi A. Advanced Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion Coupled with Fused Deposition Modelling (FDM) 3D Printing for Personalised Drug Delivery. *Pharm*. 2018; 10(4): 203. Doi: doi.org/10.3390/pharmaceutics10040203.
22. Shi X, Fan N, Zhang G, Sun J, He Z, Li J. Quercetin amorphous solid dispersions prepared by hot melt extrusion with enhanced solubility and intestinal absorption. *Pharm Dev Technol*. 2020; 25(4): 472–481. Doi: 10.1080/10837450.2019.1709502.
23. Adnan M, Azad MOK, Ju HS, Son JM, Park CH, Shin MH, et al. Development of biopolymer-mediated nanocomposites using hot-melt extrusion to enhance the bio-accessibility and antioxidant capacity of kenaf seed flour. *Appl Nanosci*. 2020; 10(4): 1305–1317. Doi: 10.1007/s13204-019-01205-z.
24. Deshkar S, Rathi M, Zambad S, Gandhi K. Hot Melt Extrusion and its Application in 3D Printing of Pharmaceuticals. *Curr Drug Deliv*. 2021; 18(4): 387–407. Doi: 10.2174/1567201817999201110193655.
25. Li P, Jia H, Zhang S, Yang Y, Sun H, Wang H, et al. Thermal Extrusion 3D Printing for the Fabrication of Puerarin Immediate-Release Tablets. *AAPS PharmSciTech*. 2020; 21(1): 20. Doi: 10.1208/s12249-019-1538-1.
26. Tagami T, Yoshimura N, Goto E, Noda T, Ozeki T. Fabrication of muco-adhesive oral films by the 3D printing of hydroxypropyl methylcellulose-based catechin-loaded formulations. *Biol Pharm Bull*. 2019; 42(11): 1898–1905. Doi: 10.1248/bpb.b19-00481.
27. Takashima H, Tagami T, Kato S, Pae H, Ozeki T, Shibuya Y. Three-Dimensional Printing of an Apigenin-Loaded Mucoadhesive Film for Tailored Therapy to Oral Leukoplakia and the Chemopreventive Effect on a Rat Model of Oral Carcinogenesis. *Pharmaceutics*. 2022; 14(8): 1575. Doi: 10.3390/pharmaceutics14081575.
28. Alali AS, Muqtader Ahmed M, Fatima F, Anwer MK, Ibnauf M, Aboudzadeh MA. Chitosan-based spray-dried solid dispersions of apigenin in a 3D printable drug delivery system. *J Appl Polym Sci*. 2025; 142(1):e56310. Doi: 10.1002/app.56310.
29. Chaudhari VS, Malakar TK, Murty US, Banerjee S. Extruded filaments derived 3D printed medicated skin patch to mitigate destructive pulmonary tuberculosis: design to delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2021; 18(2): 301–313. Doi: 10.1080/17425247.2021.1845648.
30. Flora GD, Nayak MK. A Brief Review of Cardiovascular Diseases, Associated Risk Factors and Current Treatment Regimes. *Curr Pharm Des*. 2019; 25(38): 4063–4084. Doi: 10.2174/1381612825666190925163827.
31. Jiang Z, Cui X, Qu P, Shang C, Xiang M, Wang J. Roles and mechanisms of puerarin on cardiovascular disease: A review. *Biomed Pharmacother*. 2022; 147: 112655. Doi: 10.1016/j.biopha.2022.112655.

- 32.** Huang M, Long L, Deng M, Yu Z, Qu H, Tan L, et al. Effectiveness and safety of Yufeng Ningxin for the treatment of essential hypertension: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2021; 100(9): e24858. Doi: 10.1097/MD.00000000000024858.
- 33.** Joshi HN, Tejwani RW, Davidovich M, Sahasrabudhe VP, Jemal M, Bathala MS, et al. Bioavailability enhancement of a poorly water-soluble drug by solid dispersion in polyethylene glycol-polysorbate 80 mixture. *Int J Pharm*. 2004; 269:251–258. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2003.09.002.
- 34.** Sheen PC, Khetarpal VK, Cariola CM, Rowlings CE. Formulation studies of a poorly water-soluble drug in solid dispersions to improve bioavailability. *Int J Pharm*. 1995; 118(2): 221–227. Doi: 10.1016/0378-5173(94)00366-D.
