

KEMIAN LAITOS
JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO

Tulehduskipulääkkeiden metallikompleksit

Kandidaatintutkielma

18.05.2021

Sarianna Saastamoinen



JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO

Tiivistelmä

Tämä LuK-tutkielma käsittelee tulehduskipulääkkeiden metallikomplekseja sekä niiden erilaisia ominaisuuksia. Tutkielmassa käydään ensiksi läpi tulehduskipulääkkeet ja niiden jako eri ryhmiin. Itse metallikomplekseista perehdytään tarkemmin erilaisiin kupari(II)- ja sinkki(II)komplekseihin, niiden rakenteisiin sekä esitellään niiden erilaisia ominaisuuksia. Kompleksien huomattiin osoittavan muun muassa parempaa tehokkuutta, kun niitä verrattiin pelkkiin vapaisiin tulehduskipulääkkeisiin tai vertailuyhdisteisiin. Ne olivat myös syöpien sekä erilaisten tulehdusten hoidossa parempi vaihtoehto.

Esipuhe

Tämä LuK-tutkielma tehtiin Jyväskylän yliopiston kemian laitoksella orgaanisen kemian puolelle. Tutkielma tehtiin tammikuun 2021 sekä toukokuun 2021 välisenä aikana, ja materiaalina käytettiin tieteellisiä kirjoja, artikkeleita ja tutkimuksia. Materiaalin hakemisessa käytettiin erilaisia tietokantoja, kuten Google Scholaria, Web of Scienceä, Reaxysia, Scopusta sekä ScienceDirectiä. Tutkielman ohjaajana toimi dosentti ja yliopistonlehtori Juhani Huuskonen, jota haluan kiittää tutkielman sekä tutkimusprojektin ohjaamisesta.

Jyväskylässä 18.05.2021

Sisällysluettelo

Tiivistelmä	iii
Esipuhe.....	iv
Käytetyt lyhenteet	vi
1. Johdanto	1
2. Tulehduskipulääkkeet	2
2.1 Salisyylihappojen johdannaiset.....	3
2.2 Aryyli- ja heteroaryylietikkahappojen johdannaiset.....	4
2.3 Indoli- ja indeenietikkahappojen johdannaiset	5
2.4 Antraniilihappojohdannaiset	6
2.5 Oksikaamit	7
3. Metallikompleksit	8
3.1 Kupari(II)- ja sinkki(II)kompleksien rakenteet.....	9
3.2 Kupari(II)kompleksit	11
3.3 Sinkki(II)kompleksit	11
3.4 Kompleksien ominaisuudet.....	13
Yhteenveto	20
Kirjallisuusluettelo.....	21

Käytetyt lyhenteet

NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drugs, eli suomeksi tulehduskipulääkkeet

COX-1 ja COX-2 = syklo-oksigenaasientsyymit 1 ja 2

in vitro = tutkimus, joka tehdään koeputkessa tai lasimaljassa elottomassa ympäristössä

in vivo = tutkimus, joka tehdään elollisessa ympäristössä, kuten esimerkiksi rotissa tai hiirissä

IC50-arvo = arvo kuvaa kemiallisten yhdisteiden potentiaalia estää reaktioita, ja se kertoo pitoisuuden, jolla 50 % reaktioista on estetty. Mitä pienempi arvo, sitä tehokkaampi yhdiste.

PGE₂ ja PGI₂ = sytoprotektiiviset prostaglandiinit E₂ ja I₂

1. Johdanto

Tulehduskipulääkkeet sisältävät suuren joukon lääkkeitä, jotka hoitavat tulehduksia, kipua, päänsärkyä sekä kuumetta.^{1,2} Niitä käytetään myös esimerkiksi nivelreuman, nivelrikon ja erilaisista vammoista tulleiden kipujen hoitoon sekä estämään veritulppien syntyä.^{2,3} Ne ovat erittäin monikäyttöisiä lääkkeitä, joita voidaan käyttää muodostamaan komplekseja tiettyjen metallien kanssa. Täten voidaan parantaa niiden toimintaa tiettyjä sairauksia vastaan.⁴ Ensimmäinen käytetty tulehduskipulääke oli asetyylisalisyylihappo, joka syntetisoitiin ensimmäisen kerran vuonna 1897, jonka jälkeen sitä markkinoitiin yleisesti aspiriinina. Yleisesti tulehduskipulääkkeet sisältävät hydrofiilisiä eli vesiliukoisia ryhmiä tai lipofiilisiä eli rasvaliukoisia ryhmiä. Hydrofiilisiä ryhmiä ovat esimerkiksi karboksyylihappo- tai enoliryhmät, ja lipofiilisiin ryhmiin kuuluu aromaattiset renkaat tai halogeeniatomit.¹ Nykyään tulehduskipulääkkeet ovat maailmanlaajuisesti suosituimpien lääkkeiden joukossa, ja niiden osuus kaikista määrätystä reseptilääkkeistä on noin 5 %⁵.

Tulehduskipulääkkeiden käyttö aiheuttaa pidemmällä aikavälillä erilaisia ongelmia, kuten munuaisvaivoja, maksatoksisuutta, hypertensiota, kardiovaskulaarisia ongelmia sekä maha- ja suolikanavan ongelmia.⁵ Muun muassa maha-suolikanavan ongelmat johtuvat siitä, että tulehduskipulääkkeet vähentävät limakalvoja suojaavien liman ja bikarbonaatin eritystä. Näitä sivuvaikutuksia on pyritty estämään monilla eri tavoilla, ja tulehduskipulääkkeiden metallikompleksit ovat näyttäneet siinä lupaavia tuloksia.² Tulehduskipulääkkeiden metallikomplekseja on tutkittu muun muassa syövän hoidossa, sekä esimerkiksi kupari- ja sinkkikompleksit ovat osoittautuneet tähän yhdeksi lupaavaksi hoitokeinoksi. Ne ovat myös osoittaneet esimerkiksi kykyä siepata vapaita radikaaleja, mikä on yksi tärkeä osa tulehduksen estämistä.^{1,4}

Metallikompleksien oletetaan yleisesti käyttäytyvän samalla tavalla kuin metalli-ionien, ja tästä johtuen kompleksien oletetaan olevan myrkyllisiä yhdisteitä. Nämä oletukset ovat kuitenkin usein vääriä, ja metallikompleksien koordinaatio voi muuttaa koko yhdisteen kemiallisia sekä biologisia vaikutuksia ja siten myös myrkyllisyyttä.¹ Täten metallien ja lääkkeiden, kuten esimerkiksi tulehduskipulääkkeiden muodostamat kompleksit on tutkimusalueena kiinnostanut eri kemian alueita, sekä se on ollut myös kiinnostava tapa uusien lääkkeiden kehityksessä⁴.

2. Tulehduskipulääkkeet

Kaikki tulehduskipulääkkeet ovat orgaanisia happoja, ja niiden pKa-arvo on kolmen ja viiden välillä. Yleisesti tulehduskipulääkkeiden rakenteet muodostuvat happamasta osasta, joka on yleensä karboksyylihappo tai enoli, joten niistä voidaan muodostaa suoloja käsittelemällä niitä emäksien kanssa. Tämä hapan osa on kiinni tasomaisessa aromaattisessa ryhmässä. Yhdisteet ovat myös ionimuodoissa fysiologisessa pH:ssa.^{5,6} Useissa tutkimuksissa on huomattu, että tulehduskipulääkkeet voivat olla tehokas hoitomuoto erityyppisten syöpien hoidossa, kuten paksusuoli-, rinta-, keuhko-, mahalaukun syövän sekä eturauhasen syöpien hoidossa.⁴

Immuunijärjestelmän vaste tulehdukseen tapahtuu suurelta osin prostaglandiinien välityksellä. Prostaglandiineilla on oma osansa ruoansulatuskanavan suojaamisessa sekä kivun hoitamisessa.² Tulehduskipulääkkeet toimivat estämällä prostaglandiinien tuotantoa estämällä niiden synteesiä. Prostaglandiinit ovat muodostuneet arakidonihapoista, joiden muuntumista aineenvaihdunnan eri reaktioissa ohjaavat erilaiset syklo-oksigenaasientsyymit (COX). COX-entsyymejä muodostuu kehoon tulehduksen syntyessä. COX-entsyymi esiintyy kahdessa eri muodossa, COX-1 ja COX-2. Tulehduskipulääkkeiden kyky hoitaa tulehduksia johtuu näiden entsyymien aktiivisuuksien estämisestä.^{3,4,7} COX-1 on vastuussa kudosten hoitotoiminnoista, kun taas COX-2-entsyymiä vapautuu vasteena kudovammoille. COX-2 katalysoi myös arakidonihapon muutosta prostaglandiineiksi ja tromboksaaniksi, jotka ovat vastuussa solujen sekä kudosten tulehduksesta ja mitogeneesistä eli mitoosin indusoimisesta soluissa.¹⁻⁴

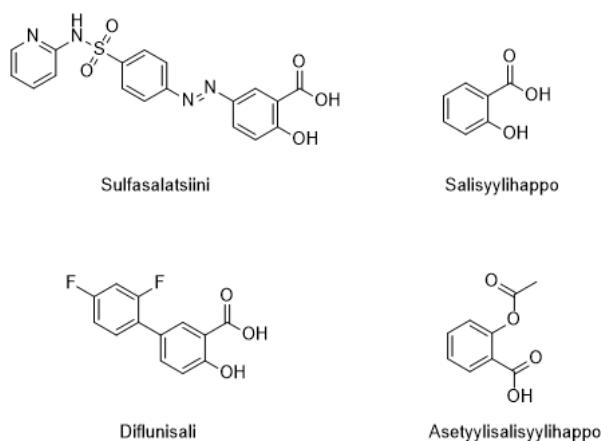
Tulehduskipulääkkeistä löytyvä hapan ryhmä on myös välttämätön COX-entsyymejä estävälle toiminnalle, ja niiden lipofiilisyyden vaihtelee eri ryhmien ja substituenttien luonteiden perusteella. Yhdisteiden happaman ryhmän avulla kaikki tulehduskipulääkkeet voivat sitoutua voimakkaasti plasman proteiineihin. Hapan ryhmä toimii myös pääasiallisena metaboliapaikkana. Siten monien tulehduskipulääkkeiden pääasiallinen reitti on glukuronidaatio, jossa substraattiin lisätään glukuronihapporyhmä, sekä inaktivointi, jota seuraa eliminoituminen munuaisten kautta.⁶

