

# Nanoencapsulación y rutas sintéticas para preparar fármacos usados como tratamientos químicos contra cáncer colorrectal: una descripción general

Nanoencapsulation and synthetic routes for the preparation of drugs used as chemical treatments against colorectal cancer: an overview

S. Aguirre-Giraldo ; J. A. Gutiérrez-Cifuentes , L. A. Ríos-Vásquez 

DOI: <https://doi.org/10.22517/23447214.24723>

Artículo de investigación científica y tecnológica

**Abstract**—Colorectal cancer (CRC) is a cancer of uncontrolled cell growth in the colon. In Colombia, CRC according to "New global cancer data: GLOBOCAN 2018" ranks fifth with an incidence of 5.6% and a mortality of 7.4%, and in the department of Caldas - Colombia it has an incidence of 16%. This paper presents a narrative review of the literature on synthetic routes and nanoencapsulation, based on the most widely used chemical treatments against CRC, based on selected documents using the keywords: nanoencapsulation + colorectal cancer, synthetic pathways + colorectal cancer, drug + chemotherapy + colorectal cancer and using Scopus and Web of Science. Three drugs were selected whose synthetic routes present fewer stages, with better yields and use of commercially available reagents, of low cost and that do not pollute the environment. This is how the synthesis of 5-fluorouracil and oxaliplatin is described, using chemical products and the synthesis of irinotecan from semi-synthetic products derived from a natural product. Reports were found on nanoencapsulation, which allows the production of nanovehicles with better clinical results, such as polymeric nanoparticles containing 5-fluorouracil, solid lipid nanoparticles encapsulating oxaliplatin, and liposomes encapsulating irinotecan. Finally, it has been reported that the polymeric nanoencapsulation of 5-fluorouracil (5-FU) induces a pronounced reduction in tumor volume; additionally, the use of solid lipid nanoparticles loaded with oxaliplatin decreases its cytotoxicity; and, in addition, irinotecan in its liposomal form decreases tumor growth.

**Index Terms**— chemotherapy, colorectal cancer, drug, nanoencapsulated, nanomedicine.

**Resumen**— El cáncer colorrectal (CCR) es un cáncer de crecimiento celular descontrolado en el colon. En Colombia el CCR según "New global cancer data: GLOBOCAN 2018" ocupa el quinto lugar con una incidencia del 5,6% y una mortalidad del 7,4%, además en el departamento de Caldas - Colombia presenta una incidencia del 16%. Este trabajo presenta una revisión

narrativa de la literatura acerca de las rutas sintéticas y la nanoencapsulación, en función de los tratamientos químicos más utilizados contra el CCR, a partir de documentos seleccionados usando las palabras clave: nanoencapsulación + cáncer colorrectal, rutas sintéticas + cáncer colorrectal, fármaco + quimioterapia + cáncer colorrectal y utilizando Scopus y Web of Science. Se seleccionaron tres fármacos cuyas rutas sintéticas presentan menos etapas, con mejores rendimientos y uso de reactivos disponibles comercialmente, de bajo costo y que no contaminen el medio ambiente. Es así como se describe la síntesis de 5-fluorouracilo y oxaliplatino, utilizando productos químicos y la síntesis de irinotecan a partir de productos semisintéticos derivados de un producto natural. Se encontraron reportes sobre la nanoencapsulación, la cual permite producir nanovehículos con mejores resultados clínicos, tales como, nanopartículas poliméricas conteniendo 5-fluorouracilo, nanopartículas lipídicas sólidas encapsulando el oxaliplatino y liposomas encapsulando el irinotecan. Finalmente, se ha reportado que la nanoencapsulación polimérica del 5-fluorouracilo (5-FU) induce a una reducción pronunciada en el volumen del tumor; adicionalmente, el uso de nanopartículas de lípidos sólidos cargadas con oxaliplatino disminuye su citotoxicidad; y, además, el irinotecan en su forma liposomal disminuye el crecimiento del tumor.

**Palabras clave**— cáncer colorrectal, fármaco, nanoencapsulado, nanomedicina, quimioterapia.

## I. INTRODUCCIÓN

EL cáncer ha sido, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), una de las causas más destacadas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, se estima que la tasa mundial de cáncer aumentó a 18,1 millones de nuevos casos y 9,6 millones de muertes en 2018.[1] El CCR según la "National Comprehensive Cancer Network -NCCN-" ocupa,

Este manuscrito fue enviado el 21 de junio de 2021 y aceptado el 21 de noviembre de 2022.

S. Aguirre-Giraldo, Magíster en Química, Universidad de Caldas. Calle 65 # 26- 10, Manizales, Colombia. (e-mail: santiago.3122052239@gmail.com).

J. A. Gutiérrez-Cifuentes, Grupo Químico de Investigación y Desarrollo Ambiental (QIDEA). Programa de Seguridad y Salud en el Trabajo, Universidad del Quindío. Carrera 15 # 12N. C.P. 640004 Armenia. Colombia. (e-mail: jgutierrez@uniquindio.edu.co).

L. A. Ríos-Vásquez Grupo de investigación "Química Teórica y Bioinformática" Departamento de Química, Universidad de Caldas. Calle 65 # 26- 10, Manizales, Colombia. (e-mail: amalia.rios@ucaldas.edu.co).



con respecto a la probabilidad y al número de casos en todo el mundo en ambos sexos, el cuarto grado en incidencia y el tercero en prevalencia, respectivamente.[2] El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial después de las enfermedades cardiovasculares y es responsable de una por cada ocho muertes en el mundo, por encima inclusive del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), la tuberculosis y la malaria en su conjunto.[3] En Colombia, según “New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018” el CCR ocupa el quinto lugar con una incidencia del 5,6% y una mortalidad del 7,4%.[4],[3],[5],[6] Por lo anterior, la búsqueda de nuevos fármacos innovadores que permitan combatir el cáncer es uno de los principales retos en la actualidad en el área de la salud.

El cáncer es una enfermedad de un nivel de complejidad alto, debido a que puede promover la proliferación y la invasión de las distintas células del organismo a través del ciclo celular hiperactivo, que da lugar a un incremento de la división celular. Para el tratamiento del cáncer en cualquier fase se incluyen la quimioterapia, la radioterapia, la inmunoterapia, la cirugía, y los nanovehículos dirigidos al sitio activo del cáncer.[7] El CCR, comúnmente conocido como cáncer de colon o cáncer de intestino, es un cáncer de crecimiento celular descontrolado en el colon, el recto (partes del intestino grueso) o el apéndice.[7],[8] Con base en la progresión del aumento de células cancerosas, el CCR fue clasificado por el “Comité Conjunto Americano del Cáncer (the American Joint Committee on Cancer - AJCC)” en cinco etapas, siendo estas las siguientes:[9]

**Etapla 0:** tumor confinado a la mucosa (carcinoma *in situ*).

**Etapla I:** tumor invade la submucosa y la muscular propia (pólipo).

**Etapla II:** tumor invade tejidos pericorrectales (adenoma temprano).

**Etapla III:** tumor invade ganglios linfáticos regionales (adenoma tardío).

**Etapla IV:** metástasis confinada a un órgano (adenocarcinoma).

La medicina y la química orgánica son áreas del conocimiento muy amplias que tienen una relación profunda con todas las fases del descubrimiento, diseño y desarrollo de fármacos. La participación de diversidad de campos del conocimiento como la síntesis orgánica, la biología molecular y la genética es necesaria para la interpretación del conocimiento de las bases moleculares, celulares y genéticas del cáncer en terapias efectivas.[8] En este trabajo se presentan aspectos relevantes de los fármacos: i) 5-FU, ii) oxaliplatino y iii) irinotecan, los cuales son los más comúnmente usados como tratamientos químicos contra el CCR, así mismo la ruta sintética más eficiente, reportada en la literatura para su preparación.

Enmarcados en la nanomedicina, la nanoencapsulación de fármacos es una alternativa eficiente para mejorarles aspectos como:[10] baja solubilidad en agua, la elevada toxicidad, la poca biodisponibilidad, el perfil farmacocinético, la seguridad y la biocompatibilidad del fármaco; optimizando la focalización del fármaco a sitios específicos del cuerpo. Por esto, actualmente se han presentado grandes avances en esta rama de la medicina, siendo esta una solución factible a los aspectos mencionados.[10]

Entre las principales ventajas de los nanotransportadores se encuentran las siguientes: el liposoma reduce la toxicidad del

agente encapsulado, dado que evitan la exposición de tejidos sensibles a drogas tóxicas.[11] Seguidamente las nanopartículas poliméricas de formulación de ácido poli (láctico-co-glicólico) (PLGA) presentan una toxicidad sistémica mínima y son biocompatibles.[12] Finalmente, el uso frecuente de lípidos fisiológicos biodegradables tiene el efecto de disminuir el peligro de toxicidad en dos factores, tanto agudos y crónicos, presentan una biodisponibilidad muy mejorada para compuestos, cuyas características, es que sean poco solubles en agua y tienen una facilidad de almacenamiento, producción a gran escala y bajo costo. [13]

Debido a la importancia de la nanoencapsulación de fármacos contra el cáncer, cada vez surgen nuevos tipos de nanotransportadores o nanocápsulas, y entre éstas las más relevantes son: nanopartículas poliméricas,[14] nanopartículas de lípidos sólidos[15] y liposomas.[16] En este sentido, se ha reportado que la nanoencapsulación polimérica (formulación de ácido poli (láctico-co- glicólico) y polietilenglicol) del 5-FU induce a una reducción pronunciada en el volumen del tumor.[17] Adicionalmente, el uso de nanopartículas de lípidos sólidos cargadas con oxaliplatino disminuye su citotoxicidad;[18] y además, el irinotecan en su forma liposomal disminuye el crecimiento del tumor.[19]

Finalmente, este trabajo tiene por objetivo realizar una revisión narrativa de la literatura acerca de la nanoencapsulación y las rutas sintéticas, en función de los tratamientos químicos más utilizados contra el CCR, resalta la importancia de la búsqueda de nuevos fármacos innovadores, que permitan combatir el CCR ya que es un reto en la actualidad el diseño y entendimiento de nuevas rutas sintéticas con menos etapas, con mejores rendimientos globales y con el uso de reactivos disponibles comercialmente, de bajo costo y que no contaminen el medio ambiente. Asimismo, la nanoencapsulación es una alternativa importante para focalizar el fármaco hacia el sitio activo y disminuir los efectos secundarios de los tratamientos disponibles contra el CCR.

## II. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa de la literatura con relación a la nanoencapsulación de moléculas con actividad antitumoral contra CCR y algunas rutas sintéticas para la preparación de estas moléculas, a partir de los documentos seleccionados usando las palabras clave: nanoencapsulación + cáncer colorrectal, rutas sintéticas + cáncer colorrectal, fármaco + quimioterapia + cáncer colorrectal; se utilizaron las bases de datos referenciales Scopus y Web of Science y se descargaron los artículos principalmente desde Science Direct.

Se analizaron los artículos científicos relacionados con rutas sintéticas y nanoencapsulación de fármacos usados como tratamientos químicos contra el CCR, encontrándose los nanovehículos más promisorios y los más usados en tratamiento de dicho cáncer. Además de la web se tomó información de páginas como GLOBOCAN (New Global Cáncer Data), [4],[3],[5],[6] NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [2] y ASCO (AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY), [20] evidenciado estadísticas relevantes del CCR.

