

ESTUDIO DE LIBERACIÓN DE 5-FLUOROURACILO DESDE NANOPARTÍCULAS DE POLICIANOACRILATO DE N-BUTILO

RELEASE STUDY OF 5-FLUOROURACIL FROM POLY (BUTYLCYANOACRYLATE) NANOPARTICLES

Denisse Ferrer-Viñals¹, <https://orcid.org/0000-0003-4957-9650>

Rubén Álvarez-Brito², <https://orcid.org/0000-0003-1414-7428>

Alen Nils Baeza-Fonte^{1*}, <https://orcid.org/0000-0003-2262-9435>

¹Instituto de Ciencia y Tecnología de Materiales, Universidad de La Habana, Cuba

²Facultad de Química, Universidad de La Habana, Cuba

*Autor para la correspondencia: alennilsbaezafonte@gmail.com, alen@imre.uh.cu

Recibido: 24 de diciembre de 2022

Aprobado: 5 de febrero de 2023

RESUMEN

El 5-fluorouracilo (5-FU) es un citostático comúnmente empleado en el tratamiento del cáncer. Hoy en día, se busca potenciar su uso farmacológico tratando de reducir los efectos adversos. En esta investigación se estudia la liberación de 5-FU, adsorbido y encapsulado, para su posterior uso como sistema de liberación controlada desde un sistema de nanopartículas de policianoacrilato de n-butilo. Las partículas encapsuladas se obtuvieron por el método de polimerización en emulsión, en presencia de 5-FU en el medio, mientras las adsorbidas lo fueron mediante contacto de las partículas poliméricas con el 5-FU en disolución. El proceso de adsorción pudo ser descrito adecuadamente por los modelos de Langmuir. El porcentaje liberado de 5-FU encapsulado (61,4 %) resultó mayor que el de adsorbido (7,7 %), resultando el primero, más idóneo. Los experimentos preliminares de ambos procesos demostraron que cumplen con un modelo cinético de orden cero.

Palabras clave: 5-fluorouracilo; liberación controlada; nanopartículas; policianoacrilato de n-butilo.

ABSTRACT

5-Fluorouracil (5-FU) is a cytostatic commonly used in cancer treatment. Today, it seeks to enhance its pharmacological use trying to reduce adverse effects. This research studies the release of 5-FU from an adsorbed and encapsulated poly (butylcyanoacrylate) nanoparticles system for its subsequent use as a controlled release system. The encapsulated particles were obtained by the emulsion polymerization method, in the presence of 5-FU in the medium, while those adsorbed were obtained by contact of the polymeric particles with the 5-FU in solution. The adsorption process could be adequately described by the Langmuir. Preliminary release experiments showed that a zero-order kinetic model is fulfilled for both processes, where the released percentage of encapsulated 5-FU is greater (61,4 %) than that of adsorbed (7,7 %).

Keywords: 5-fluorouracil; controlled release; nanoparticles; poly (butylcyanoacrylate).

INTRODUCCIÓN

Las partículas poliméricas biodegradables son empleadas para mejorar el valor terapéutico de disímiles fármacos,⁽¹⁾ tanto solubles como insolubles en agua, así como de moléculas bioactivas, mediante el mejoramiento de su biodisponibilidad, solubilidad y tiempo de permanencia, a la vez que reducen los riesgos de toxicidad.^(2,3) Pueden afectar radicalmente la biodistribución de un citostático,⁽⁴⁾ por tanto, aumentar su concentración y la especificidad de ataque en tejidos malignos. En el caso de tratamientos locales, dichos sistemas de liberación para citostáticos pueden aumentar el índice terapéutico, debido a la reducción de la adsorción sistémica y/o los efectos secundarios, los cuales se presentan cuando este actúa en sitios no específicos.⁽⁵⁾