COX-1-entsyymejä estävillä lääkkeillä on useita haittavaikutuksia, joihin kuuluu muun muassa mahakalvon limakalvojen vaurioita, verenvuotoa sekä haavaumien muodostumista. Siksi COX-2-entsyymejä estäviä lääkkeitä on kehitetty, koska niiden on huomattu olevan tehokkaampia tulehduksien hoidossa sekä omaavan vähemmän haitallisia sivuvaikutuksia. Tutkimuksissa on huomattu usein tehokkaaksi menetelmäksi metalli-ionien liittäminen lääkkeisiin, varsinkin tulehduskipulääkkeisiin.⁷

Tulehduskipulääkkeet voidaan jakaa eri ryhmiin niiden kemiallisen rakenteen perusteella. Näitä ryhmiä ovat muun muassa salisyylihappojen johdannaiset, aryyli- ja heteroaryylietikkahappojen johdannaiset, indoli- ja indeenietikkahappojen johdannaiset, antraniilihappojohdannaiset sekä oksikaamit.^{1,5,9} Seuraavissa luvuissa käsitellään eri tulehduskipulääkkeiden ryhmiä lyhyesti niiden rakenteiden perusteella.

2.1 Salisyylihappojen johdannaiset

Salisyylaattit olivat ensimmäisten tunnistettujen tulehduskipulääkkeiden joukossa. Ne ovat johdannaisia 2-hydroksibentsoehapoista eli salisyylihapoista. Alun perin salisyylihappoja käytettiin lääketieteessä natriumsuolojen muodossa, mutta myöhemmin ne korvattiin johdannaisilla. Vaikutusta tehostettiin fenoliryhmän esteröimisellä, kuten aspiriinissa, ja substituomalla hydrofobinen tai lipofiilinen ryhmä, kuten difluorifenyyli-ryhmä viidenteen hiileen, kuten esimerkiksi diflunisalissa.¹⁰ Salisyylaateilla on voimakasta tulehdusta estävää vaikutusta, sekä lisäksi lievää kipua ja kuumetta alentavaa vaikutusta. Käytettyjä tulehduskipulääkkeitä, jotka ovat salisyylihappojen johdannaisia ovat sulfasalatsiini, salisyylihappo, diflunisali sekä asetyylisalisyylihapo, joka tunnetaan myös nimellä aspiriini.⁵ Yhdisteet ovat vahvoja orgaanisia happoja sekä lähinnä COX-1-selektiivisiä, eli COX-1-entsyymi sitoutuu niihin voimakkaammalla affiniteetilla. Esimerkiksi aspiriinin vaikutukset liittyvät sen kykyyn estää COX-1-entsyymin aktiivisuutta eri kudoksissa ja osallistua transasetylaatioreaktioihin *in vitro*.⁶

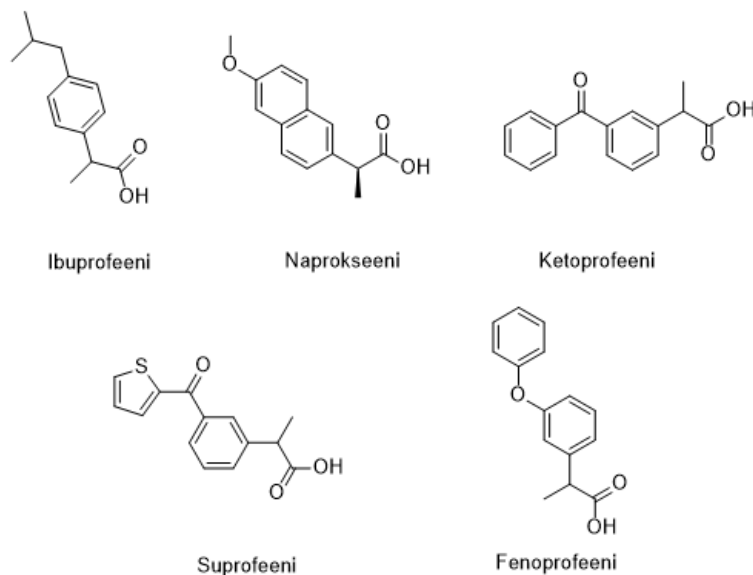


Kuva 1. Salisyylihappojen johdannaisia.^{1,5}

2.2 Aryyli- ja heteroaryylietikkahappojen johdannaiset

Salisyylaattien jälkeen aryyli- ja heteroaryylietikkahappojen johdannaiset muodostavat yhden tärkeimmistä ryhmistä, sillä ryhmä sisältää suosittuja sekä hyödyllisiä tulehduskipulääkkeitä^{5,6}. Ne ovat rakenteellisesti johdettu aryylietikkahapoista, ja tähän ryhmään kuuluvia yhdisteitä kutsutaan myös profeeneiksi ibuprofeenin nimen päätteen perusteella^{6,10}. Ryhmään kuuluvia tulehduskipulääkkeitä ovat muun muassa ibuprofeeni, naprokseeni, ketoprofeeni, suprofeeni ja fenoprofeeni.^{1,5}

Myös tähän ryhmään kuuluvat yhdisteet ovat orgaanisia happoja, ja siten ne muodostavat vesiliukoisia suoloja emäksisten reagenssien kanssa. Yhdisteet ovat lähinnä ionimuodossa fysiologisessa pH:ssa, ja ne ovat lipofiilisempiä kuin asetyylisalisyylihappo tai salisyylihappo. Profeeneissa oleva α -CH₃-substituentti lisää COX-entsyymejä estävää aktiivisuutta sekä vähentää niiden toksisuutta. Profeenien S- (+) -enantiomeeri on tehokkaampi COX-estäjä, joka johtuu α -hiilen kiraalisuudesta.¹⁰ Yleisesti ryhmään kuuluvien yhdisteiden on todettu olevan enemmän COX-1-selektiivisempiä, mutta naprokseeni on näyttänyt olevan enemmän COX-2-selektiivisempi, kuin muut ryhmän yhdisteet. Ryhmän johdannaisia käytetään yleensä nivelreuman, nivelrikon, kivun sekä kuumeen hoitoon, ja ne aiheuttavat vähemmän ruoansulatuskanavan haavaumia, kuin salisylaatit.⁶

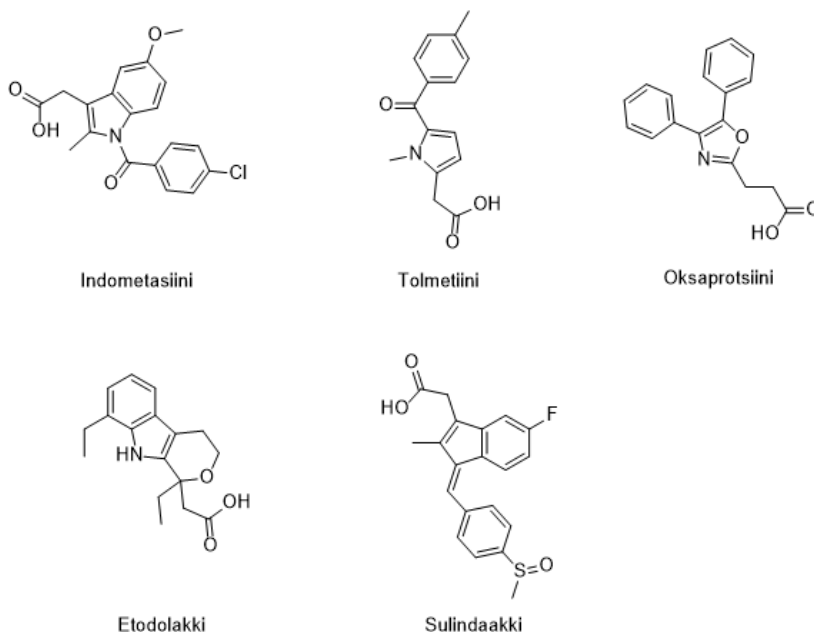


Kuva 2. Aryyli- ja heteroaryylietikkahappojen johdannaisia.^{1,5}

2.3 Indoli- ja indeenietikkahappojen johdannaiset

Myös indoli- ja indeenietikkahappojen johdannaiset sisältävät suosittuja kipulääkkeitä^{1,5}. Ryhmän katsotaan myös sisältävän pyrroleita¹⁰. Tähän ryhmään kuuluvia tulehduskipulääkkeitä ovat muun muassa indometasiini, tolmetiini, etodolakki, oksaprotsiini ja sulindaakki.^{1,5} Näistä indometasiini ja sulindaakki sisältävät hiilessä numero 2 olevan substituentin, joka on heterosyklinen tai vastaavanlainen hiilisykli. Näistä neljästä tolmetiini sekä etodolakki ovat pyrroleita.¹⁰ Yhdisteistä löytyvä karboksyyli-ryhmä on tulehdusta estävän vaikutuksen kannalta välttämätön, ja sitä ovat myös osoittaneet kloorin, fluorin tai CF₃-ryhmän löytyminen fenyyliryhmän para-asemasta.⁶