### III. RESULTADOS

#### A. Generalidades del cáncer colorrectal

##### 1) Descripción y causas del cáncer colorrectal

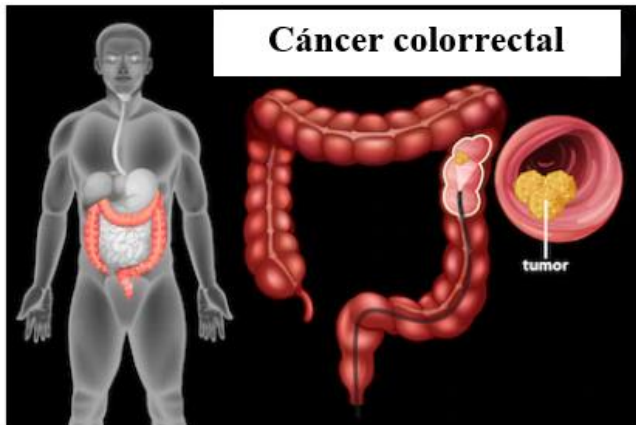


Fig. 1. Ampliación de tumor de cáncer colorrectal (imagen elaborada por los autores).

El CCR, comúnmente conocido como cáncer de colon o cáncer de intestino, es un cáncer de crecimiento celular descontrolado en el colon, el recto (partes del intestino grueso) o el apéndice (Fig. 1). Una vez que se forma el CCR, el crecimiento se da de dos maneras: en primer lugar, este tipo de células pueden crecer localmente y extenderse a través de la pared del intestino, e invadir las estructuras adyacentes, lo que

puede causar síntomas adicionales, como dolor, y también obstrucciones del colon o de estructuras cercanas. En segundo lugar, a medida que el tumor crece, comienza el proceso de metástasis, arrojando miles de células al día a la sangre y al sistema linfático que puede ocasionar la formación de cáncer en lugares distantes. Enmarcado en esto, los cánceres colorrectales se extienden más comúnmente a los ganglios linfáticos locales antes de viajar a órganos distantes.[3]

Existe un interés creciente en la asociación de componentes específicos de la nutrición humana y el desarrollo de diferentes tipos de cáncer, como una de las causas más importantes del CCR estudiadas por Doll y Peto,[21] quienes estimaron el impacto de la nutrición en la incidencia del cáncer en alrededor del 35%. En dicho estudio concluyeron que el CCR es uno de los cánceres más prevalentes en todo el mundo, especialmente en las sociedades occidentales, y dependiente de la nutrición. Además, determinaron que menos del 10% de los casos se debe a factores hereditarios y la mayoría se debe a factores relacionados con el estilo de vida, por ejemplo: sedentarismo, nutrición desequilibrada y tabaquismo.[21]

##### 2) Epidemiología del cáncer colorrectal

En 2018 a nivel mundial se determinaron 18,1 millones de nuevos diagnósticos positivos de cáncer. En la Fig. 2 (tomada de World Health Organization (WHO) con fines académicos) se muestra que la incidencia del cáncer es desigual según el órgano al que afecte, además el CCR ocupa la cuarta posición según la tasa de incidencia por edad estandarizada en el mundo, para ambos sexos y todas las edades (2018).[22],[23]

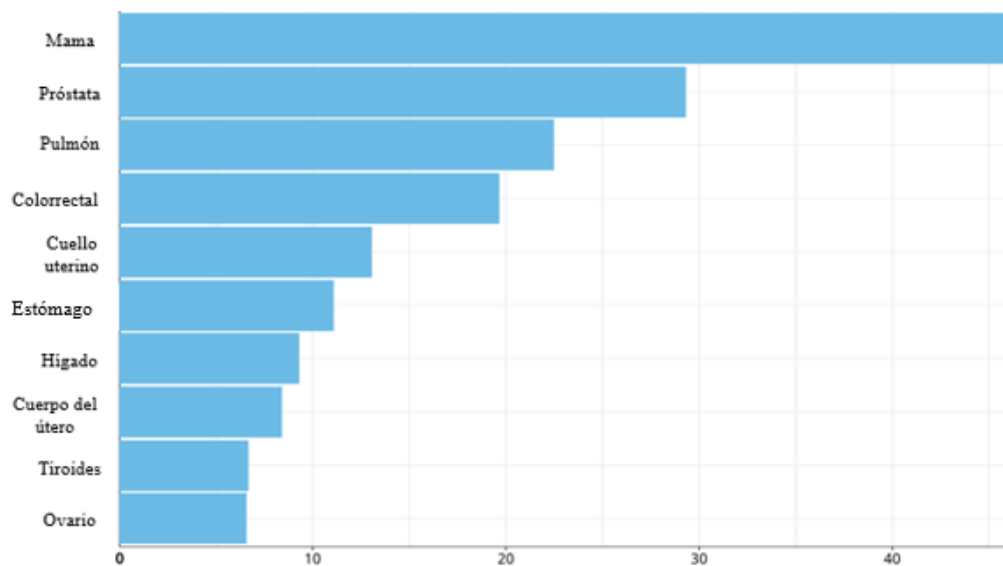


Fig. 2. Incidencia del cáncer por órganos afectados. [22],[23] (Imagen modificada de las referencias con fines académicos)

Por otra parte, según GLOBOCAN (2018) [18],[19] el cáncer de colon ocupa la cuarta posición dentro de los diez primeros

cánceres a nivel mundial y el cáncer de recto se encuentra en la séptima posición.

En Colombia, según GLOBOCAN 2018,[5] el cáncer de colon está en la quinta posición dentro de los diez primeros cánceres, con un porcentaje de nuevos casos del 5,6%, un porcentaje de muertes del 7,4% y una prevalencia en 5 años (todas las edades) de 12.932 personas. Además, el cáncer de recto está en la décima posición, con un porcentaje de nuevos casos del 2,9%, un porcentaje de muertes del 2,2% y una prevalencia en 5 años (todas las edades) de 7169 personas.

### 3) Historia del cáncer colorrectal

Enmarcados en la quimioterapia sistémica para el CCR en los entornos de tratamiento metastásico y adyuvante, se han notado progresos dramáticos en la prevención, detección y tratamiento del CCR, este a su vez ha servido como campo de pruebas para terapias dirigidas molecularmente.[24] El uso de estos tratamientos para atacar tumores con un perfil genético específico puede agregar muchos meses a la vida de algunos pacientes con enfermedades incurables. Los investigadores de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (American Society of Clinical Oncology -ASCO- por sus siglas en inglés), esperan que al desarrollar fármacos dirigidos y al combinarlos de nuevas maneras, puedan continuar extendiendo vidas y curando a más pacientes.

Adicionalmente, para mejorar la vida de los pacientes con CCR, han surgido la medicina y la química orgánica, como ciencias muy amplias que tienen una relación profunda con

todas las fases del descubrimiento, diseño y desarrollo de fármacos. La participación interdisciplinaria de diversidad de campos del conocimiento como la síntesis orgánica, la biología molecular y la genética es necesaria para la interpretación del conocimiento de las bases moleculares, celulares y genéticas del cáncer en terapias efectivas.[25]

Para Mei y colaboradores[26] los compuestos efectivos en medicina que contienen flúor constituyen más del 50% de los fármacos de gran éxito, lo que genera un profundo entusiasmo en la comunidad de la química orgánica para continuar explorando la inclusión del átomo de flúor en las moléculas con potencial farmacéutico; este gran camino lo abrió en 1954 el 5-fluoruracilo, el cual ha sido uno de los fármacos para el tratamiento del CCR más importantes en toda su historia, debido a que en su estructura tiene una pirimidina como el uracilo, siendo vital para lograr la alquilación del ADN, por último ha sido importante tanto como fármaco solo, como combinado con otros agentes quimioterapéuticos.

En la TABLA I (tomada de las referencias con fines académicos) se evidencia la historia resumida del CCR: [20],[27],[28],[29],[30],[31],[32],[33],[34],[35],[36],[37],[38],[39],[40],[41],[42],[43],[44],[45].

TABLA I.  
HISTORIA RESUMIDA DEL CCR SEGÚN ASCO (AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY).

Año	Principales sucesos históricos del CCR
1954	5-FU se convierte en pilar de la quimioterapia para el cáncer colorrectal.
1990	el tratamiento después de la cirugía aumenta la supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal.
1996	irinotecan está aprobado para el cáncer de colon avanzado.
1997	se descubrió que la cirugía cura a algunos pacientes con cáncer colorrectal avanzado. la aspirina y medicamentos antiinflamatorios similares ayudan a reducir el riesgo de cáncer de colon.
2003	nueva quimioterapia "FOLFOX" efectiva para el cáncer de colon. el primer medicamento de quimioterapia oral ayuda a simplificar el tratamiento del cáncer de colon (capecitabina). la quimioterapia y la radiación antes de la cirugía reducen los efectos secundarios para los pacientes con cáncer de recto.
2004	la FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos) aprueba el primer medicamento "antiangiogénico", el bevacizumab. un estudio para investigar la eficacia de FOLFIRI. dos medicamentos dirigidos aprobados para el cáncer de colon avanzado (cetuximab (Erbix) y panitumumab (Vectibix)). la colonoscopia convencional establecida como método de detección óptimo.
2005	los cánceres de colon del lado derecho presentan un desafío para la colonoscopia. los marcadores moleculares predicen la efectividad del fármaco de quimioterapia y el pronóstico del cáncer de colon.
2008	los crecimientos planos de colon son más propensos a ser cancerosos que los más obvios. dos nuevos medicamentos dirigidos disponibles (regorafenib (Stivarga) y aflibercept (Zaltrap)).
2012	la ubicación del tumor colorrectal afecta el pronóstico, puede informar la elección del tratamiento.
2016	el aumento del tiempo entre la radiación y la cirugía de cáncer rectal reduce el riesgo de complicaciones quirúrgicas.
2017	la quimioterapia más corta reduce la posibilidad de daño nervioso.

**B. Tratamientos químicos para el cáncer colorrectal**  
*Quimioterapia del cáncer colorrectal*

La quimioterapia pretende eliminar o dañar las células tumorales, se administra por vía oral o intravenosa y, por consiguiente, actúa a nivel sistémico. El tratamiento principal quimioterapéutico para el CCR es un tratamiento con fármacos denominados fluoropirimidinas, bien como tratamiento único

(monoterapia) o en combinación con otros fármacos (politerapia).[46] A continuación, se plantea una clasificación de los agentes quimioterapéuticos más comúnmente usados para el tratamiento del CCR:

Los derivados de pirimidinas (Fig. 3) utilizados en el tratamiento del CCR son 5-FU, capecitabina, tegafur, y la combinación trifluridina + tipiracilo; siendo el fármaco más efectivo el 5-fluorouracilo.[46]