Son variadas las estructuras poliméricas que han sido estudiadas para incrementar el índice terapéutico y reducir los efectos colaterales.⁽⁶⁾ Dentro de estos, los policianoacrilatos de alquilos (PACA, por sus siglas en inglés) presentan propiedades que los hacen excelentes bloques de construcción para la elaboración de sistemas de liberación controlada como nanocápsulas y nanoesferas.^(7,8,9,10) El policianoacrilato de n-butilo (PBCA, por sus siglas en inglés) resulta de particular interés para portar fármacos citotóxicos como el 5-FU dadas las bondades que presenta su monómero precursor, el cianoacrilato de n-butilo (BCA, en inglés), que posee baja toxicidad y buena biodegradabilidad.⁽¹¹⁾

Para estudiar el fenómeno de adsorción se evalúan los datos obtenidos mediante isotermas.⁽¹²⁾ De estas, existen cinco tipos o perfiles.⁽¹²⁾ El caso de la adsorción del 5-FU en partículas de policianoacrilatos de alquilo, puede ser adecuadamente descrito mediante el Modelo de Langmuir:^(13,14,15)

$$\theta = \frac{kC}{1+kC} \quad (1)$$

donde:

k: constante de equilibrio (empírica), expresa la fortaleza de las interacciones adsorbato-adsorbente

C: concentración molar en el equilibrio

θ : fracción de recubrimiento: $\theta = \frac{x}{x_m}$

X: cantidad de adsorbato adsorbido (mg/g)

X_m : máxima adsorción del adsorbato en la superficie (mg/g).

Esta expresión puede ser linealizada según:

$$\left(\frac{C}{X}\right) = \left(\frac{C}{X_m}\right) + \left(\frac{1}{kX_m}\right) \quad (2)$$

Correspondiéndose:

$\left(\frac{1}{kX_m}\right)$ con el intercepto, y $\left(\frac{1}{X_m}\right)$ con la pendiente.

Estos mecanismos de liberación de una sustancia o principio activo de una matriz polimérica, dependen de varios factores como la difusión, el contacto con disolventes y procesos químicos.^(16,17,18) Los modelos cinéticos que pueden seguir los fármacos para ser liberados de una matriz son variados, y se pueden dividir en dos grupos: los que liberan el fármaco lentamente desde el inicio cumpliendo una cinética de orden cero o de primer orden, y los que liberan rápidamente al inicio una primera dosis y luego; le sigue una segunda fase más lenta y sostenida con un comportamiento cinético de orden cero o primer orden a partir de ese momento inicial.^(19,20)

Los trabajos revisados en su mayoría emplean métodos basados en funciones matemáticas que describen perfiles de disoluciones. Para proceder, se selecciona una función adecuada y se evalúan los parámetros. El modelo que describe el orden cero,⁽²⁰⁾ puede ser utilizado para diversos sistemas de liberación como parches transdermales, tabletas con composición matricial cargadas con fármacos poco solubles, etc. La expresión matemática que lo define es (3):

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad (3)$$

donde:

Q_t : cantidad de fármaco disuelta en el tiempo t

Q_0 : la cantidad inicial de fármaco en la disolución

K_0 : constante de liberación de orden cero.

Varios autores han abordado la temática de la liberación del 5-FU desde liposomas,^(21,22) nanopartículas poliméricas,^(23,24) niosomas,⁽²⁵⁾ trasfersomas,⁽²⁶⁾ nanogeles⁽²⁷⁾ y desde microsferas de quitosana.⁽²⁸⁾ Estos trabajos logran liberación controlada del medicamento, pero en periodos cortos de tiempo. En esta

investigación se realiza la preparación de nanopartículas cargadas con 5-fluorouracilo para la liberación controlada durante un tiempo prolongado estimado de 6-8 h y su posible utilización en el tratamiento del cáncer de piel.