Indometasiini sisältää bentsyloidyn indolitypen, ja sitä saadaan syntetisoitua 4-metoksifenyylihydratsinista. Se on voimakas tulehdusta estävä kipulääke, ja COX-1-selektiivinen. Sen yleisimpiä haittavaikutuksia ovat mahahaavat sekä maha-suolikanavan häiriöt. Sulindaakissa on vähemmän sivuvaikutuksia johtuen sen indolitypen puutteesta. Yhdiste on muuten samankaltainen indometasiinin kanssa, sekä myös COX-1-selektiivinen. Oksaprotsiini on ei-selektiivinen COX-estäjä, ja se eroaa hiukan muista ryhmän tulehduskipulääkkeistä rakenteellisesti.⁶

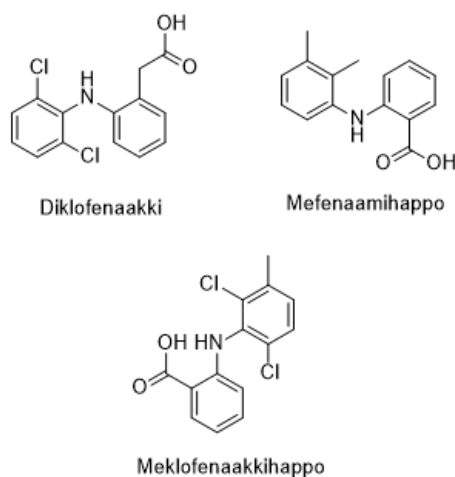


Kuva 3. Indoli- ja indeenietikkahappojen johdannaisia.^{1,5}

2.4 Antraniilihappojohdannaiset

Antraniilihappojohdannaiset ovat antraniilihapon N-aryylisubstituoituja johdannaisia salisyylihaposta⁹. Tähän ryhmään kuuluvia tulehduskipulääkkeitä ovat esimerkiksi diklofenaakki, mefenaamihappo ja meklofenaamihappo.^{1,5} Niitä käytetään lievinä kipulääkkeinä ja toisinaan tulehdussairauksien hoitoon. Näistä esimerkiksi diklofenaakia käytetään usein esimerkiksi kipusuihkeissa, pistoksissa, erilaisissa voiteissa sekä tableteissa, ja usein nivelreuman, nivelrikon, leikkauksien jälkeisen kivun hoitoon.^{5,6} Mefenaamihappoa käytetään kipulääkkeenä vatsakrampien hoitoon sekä myös akuutin ja kroonisen nivelreuman hoidossa. Tämän ryhmän käyttöä rajoittavat monet haittavaikutukset, kuten esimerkiksi pahoinvointi, ripuli, haavaumat, päänsärky ja uneliaisuus.⁶

Mefenaamihappo sekä meklofenaakkihappo ovat johdannaisia antraniilihaposta, ja diklofenaakki on taas johdettu kahdesta aryylietikkahaposta¹⁰. Yhdisteistä löytyvän steerisen vaikutuksen on ehdotettu olevan tärkeä johdannaisten tehokkaassa vaikutuksessa COX-entsyymien estokohdassa. Yhdisteet ovat pääasiassa tulehdusta estäviä, ja niillä on joitakin kipua ja kuumetta estäviä vaikutuksia. Lisäksi ne eivät ole COX-selektiivisiä.^{6,10}

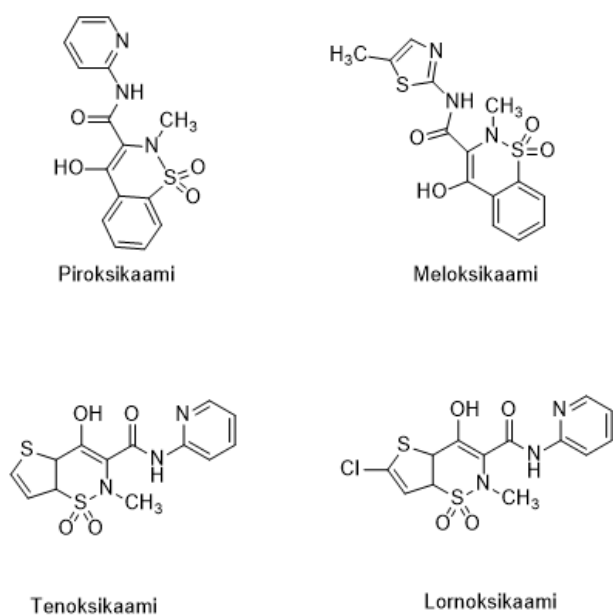


Kuva 4. Antraniilihappojohdannaisia.^{1,5}

2.5 Oksikaamit

Oksikaamit eroavat rakenteellisesti kaikista muista tulehduskipulääkkeistä, ja niille on tunnusomaista 4-hydroksibentsotiasiiniheterosyklin löytyminen rakenteesta^{6,10}. Niiden happamuus johtuu niiden neljästä OH-ryhmästä. Yhdisteet ovat happamia, joka on välttämätöntä COX-entsyymien estävää aktiivisuutta varten, sekä ne ovat pääasiallisesti ionimuodossa fysiologisessa pH:ssa.⁶ Ryhmän yhdisteet sitoutuvat COX-aktiivisiin paikkoihin eri tavalla, kuin muut tulehduskipulääkkeet.¹⁰ Niiden COX-2-selektiivisyys on korkeampi kuin muilla tulehduskipulääkkeillä⁶.

Oksikaameja on käytetty laajasti koko maailmassa useiden tulehdusten sekä reumaattisten sairauksien hoidossa¹¹. Koordinaatiokemian näkökulmasta oksikaamit ovat yksi mielenkiintoisimmista tutkimuskohteista, koska niiden erilaiset heteroatomit pystyvät koordinoimaan erilaisia metalli-ioneja.³ Oksikaameihin kuuluvia tulehduskipulääkkeitä ovat muun muassa piroksikaami, meloksikaami, tenoksikaami sekä lornoksikaami.^{1,5}



Kuva 5. Oksikaameja.^{1,5}

3. Metallikompleksit

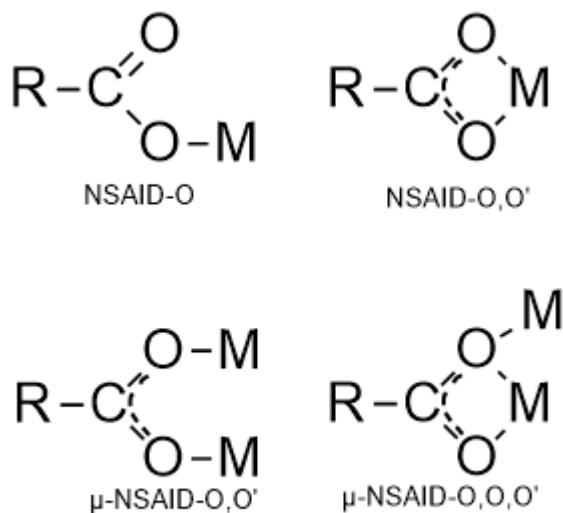
Viimeisten vuosikymmenten aikana metallipohjaisten lääkkeiden rooli erilaisten sairauksien hoidossa on vakiintunut. Metallien käyttö muiden lääkkeiden tai biologisesti aktiivisten yhdisteiden kanssa on johtanut siihen, että esimerkiksi niiden yhdistelmien biologiset aktiivisuudet ovat kasvaneet, sivuvaikutukset vähentyneet ja liukoisuudet ovat muuttuneet.¹⁴ Tulehduskipulääkkeiden erilaisia haitallisia sivuvaikutuksia, kuten ruoansulatuskanavan häiriöitä, on yritetty vähentää, ja tähän mennessä tulehduskipulääkkeiden metallikompleksit ovat osoittaneet lupaavia tuloksia.^{5, 15} Erilaisten orgaanisten ligandien vienti solujen sisään on helpottunut, kun lääkkeitä on muodostettu metallikomplekseja. Täten myös tulehduskipulääkkeiden metallikompleksien muodostaminen varsinkin kuparin tai sinkin kanssa voi tuottaa isoja etuja, kuten esimerkiksi lääkkeen tehon lisäämistä. Metallikompleksien muodostamisella itse alkuperäisen lääkkeen annosta voidaan pienentää sekä minimoida haittavaikutuksia, ja lisätä selektiivisyyttä tiettyjä sairauksia kohtaan.¹⁵

Esimerkiksi kupari ja sinkki ovat ihmiselle välttämättömiä hivenaineita. Kuparilla on myös oma roolinsa ihmisen fysiologiassa, ja se on yksi tärkeä osa monissa redoksimetalloentsyymeissä. Kuparilla on myös bakteereita hylkivä vaikutus, ja siksi sitä on käytetty pintamateriaalina esimerkiksi sairaaloiden ovenkahvoissa, koska bakteerien kasvu ei onnistu kuparipinnoilla eikä niitä myöskään siirry niistä eteenpäin. Sinkkiä löytyy ihmiskehosta paljon, ja se osallistuu solujen aineenvaihduntaan.^{14,15} Sen on osoitettu myös muuttavan immuunivastetta.¹⁵ Sitä löytyy myös yli 200 metalliproteiinin aktiivista keskuksista, ja yksinkertaisia sinkkiyhdisteitä, kuten sinkkioksidia on käytetty erilaisten ihoinfektioiden ja vammojen hoitoon.¹⁴

Viime aikoina tulehduskipulääkkeisiin ja niiden metallikomplekseihin on kiinnitetty paljon huomiota, koska lääkkeiden koordinaatio ligandeina komplekseissa on paljastanut erilaisia ydinten välisiä vuorovaikutuksia ja uusia rakenteita.¹⁴ Tulehduskipulääkkeet koordinoivat metalli-ioneja luovuttajaryhmien, kuten esimerkiksi karboksylaattien kautta.⁸ Metallioneina komplekseissa voidaan käyttää muun muassa sinkkiä (Zn(II)), kuparia (Cu(II)), mangaania (Mn), kobolttia (Co), nikkeliä (Ni), platinaa (Pt(II) ja Pt(IV)), ruteniumia (Ru(II) ja Ru(III)), rodiumia (Rh(III)), vismuttia (Bi(III)), antimonia (Sb(III) ja Sb(V)), hopeaa (Ag(I)) ja kultaa (Au(I)).^{4,13} Seuraavissa luvuissa keskitytään kuitenkin pääasiassa kupari(II)- ja sinkki(II)komplekseihin.