- 35.** Gadkari PV, Balaraman M. Catechins: Sources, extraction and encapsulation: A review. *Food Bioprod Process*. 2015; 93: 122–138. Doi: 10.1016/j.fbp.2013.12.004.
- 36.** Salehi B, Venditti A, Sharifi-Rad M, Kręgiel D, Sharifi-Rad J, Durazzo A, et al. The therapeutic potential of Apigenin. *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. 2019; 20(6): 1305. Doi: 10.3390/ijms20061305.
- 37.** Jang JY, Sung B, Kim ND. Role of Induced Programmed Cell Death in the Chemopreventive Potential of Apigenin. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(7): 3757. Doi: 10.3390/ijms23073757.
- 38.** Lyon SM, Rossman MD. Pulmonary Tuberculosis. 2017; 5(1): 10-1128. Doi: 10.1128/microbiolspec.tnmi7-0032-2016.
- 39.** Giller DB, Giller BD, Giller GV, Shcherbakova GV, Bizhanov AB, Enilenis II, et al. Treatment of pulmonary tuberculosis: past and present. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2018; 53(5): 967–972. Doi: 10.1093/ejcts/ezx447.
- 40.** Hussain A, Altamimi MA, Alshehri S, Imam SS, Shakeel F, Singh SK. Novel approach for transdermal delivery of rifampicin to induce synergistic antimycobacterial effects against cutaneous and systemic tuberculosis using a cationic nanoemulsion gel. *Int J Nanomedicine*. 2020; 15: 1073–1094. Doi: 10.2147/IJN.S236277.
- 41.** Kandemir K, Tomas M, McClements DJ, Capanoglu E. Recent advances on the improvement of quercetin bioavailability. *Trends Food Sci Technol*. 2022; 119: 192–200. Doi: 10.1016/j.tifs.2021.11.032.
- 42.** Wang W, Sun C, Mao L, Ma P, Liu F, Yang J, et al. The biological activities, chemical stability, metabolism and delivery systems of quercetin: A review. *Trends Food Sci Technol*. 2016; 56: 21–38. Doi: 10.1016/j.tifs.2016.07.004.
- 43.** Butov DO, Zaitseva SI, Pitenko MM, Stepanenko GL, Butova TS. Morphological changes in experimental tuberculosis resulting from treatment with quercetin and polyvinylpyrrolidone. *Int J Mycobacteriology*. 2015; 4(4): 296–301. Doi: 10.1016/j.ijmyco.2015.08.003.
- 44.** Sasikumar K, Ghosh AR, Dusthacker A. Antimycobacterial potentials of quercetin and rutin against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *3 Biotech*. 2018; 8(10): 427. Doi: 10.1007/s13205-018-1450-5.
- 45.** Butov D, Zaitseva S, Butova T, Stepanenko G, Pogorelova O, Zhelezniakova N. Efficacy and safety of quercetin and polyvinylpyrrolidone in treatment of patients with newly diagnosed destructive pulmonary tuberculosis in comparison with standard antimycobacterial therapy. *Int J Mycobacteriology*. 2016; 5(4): 446–453. Doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.06.012.
- 46.** Lehmkemper K, Kyeremateng SO, Heinzerling O, Degenhardt M, Sadowski G. Long-Term Physical Stability of PVP- and PVPVA-Amorphous Solid Dispersions. *Mol Pharm*. 2017; 14(1): 157–171. Doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00763.
- 47.** Dos Santos J, da Silva GS, Velho MC, Beck RCR. Eudragit®: A Versatile Family of Polymers for Hot Melt Extrusion and 3D Printing Processes in Pharmaceuticals. *Pharmaceutics*. 2021; 13(9): 1424. Doi: 10.3390/pharmaceutics13091424.

48. Agrawal AM, Dudhedia MS, Zimny E. Hot Melt Extrusion: Development of an Amorphous Solid Dispersion for an Insoluble Drug from Mini-scale to Clinical Scale. *AAPS PharmSciTech*. 2016; 17(1): 133–147. Doi: 10.1208/s12249-015-0425-7.