MATERIALES Y MÉTODOS

Obtención de las partículas de policianoacrilato de n-butilo cargadas con 5-fluorouracilo

La metodología seguida para la obtención y caracterización de las partículas libres y luego cargadas con el fármaco en la superficie, así como los reactivos, disoluciones e instrumentación empleados, están descritos por Ferrer y colaboradores. De igual manera, durante la técnica de obtención de las partículas con el fármaco encapsulado se siguió el criterio de Ferrer.⁽²⁹⁾ De forma resumida, durante la polimerización en emulsión, al medio acuoso ácido que contenía surfactante (y el citostático, en el caso de la encapsulación), se le goteó cuidadosamente el monómero disuelto en acetona y se mantuvo en agitación durante 4 h. Luego se aseguró el fin de la polimerización mediante la neutralización del medio con KOH (0,1 mol/L). Al finalizar, se rotoevaporó la emulsión para eliminar los restos de acetona, y las partículas se lavaron hasta igualar el pH del agua sobrenadante al del agua bidestilada empleada, y se almacenaron hasta su uso.

Estudios de sorción superficial del 5-FU a las nanoesferas

Comparando la concentración inicial y la final luego del tiempo de contacto con las nanopartículas mediante HPLC⁽²⁹⁾ se comprobó la adsorción del fármaco. Los estudios mediante isothermas de adsorción, indicaron como las moléculas adsorbidas se distribuyen en la fase sólida cuando el proceso de adsorción alcanza un estado de equilibrio. Los experimentos consistieron en: preparar disoluciones de 5-FU a concentraciones de 0,0010; 0,0015; 0,0020; 0,0025; 0,0030 y 0,0035 mg/mL, y a cada disolución se le añadió una masa constante (5,0

mg) de las partículas, manteniendo en agitación (Zaranda HDL, China, 160 rpm) a temperatura de 20 °C durante cuatro horas. Con los datos obtenidos se graficó la isoterma de adsorción y su correspondiente función lineal empleando el modelo de Langmuir.

Estudios de liberación *in-vitro* del 5-fluorouracilo

Los experimentos de liberación fueron realizados empleando las partículas cargadas por ambas metodologías descritas por Ferrer y col.⁽²²⁾ Las determinaciones del 5-FU liberado se llevaron a cabo utilizando como medio de liberación una disolución buffer a pH= 7,4 que fue preparada con una mezcla de 3,4 g de dihidrógenofosfato de potasio (KH₂PO₄) y 4,35 g de hidrógenofosfato de potasio (K₂HPO₄) en 0,5 L.

El procedimiento seguido se describe a continuación: en unos tubos Corning para reacción, se añadieron 20 mL de la disolución buffer de fosfato y una masa correspondiente a 0,075 g de partículas cargadas con el citostático. Ambos fueron colocados en una zaranda termostatada con baño de agua bajo una agitación de 160 rpm a 37 °C, y se tomaron muestras de 50 µL en intervalos de tiempo determinados durante un periodo de siete horas. El proceso fue seguido mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC Shimadzu Prominence LC-2010 con detector Ultravioleta SPD-M20A) y fueron realizados experimentos por cuadruplicado, alcanzándose resultados similares entre ellos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La data obtenida por HPLC permitió calcular la capacidad de adsorción de las partículas en el equilibrio para cada punto (concentración de 5-FU por g de polímero) y las concentraciones de 5-FU en el equilibrio (C_e), en la disolución. Partiendo de estos datos, se construyó la isoterma (figura 1).

Para una mejor interpretación de los resultados, se obtuvieron las representaciones lineales de ambos modelos matemáticos y se presenta en la figura 2, el modelo que mejor se ajusta.