3.1 Kupari(II)- ja sinkki(II)kompleksien rakenteet

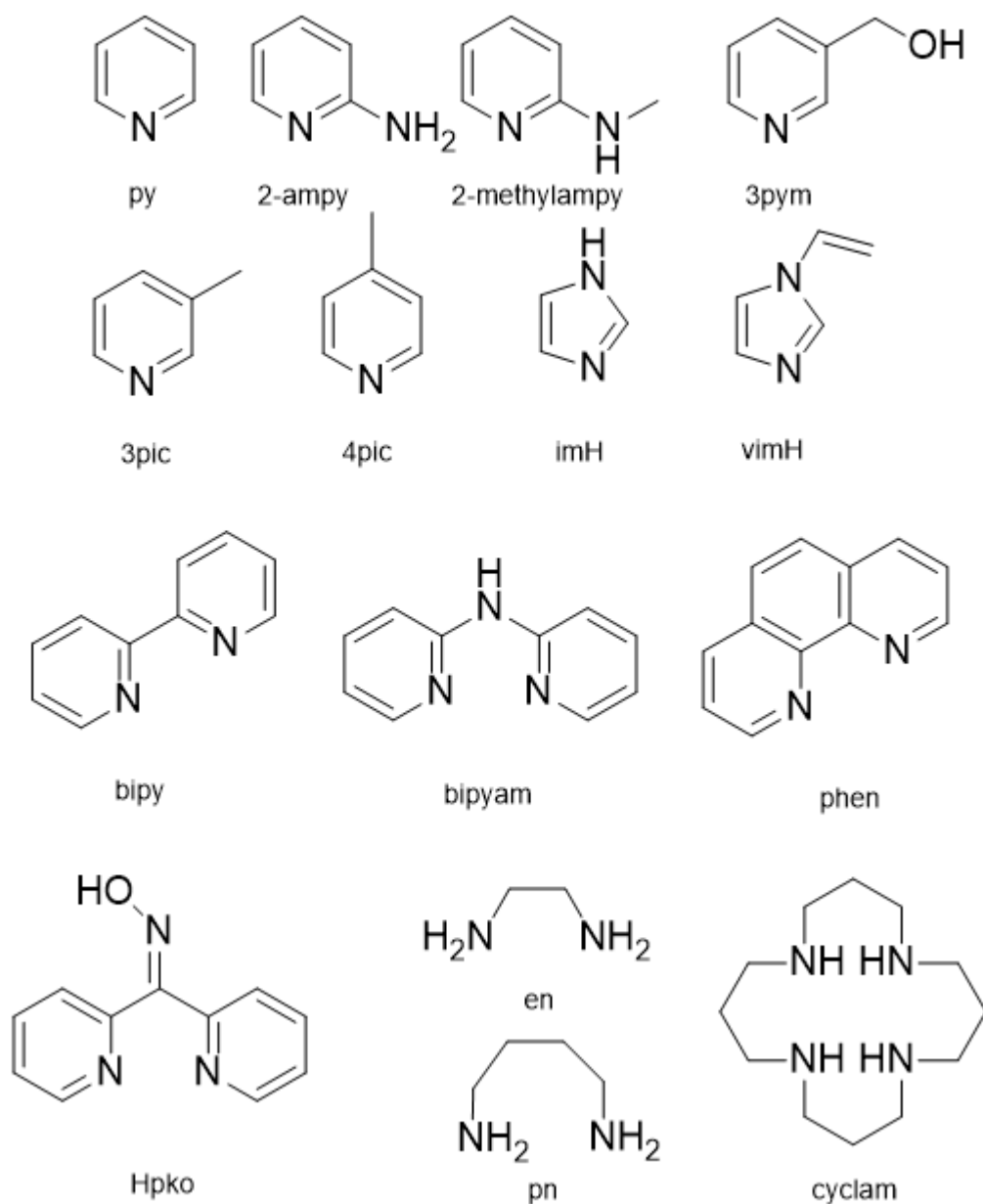
Tulehduskipulääkkeissä oleva karboksylaattiryhmä on deprotonoituneessa muodossa, ja se voi olla kiinni metallissa neljällä eri tavalla. Niissä komplekseissa, joissa on vain yksi metalli-ioni keskellä (mononukleaariset kompleksit), karboksylaattiryhmä on kiinni monodentaattina karboksylaattihapen kautta (NSAID-O) tai bidentaattina kelatoivassa muodossa kahden karboksylaattihapen kautta (κ -O,O', NSAID-O,O'). Komplekseissa, joissa on useampi metalli-ioni keskellä (polynukleaariset kompleksit), tulehduskipulääkkeiden karboksylaattiryhmä voi myös olla kiinni bidentaattina sen kahden karboksylaattihapen kautta siltamaisessa muodossa (μ -NSAID-O,O') tai tridentaattina (μ -NSAID-O,O,O').¹⁴



Kuva 6. Tulehduskipulääkkeiden karboksylaattiligandien sitoutumistavat. Ylärivissä vasemmalla karboksylaattiryhmä on kiinni monodentaattina ja oikealla bidentaattina. Alarivissä vasemmalla puolella karboksylaattiryhmä on metalleissa kiinni bidentaattina ja oikealla tridentaatteina. (M=metalli-ioni)¹⁴

Komplekseissa yleensä on kuitenkin lisäksi kiinni myös muita ligandeja, kuin itse tulehduskipulääkeosat. Jotta voidaan tutkia itse kompleksien eri ominaisuuksia, niiden lisäligandien ominaisuudet tulee myös ottaa huomioon. Nämä ligandit voidaan jakaa vielä kolmeen eri kategoriaan. Ensimmäinen ryhmä on hapen luovuttajat (O-luovuttajat), kuten esimerkiksi vesi (H₂O), metanoli (MeOH), dimetyylisulfoksidi (DMSO), N,N-dimetyyliformamidi (DMF), tetrahydrofuraani (THF) ja N,N-dimetyyliasetamidi (DMA). Toinen ryhmä sisältää typen luovuttajia (N-luovuttajia), kuten muun muassa pyridiinin (py) ja

sen johdannaiset 2-aminopyridiinin (2ampy), 2-(metyyliamino)pyridiinin (2methylyampy), 3-pikoliinin (3pic), 4-pikoliinin (4pic) sekä 3-pyridyylimetanolin (3pym), tai imidatsolin (imH) ja sen johdannaisen 1-vinyyli-1H-imidatsolin (vimH). Kolmanteen ryhmään kuuluu ne, jotka luovuttavat useamman typen (multi-N-luovuttajat / N,N'-luovuttajat), kuten esimerkiksi yleisesti käytetyt 2,2'-bipyridiini (bipy), 2,2'-bipyridyyliamiini (bipyam), 1,1'-fenantrioliini (phen), di (2-pyridyyl)ketonioksiimi (Hpko), etyleenidiamiini (en), propaani-1,3-diamiini (pn) sekä 1,4,8,11-tetra-atsasyklotetradekaani (cyclam), joka luokitellaan N₄-luovuttajaksi.¹⁴

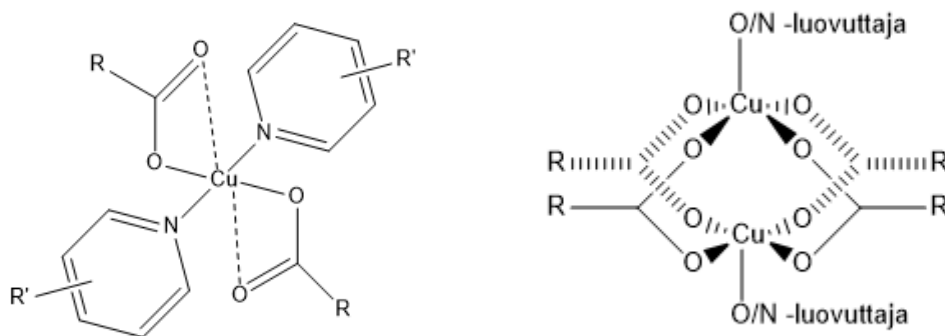


Kuva 7. Typpiluovuttajien sekä useamman typen luovuttavien yhdisteiden rakenteet sekä käytetyt lyhenteet.¹⁴

3.2 Kupari(II)kompleksit

Erilaiset kupari(II)kompleksit ovat myös osoittaneet aktiivisuutta bakteereita, sieniä, viruksia sekä hiivoja vastaan. Kupari(II)komplekseilta on myös testattu *in vitro* muun muassa niiden antioksidanttiaktiivisuutta sekä radikaalien keräämiskykyä. Myös niiden kykyä estää solujen kasvua on tutkittu. Kupari(II)kompleksit ovat jaettu kolmeen eri kategoriaan komplekseissa olevien ligandien mukaan. Ensimmäiseen ryhmään kuuluu sellaiset kupari(II)kompleksit, joilla on hapen luovuttajia ligandeina. Näiden ligandien läsnäolo aiheuttaa kaksiytimisten eli dinukleaaristen kompleksien muodostumisen, jolle voidaan saada yleiseksi muodoksi $[\text{Cu}_2(\mu\text{-NSAID-O,O}')_4(\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{DMSO}/\text{DMF}/\text{THF}/\text{DMA})_2]$. Tulehduskipulääkeligandit ovat komplekseissa kaksihampaisina siltoina eli bidentaatteina siipiratasmaisessa muodossa. Kompleksit ovat geometrioiltaan neliönmuotoisia vääristyneitä pyramideja, joissa happiatomit muodostavat pyramidin pohjan. Poikkeuksena löytyy kaksi kompleksiyhdistelmää, jotka ovat mononukleaarisia. Tällaisia komplekseja ovat naprokseenin tai diklofenaakin muodostamat kompleksit, kun vesi toimii hapen luovuttajana. Ligandit ovat kiinni monodentaatteina, ja geometrialtaan diklofenaakkikompleksi on tasomainen neliö ja naprokseenikompleksi neliömäinen pyramidi.¹⁴