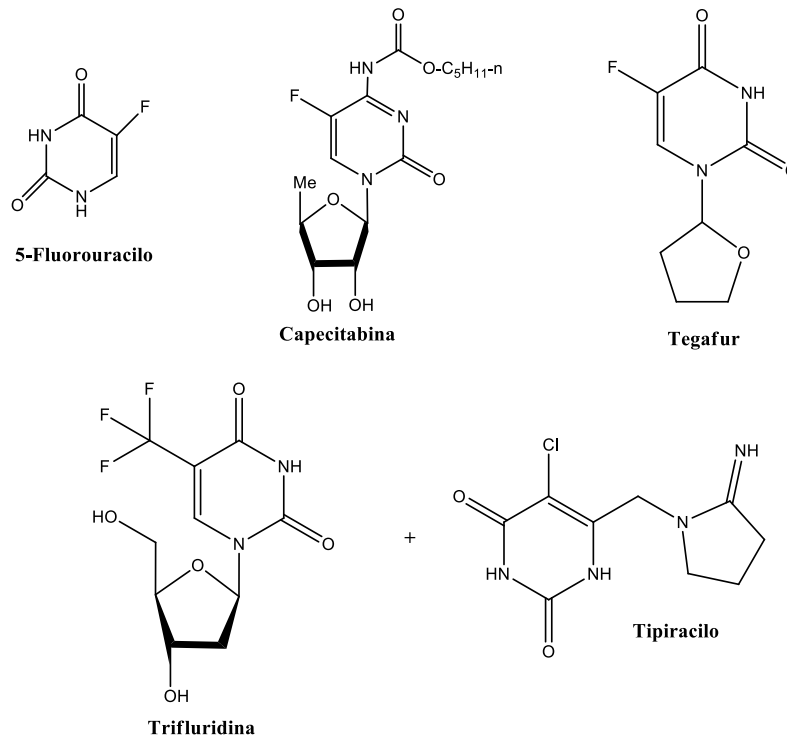


Fig. 3. Derivados de pirimidinas utilizados en el tratamiento del cáncer colorrectal. [46] (Estructuras elaboradas por los autores)

El 5-fluorouracilo es usado en el mundo a partir de 1954 y es comercializado en Colombia.[47] Cuando las personas usan este agente quimioterapéutico presentan como efectos secundarios, trastorno de deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), es decir, concentraciones bajas de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa que el organismo necesita para descomponer este fármaco; también presentan hipersensibilidad de la piel ante la luz solar y síndrome palmoplantar.[46] Se ha reportado que el 5-FU exhibe una concentración citotóxica de  $7,56 \pm 0,37 \mu\text{M}$ . [48] La expectativa de vida de las personas que son tratadas con el 5-FU es de 6,5 meses;[49] y cuando este compuesto se consume en su forma

encapsulada, la expectativa de vida es de aproximadamente 10 meses.[50].

Los derivados del platino se han utilizado en todo el mundo en el tratamiento de tumores sólidos en el esófago, estómago, pulmón, ovarios y colon.[51] Se han prescrito derivados del platino como el cisplatino, oxaliplatino y carboplatino (Fig. 4) para pacientes con tumores sólidos, como el adenocarcinoma colorrectal.[51] Además, cabe destacar, el uso de un derivado de platino de tercera generación, el oxaliplatino, que tiene características únicas que muestran una mayor actividad antitumoral, a los descritos anteriormente, contra el CCR.[52]

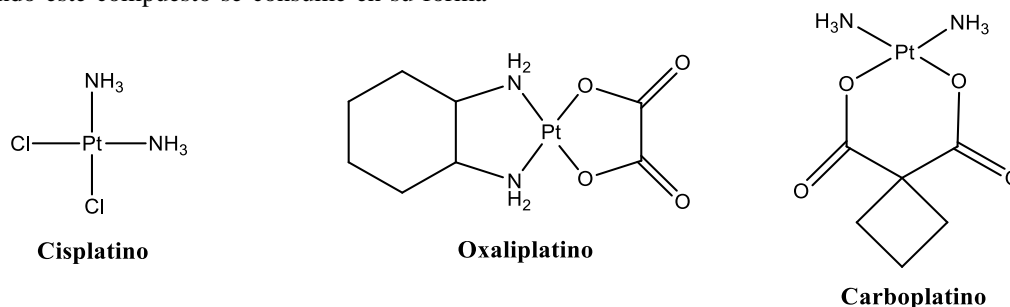


Fig. 4. Derivados de platino utilizados en el tratamiento del cáncer colorrectal. [53] (Estructuras elaboradas por los autores)

En el caso del oxaliplatino su uso médico fue aprobado en 1996, el uso combinado FOLFOX (leucovorina, 5-fluorouracilo y oxaliplatino) fue aprobado en el 2003;[32] en Colombia es usado el oxaliplatino solo y el FOLFOX.[54] Los efectos secundarios de su uso son: entumecimiento de labios, manos o pies, hormigueo de manos o pies, hipersensibilidad al frío; estos síntomas continúan aun después del tratamiento con este fármaco.[46] El oxaliplatino exhibe una citotoxicidad de  $1,74 \pm 0,75 \mu\text{M}$ . [55] Debido a que el tratamiento con oxaliplatino es reportado como un tratamiento para pacientes en estadio 3 con mCCR (cáncer colorrectal metastásico) avanzado, este debe usarse en combinación quimioterapéutica con otros agentes, como por ejemplo el FOLFOX, permitiendo una expectativa de vida de 3 meses en los pacientes tratados.[53] De otra parte, la expectativa de vida cuando se usan nanopartículas de oxaliplatino es de más de 3 meses.[56]

En 1996 el irinotecan es aprobado para el cáncer de colon avanzado, y actualmente es usado en Colombia.[29] El

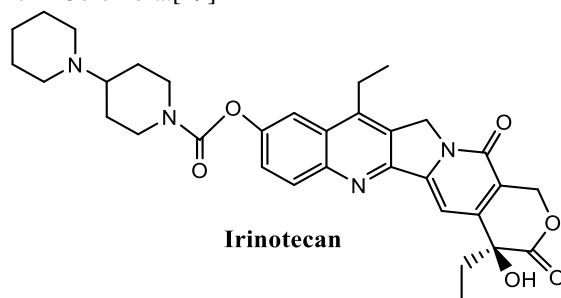


Fig. 5. Estructura molecular del irinotecan. [61] (Estructuras elaboradas por los autores)

### C. Rutas sintéticas para la obtención de fármacos utilizados como tratamientos químicos contra el cáncer colorrectal

Los fármacos usados contra el cáncer se pueden sintetizar a partir de las siguientes fuentes: productos de origen natural, productos semisintéticos derivados de un producto natural y productos sintéticos.[25]

#### 1) Síntesis de 5-fluorouracilo: derivado de pirimidina

La síntesis química del 5-fluorouracilo (6) reportada en la literatura con menos etapas y mayor rendimiento se indica en la Fig. 6 y representa un producto sintético; se inicia con la

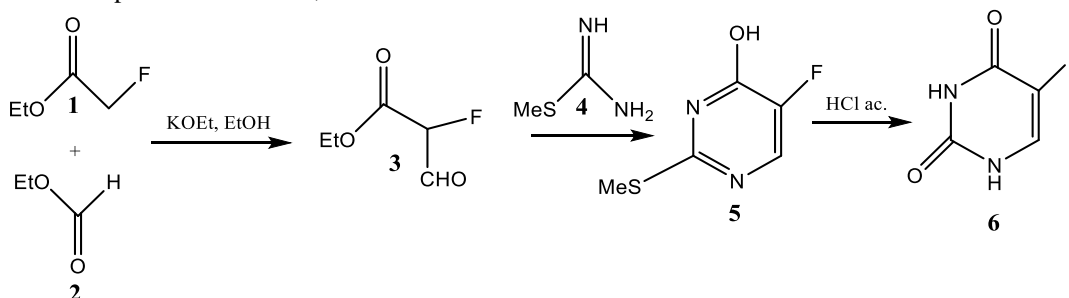


Fig. 6. Síntesis de 5-fluorouracilo. [62] (Estructuras elaboradas por los autores)

#### 2) Síntesis de oxaliplatino: derivado de platino

El oxaliplatino (7) también representa un producto sintético fabricado a partir de productos químicos

irinotecan (Fig. 5) induce la detención del ciclo celular y la apoptosis de las células de CCR;[57] se usa ampliamente para el tratamiento de pacientes con CCR. Sin embargo, la eficacia del irinotecan se ha visto impedida debido a los efectos adversos asociados tales como: riesgo de infección por pérdida de glóbulos blancos, falta de aliento, pérdida de apetito, diarrea severa, aumento de la sudoración y escalofríos, mareo, aumento de la producción de saliva, congestión nasal, calambres estomacales, dolor de barriga, pérdida de cabello, úlceras bucales, fiebre y cansancio.[58] El irinotecan presenta una concentración citotóxica de  $2,6 \pm 0,7 \mu\text{M}$ . [59] Según Starling y colaboradores[60] la esperanza de vida de los pacientes tratados con cetuximab/irinotecan es cerca de un año. La expectativa de vida calculada, en estudios preclínicos, para una persona que es tratada con nanopartículas de irinotecan es de más de un año.[61]

preparación del 2-fluoro-3-oxopropanoato de etilo (3), lo que se consigue mediante la condensación de Claisen entre el anión enolato derivado del fluoroacetato de etilo (1) y el formiato de etilo (2). En el siguiente paso sintético se aborda la construcción del anillo heterocíclico, para lo cual se lleva a cabo una reacción de ciclocondensación de Biginelli entre (3) y el carbamidoato de metilo (4), que se emplea en este proceso como equivalente sintético de la urea. La reacción de Biginelli conduce a la obtención del 5-fluoro-2-(metiltio)pirimidin-4-ol (5), cuya la hidrólisis ácida (5) proporciona el 5-fluorouracilo (5-fluoro-1H-pirimidina-2,4-diona) (6), con un rendimiento global del 93%. [62]

comerciales como se muestra en la Fig. 7, según Habala y colaboradores [63] mediante la transdihidroxilación del

ciclohexeno (**8**) usando peróxido de hidrógeno y ácido fórmico, el cual es el paso clave de este procedimiento. Al ciclohexanodiol (**9**) lo convirtieron en la correspondiente diazida (**10**) mediante mesilación y sustitución nucleofílica con azida de sodio. El ligando de la diamina (**11**) lo aislaron como sulfato de diamina después de la hidrogenación catalítica sobre Pd/CaCO<sub>3</sub> (catalizador Lindlar). El

tratamiento posterior con tetracloroplatinato de potasio (**12**) conlleva a la formación del complejo de platino cíclico (**12**), el cual se trató con nitrato de plata y luego con oxalato de sodio para formar el oxaliplatino (**7**) [(1R, 2R)-ciclohexano-1,2-diamina] (etanodioato-O, O') platino (II) con 67% de rendimiento global, siendo la ruta sintética con mayor rendimiento encontrada en la literatura.

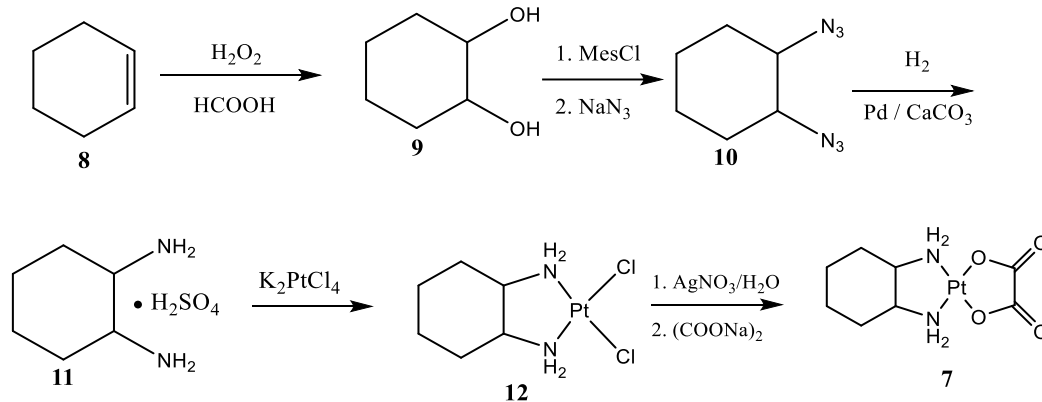


Fig. 7. Síntesis de oxaliplatino. [63] (Estructuras elaboradas por los autores)

### 3) Síntesis de irinotecan: derivado de camptotecina

El irinotecan (**13**) (Fig. 8) representa un producto semisintético derivado de un producto natural, el método para su síntesis comprende según Kawamura y colaboradores:[64] (a) preparar el éster carbámico (**14**) mediante sustitución nucleofílica acílica (S<sub>N</sub>Ac) del cloruro

de acilo (**15**) con el derivado de camptotecina (**16**); y (b) etilar selectivamente el producto de la primera etapa (**14**) en la posición 7 (reacción de Minisci), dando como producto el irinotecan (**13**) (7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi-camptotecina) con rendimiento global de 87,3% y el menor número de etapas.