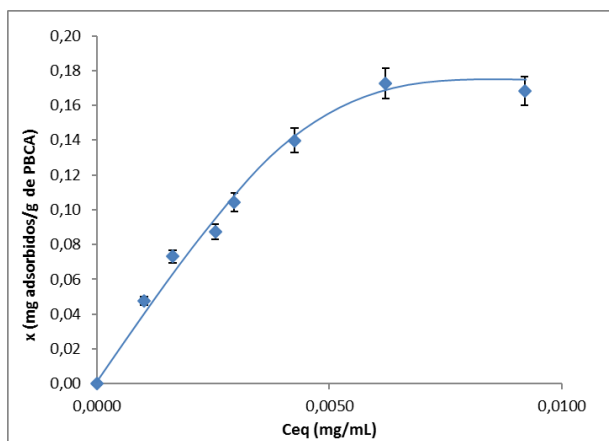


Fig. 1- Isoterma de adsorción del 5-FU sobre las partículas de PBCA

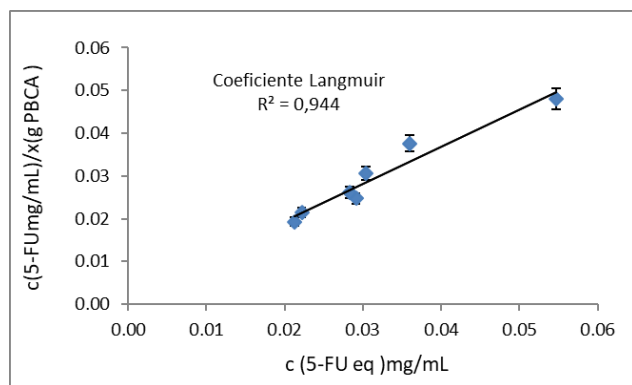


Fig. 2- Representación gráfica del modelo lineal de Langmuir

Como se aprecia en la figura 2, los datos muestran un buen ajuste al modelo empleado con valores de coeficiente de determinación (R²) de 0,94. Este resultado indica, que el 5-FU en las condiciones trabajadas se adsorbe en forma de monocapa sobre las partículas de PBCA.

El análisis mediante el modelo de Langmuir permitió conocer la máxima adsorción del 5-FU en las partículas (x_m). Con un valor de 0,284 8 g 5-FU/g polímero, indica que el máximo porcentaje de 5-FU que son capaces de adsorber las partículas, se halla alrededor de un 28 %.⁽²⁹⁾

Experimentos de liberación del fármaco

La figura 3 muestra la liberación del 5-FU expresada como concentración másica en función del tiempo. En esta se observa que el citostático es liberado con mayor facilidad de las partículas que presentan el 5-FU encapsulado. En este caso, el 5-FU parte de una concentración inicial de 0,023 6 mg/mL hasta una concentración final de 0,043 7 mg/mL. La concentración máxima a liberar del citostático a partir de 86,1 mg de polímero fue de 0,032 7

mg/mL estimado a partir de un estudio previo.⁽¹⁹⁾ Durante el experimento se liberaron 0,013 08 mg/mL (61,4 %) del 5-FU esperado). Este valor indica que se encuentran disponibles para uso como fármaco 5,5mg (5-FU)/g (polímero), al utilizar una concentración inicial de 3,0 x 10⁻⁴ mol/L durante la obtención de las nanoesferas con el fármaco encapsulado.

En el caso del polímero con el 5-FU adsorbido, este es liberado desde una concentración inicial de 0,011 5 mg/mL hasta una concentración final de 0,014 8 mg/ml. La concentración máxima a liberar del citostático a partir de 76,8 mg de polímero, fue de 0,043 9 mg/mL. Durante este experimento, se liberaron 0,003 4 mg/mL (7,7 % del valor teórico de 5-FU esperado). Este valor indica que se encuentran disponibles para uso como fármaco 3,0 mg (5-FU)/g (polímero), al utilizar una concentración inicial de 1,5 x 10⁻⁴ mol/L durante el proceso de carga por adsorción.