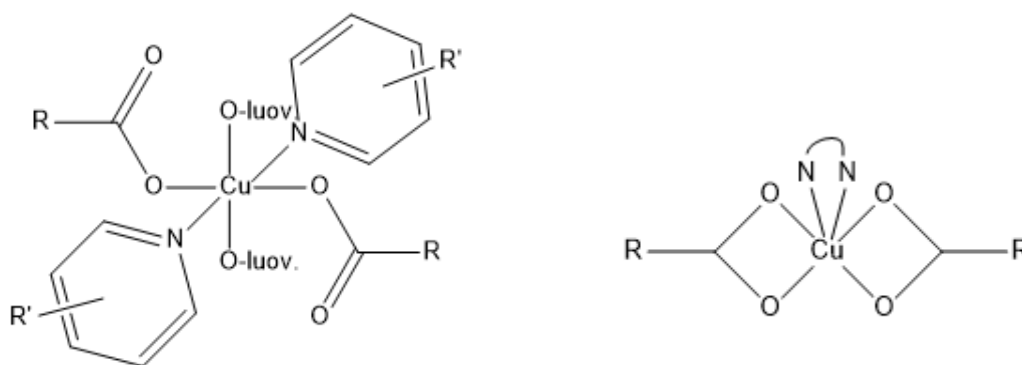
Seuraavaan ryhmään kuuluvat kompleksit, joilla on ligandeina typen luovuttajia. Tällaiset ligandit aiheuttavat sen, että kompleksit ovat pääasiassa mononukleaarisia siipiratasmaisii komplekseja, sekä geometrialtaan vääristyneitä tasomaisia neliöitä. Poikkeuksena mononukleaarisuuteen löytyy muutama kompleksi, jotka ovat dinukleaarisia. Yleiseksi muodoksi saadaan $[\text{Cu}(\text{NSAID-O})_2(\text{N-luovuttaja})_2]$, jossa tulehduskipulääkkeet sekä ligandit ovat kiinni monodentaatteina. Dinukleaarisille komplekseille saadaan $[\text{Cu}_2(\text{NSAID-O})_4(\text{N-luovuttaja})_2]$.



Kuva 8. Vasemmalla kompleksin $[\text{Cu}(\text{NSAID-O})_2(\text{N-luovuttaja})_2]$ rakenne sekä oikealla kompleksin $[\text{Cu}_2(\mu\text{-NSAID-O,O}')_4(\text{O-luovuttaja tai N-luovuttaja})_2]$ rakenne.¹⁴

Tämä ryhmä sisältää myös sellaiset kompleksit, joissa on kiinni yksi tai useampi typen luovuttajaligandi sekä hapen luovuttajia, kuten vesi tai metanoli. Yleisesti niiden rakenteet ovat muodossa $[\text{Cu}(\text{NSAID-O})_2(\text{N-luovuttaja})_2(\text{O-luovuttaja})_x]$, jossa hapen luovuttajassa oleva x voi saada arvon yksi tai kaksi. Näissä komplekseissa tulehduskipulääkkeet ovat mononukleaarisia sekä monodentaattisesti kiinni kupari-ionissa. Kun x saa arvon 1, niin viisikoordinaattiselle kupari-ionille saadaan geometriaksi vääristynyt neliömäinen pyramidi, ja x :n arvolla 2 kupari-ionille saadaan geometriaksi kuusikoordinaattinen oktaedri. Esimerkkikompleksi x :n arvolla 1 on naprokseenin, veden sekä 4-pikoliinin muodostama kompleksi $[\text{Cu}(\text{nap-O})_2(4\text{pic})_2(\text{H}_2\text{O})]$, ja vastaava kompleksi x :n arvolla 2 on naprokseenin, veden sekä pyridiinin muodostama kompleksi $[\text{Cu}(\text{nap-O})_2(\text{py})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$.¹⁴

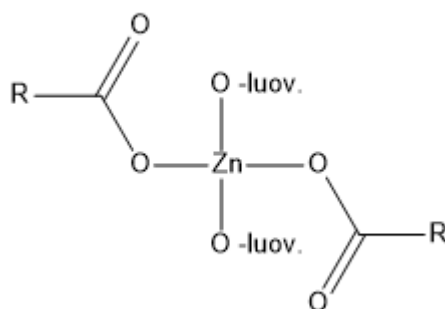
Viimeiseen kategoriaan kuuluu sellaiset kompleksit, joissa ligandeina on usean typen luovuttajia. Itse ligandit ovat kiinni bidentaatteina muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta, ja kaikki kompleksit ovat mononukleaarisia.¹⁴ Ryhmän komplekseilla kupari-ionit ovat kuusi- tai viisikoordinaattisessa muodossa. Kuusikoordinaattiset kompleksit ovat geometrialtaan vääristyneitä oktaedreja, ja viisikoordinaattisten kompleksien geometria on vääristynyt neliön muotoinen pyramidi.^{1,14} Tulehduskipulääkeligandit ovat suurimmassa osassa bidentaatteina lukuun ottamatta muutamaa poikkeuskompleksia, jossa ligandit ovat monodentaatteina. Kompleksien yleiseksi rakenteeksi on saatu $[\text{Cu}(\text{NSAID-O,O'})_2(\text{N,N'}\text{-luovuttaja})]$.¹⁴



Kuva 9. Vasemmalla kuusikoordinaattinen muoto kompleksista, jonka rakenne on muotoa $[\text{Cu}(\text{NSAID-O})_2(\text{N-luovuttaja})_2(\text{O-luovuttaja})_x]$, ja oikealla useamman typen luovuttajan rakenne.¹⁴

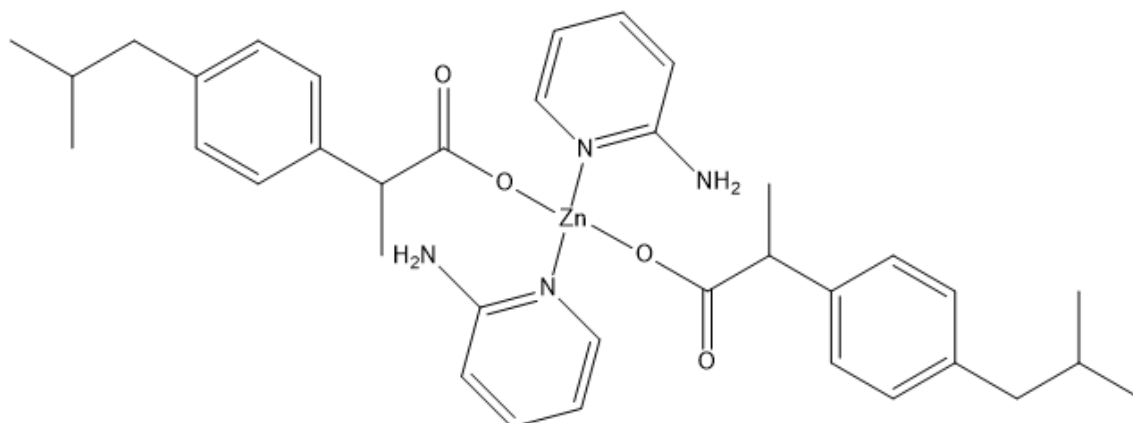
3.3 Sinkki(II)kompleksit

Myös sinkki(II)komplekseja on testattu *in vitro* niiden antidiabeettisten ja antibakteeristen ominaisuuksien varalta sekä tulehdusta estävien vaikutusten, vapaiden radikaalien keräämisen ja solujen kasvua estävien ominaisuuksien varalta. Kuten kupari(II)kompleksit, niin myös sinkki(II)kompleksit on jaettu kolmeen eri ryhmään niissä olevien ligandien mukaisesti. Ensimmäiseen ryhmään kuuluu sellaiset sinkkikompleksit, joilla on ligandeina hapen luovuttajia, kuten kuparikompleksien tapauksessa. Suurin osa yhdisteistä on mononukleaarisia, joille saadaan seuraava yleinen rakenne: $[Zn(NSAID)_2(O\text{-luovuttaja})_x]$, jossa x voi olla yksi, kaksi tai neljä.¹⁴ Suurimmassa osassa komplekseja sinkki on kuusikoordinaattisessa muodossa, mutta sitä esiintyy myös nelikoordinaattina.^{1,14} Kuusikoordinaattisten kompleksien geometriana toimii vääristynyt oktaedri, ja nelikoordinaattisille komplekseille geometria on vääristynyt tetraedri. Myös ligandit voivat olla kiinni joko mono- tai bidentaatteina.¹⁴