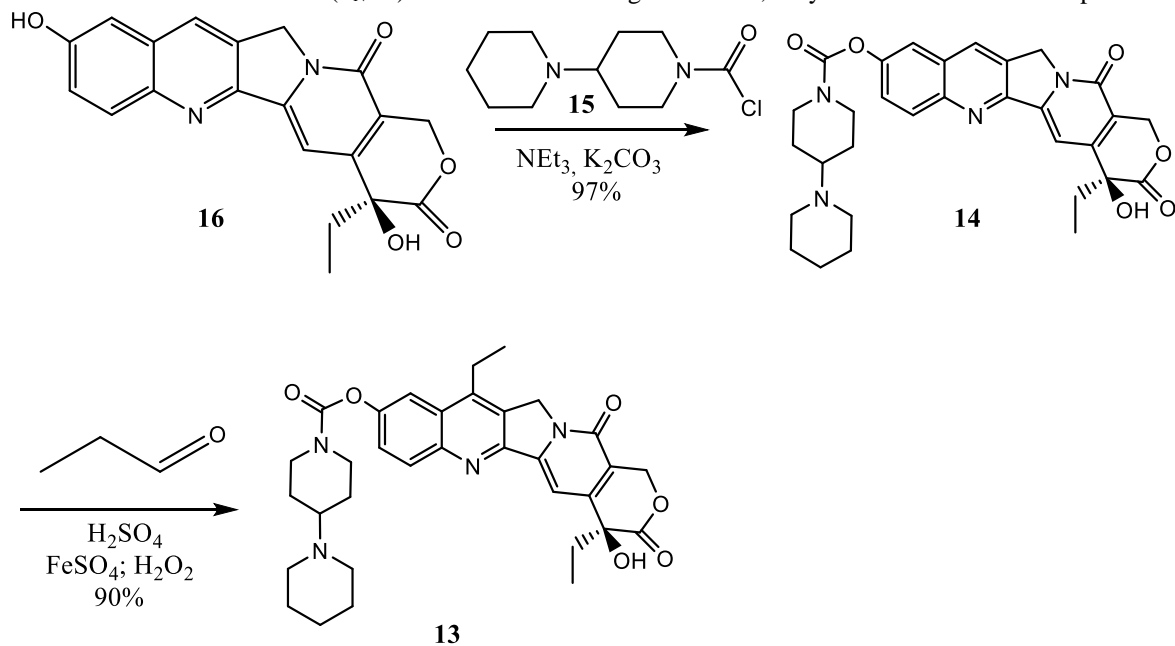


Fig. 8. Síntesis de irinotecan. [64] (Estructuras elaboradas por los autores)

### D. Nanoencapsulación de fármacos utilizados como tratamientos químicos contra el cáncer colorrectal

#### 1) Nanomedicina: características generales sobre la nanoencapsulación de fármacos

La nanomedicina ha surgido como una solución prometedora para el tratamiento de diferentes enfermedades, debido a que las

propiedades físicas de los fármacos pueden cambiar drásticamente al disminuir el tamaño de los componentes a nanoescala, en especial aquellos que son muy poco solubles en agua, logran cambiar sus propiedades fisicoquímicas para mejorar el perfil del IFA (ingrediente farmacéuticamente activo), con el fin de que ocurra una entrega eficaz y selectiva, que permita disminuir la dosis y con ello, sea más probable

reducir los eventos adversos del suministro de los fármacos no encapsulados; lo que permite que los fármacos nanoencapsulados sean biodirigidos al sitio activo del cáncer

reduciendo notablemente el número de células cancerígenas, como se muestra en la Fig. 9.[65]

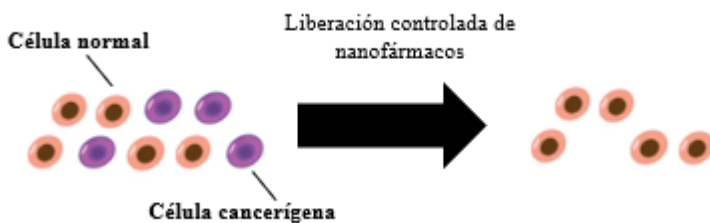


Fig. 9. Liberación controlada de nanofármacos en el sitio activo del cáncer. (imagen elaborada por los autores)

Los principales aspectos a mejorar para una adecuada nanoencapsulación de fármacos son: el perfil farmacocinético que mejora la biodisponibilidad del fármaco, la focalización y administración del fármaco a sitios específicos del cuerpo y el incremento de seguridad y biocompatibilidad del fármaco con las células cancerígenas.[9]

importante y, sin duda, requiere más investigación para mejorar la eficacia con una mayor seguridad.

Los nanovehículos son preparados farmacéuticos que tienen su principal utilidad como vehículos que administran el IFA, estas estrategias farmacéuticas tienen tamaños menores a 1  $\mu\text{m}$ . [66] Actualmente, se está investigando una amplia variedad de nanopartículas como nanoportadores para el tratamiento del cáncer, incluidas las nanopartículas a base de lípidos, a base de polímeros, inorgánicas, virales y conjugadas con fármacos, mostradas en la Fig. 10.[67]

La nanotecnología ofrece múltiples beneficios en el tratamiento de enfermedades humanas crónicas mediante la entrega de fármacos al sitio específico y orientados al objetivo (Fig. 10).[9] Sin embargo, el conocimiento inadecuado sobre la toxicidad de las nanoestructuras es una preocupación

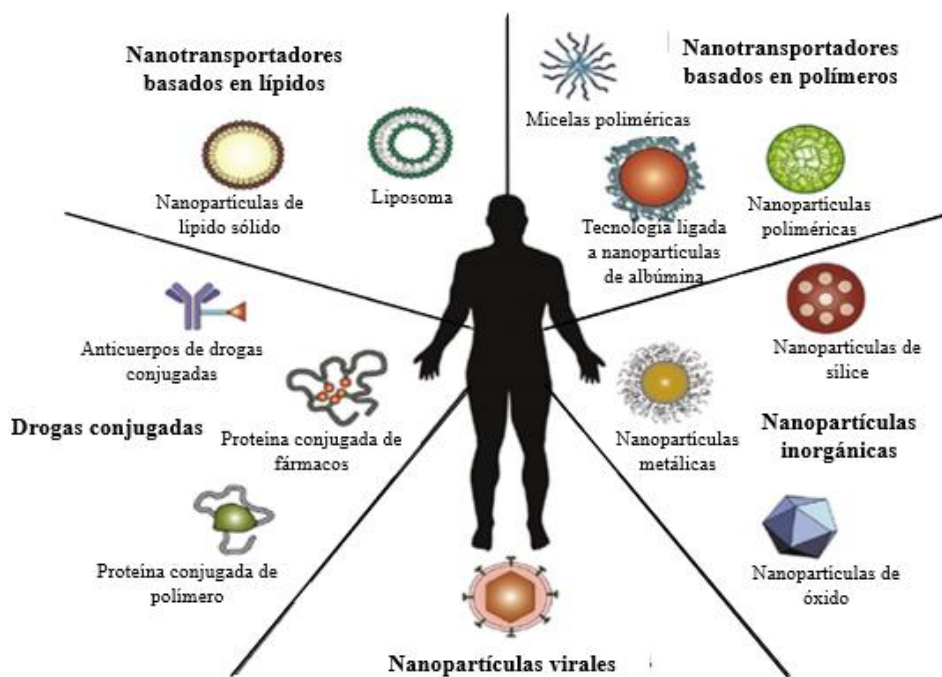


Fig. 10. Visión general de los tipos de nanopartículas establecidas en la clínica (imagen original tomada de la referencia con fines académicos). [67]

**E. Nanovehículos de moléculas usadas contra el cáncer colorrectal: 5-fluorouracilo, oxaliplatino e irinotecan**

**1) Nanopartículas de liposomas**

Los liposomas, observados en la Fig. 11, se pueden definir como "vesículas microscópicas en las que el volumen acuoso está rodeado por una membrana molecular lipídica". [68] Tienen

diferentes tamaños como unilamelares o multilamelares; son llamados liposomas debido a los fosfolípidos que forman la bicapa lipídica. Las moléculas del fármaco pueden encapsularse en un espacio acuoso o intercalarse en la interfaz lipídica, además las proteínas de superficie pueden llevar el liposoma a sitios específicos del cuerpo, siempre que sea biocompatible con la enfermedad. Adicionalmente, los azúcares de superficie evitan la destrucción del liposoma por el sistema inmune.[11]



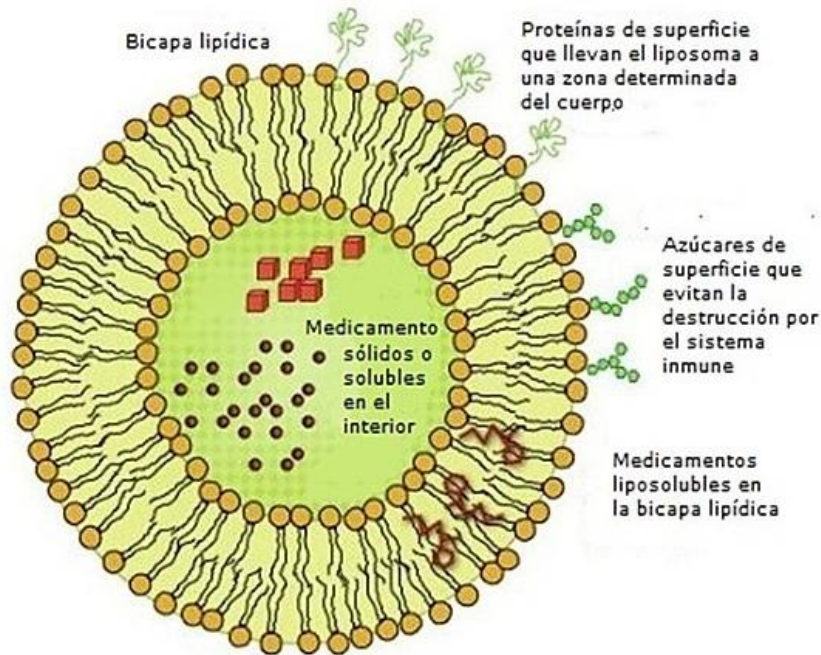


Fig. 11. Estructura de los liposomas (imagen original tomada de la referencia con fines académicos). [11]

Según la funcionalización superficial, los liposomas podrían proporcionar una orientación selectiva pasiva al tejido tumoral (ejemplo, el uso de la doxorubicina liposomal para el cáncer de ovario); aumentar la eficacia y el índice terapéutico del fármaco (ejemplo, el uso de la actinomicina-D para el cáncer testicular); los liposomas son más estables para administraciones sistémicas y no sistémicas; los liposomas son biocompatibles, completamente biodegradables, no tóxicos, flexibles y no

inmunogénicos. Además, el liposoma reduce la toxicidad del agente encapsulado (ejemplos reportados, la anfotericina B para cáncer de mama y el taxol para cáncer de pulmón), dado que evitan la exposición de tejidos sensibles a drogas tóxicas. Los liposomas proporcionan flexibilidad para acoplarse con ligandos específicos del sitio para lograr una orientación o direccionamiento activo (Fig. 12).[11]