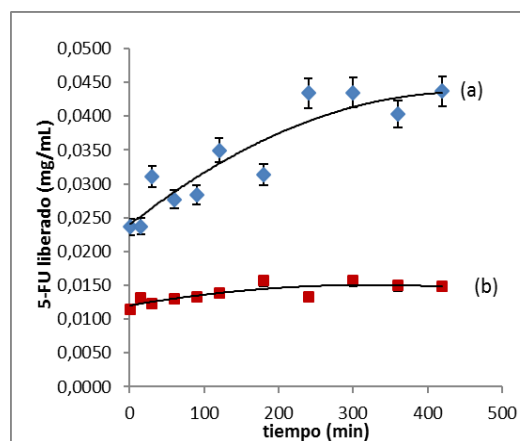


Fig. 3- Representación gráfica de la liberación del 5-FU de las partículas de PBCA. (a) 5-FU encapsulado; (b) 5-FU adsorbido

La concentración inicial reportada en cada caso corresponde a la suma del 5-FU contenido en el polímero y al retenido en el papel del filtro de membrana empleado para separar las partículas. La contribución de este último, está relacionada con la propia adsorción del papel, el que fue cortado en pequeños trozos y sumergido en la disolución para los estudios de liberación. Para producir las nanoesferas con el fármaco encapsulado, este es añadido al medio de polimerización, y es posible que la presencia del mismo conlleve a la obtención de una estructura más porosa, donde las cadenas poliméricas están más relajadas y las cavidades se encuentran interconectadas, formando canales continuos en

una superficie heterogénea, lo que permite que el 5-FU atrapado en la matriz, escape con mayor facilidad. Esto está comprobado que ocurre en otros casos como en polímeros de impresión molecular, cuyo método de obtención es semejante al descrito en este trabajo, para la elaboración de las nanoesferas con el citostático encapsulado.⁽³⁰⁾

En el caso de los experimentos de adsorción, la baja cantidad liberada pudiera ser explicada considerando que el 5-FU se encontrara quimisorbido a la superficie de las partículas. Otra alternativa, es considerar que durante la síntesis de estas partículas, los poros

superficiales que se crean, son lo suficientemente profundos y no están interconectados. Así que, durante el proceso de carga del medicamento, este entra en los poros, pero luego difunde con dificultad y de forma incompleta. Una combinación de ambos factores permite explicar el comportamiento observado.

El modelo cinético de liberación del citostático desde las partículas fue evaluado considerando orden cero de acuerdo con la ecuación 5.

Los gráficos obtenidos se muestran en la figura 4. De ellos se obtienen los valores del intercepto (Q_0 , cantidad inicial de fármaco) y la pendiente (constante de orden cero, K_0).

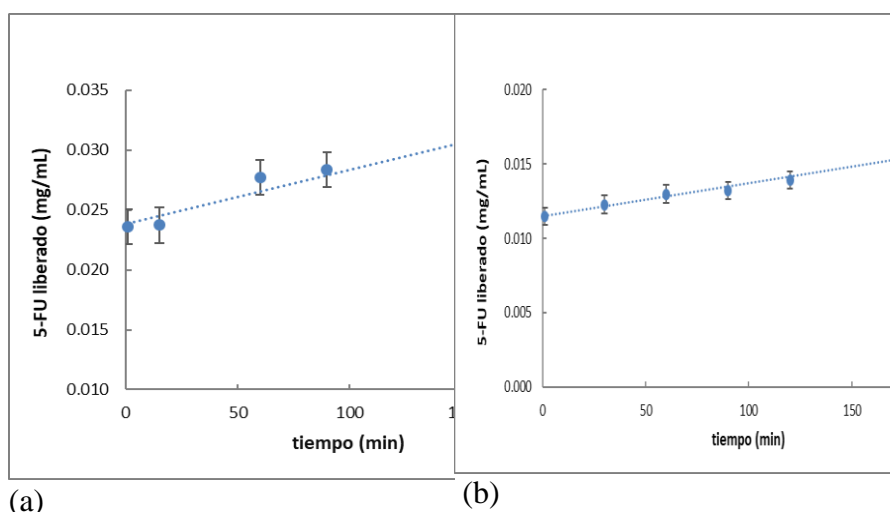


Fig. 4- Modelo cinético de liberación de orden cero para las partículas con el 5-FU (a) encapsulado y (b) adsorbido