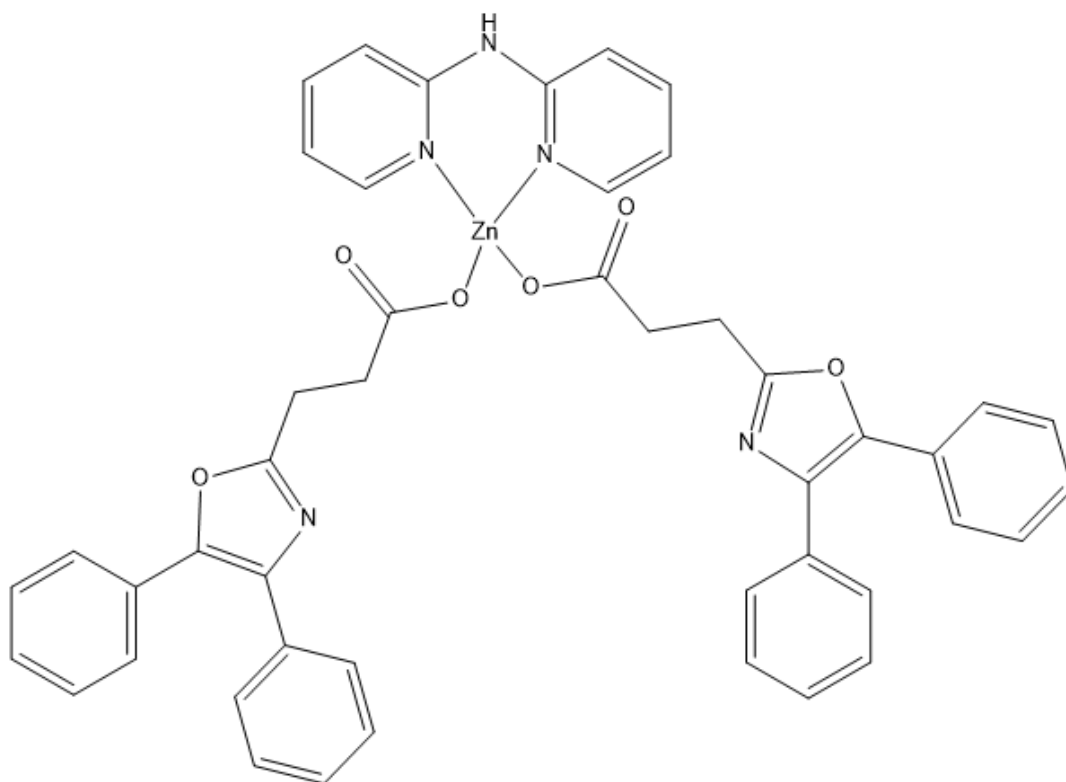
Kuva 10. Rakennekuva sinkkikomplekseista, joissa on lisäksi hapen luovuttajia (kuvassa O-luov.) ligandeina.¹⁴

Toiseen kategoriaan kuuluu vastaavasti sellaiset sinkkikompleksit, joilla on ligandeina tyypin luovuttajia. Tähän ryhmään kuuluu mono-, di- sekä trinukleaarisia komplekseja, joissa sinkki-ionit voivat olla kiinni joko neli-, viisi- tai kuusikoordinaattisesti, ja johtuen monista eri vaihtoehtoista komplekseille on vaikea sanoa yleistä muotoa. Nelikoordinaattisia komplekseja ovat muun muassa 2-aminopyridiinin sekä ibuprofeenin tai diklofenaakin muodostamat mononukleaariset kompleksit $[Zn(ibuprof)_2(2ampy)_2]$ ja $[Zn(dicl)_2(2ampy)_2]$.^{14,15} Nämä kompleksit ovat geometrialtaan tetraedrejä, sekä ligandit ovat kiinni monodentaatteina. Esimerkkinä dinukleaarisille komplekseille on ibuprofeenin sekä 2-(metyyliamino)pyridiinin muodostama kompleksi $[Zn_2(\mu\text{-ibu-O,O'})_4(2\text{-methylampy})_2]$, jolle saadaan geometriaksi neliömäinen pyramidi. Ligandit ovat siinä kiinni bidentaatteina, ja sinkki-ionit viisikoordinaattisesti. Trinukleaarisissa komplekseissa ligandit ovat kiinni kolmella bidentaattisella sillalla, jolloin kompleksit ovat sentrosymmetrisiä. Esimerkkinä tällaisesta kompleksista on $[Zn_3(\mu\text{-fluf-O,O'})_6(py)_2]$.¹⁴



Kuva 11. Esimerkkinä kompleksin $[Zn(ibu)_2(2ampy)_2]$ rakenne.¹⁵

Viimeiseen ryhmään kuuluu sellaiset kompleksit, joissa ligandeina on useamman tyyppien luovuttajia. Yleisesti kompleksit ovat mononukleaarisia, ja sinkki-ionit voivat olla neli-, viisi- tai kuusikoordinaattisissa muodossa. Kuten aiemmassa ryhmässä, myös tähän ryhmään kuuluville komplekseille ei voida sanoa yhteistä yleistä muotoa. Nelikoordinaattisissa komplekseissa tulehduskipulääkeligandit ovat monodentatteina, ja geometrialtaan ne ovat tetraedrisiä. Esimerkkinä tällaisesta kompleksista on $[Zn(oxa-O)_2(phen)]$.^{14,16} Vastaavasti komplekseissa, joissa sinkki-ionit ovat viisikoordinaattisissa muodossa, ligandit ovat kiinni monodentatteina. Esimerkkikompleksina voidaan mainita $[Zn(nif-O)(nif-O,O')(bipyam)]$, jonka geometriaksi saadaan vääristynyt neliömäinen pyramidi. Kuusikoordinaattisilla sinkkikomplekseille on olemassa yleinen muoto $[Zn(NSAID-O,O')_2(N,N'\text{-luovuttaja})]$, josta huomataan tulehduskipulääkeligandien olevan bidentatteina. Geometrialtaan ne ovat vääristyneen oktaedrin muotoisia. Kuusikoordinaattisilta komplekseilta löytyy myös muutama poikkeus, joilla on erilainen koordinaatiopallo. Niissä ligandit ovat kiinni monodentatteina.¹⁴ Esimerkkinä voidaan mainita kompleksi $[Zn(fluf-O)(phen)_2(H_2O)](fluf)$, mikä on yksi harvoista tapauksista, joka sisältää kationisia metallikomplekseja. Deprotonoitu tulehduskipulääkeligandi toimii vasta-anionina, joka neutralisoi kationisen kompleksin $[Zn(fluf-O)(phen)_2(H_2O)]$.^{8, 14}



Kuva 12. Kompleksin $[Zn(oxa-O)_2(phen)]$ rakenne.¹⁶

3.3 Kompleksien biologiset ominaisuudet ja aktiivisuudet

Useissa tutkimuksissa on huomattu, että kupari(II)- että sinkki(II)kompleksit ovat osoittaneet huomattavaa antioksidanttiaktiivisuutta, kykyä siepata vapaita radikaaleja, entsyymiaktiivisuutta, kuten LOX- ja COX-estävää aktiivisuutta sekä SOD-aktiivisuutta, solujen kasvua sekä solumigraatiota estävää vaikutusta, tulehduksia sekä erilaisia syöpiä estävää vaikutusta.^{1,4,8,12,14,19,20} Tulehdusten estämissä vapailta radikaaleilla on tärkeä osa, ja siten niiden estäminen ja sieppaus on tärkeässä roolissa. Vapailta radikaaleilla on parittomia elektroneja, ja niiden siirtäminen viereisille molekyyleille on vastuussa muun muassa erilaisista sivuvaikutuksista, kuten turvotuksesta, itse tulehduksesta. Niillä on myös oma osansa erilaisten syöpien syntymisessä. Antioksidantit ovat yhdisteitä, jotka voivat luovuttaa elektroneja, ja siten neutralisoida sekä kerätä radikaalit tai estää uusien radikaalien syntyä ja niiden jatkoreaktioita. Antioksidantit vähentävät myös radikaalien aiheuttamia kudonvaurioita, kuten esimerkiksi tulehdusta. Myös tulehduskipulääkkeet voivat kerätä radikaaleja.¹⁴

Kolme erityyppistä radikaalia, DPPH-, ABTS- sekä hydroksyyli-radikaalit ovat usein mukana tulehdusprosesseissa. DPPH eli 1,1-difenyylipryryylihydratsyyli-radikaalit ovat pysyviä radikaaleja, joiden pariutumattomat elektronit löytyvät sen typpi-atomeista.^{4,14} Yhdisteet, jotka voivat siepata näiden kaltaisia radikaaleja, liitetään pääasiassa syöpälääkkeisiin sekä ikääntymistä ja tulehdusta estäviin vaikutuksiin. Kompleksien kykyä kerätä radikaaleja *in vitro* tutkittiin ja verrattiin lopuksi referenssiyhdisteisiin, joita olivat NDGA eli nordihydroguaireiinihappo sekä BHT eli butyloitu hydroksitolueeni.¹⁴ Tuloksia tutkittaessa huomattiin, että suurin osa komplekseista oli tehokkaampia DPPH-kerääjiä kuin itse vastaavat tulehduskipulääkkeet, ja suurimmassa osassa kompleksien kyky kerätä radikaaleja oli ajasta riippumattomia^{4,14}. Yleisesti DPPH:n keräämisen tehokkuus riippui komplekseissa kiinni olevista tulehduskipulääkeligandeista. Kuparikompleksien tapauksessa sellaiset dinukleaariset kompleksit osoittivat suurinta DPPH-radikaalien keräyskykyä, joissa oli kiinni hapen luovuttajia, ja joissa tulehduskipulääkkeissä oleva karboksylaattiryhmä oli kiinni bidentaattina (NSAID-O,O'). Esimerkkinä tällaisista komplekseista voidaan mainita $[\text{Cu}_2(\text{indo})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$. Sinkkikompleksien tapauksessa kaikista aktiivisempia komplekseja olivat oksaprotsiinikompleksit. Lisäksi myös sellaiset kompleksit, joilla oli ligandeina hapen luovuttajia tai 1,1'-fenantroliniini, olivat aktiivisia. Esimerkkeinä voidaan mainita muun muassa $[\text{Zn}(\text{mef})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ ja $[\text{Zn}(\text{tolf})_2(\text{phen})]$.¹⁴