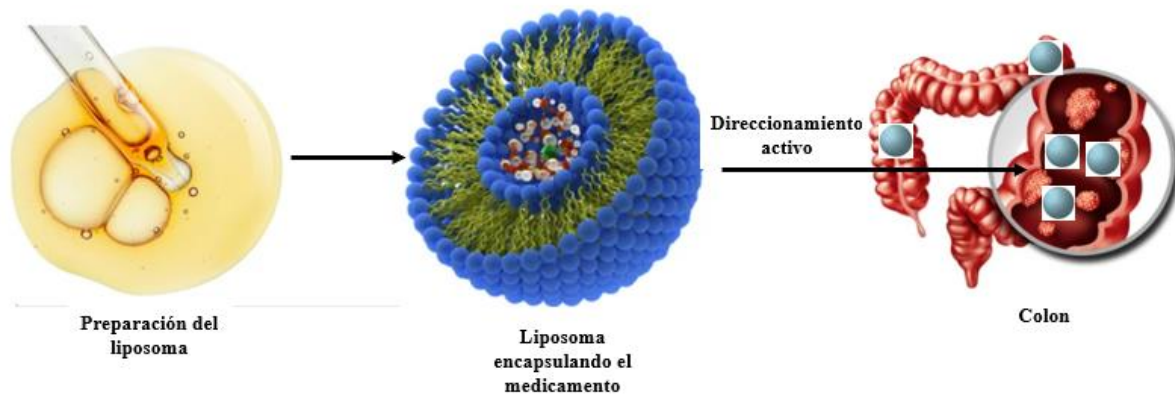


Fig. 12. Direccionamiento del liposoma al sitio activo del cáncer de colon. (imagen elaborada por los autores)

2) *Liposomas encapsulando el irinotecan*

Aún no existen reportes de un tratamiento en humanos a base del irinotecan liposomal contra el CCR, sin embargo, hay reportes en la literatura de estudios preclínicos usando este nanovehículo. El uso de tratamientos para el CCR de primera línea como el irinotecan (IRI) se ve obstaculizado por los efectos secundarios que limitan la dosis, por esta razón los

sistemas de administración de fármacos mejorados, es decir, los nanovehículos pueden tener importantes beneficios clínicos para el tratamiento del CCR.

En un estudio reciente reportado en la literatura[19] se generó y caracterizó el irinotecan liposomal (Lipo-IRI), mediante la comparación de las imágenes crio-MET (criomicroscopía electrónica de transmisión) de Lipo-IRI y el liposoma vacío (Fig. 13), con tamaños alrededor de 105 nm.

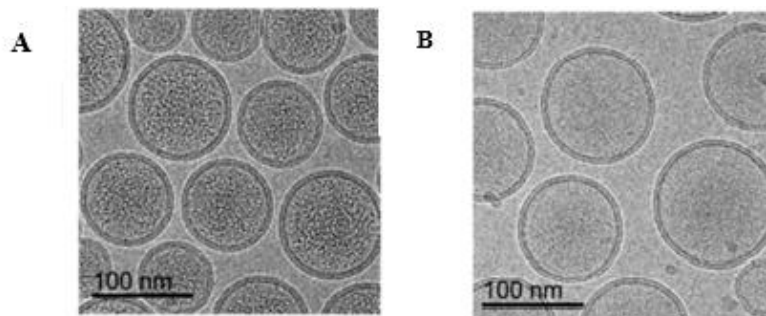


Fig. 13. Imagen de MET de 1,2-distearoil-sn-glicero-fosfolina (DSFC)/colesterol. A. Con IRI o B. Sin IRI (imagen original tomada de la referencia 16 con fines académicos).

En un modelo de xenoinjerto en ratón mostrado en la Fig. 14, se observó cómo el volumen del tumor de CCR se reduce notablemente conforme pasan los días del tratamiento con Lipo-

IRI, en comparación con el tratamiento con el control (PBS) y con el irinotecan (IRI) solo. [10][19]

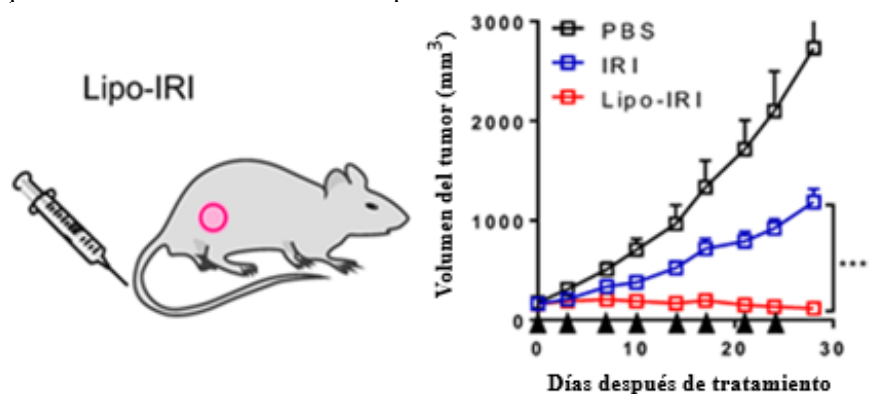


Fig. 14. El uso del irinotecan liposomal para el tratamiento de CCR reduce el crecimiento del tumor (imagen original tomada de la referencia con fines académicos). [10],[19]

En general, los autores concluyeron que esta formulación de liberación controlada de Lipo-IRI en los modelos de xenoinjerto en ratón con la línea celular HCT 116, muestra un gran potencial para el tratamiento del CCR, debido a la efectividad mostrada mediante la inhibición de 67,14% de las células del CCR en comparación con PBS como control.

presenta propiedades biodegradables, y está confirmada su utilidad farmacéutica por la FDA y la EMA (Agencia Europea del Medicamento). Además, cuando se hidroliza, este conduce a una producción de metabolitos monoméricos endógenos, como lo son el ácido glicólico y el ácido láctico. Debido a estas características presentan adicionalmente una toxicidad sistémica mínima y son biocompatibles.[12] Es posible encontrar en el mercado diferentes polímeros que tienen diversidad de pesos moleculares; en el PLGA, cada una de estas formas se identifican claramente por la proporción de cada uno de los monómeros que se describen, por ejemplo, el PLGA 50:50 cuya composición es 50% de ácido glicólico y 50% de ácido láctico.[69]

### 3) Nanopartículas poliméricas de formulación de PLGA

El poliéster del PLGA, mostrado en la Fig. 15, es conocido como un copolímero de dos ácidos, el ácido poli láctico (PLA) y ácido poli glicólico (PGA), cuya principal característica es que es uno de los polímeros que más se utiliza, gracias a que

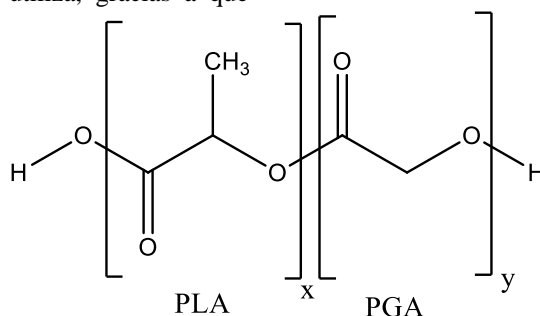


Fig. 15. Estructura del PLGA (“x” es el número de unidades de ácido láctico y “y” es el número de unidades de ácido glicólico).[70] (imagen elaborada por los autores)

El PLGA es el principal precursor para elaborar nanopartículas poliméricas, que a su vez, pueden ser sencillamente fagocitadas activando la respuesta inmune.[69] Adicionalmente, este copolímero permite encapsular moléculas

variadas de cualquier tamaño, debido a que muestra una solubilidad en varios disolventes orgánicos, siendo estos, el tetrahydrofurano, la acetona o el diclorometano, ocurre lo contrario en el agua, donde éste se biodegrada por hidrólisis de

sus enlaces de éster y es de naturaleza insoluble; un punto relevante es el ácido láctico, que es mucho más hidrofóbico que el ácido glicólico, por la presencia de un metilo, por esto aquellos polímeros que presenten una mayor proporción de PLA absorben menos agua, y finalmente se degradan más lentamente.[71]

4) *Nanopartículas poliméricas conteniendo 5-fluorouracilo*

Los estudios reportados de nanopartículas de PLGA para 5-FU han sido de tipo preclínicos en ratones, debido a que aún se están buscando mejorar los principales aspectos farmacocinéticos asociados con el 5-FU, los cuales son, entre

otros, la baja biodisponibilidad, la absorción y el potencial de células neoplásicas diana. Los resultados más prometedores asociados han sido los sistemas de administración de nanopartículas poliméricas conteniendo 5-FU, los cuales mejoraron la liberación sostenida y el tiempo de retención del fármaco en las células objetivo, sin embargo, aún no se han llegado a estudios en humanos y mucho menos a la venta de dichas nanopartículas para el tratamiento del cáncer.[72]

Haggag y colaboradores [17] realizaron una evaluación biológica *in vivo* y una caracterización fisicoquímica a nanopartículas de PLGA biodegradable, cargadas con 5-FU. En la Fig. 16 se muestra una micrografía electrónica de transmisión (MET) del sistema, en la cual se observa una forma esférica lisa con una distribución estrecha de tamaño.

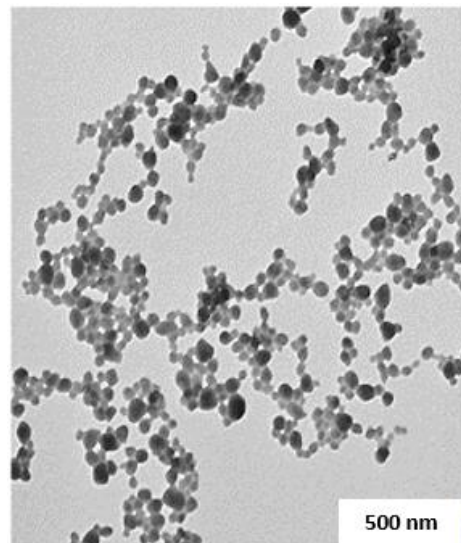


Fig. 16. Imagen (MET) de nanopartículas de PLGA-PEG cargadas con 5-FU (imagen original tomada de la referencia con fines académicos). [17]

La formulación de PLGA-PEG optimizada con 5-FU y, PEG como parte de un copolímero de bloque, indujo una reducción pronunciada en el volumen del tumor comparando esta

formulación con el control y 5-FU solo, mostrada en Fig. 17. [17],[73]

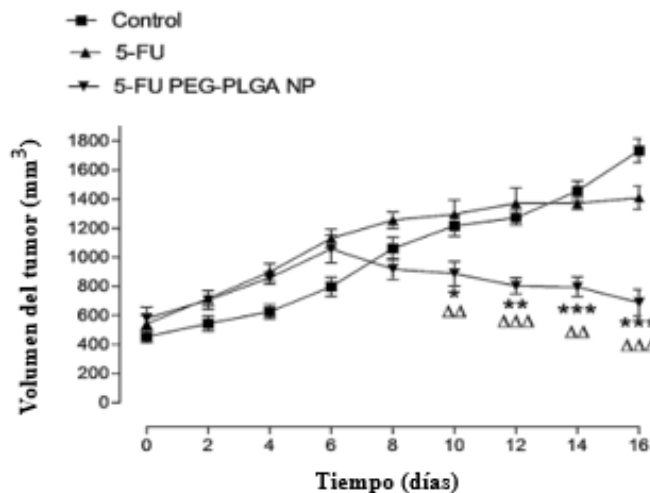


Fig. 17. Disminución del volumen del tumor comparando el control, 5-FU solo y 5-FU PLGA-PEG (poli (etilenglicol)) (imagen original tomada de la referencia con fines académicos). [17],[73]