49. Tracy T, Cheng S, Wu L, Liu X, Li X. Enhancing Oral Bioavailability Using 3D Printing Technology. *Oral Bioavailab Drug Deliv*. 2023; 657–676. Doi: 10.1002/9781119660699.ch34.
50. Shaikh R, Raj Singh T, Garland M, Woolfson A, Donnelly R. Mucoadhesive drug delivery systems. *J Pharm Bioallied Sci*. 2011; 3(1): 89–100. Doi: 10.4103/0975-7406.76478.
51. Bird D, Ravindra NM. Transdermal drug delivery and patches—An overview. *Med Devices Sensors*. 2020; 3(6): e10069. Doi: 10.1002/mds3.10069.
52. Vicente E, Pruneda L, Ardanaz E. Paradox of rarity: about the percentage of population affected by rare diseases. *Gac Sanit*. 2020; 34(6): 536–538. Doi: 10.1016/j.gaceta.2020.02.012.
53. Khan H, Ullah H, Tundis R, Belwal T, Devkota HP, Daglia M, et al. Dietary Flavonoids in the Management of Huntington’s Disease: Mechanism and Clinical Perspective. *eFood*. 2020; 1(1): 38–52. Doi: 10.2991/efood.k.200203.001.
54. Deep A, Marwaha RK, Marwaha MG, Jyoti, Nandal R, Sharma AK. Flavopiridol as cyclin dependent kinase (CDK) inhibitor: a review. *New J Chem*. 2018; 42(23): 18500–18507. Doi: 10.1039/C8NJ04306J.
55. Saydam M, Takka S. Improving the dissolution of a water-insoluble orphan drug through a fused deposition modelling 3-Dimensional printing technology approach. *Eur J Pharm Sci*. 2020; 152: 105426. Doi: 10.1016/j.ejps.2020.105426.
56. Sjöholm E, Mathiyalagan R, Wang X, Sandler N. Compounding Tailored Veterinary Chewable Tablets Close to the Point-of-Care by Means of 3D Printing. *Pharmaceutics*. 2022; 14(7): 1339. Doi: 10.3390/pharmaceutics14071339.
57. Sjöholm E, Mathiyalagan R, Prakash DR, Lindfors L, Wang Q, Wang X, et al. 3D-Printed Veterinary Dosage Forms—A Comparative Study of Three Semi-Solid Extrusion 3D Printers. *Pharmaceutics*. 2020; 12(12): 1239. Doi: 10.3390/pharmaceutics12121239.
58. Scott KA, Qureshi MH, Cox PB, Marshall CM, Bellaire BC, Wilcox M, et al. A Structural Analysis of the FDA Green Book-Approved Veterinary Drugs and Roles in Human Medicine. 2020; 63(24): 15449-15482. Doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c01502.
59. Karancsi Z, Balázs A, Gálfi P, Farkas O. Flavonoids - new perspectives in the veterinary medicine. *Magy Állatorvosok Lapja*. 2015; 137(11): 695–704.
60. Khan D, Kirby D, Bryson S, Shah M, Rahman Mohammed A. Paediatric specific dosage forms: Patient and formulation considerations. *Int J Pharm*. 2022; 616: 121501. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.121501
61. McCloskey AP, Bracken L, Vasey N, Ehtezazi T. 3D printing – an alternative strategy for pediatric medicines. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2023; 16(7): 613–6. Doi: 10.1080/17512433.2023.2233416
62. Russi L, Del Gaudio C. 3D printed multicompartmental capsules for a progressive drug release. *Ann 3D Print Med*. 2021; 3: 100026. Doi: 10.1016/j.stlm.2021.100026.
63. Awad A, Hollis E, Goyanes A, Orlu M, Gaisford S, Basit AW. 3D printed multi-drug-loaded suppositories for acute severe ulcerative colitis. *Int J Pharm X*. 2023; 5: 100165. Doi: 10.1016/j.ijpx.2023.100165.
64. Zhu C, Tian Y, Zhang E, Gao X, Zhang H, Liu N, et al. Semisolid Extrusion 3D Printing of Propranolol Hydrochloride Gummy Chewable Tablets: an Innovative Approach to Prepare Personalized Medicine for Pediatrics. *AAPS PharmSciTech*. 2022; 23(5): 166. Doi: 10.1208/s12249-022-02304-x.