Los valores obtenidos para ambos casos fueron los siguientes: $Q_0= 0,023 9$ y $K_0= 4,49*10^{-5}$ con $R^2= 0,94$ para las partículas con el 5-FU encapsulado y $Q_0= 0,011 5$ y $K_0=2,22*10^{-5}$ con $R^2= 0,98$ para las partículas con el 5-FU adsorbido. Se puede concluir, que el modelo cinético estudiado presenta un buen ajuste a los datos experimentales, por tanto, la liberación del citostático tanto encapsulado, como adsorbido en las partículas de PBCA, sigue una cinética de orden cero, donde la cantidad de 5-FU liberado presenta una relación directa con el tiempo. Este comportamiento es el deseable en los sistemas de liberación controlada.^(17,18,31)

La liberación del citostático desde las partículas fue realizada en buffer fosfato a pH 7,4. De 11,7 mg/g polímero de 5-FU adsorbido, se liberaron 3,0 mg/g polímero, mientras que del encapsulado de 7,4 mg/g polímero se liberaron 5,5 mg/g polímero, en un periodo de tiempo de siete horas

para ambos casos, que resultan superiores al comportamiento que obtienen otros autores.

Con una carga cercana al 30 % del fármaco total empleado por gramo de polímero, en este trabajo se adsorbió una cantidad de 7,4 mg de 5-FU g polímero. En el estudio de isotermas de adsorción, el valor hallado de constante de adsorción/desorción ($K= 223 L/mol$) se encuentra en un rango similar a lo reportado en literatura. Arias y col. reportan valores de 214 y 200 L/mol,⁽¹⁴⁾ siendo indicativa de que la cantidad de fármaco liberado a partir de lo adsorbido es similar a otros trabajos. La capacidad de adsorción máxima (X_m) produjo un valor de 0,284 8 mg/g polímero (2,19 μ mol/g polímero). Arias y col.⁽¹⁵⁾ reportan la liberación de casi la totalidad del fármaco adsorbido (12,2 mg/g en 40 min y 3,40 mg/g en 2 h). En cuanto al encapsulado (1,18 mg/g) liberó un 65 % en 1 h y el 35 % restante en las próximas 2 h, y para 0,77

mg/g cargados; el 75 % en 30 min y el 25 % restante durante las siguientes 20 h con concentraciones de partida del fármaco diferentes. Por otra parte, Semionova y col.,⁽³²⁾ obtienen partículas con diámetros entre 148-160 nm empleando un tiempo de polimerización de 3h, pH de 2-3, dextrana 40 (0,8 % m/v) y 10 mg/mL de 5-FU, mientras consigue una eficiencia de encapsulación de 85 %, cuya liberación se estudió por un lapso de 6 h.

CONCLUSIONES

En este trabajo se caracterizaron dos sistemas de partículas obtenidos por el mismo grupo de trabajo y previamente reportado.⁽²⁹⁾ Ambos sistemas fueron preparados mediante polimerización en emulsión. Las nanopartículas fueron cargadas por adsorción o nanoencapsulación. Este último proceso resultó ser más eficiente. La liberación del fármaco de las nanoesferas se realizó en una disolución a pH 7,4 durante un período de tiempo de 7 h, lográndose una liberación de un 61,4 % del total. El comportamiento cinético de orden cero para la liberación del 5-FU de este sistema con nanoencapsulación, resulta adecuado para su posible utilización como sistema de liberación controlada en piel para el tratamiento del cáncer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SULTANA, N.; BORA, P.; SARMA, B. "Nanocarriers in drug delivery system: Eminence and confront". En: NGUYEN-TRI, P.; DO, T.; NGUYEN, T. A. (Eds.). *Smart Nanocontainers*. Elsevier: online, 2020, pp. 159-178. ISBN: 9780128167700.
2. ORTIZ, R. *et al.* "Poly (butylcyanoacrylate) and poly (ϵ -caprolactone) nanoparticles loaded with 5-fluorouracil increase the cytotoxic effect of the drug in experimental colon cancer". *The AAPS journal*. 2015, **17**, 918-929. ISSN: 1550-7416.
3. KUMARI, A.; YADAV, S. K.; YADAV, S. C. "Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems". *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2010, **75**, 1-18. ISSN: 0927-7765.
4. XIAO, D.; ZHOU, R. "Application of Nano Drug Delivery Systems in Inhibition of Tumors and Cancer Stem Cells". En: Z. R. Lin Y. (Eds.). *Advances in Nanomaterials-based Cell Biology*