5) *Nanopartículas de lípidos sólidos (NLS)*

Las NLS llamadas dispersiones acuosas de tipo coloidal, en las cuales, la matriz es compuesta por lípidos que son sólidos a

temperatura ambiente y son biodegradables.[74] Las NLS presentan un núcleo sólido de naturaleza lipídica, el cual tiene como principal característica que solubiliza fármacos lipofílicos, estas también se dispersan en medio acuoso, en el que forman un sistema coloidal, con una proporción de 70 a 95% de agua, además tienen un rango de diámetro medio entre 50 y 1000 nm.[15]

El uso frecuente de lípidos fisiológicos biodegradables tiene el efecto de disminuir el peligro de toxicidad en dos factores, tanto agudos como crónicos, presentan una biodisponibilidad muy mejorada para compuestos, cuyas características, es que sean

poco solubles en agua y tienen una facilidad de almacenamiento, producción a gran escala y bajo costo.[13] Sin embargo, se han conocido desventajas relacionadas con una baja capacidad de carga y expulsión del IFA por la transición cristalina del lípido con las respectivas condiciones de almacenamiento.[75] Para tratar de solucionar el problema de variante de NLS se han preparado acarreadores lipídicos nanoestructurados (ALN), que tienen como principal finalidad aumentar la carga de fármaco y prevenir una expulsión del IFA, por una mezcla de lípidos sólidos, con pocas cantidades de aceites (lípidos líquidos).[76] La Fig. 18 representa la estructura de nanopartículas de lípido sólido (A) y acarreadores lipídicos nanoestructurados (B).[77]

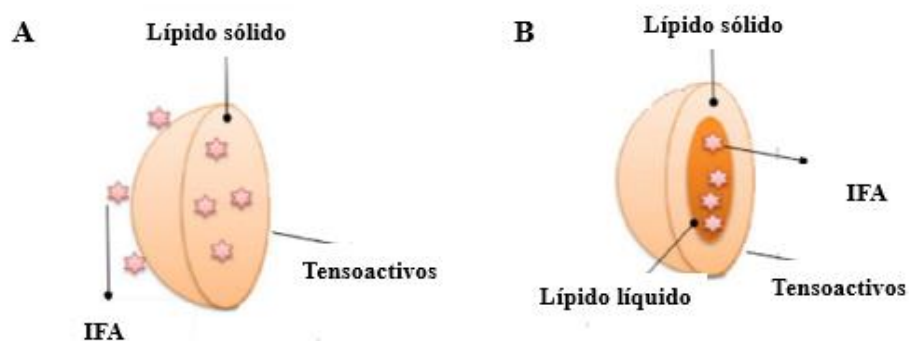


Fig. 18. Estructura de partículas lipídicas: A. Nanopartículas de lípido sólido (NLS). B. Acarreadores lipídicos nanoestructurados (ALN) (imagen original modificada, tomada de la referencia con fines académicos).[77]

#### 6) Nanopartículas de lípidos sólidos encapsulando el oxaliplatino

En estudios recientes, las nanopartículas de lípidos sólidos (NLS) se han empleado con gran potencial en el tratamiento en cáncer de estómago y pulmón. Según esta revisión de la literatura, aún no se han reportado estudios clínicos en CCR, solo se tienen estudios preclínicos en ratones y aún no han salido al mercado dichas nanopartículas, estas requieren de mayor estudio para disponer de estos fármacos encapsulados.[18]

Rajpoot y Jain[18] desarrollaron de NLS que contenían triestearina conjugada con ácido fólico (AF). Ensayaron la actividad anticancerígena en la línea celular HT-29 y concluyeron que la mayor eficacia se da en las NLS cargadas con oxaliplatino acopladas al ácido fólico (OPSLNF) en comparación con las NLS cargadas con oxaliplatino solo (OPSLN) y la solución de oxaliplatino (OP); por lo tanto, esta nueva estrategia podría ser un enfoque prometedor para el uso en CCR, debido a que se observó un cambio significativo en el porcentaje del control de crecimiento en varias células tratadas con las soluciones antes mencionadas (Fig. 19). [18]

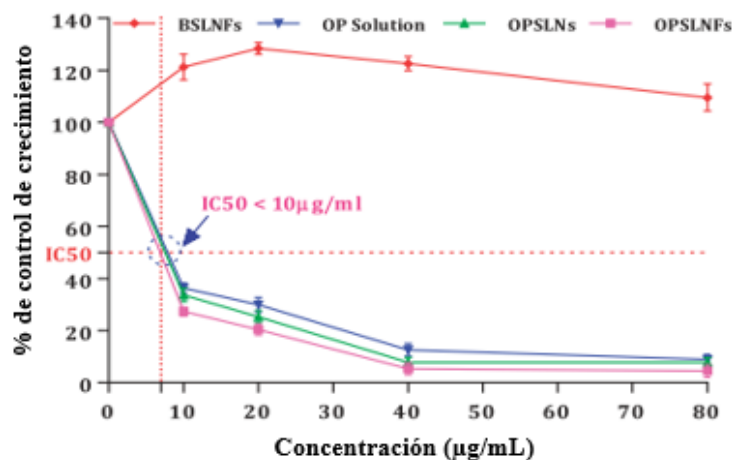


Fig. 19. Actividad anticáncer de la solución de oxaliplatino (OP), nanopartículas lipídicas sólidas acopladas sin fármaco (BSLNFs), nanopartículas lipídicas sólidas acopladas con fármaco (OPSLNs) y nanopartículas lipídicas sólidas acopladas con ácido fólico (OPSLNF) (imagen original tomada de la referencia con fines académicos). [18]

La Fig. 20 muestra información morfológica de las nanopartículas acopladas al ácido fólico cargadas con oxaliplatino (OPSLNF) y las cargadas con oxaliplatino solo (OPSLN), con un tamaño de aproximadamente entre 150 y 180

nm, lo que resulta un tamaño adecuado para estas nanopartículas, que posteriormente fueron usadas como nanovehículos contra el CCR.

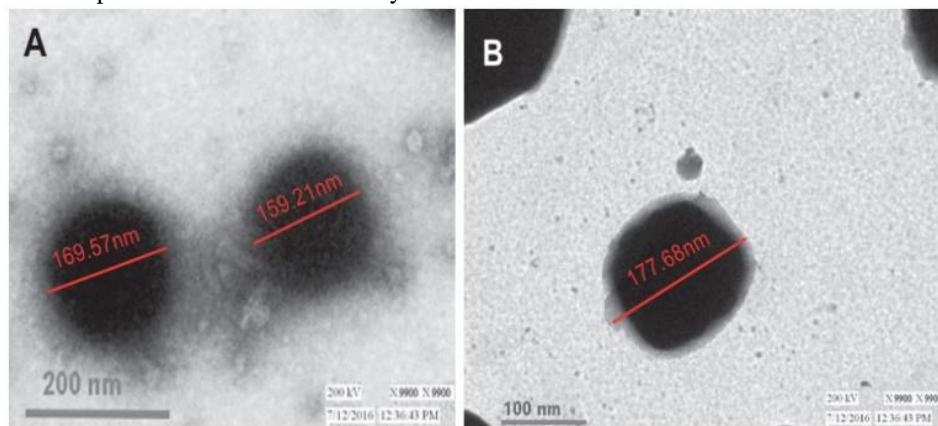


Fig. 20. Imagen MET: A. OPSLN y B. OPSLNF (imagen original tomada de la referencia con fines académicos). [18]

Finalmente, cabe resaltar que actualmente la nanoencapsulación de fármacos surge como una alternativa importante para focalizar el fármaco hacia el sitio activo del cáncer y disminuir los efectos secundarios de los tratamientos disponibles contra el CCR, entre los que se encuentran la elevada citotoxicidad, la poca solubilidad en agua, la poca biocompatibilidad con las células cancerígenas, la rápida liberación del fármaco, la disminución en la seguridad del fármaco para tratar el cáncer; todo esto es vital para mejorar las condiciones de vida de los pacientes que presenten una enfermedad invasiva y agresiva que afecta al 10 % de la población mundial.

#### IV. CONCLUSIONES

A partir de la revisión narrativa de la literatura sobre la temática expuesta en este documento es posible concluir en primer lugar que, la medicina y la química orgánica son áreas del conocimiento muy amplias que tienen una relación profunda con las fases del descubrimiento, diseño y desarrollo de fármacos, dado que los aportes desde la síntesis orgánica, la biología molecular y la genética permiten la interpretación de las bases moleculares, celulares y genéticas del cáncer en terapias efectivas.

En segundo lugar, en este trabajo se analizaron las rutas sintéticas más relevantes de los fármacos usados como tratamientos químicos contra CCR, con mayor rendimiento global y menor número de etapas sintéticas. Se encontró que la síntesis de 5-fluorouracilo (5-fluoro-1H-pirimidina-2,4-diona), se lleva a cabo con un rendimiento global del 93% y en 3 etapas sintéticas, el oxaliplatino ([[(1R, 2R)-ciclohexano-1,2-diamina] (etanodioato-O, O') platino (II)) con 67% de rendimiento global y en 5 etapas posibles, y el irinotecan (7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi-camptotecina) con rendimiento global de 87,3% y 2 etapas.

Según los reportes encontrados en la literatura la presencia del átomo de flúor en la estructura de los fármacos aumenta su eficacia, para el tratamiento de diversidad de enfermedades, es así como más del 50% de los fármacos con mayor eficacia en la industria farmacéutica contienen flúor y desde el año 1954 es de los átomos más usados en fármacos en los tratamientos clínicos aprobados contra el CCR.

Es importante resaltar, que la nanoencapsulación de fármacos se debe de realizar para: mejorar el perfil farmacocinético y la biodisponibilidad del fármaco, para la focalización y administración del fármaco a sitios específicos y para el incremento de la seguridad y biocompatibilidad del fármaco con las células cancerígenas.

Finalmente, la nanomedicina tiene variados tipos de nanopartículas, siendo estos: nanopartículas poliméricas, nanopartículas de lípidos sólidos y liposomas. La nanoencapsulación polimérica conteniendo el 5-FU induce a una reducción pronunciada en el volumen del tumor, y cuando este compuesto se consume en su forma encapsulada, la expectativa de vida es de aproximadamente 10 meses; el uso de nanopartículas de lípidos sólidos cargadas con oxaliplatino disminuye su citotoxicidad, permitiendo una expectativa de vida de 3 meses en los pacientes tratados, y el irinotecan en su forma liposomal disminuye el crecimiento del tumor y la expectativa de vida, calculada en estudios preclínicos, para una persona que es tratada con nanopartículas de irinotecan es de más de un año.

#### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Minciencias y la Universidad de Caldas por el apoyo financiero a través del proyecto No. 11277757135.