Hydroksyyli-radikaalit ovat erittäin reaktiivisia, ja niiden elinaika on pieni. Ne aiheuttavat myös kudonvaurioita, joita esiintyy tulehdusten aikana.¹⁴ Niitä syntyy muun muassa reaktioissa, jotka ovat riipuvaisia transitiometalleista, kuten raudasta⁴. Tutkittaessa kompleksien kykyä kerätä hydroksyyli-radikaaleja, referenssiyhdisteenä toimi 6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyyli-kromaani-2-karboksyylihappo eli trolox, joka on E-vitamiinin analogi^{4,14}. Tutkimuksissa todettiin, että suurin osa komplekseista olivat aktiivisempia keräämään hydroksyyli-radikaaleja, kuin vastaavat tulehduskipulääkkeet sekä vertailuyhdisteet. Esimerkkeinä aktiivisista kupari- sekä sinkkikomplekseista voidaan mainita $[\text{Cu}(\text{mef})_2(\text{phen})]$, $[\text{Cu}_2(\text{indo})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$ ja $[\text{Cu}_2(\text{keto})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$ sekä $[\text{Zn}(\text{mef})_2(\text{Hpko})_2]$, $[\text{Zn}(\text{mef})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ ja $[\text{Zn}_3(\text{tolf})_6(\text{MeOH})_2]$.¹⁴

ABTS-radikaalit eli 2,2'-atsino-bis-(3-etyylibentsotiatsoliini-6-sulfonihappo)radikaalikationit reagoivat yleensä sellaisten yhdisteiden kanssa, jotka voivat toimia antioksidanteina. Myös tässä tapauksessa referenssiyhdisteenä käytettiin myös troloxia. Kuten aiemmin, myös tässä tapauksessa suurin osa komplekseista osoitti korkeampaa keräysaktiivisuutta verrattaessa vastaaviin tulehduskipulääkkeisiin. Kuparikompleksien tapauksessa ligandit indometasiini sekä ketoprofeeni sekä myös hapen luovuttajia tai 1,1'-fenantroliniinia sisältävät kompleksit lisäsivät keskimäärin aktiivisuutta. Esimerkkeinä voidaan mainita kompleksit $[\text{Cu}(\text{mef})_2(\text{py})_2(\text{MeOH})_2]$, $[\text{Cu}(\text{keto})_2(\text{bipy})(\text{H}_2\text{O})]$ ja $[\text{Cu}(\text{indo})_2(\text{phen})]$, joiden sieppauskyky

vaihteli 98 % ja 94 % välillä. Sinkkikompleksien tapauksessa kyky siepata ABTS-radikaaleja oli matalampi, kuin vastaavilla kuparikomplekseilla. Esimerkkinä aktiivisista komplekseista voidaan mainita $[\text{Zn}(\text{Hdifl})_2(\text{phen})]$, $[\text{Zn}(\text{mef})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ ja $[\text{Zn}(\text{tolf})_2(\text{phen})]$, joiden aktiivisuus vaihteli 96 % ja 93 % välillä. Yleisesti kompleksien kykyä siepata ABTS-radikaaleja lisäsi useamman tyypin luovuttajaligandin löytyminen kompleksista.¹⁴ Vertailemalla kaikkien kolmen radikaalin sieppauskykyä, huomattiin, että kompleksit olivat hiukan enemmän selektiivisempiä hydroksyyli- sekä ABTS-radikaaleja kohtaan, kuin DPPH-radikaaleja kohtaan. Voitiin myös sanoa, että kompleksit olivat parempia radikaalien sieppaajia kuin pelkät vapaat tulehduskipulääkkeet.^{12,14}

LOX-entsyymi eli lipoksigenaasientsyymi osallistuu metabolisesti arakidonihapon hapetusreaktoihin. Arakidonihapot ovat yksi prostaglandiinien rakenneosia, ja tätä synteesiä arakidonihappojen ja prostaglandiinien välillä estetään sekä LOX- että COX-entsyymeillä.⁴ Itse lipoksigenaatio tapahtuu hiilikeskisen radikaalin kautta, ja siten kompleksit, jotka estävät LOX-aktiivisuutta ovatkin yleensä antioksidantteja tai radikaalien sieppaajia^{1,4,14}. Kompleksien kykyä estää LOX-aktiivisuutta verrattiin kofeiinihappoon, ja huomattiin, että kaikki kupari- sekä sinkkikompleksit olivat huomattavasti parempia lipoksigenaasientsyymien estäjiä.^{14,20} Keskimääräistä suurempaa aktiivisuutta osoittivat sellaiset yhdisteet, joilla oli ligandeina hapen luovuttajia. Kuparikomplekseista esimerkkeinä mainittiin dinukleaariset kompleksit $[\text{Cu}_2(\text{mef})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$, $[\text{Cu}_2(\text{indo})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$, sekä mononukleaarinen $[\text{Cu}(\text{tolf})_2(\text{py})_2(\text{MeOH})_2]$, joiden niiden IC50-arvot olivat noin viiden μM ja kahdenkymmenen μM välillä. Sinkkikomplekseista suurinta aktiivisuutta osoittivat mononukleaariset $[\text{Zn}(\text{tolf})_2(\text{phen})]$, $[[\text{Zn}(\text{fluf})(\text{phen})_2(\text{H}_2\text{O})](\text{fluf})]$ ja $[\text{Zn}(\text{Hdifl})_2(\text{phen})]$, ja kompleksien IC50-arvot olivat noin yhdeksän μM ja yhdeksäntoista μM välillä.¹⁴

COX-estävää aktiivisuutta tutkittiin sekä COX-1- että COX-2-entsyymejä vastaan. Huomattiin, että sinkkikompleksit estivät COX-1 enemmän pienemmillä konsentraatioilla, (<30 μM) kun taas molempia entsyymejä estettiin tehokkaasti korkeilla konsentraatioilla (>150 μM). Esimerkiksi mefenaamihapon selektiivisyys muuttui sen koordinaation myötä sinkkiatomin kanssa. Sinkkikompleksit estivät prostaglandiinin biosynteesiä syöpäsolulinjassa estämällä COX-1-reittiä pienillä konsentraatioilla. Myös kolmiosaiset kompleksit sallivat vuorovaikutusta COX-1-entsyymien kanssa vahvemmin, kuin COX-2-entsyymien kanssa.^{1,19}

Superoksididismutaasi (SOD) on entsyymi, joka on vastuussa superoksidiradikaalien sieppaamisesta ja niiden muuttamisesta vetyperoksidiksi ja hapeksi.^{14,17} Sillä on tärkeä osa esimerkiksi tulehdusten ja reumasairauksien syntymisessä¹². Tulehduskipulääkkeiden on myös todettu estävän superoksidiradikaalien muodostumista ja osallistumista nukleofiilien

tuottamien superoksidianionien eliminointiin. Sekä kupari- että sinkkikompleksien on havaittu estävän SOD-entsyymien tuotantoa sekä SOD-tyyppistä aktiivisuutta.^{1,14,17}

Solumigraation tutkiminen on myös tärkeää, koska se on ensimmäinen askel kohti syövän leviämistä ja etäpesäkkeiden syntymistä, jotka johtavat toissijaisten kasvaimien muodostumiseen.^{8,19} Koska makrofagit ovat kehon ensimmäinen puolustuslinja, niin yhdiste, joka tekee mahdollisimman vähän vahinkoa makrofageille, olisi ideaalinen sekä hyödyllinen. Sen takia komplekseja tutkittiin ensin makrofagisolulinjalla.¹⁷ Useiden tutkimusten jälkeen todettiin, että komplekseilla on minimaalisia haittavaikutuksia ei-syöpäsolulinjoihin, ja että ne osoittivat käytettyä syöpäsolulinjaa vastaan parempaa sytotoksista aktiivisuutta pienillä IC-50 arvoilla.^{12,19}

Kompleksien aktiivisuutta testattiin myös eri syöpäsolulinjoja vastaan, kuten esimerkiksi HCT-116 (paksusuolen karsinoomaa), A-549 (keuhkokarsinoomaa) sekä MDA MB-231 (rintasyöpää) vastaan.^{4,8,19} Aspiriinin sekä diklofenaakin kupari(II)kompleksien havaittiin olevan jopa 30 kertaa tehokkaampia kuin pelkät aspiriini tai diklofenaakki, ja lisäksi ne osoittivat parempaa sytotoksisuutta eri syöpäsolulinjoja vastaan. Myös kuparin ibuprofeenikompleksi osoitti parempaa syövän vastaista aktiivisuutta ihmisen melanoomia vastaan, kun sitä verrattiin pelkkään ibuprofeeniin.⁸ Myös sinkkikomplekseja muun muassa naprokseenin ja mefenaamihapon kanssa tutkittiin ihmisen rintasyöpäsolulinjaa vastaan. Solujen kasvua estävää vaikutusta tutkittiin solulinjan MDA MB-231 avulla, joka on erittäin aggressiivinen ja invasiivinen.¹⁹

Tulehdusta estävää aktiivisuutta tutkittiin prostaglandiiniäärityksellä (PGE₂ ja PGI₂) samalla rintasyöpäsolulinjalla. PGE₂ on yleensä liitetty tulehdusvasteeseen, ja sillä on tärkeä rooli tuumorigeneesissä ja migraatiossa.^{17,19} Vertailun vuoksi kontrollisoluja hoidettiin muun muassa mefenaamihapolla. Lopputuloksena komplekseilla hoidettujen solujen tulehduskipulääkkeiden määrä oli kaksinkertainen verrattuna pelkkiin vapaisiin lääkkeisiin. Myös PGE₂-arvot olivat pienempiä metallikoordinoituilla tulehduskipulääkkeillä hoidetuilla soluilla. Tutkimuksissa huomattiin myös, että kolmiosisaiset kompleksit olivat kaikista tehokkaimpia sytotoksisuuden kannalta.¹⁹