- Research*. Springer: Singapore, 2021 pp. 111-136. ISBN: 978-981-16-2666-1.
5. GUTERRES, S. S.; ALVES, M. P.; POHLMANN, A. R. "Polymeric nanoparticles, nanospheres and nanocapsules, for cutaneous applications". *Drug Target Insights*. 2007, **2**, 147-157. ISSN: 1177-3928.
6. SARANYA, S.; RADHA K.V. "Review of nanobiopolymers for controlled drug delivery", *Polymer-Plastics Technology and Engineering*. 2014, **53**, 1636-1646. ISSN: 2574-0881.
7. CHENG, H. *et al.* "Design of self-polymerized insulin loaded poly(n-butylcyanoacrylate) nanoparticles for tunable oral delivery". *Journal of Controlled Release*. 2020, **321**, 641-653. ISSN: 0168-3659.
8. VRIGNAUD, S.; BENOIT, J. P.; SAULNIER, P. "Strategies for the nanoencapsulation of hydrophilic molecules in polymer-based nanoparticles". *Biomaterials*. 2011, **32**, 8593-8604. ISSN: 0142-9612.
9. GRAF, A.; McDOWELL, A.; RADES, T. "Poly (alkylcyanoacrylate) nanoparticles for enhanced delivery of therapeutics—is there real potential?". *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2009, **6**, 371-387. ISSN: 1742-5247.
10. VAUTHIER, C. *et al.* "Poly (alkylcyanoacrylates) as biodegradable materials for biomedical applications". *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2003, **55**, 519-548. ISSN: 1872-8294.
11. GAO, S. *et al.* "Polybutylcyanoacrylate nanocarriers as promising targeted drug delivery systems". *Journal of Drug Targeting*. 2015, **23**, 481-496. ISSN: 1029-2330.
12. ATKINS, P.; De Paula, J. *Processes at solid surfaces*. En: ATKINS, P.; De Paula, J. (Eds.). *Atkins' Physical Chemistry*. Oxford University Press: Great Britain, 2006 pp. 917-922. ISBN: 071677111X.
13. ARIAS, J. L. *et al.* "Study of carbonyliron/poly (butylcyanoacrylate)(core/shell) particles as anticancer drug delivery systems: Loading and release properties". *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008, **33**, 252-261. ISSN: 09280987.
14. ARIAS, J. L. *et al.* "Magnetite/poly (alkylcyanoacrylate)(core/shell) nanoparticles as 5-Fluorouracil delivery systems for active targeting". *European Journal of Pharmaceutics*