## REFERENCIAS

- [1] T. Ghebreyesus, "World health statistics overview 2019 - Monitoring health for SDGs," 2019.
- [2] A. B. Benson *et al.*, "NCCN Guidelines® Insights Colon Cancer, Version 2.2018 Featured Updates to the NCCN Guidelines," *JNCCN J. Natl. Compr. Cancer Netw.*, vol. 16, no. 4, pp. 359–369, 2018, doi: 10.6004/jnccn.2018.0021.
- [3] N. Lopart, "LAS PLANTAS MEDICINALES COMO FUENTE DE COMPUESTOS ANTINEOPLÁSICOS," 2000.
- [4] C. Pardo, E. de Vries, L. Buitrago, and O. Gamboa, *Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia*. 2017.
- [5] Globocan, "Cifras y estimaciones de cáncer en el mundo. Instituto Nacional del Cáncer, Colombia,," 2018. [Online]. Available: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>.
- [6] C. Pardo and D. Cendales, *Incidencia, mortalidad y prevalencia de Cáncer en Colombia 2007-2011*. 2011.
- [7] G. S. Banker and C. T. Rhodes, *Modern Pharmaceutics\_ 4th Ed Revised and Expanded.pdf*. 2002.
- [8] R. A. Goodwin and T. R. Asmis, "Overview of systemic therapy for colorectal cancer," *Clin. Colon Rectal Surg.*, vol. 22, no. 4, pp. 251–256, 2009, doi: 10.1055/s-0029-1242465.
- [9] B. A. Cisterna, N. Kamaly, W. Il Choi, A. Tavakkoli, O. C. Farokhzad, and C. Vilos, "Targeted nanoparticles for colorectal cancer," *Nanomedicine*, vol. 11, no. 18, pp. 2443–2456, 2016, doi: 10.2217/nmm-2016-0194.
- [10] J. K. Patra *et al.*, "Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects," *J. Nanobiotechnology*, vol. 16, no. 1, pp. 1–33, 2018, doi: 10.1186/s12951-018-0392-8.
- [11] N. Zafar, I. Bashir, N. Alvi, and M. I. Sajid, "Structural components of liposomes and characterization tools," *Indo Am. J. Pharm. Res.*, vol. 4, no. 08, pp. 3559–3567, 2014.
- [12] M. Paul *et al.*, "Physicochemical characteristics of pentamidine-loaded polymethacrylate nanoparticles: Implication in the intracellular drug release in Leishmania major infected mice," *J. Drug Target.*, vol. 5, no. 6, pp. 481–490, 1998, doi: 10.3109/10611869808997874.
- [13] Y. Qiu, "Understanding Drug Properties in Formulation and Process Design of Solid Oral Products," *J. Valid. Technol.*, pp. 74–84, 2010.
- [14] D. E. Owens and N. A. Peppas, "Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles," *Int. J. Pharm.*, vol. 307, no. 1, pp. 93–102, 2006, doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.10.010.
- [15] M. Geszke-Moritz and M. Moritz, "Solid lipid nanoparticles as attractive drug vehicles: Composition, properties and therapeutic strategies," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 68, pp. 982–994, 2016, doi: 10.1016/j.msec.2016.05.119.
- [16] A. Balzola, "Nuevos vectores en la aplicación vía tópica de medicamentos. Liposomas (I)," 2018.
- [17] Y. A. Haggag *et al.*, "Polymeric nano-encapsulation of 5-fluorouracil enhances anti-cancer activity and ameliorates side effects in solid Ehrlich Carcinoma-bearing mice," *Biomed. Pharmacother.*, vol. 105, no. April, pp. 215–224, 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.124.
- [18] K. Rajpoot and S. K. Jain, "Colorectal cancer-targeted delivery of oxaliplatin via folic acid-grafted solid lipid nanoparticles: preparation, optimization, and in vitro evaluation," *Artif. Cells, Nanomedicine Biotechnol.*, vol. 46, no. 6, pp. 1–12, 2017, doi: 10.1080/21691401.2017.1366338.
- [19] J. R. Huang, M. H. Lee, W. S. Li, and H. C. Wu, "Liposomal irinotecan for treatment of colorectal cancer in a preclinical model," *Cancers (Basel)*, vol. 11, no. 3, pp. 1–19, 2019, doi: 10.3390/cancers11030281.
- [20] ASCO, "Cancer Progress Timeline | ASCO," *American Society of Clinical Oncology*, 2018. <https://www.asco.org/research-guidelines/cancer-progress-timeline/colorectal-cancer> (accessed Jul. 23, 2020).
- [21] R. Doll and R. Peto, "The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the united states today," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 66, no. 6, pp. 1192–1308, 1981, doi: 10.1093/jnci/66.6.1192.
- [22] GLOBOCAN, "Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, all cancers, both sexes, all ages," *World Heal. Organ.*, p. 2018, 2018, [Online]. Available: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=5&gro](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&gro).
- [23] W. H. Organization, "World health statistics 2018," 2018. doi: 10.29333/aje.2019.423a.
- [24] B. Gustavsson *et al.*, "A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of colorectal cancer," *Clin. Colorectal Cancer*, vol. 14, no. 1, pp. 1–10, 2015, doi: 10.1016/j.clcc.2014.11.002.
- [25] M. Di Lena, E. Travaglio, and D. F. Altomare, "New strategies for colorectal cancer screening," *World J. Gastroenterol.*, vol. 19, no. 12, pp. 1855–1860, 2013, doi: 10.3748/wjg.v19.i12.1855.
- [26] H. Mei *et al.*, "Fluorine-Containing Drugs Approved by the FDA in 2018," *Chem. - A Eur. J.*, vol. 25, no. 51, pp. 11797–11819, 2019, doi: 10.1002/chem.201901840.
- [27] P. Seifert, L. Baker, M. Reed, and K. Veitkevicius, "Comparison of continuously infused 5-fluorouracil with bolus injection in treatment of patients with colorectal adenocarcinoma," *Cancer Lett.*, pp. 123–128, 1975.
- [28] B. K. Edwards *et al.*, "Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates," *Cancer*, vol. 116, no. 3, pp. 544–573, 2010, doi: 10.1002/cncr.24760.
- [29] L. Saltz *et al.*, "Irinotecan Plus Fluorouracil and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer," *Massachusetts Med. Soc.*, vol. 343, no. 13, pp. 905–914, 2014.
- [30] F. G. Fernandez *et al.*, "Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET)," *Ann. Surg.*, vol. 240, no. 3, pp. 438–450, 2004, doi: 10.1097/01.sla.0000138076.72547.b1.
- [31] A. Chan, E. Giovannucci, J. Meyerhardt, E. Schernhammer, G. Curhan, and C. Fuchs, "Long-term Use of Aspirin and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Risk of Colorectal Cancer," *Am. Medical Assoc.*, vol. 294, no. 8, pp. 914–923, 2005, doi: 10.14309/00000434-200509001-01086.
- [32] T. André *et al.*, "Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial," *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 19, pp. 3109–3116, 2009, doi: 10.1200/JCO.2008.20.6771.
- [33] C. Twelves *et al.*, "Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer," *N. Engl. J. Med.*, vol. 352, no. 26, pp. 2696–2704, 2005, doi: 10.1056/NEJMoa043116.
- [34] R. Sauer *et al.*, "Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer," *N. Engl. J. Med.*, vol. 351, no. 17, pp. 1731–1740, 2004, doi: 10.1056/NEJMoa040694.
- [35] H. Hurwitz *et al.*, "Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer," *N. Engl. J. Med.*, vol. 350, no. 23, pp. 2335–2342, 2004.
- [36] M. Suenaga *et al.*, "Predictors of the efficacy of FOLFIRI plus bevacizumab as second-line treatment in metastatic colorectal cancer patients," *Surg. Today*, vol. 41, no. 8, pp. 1067–1074, 2011, doi: 10.1007/s00595-010-4432-8.
- [37] R. F. Morton and E. H. Hammond, "ASCO Provisional Clinical Opinion: KRAS, Cetuximab, and Panitumumab—Clinical Implications in Colorectal Cancer," *J. Oncol. Pract.*, vol. 5, no. 2, pp. 71–72, 2009, doi: 10.1200/jop.0924603.
- [38] T. F. Imperiale, D. F. Ransohoff, S. H. Itzkowitz, B. A. Turnbull, and M. E. Ross, "Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population," *N. Engl. J. Med.*, vol. 351, no. 26, pp. 2704–2714, 2004, doi: 10.1056/NEJMoa033403.
- [39] B. Bressler, L. F. PASZAT, C. VINDEN, C. LI, J. HE, and L. RABENECK, "Colonoscopic Miss Rates for Right-Sided Colon Cancer," vol. 127, no. 04, pp. 452–456, 2004, doi: 10.1053/S0016-5085(04)00924-2.
- [40] T. Watanabe *et al.*, "Molecular Predictors of Survival After Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer," *N. Engl. J. Med.*, vol. 344, no. 16, pp. 1196–1206, 2001.
- [41] R. M. Soetikno *et al.*, "Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 299, no. 9, pp. 1027–1035, 2008, doi: 10.1001/jama.299.9.1027.
- [42] E. Van Cutsem *et al.*, "Addition of aflibercept to fluorouracil,

- leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen." *J. Clin. Oncol.*, vol. 30, no. 28, pp. 1–9, 2012, doi: 10.1200/JCO.2012.42.8201.
- [43] S. Tejpar *et al.*, "Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with ras wild-type metastatic colorectal cancer retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials," *JAMA Oncol.*, vol. 3, no. 2, pp. E1–E8, 2016, doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3797.
- [44] J. Erlandsson *et al.*, "Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial," *Lancet Oncol.*, vol. 18, no. 3, pp. 1–11, 2017, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30086-4.
- [45] A. Grothey *et al.*, "Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer," *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, no. 13, pp. 1177–1188, 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1713709.
- [46] ESMO, *Patient Guide with colorectal cancer (ESMO)*. 2016.
- [47] NCCN, "Colon Cancer NCCN Guidelines for Patients," *National Compr. Cancer Netw.*, p. 86, 2018.
- [48] Y. Ota, A. Nakamura, E. E. Elboray, Y. Itoh, and T. Suzuki, "Design, synthesis, and biological evaluation of a conjugate of 5-fluorouracil and an LSD1 inhibitor," *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 67, no. 3, pp. 192–195, 2019, doi: 10.1248/cpb.c18-00577.
- [49] M. Ducreux *et al.*, "Optimization of 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5-FU and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma," *Ann. Oncol.*, vol. 13, no. 8, pp. 1192–1196, 2002, doi: 10.1093/annonc/mdf201.
- [50] L. Perkhof *et al.*, "Nal-IRI with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin or gemcitabine plus cisplatin in advanced biliary tract cancer - The NIFE trial (AIO-YMO HEP-0315) an open label, non-comparative, randomized, multicenter phase II study," *BMC Cancer*, vol. 19, no. 1, pp. 1–7, 2019, doi: 10.1186/s12885-019-6142-y.
- [51] N. Kitada *et al.*, "Factors affecting sensitivity to antitumor platinum derivatives of human colorectal tumor cell lines," *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 62, no. 4, pp. 577–584, 2008, doi: 10.1007/s00280-007-0640-3.
- [52] A. Grothey and R. M. Goldberg, "A review of oxaliplatin and its clinical use in colorectal cancer," *Expert Opin. Pharmacother.*, vol. 5, no. 10, pp. 2159–2170, 2004, doi: 10.1517/14656566.5.10.2159.
- [53] T. Conroy *et al.*, "Quality-of-life findings from a randomised phase-III study of XELOX vs FOLFOX-6 in metastatic colorectal cancer," *Br. J. Cancer*, vol. 102, no. 1, pp. 59–67, 2010, doi: 10.1038/sj.bjc.6605442.
- [54] J. A. Rubiano, A. Garrido, and J. S. Castillo, "Uso de bevacizumab en pacientes con cáncer de colon metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología: una serie de casos," *Rev. Colomb. Cancerol.*, vol. 16, no. 4, pp. 227–233, 2012, doi: 10.1016/s0123-9015(12)70156-7.
- [55] M. Mohammadian, S. Zeynali, A. F. Azarbaijani, M. H. Khadem Ansari, and F. Kheradmand, "Cytotoxic effects of the newly-developed chemotherapeutic agents 17-AAG in combination with oxaliplatin and capecitabine in colorectal cancer cell lines," *Res. Pharm. Sci.*, vol. 12, no. 6, pp. 517–525, 2017, doi: 10.4103/1735-5362.217432.
- [56] A. Paraskar, S. Soni, B. Roy, A. Papa, and S. Sengupta, "Rationally designed oxaliplatin-nanoparticle for enhanced antitumor efficacy," *Nanotechnology*, vol. 23, no. 7, pp. 1–17, 2012, doi: 10.1038/nanotech.2014.371.
- [57] Y. Kaku, A. Tsuchiya, T. Kanno, and T. Nishizaki, "Irinotecan induces cell cycle arrest, but not apoptosis or necrosis, in Caco-2 and CW2 colorectal cancer cell lines," *Pharmacology*, vol. 95, no. 3–4, pp. 154–159, 2015, doi: 10.1159/000381029.
- [58] "Irinotecan (Camppto) | Cancer information | Cancer Research UK." <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/cancer-drugs/drugs/irinotecan> (accessed Jul. 26, 2020).
- [59] M. Ikehata, M. Ogawa, Y. Yamada, S. Tanaka, K. Ueda, and S. Iwakawa, "Different effects of epigenetic modifiers on the cytotoxicity induced by 5-fluorouracil, irinotecan or oxaliplatin in colon cancer cells," *Biol. Pharm. Bull.*, vol. 37, no. 1, pp. 67–73, 2014, doi: 10.1248/bpb.b13-00574.
- [60] N. Starling, D. Tilden, J. White, and D. Cunningham, "Cost-effectiveness analysis of cetuximab/irinotecan vs active/best supportive care for the treatment of metastatic colorectal cancer patients who have failed previous chemotherapy treatment," *Br. J. Cancer*, vol. 96, no. 2, pp. 206–212, 2007, doi: 10.1038/sj.bjc.6603561.
- [61] J. I. Hare *et al.*, "Treatment of Colorectal Cancer Using a Combination of Liposomal Irinotecan (Irinophore C™) and 5-Fluorouracil," *PLoS One*, vol. 8, no. 4, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0062349.
- [62] "A new route to the synthesis of 5-Fluorouracil," *J. Fluor. Chem.*, vol. 58, no. 58, pp. 99–104, 1989, [Online]. Available: <https://www.unhcr.org/publications/manuals/4d9352319/unhcr-protection-training-manual-european-border-entry-officials-2-legal.html?query=excom> 1989.
- [63] L. Habala, M. Galanski, A. Yasemi, A. A. Nazarov, N. G. Von Keyserlingk, and B. K. Keppler, "Synthesis and structure-activity relationships of mono- and dialkyl-substituted oxaliplatin derivatives," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 40, no. 11, pp. 1149–1155, 2005, doi: 10.1016/j.ejmech.2005.06.003.
- [64] K. Kawamura *et al.*, "Synthesis, metabolite analysis, and in vivo evaluation of [<sup>11</sup>C]irinotecan as a novel positron emission tomography (PET) probe," *Nucl. Med. Biol.*, vol. 40, no. 5, pp. 651–657, 2013, doi: 10.1016/j.nucmedbio.2013.03.004.
- [65] N. Hoshyar, S. Gray, H. Han, and G. Bao, "The effect of nanoparticle size on in vivo pharmacokinetics and cellular interaction," *Nanomedicine*, vol. 11, no. 6, pp. 673–692, 2016, doi: 10.2217/nnm.16.5.
- [66] H. Hillaireau and P. Couvreur, "Nanocarriers' entry into the cell: Relevance to drug delivery," *Cell. Mol. Life Sci.*, vol. 66, no. 17, pp. 2873–2896, 2009, doi: 10.1007/s00018-009-0053-z.
- [67] S. Tran, P.-J. DeGiovanni, B. Piel, and P. Rai, "Cancer nanomedicine: a review of recent success in drug delivery," *Clin Trans Med*, vol. 6, no. 44, pp. 1–21, 2017, doi: 10.1186/s40169-017-0175-0.
- [68] H. D. Williams *et al.*, "Strategies to Address Low Drug Solubility in Discovery and Development," *Pharmacol. Rev.*, vol. 65, no. 1, pp. 315–499, 2013, doi: 10.1124/pr.112.005660.
- [69] M. Margaroni *et al.*, "PLGA nanoparticles modified with a TNF $\alpha$  mimicking peptide, soluble Leishmania antigens and MPLA induce T cell priming in vitro via dendritic cell functional differentiation," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 105, pp. 18–31, 2016, doi: 10.1016/j.ejpb.2016.05.018.
- [70] F. Danhier, E. Ansorena, J. M. Silva, R. Coco, A. Le Breton, and V. Préat, "PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications," *J. Control. Release*, vol. 161, no. 2, pp. 505–522, 2012, doi: 10.1016/j.jconrel.2012.01.043.
- [71] H. Makadia and S. Siegel, "Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier," *Polym.*, vol. 3, no. 3, pp. 1377–1397, 2011, doi: 10.3390/polym3031377.
- [72] S. Iqbal, F. Jubeen, and F. Sher, "Future of 5-Fluorouracil in Cancer Therapeutics, Current Pharmacokinetics Issues and a Way Forward," *J. Cancer Res. Pract.*, vol. 6, no. 4, pp. 155–161, 2020, doi: 10.4103/JCRP.JCRP.
- [73] G. V. Kumar, L. Nair, J. Sankar, and S. A. Nair, "Biological evaluation of 5-fluorouracil nanoparticles for cancer chemotherapy and its dependence on the carrier, PLGA," *Int. J. Nanomedicine*, no. August, p. 1685, 2011, doi: 10.2147/ijn.s20165.
- [74] C. Schwarz and W. Mehnert, "Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery," *J. Control. Release*, vol. 16, no. 2, pp. 83–96, 1994, doi: 10.1080/026520499289185.
- [75] X. Li *et al.*, "Nano carriers for drug transport across the blood-brain barrier," *J. Drug Target.*, vol. 25, no. 1, pp. 17–28, 2017, doi: 10.1080/1061186X.2016.1184272.
- [76] C. J. H. Porter, N. L. Trevasakis, and W. N. Charman, "Lipids and lipid-based formulations: Optimizing the oral delivery of lipophilic drugs," *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 6, no. 3, pp. 231–248, 2007, doi: 10.1038/nrd2197.
- [77] B. Fonseca-santos, M. Daflon, and M. Chorilli, "Nanotechnology-based drug delivery systems for the treatment of Alzheimer's disease," *Int. J. Nanomedicine*, vol. 10, pp. 4981–5003, 2015.



**Santiago Aguirre Giraldo**, nació en Manizales, Caldas, Colombia en 1995. Recibió el título de Licenciado en Biología y Química de la Universidad de Caldas, Manizales, Colombia en 2018. Sustentó su trabajo de grado para obtener el título de Maestría en Química en diciembre de 2020. Del 2018 al 2019

fue asistente de investigación en la Universidad de Caldas en un proyecto de Minciencias relacionado con la temática del CCR. Sus intereses de investigación incluyen la síntesis orgánica y la nanoencapsulación de medicamentos como alternativa para disminuir efectos secundarios de enfermedades como el cáncer. El Magister Aguirre obtuvo matrícula de honor en el año 2016 mientras realizaba sus estudios de Licenciatura en Biología y Química en la Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3879-8439>



**Jorge Andrés Gutiérrez Cifuentes** nació en Armenia, Quindío, en 1986. Recibió el título de Químico de la Universidad del Quindío, Armenia, Colombia en el 2008, de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Río Cuarto (UNRC-Argentina) con estancia de investigación

en la Universidad de Santiago de Compostela (USC), Santiago de Compostela, España en el 2013, de un Postdoctorado en Nanociencia y Nanotecnología en UNRC-INIFTA (Instituto de Investigaciones Físicoquímicas Teóricas y Aplicadas), Río Cuarto-La plata, Argentina en el 2015, y de un segundo Postdoctorado en Nanobiotecnología en la Universidad Industrial de Santander (UIS), Bucaramanga, Colombia en el 2017. Fue docente en el departamento de Química de la Universidad Nacional de Río Cuarto en Argentina, de 2008-2013. Asimismo, en la Universidad Autónoma de Bucaramanga en el 2015, y en la Universidad Cooperativa de Colombia sede Bucaramanga del 2015-2016. Está vinculado a la Universidad del Quindío desde el 2018, actualmente como docente ocasional tiempo completo en la Facultad de Ciencias de la Salud. Cuenta con más de 23 publicaciones científicas en revistas nacionales e internacionales indexadas por Colciencias, y más de 50 presentaciones en congresos nacionales e internacionales, es *referee* de revistas científicas en Colombia y el exterior. Sus intereses en investigación están enmarcados en nanociencia y nanotecnología aplicada a salud, alimentos y medio ambiente. El Dr. Gutiérrez fue beneficiado con estímulos económicos por la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad del Quindío para realizar investigación durante el pregrado. Proyecto de Pregrado Laureado 4.6/5.0. Becado por la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT) y por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) para realizar estudios de Doctorado en Argentina. Becado por la FUNDACION CAROLINA para desarrollar investigación en España durante el Doctorado. Proyecto de Doctorado Sobresaliente 10/10. Becado por Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) para realizar estudios de Postdoctorado en Argentina. Becado por Universidad Industrial de Santander para desarrollar Postdoctorado.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3145-2398>.



**Luz Amalia Ríos Vásquez** nació en Marsella, Risaralda, Colombia en 1966. Recibió el título de Licenciada en Biología y Química de la Universidad de Caldas, Manizales, Colombia en 1987, obtuvo el título de Maestría en Química de la Universidad del Valle, Cali, Colombia en 1992 y el título de Doctora

en Ciencias-Químicas de la Universidad del Valle, Cali, Colombia en 1998. Ella fue catedrática en la Universidad del Valle, sede Zarzal del año 1990 a 1991 y también asistente de docencia en la Universidad del Valle, sede principal del año 1989 a 1991. Actualmente, es profesora titular del Departamento de Química de la Universidad de Caldas Manizales, Colombia desde el año 1998. Ha obtenido tres patentes, una internacional en USA en 2015, una colombiana en 2016 y una en Brasil en 2019; también publicó recientemente el libro titulado “La Química Orgánica aplicada a nuestro diario vivir” de la Editorial Universidad de Caldas en el 2019. Ha publicado 9 artículos en revistas internacionales en los últimos 5 años. Su interés en investigación está centrado en la Síntesis Orgánica y la química medicinal. La Dra. Ríos fue becaria de Colciencias para realizar los estudios de Doctorado durante su pasantía internacional en “University of Florida” del año 1995 a 1997. Recibió el Premio Nacional Alejandro Ángel Escobar. Mención de honor en Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, por la participación en la investigación del Instituto CIDEPRO-PECET “Del Laboratorio a la Sociedad” en el 2016. Fue egresada Meritoria de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, de la Universidad de Caldas, Manizales en el 2013 y nominada a la Orden Humberto Gallego Gamboa, 2013, en el marco de los 70 años de la Universidad de Caldas. Fue nombrada profesora distinguida, Universidad de Caldas en el 2000. Recibió el Premio nacional “Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales-academia del tercer mundo” para motivar a jóvenes investigadores en el año 1999.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4510-7771>.