- and Biopharmaceutics. 2008, **69**, 54-63. ISSN: 1873-3441.
15. RIVAS, C. F. *et al.* “Isotherma de Langmuir y Freundlich como modelos para la adsorción de componentes de ácido nucleico sobre WO₃”. *Saber*. 2014, **26**, 43-49. ISSN: 2343-6458.
16. ISHIZAWA, C.; NAKAMATSU, J. “Matrices Poliméricas para Liberación Controlada de Sustancias Activas”. *Revista de Química*. 2002, **16**, 13-23. ISSN: 2518-2803
17. BOOSTANI, S.; JAFARI, S. M. “A comprehensive review on the controlled release of encapsulated food ingredients; fundamental concepts to design and applications”. *Trends in Food Science and Technology*. 2021, **109**, 303-321. ISSN: 9942-244.
18. SÁEZ, V.; HERNÁEZ, E.; LÓPEZ, L. “Liberación controlada de fármacos. Aplicaciones biomédicas”, *Revista Iberoamericana de Polímeros*. 2003, **4**, 111-122. ISSN: 1988-4206.
19. DASH, S. *et al.* “Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems”. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*. 2010, **67**, 217-223. ISSN: 2353-5288.
20. SHAH, J.; DESPHANDE, A. “Kinetic modeling and comparison of in vitro dissolution profiles”. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014, **2**, 259-421. ISSN: 2321-3086.
21. MANSOORI, B. *et al.* “Hyaluronic acid-decorated liposomal nanoparticles for targeted delivery of 5-fluorouracil into HT-29 colorectal cancer cells”. *Journal of Cellular Physiology*. 2020, **235**(10): 6817–6830. ISSN: 1097-4652.
22. PETRILLI, R. *et al.* “Skin cancer treatment effectiveness is improved by iontophoresis of EGFR-targeted liposomes containing 5-FU compared with subcutaneous injection”. *Journal of Controlled Release*. 2018, **283**, 151-162 ISSN: 1873-4995.
23. KHALLAF, R. A. *et al.* “5- Fluorouracil shell-enriched solid lipid nanoparticles (SLN) for effective skin carcinoma treatment skin carcinoma treatment”. *Drug Delivery*. 2016, **23**(9), 3452-3460. ISSN: 1567 2018.
24. LE, V. M. *et al.* “An investigation of antitumor efficiency of novel sustained and targeted 5-fluorouracil nanoparticles”. *European journal of medicinal chemistry*. 2015, **92**, 882-889. ISSN:2772-4174.
25. PAOLINO, D. *et al.* “Innovative bola-surfactant niosomes as topical delivery systems of 5-fluorouracil for the treatment of skin cancer”. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008, **353** (1-2), 233-242. ISSN: 0378-5173.
26. COSCO, D. *et al.* “Ultradeformable liposomes as multidrug carrier of resveratrol and 5- fluorouracil for their topical delivery”. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015, **489**, 1–10. ISSN: 0378-5173.
27. SAHU, P. *et al.* “pH responsive 5-fluorouracil loaded biocompatible nanogels for topical chemotherapy of aggressive melanoma”. *Colloids and Surface B: Biointerfaces*. 2019, **174**, 232–245. ISSN: 0927-7765.
28. HE, T. *et al.* “5-Fluorouracil monodispersed chitosan microspheres: Microfluidic chip fabrication with crosslinking, characterization, drug release and anticancer activity”. *Carbohydrate Polymers*. 2020, **236**, 116094. ISSN: 0144-8617.
29. FERRER, D.; ÁLVAREZ, R. A.; BAEZA, A. N. “Desarrollo de un Sistema de partículas poliméricas nano-estructuradas para la liberación controlada del 5-Fluorouracilo”. *Revista Cubana de Química*. 2021, **33**(2),113-135. ISSN: 2224-5421.
30. GARCÍA, J. A.; DÍAZ, M. E. “Characterization of binding sites in molecularly imprinted polymers”. *Sensors and Actuators B*. 2007, **123**, 1180–1194. ISSN: 0925-4005.
31. SAHA, P.; DAS, P. S. “Advances in Controlled Release Technology in Pharmaceuticals: A Review”. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2017, **6**, 2070-2084. ISSN: 2321-3086.
32. SIMEONOVA, M. *et al.* “Study on the role of 5-fluorouracil in the polymerization of butylcyanoacrylate during the formation of nanoparticles”. *Journal of Drug Targeting*, 2004, **12**, 49-56. ISSN: 1061-186X.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Denisse Ferrer Viñals: participó activamente durante toda la investigación en el trabajo

experimental, la discusión de resultados y la escritura del artículo.

Rubén Álvarez Brito: coordinador del grupo de investigación donde se desarrolló el trabajo. Participó en la concepción del tema, discusión de resultados y la revisión y aprobación del

manuscrito.

Alen Nils Baeza Fonte: dirigió y participó en la caracterización analítica y estadística del trabajo, estudios de isothermas, de liberación, en la discusión de los resultados y en la revisión y aprobación de la versión final del manuscrito.