Pelkkien tulehduskipulääkkeiden pitkäaikainen käyttö aiheuttaa pitkällä aikavälillä vaurioita muun muassa ruoansulatuskanavaan sekä munuaisiin.^{5,17} Sen takia kompleksien aiheuttamia mahdollisia vaurioita testattiin, jotta tulevaisuudessa näitä sivuvaikutuksia voitaisiin vähentää. Kompleksien aiheuttamia vaurioita testattiin rotilla, ja niiden huomattiin lieventävän haavaumien määrää myös suurilla konsentraatioilla, verenvuotoja sekä bakteeri-invaasioita, koska kompleksien maha-suolikanavan läpäisevyys oli heikompi kuin itse pelkän

tulehduskipulääkkeen.^{15,18} Kompleksit pystyvät myös moduloimaan läpäisevyyttä ja kontrolloimaan bakteerien kulkeutumista limakalvojen läpi.²⁰ Myös kompleksien kyvyllä kerätä radikaaleja voi olla vaikutusta asiaan.¹⁸

Vertaamalla pelkkää tulehduskipulääkettä kompleksiin, saatiin selville myös, että molempien antaminen johti elektrolyyttien sekä fosfaattien vähenemiseen elimistössä, mutta kompleksin tapauksessa niitä ei erittynyt virtsaan niin paljoa. Tästä voidaan siis päätellä, että kompleksit olivat munuaisille parempi vaihtoehto, kuin pelkän tulehduskipulääkkeen antaminen. Pienempi munuaistoksisuus selittyy sillä, että kompleksit liukenevat hitaammin *in vitro*, sekä kupari voi moduloida prostaglandiinin tuotantoa paremmin ja estää COX-2-entsyymiä.²⁰

Lisäksi on huomattu, että kompleksit voivat osoittaa antibakteerisia ominaisuuksia monia eri bakteereja sekä myös sieniä vastaan paremmin kuin pelkät tulehduskipulääkkeet.¹ Komplekseilla on myös kyky kommunikoida erilaisten biomolekyylien kanssa, kuten esimerkiksi DNA:n tai proteiinien kuten albumiinin kanssa. Tietyt ligandit, kuten bipyridiinin ja diklofenaakin yhdistelmät lisäsivät kompleksien kykyä sitoutua biomolekyyliin.^{1,20}

Yhteenveto

Tulehduskipulääkkeiden metallikompleksien käyttö erilaisten sairauksien hoidossa on lisääntynyt viime aikoina niiden parempien ominaisuuksien takia. Pelkkien tulehduskipulääkkeiden pitkäaikainen käyttö aiheuttaa erilaisia haitallisia sivuvaikutuksia, kuten munuaisongelmia sekä ruuansulatuskanavan häiriöitä. Tässä tulehduskipulääkkeiden metallikompleksit ovat osoittaneet lupaavia tuloksia. Kuparin ja sinkin käyttö komplekseissa on lisääntynyt, koska niillä on jo valmiiksi isot roolit ihmisen fysiologiassa. Metallikompleksit on jaettu kolmeen eri ryhmään riippuen siitä, millaisia ligandeja niissä on kiinni. Lyhyesti ensimmäiseen ryhmään kuuluu sellaiset kompleksit, joissa on kiinni ligandeja, jotka voivat luovuttaa happiatomeja. Toiseen ryhmään kuuluu vastaavasti sellaiset kompleksit, joiden ligandit voivat luovuttaa typpi-atomeja, ja kolmanteen ryhmään kuuluu useamman tyyppien luovuttajat.

Sekä kupari(II)- että sinkki(II)kompleksit ovat osoittaneet antioksidantti- ja entsyymiaktiivisuutta, kykyä siepata vapaita radikaaleja, solujen kasvua ja migraatiota estävää vaikutusta, ja tulehdusta sekä syöpää estävää vaikutusta. Suurin osa komplekseista osoitti parempaa aktiivisuutta sekä estokykyä kaikissa edellä mainituista asioista, kun niitä verrattiin referenssiyhdisteisiin tai pelkkiin vapaisiin tulehduskipulääkkeisiin. Esimerkiksi aspiriinin ja diklofenaakin kuparikompleksien on havaittu olevan jopa 30 kertaa tehokkaampia sytotoksisia aineita eri syöpäsolulinjoja vastaan, kuin pelkkien aspiriinin tai diklofenaakin. Kompleksien huomattiin myös pienentävän haavaumien määrää myös suurilla konsentraatioilla, sekä niiden aiheuttamien verenvuotojen sekä bakteeri-invaasioiden määrät olivat pienempiä. Ne olivat myös munuaisten toiminnan kannalta parempi vaihtoehto. Tulevaisuutta ajatellen lisätutkimukset ovat seuraava askel kohti kliinisiä testejä.

Kirjallisuusluettelo

1. Banti, C. N. ja Hadjikakou, S. K., Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Metal Complexes and Their Effect at the Cellular Level, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2016**, 2016, 3048–3071.
2. Sukul, A.; Haque, S.; Kumar Poddar, S.; Shahadat Hossain, M.; Kulldeep Niloy, K. ja Kumar Saha, S., Cogent Chemistry Comparative physicochemical, anti-inflammatory, and analgesic activity assay of synthesized chromium and nickel complexes of indomethacin, **2017**.
3. Culita, D. C.; Dyakova, L.; Marinescu, G.; Zhivkova, T.; Spasov, R.; Patron, L.; Alexandrova, R. ja Oprea, O., Synthesis, Characterization and Cytotoxic Activity of Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II) Complexes with Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Isoxicam as Ligand, *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.*, **2019**, 29, 580–591.
4. Kovala-Demertzi, D., Transition metal complexes of diclofenac with potentially interesting anti-inflammatory activity, *J. Inorg. Biochem.*, **2000**, 79, 153–157.
5. Bindu, S.; Mazumder, S. ja Bandyopadhyay, U., Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective, *Biochem. Pharmacol.*, **2020**, 180.
6. Nadendla, R. R., *Principles of Organic Medicinal Chemistry*, 2018, vol. 1.
7. Uta, B.; Rusu, G. ja Uta, D., Metal complexes of the non-steroidal anti-inflammatory drug piroxicam: Synthesis, characterization and thermal behaviour of the complex with Cu(II), *Rev. Chim.*, **2013**, 64, 472–476.
8. Kaur, J.; Chikate, T.; Bandyopadhyay, P.; Basu, S. ja Chikate, R., Cu(II) complexes of hydrazones-NSAID conjugates: synthesis, characterization and anticancer activity, *Coord. Chem.*, 2020, 3186–3202.
9. Kowalski, M. L. ja Makowska, J. S., Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: How to apply a new classification in real practice?, *Allergy, Asthma Immunol. Res.*, **2015**, 7, 312–320.
10. Kay, J.F., MacNeil, J.D., Wang, J., *Chemical Analysis of Non-antimicrobial Veterinary Drug Residues In Food*, 2009.
11. Xu, S.; Rouzer, C. A. ja Marnett, L. J., Oxicams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond, *IUBMB Life*, **2014**, 66, 803–811.

12. Cini, R.; Tamasi, G.; Defazio, S. ja Hursthouse, M. B., Unusual coordinating behavior by three non-steroidal anti-inflammatory drugs from the oxicam family towards copper(II). Synthesis, X-ray structure for copper(II)-isoxicam, -meloxicam and -cinnoxicam-derivative complexes, and cytotoxic activity for a copper, *J. Inorg. Biochem.*, **2007**, *101*, 1140–1152.
13. Cini, R., Anti-inflammatory compounds as ligands in metal complexes as revealed in X-ray structural studies, *Comments Inorg. Chem.*, **2000**, *22*, 151–186.
14. Psomas, G., Copper(II) and zinc(II) coordination compounds of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Structural features and antioxidant activity, *Coord. Chem. Rev.*, **2020**, *412*, 213259.
15. Abu Ali, H.; Omar, S. N.; Darawsheh, M. D. ja Fares, H., Journal of Coordination Chemistry Synthesis, characterization and antimicrobial activity of zinc(II) ibuprofen complexes with nitrogen-based ligands Synthesis, characterization and antimicrobial activity of zinc(II) ibuprofen complexes with nitrogen-based ligands, *J. Coord. Chem.*, **2016**, *69*, 1110–1122.
16. Lazou, M.; Hatzidimitriou, A. G.; Papadopoulos, A. N. ja Psomas, G., Zinc-oxaprozin compounds: Synthesis, structure and biological activity, *J. Inorg. Biochem.*, **2019**, *195*, 101–110.
17. Jarosz, M.; Szkaradek, N.; Henryk Marona, •; Nowak, • Gabriel; Młyniec, K. ja Librowski, T., Evaluation of anti-inflammatory and ulcerogenic potential of zinc-ibuprofen and zinc-naproxen complexes in rats, *Inflammopharmacology*, *25*.
18. Miche, H.; Brumas, V. ja Berthon, G., Copper(II) interactions with nonsteroidal antiinflammatory agents. II. Anthranilic acid as a potential OH-inactivating ligand, *J. Inorg. Biochem.*, **1997**, *68*, 27–38.
19. Deb, J.; Lakshman, T. R.; Ghosh, I.; Jana, S. S. ja Paine, T. K., Mechanistic studies of: In vitro anti-proliferative and anti-inflammatory activities of the Zn(ii)-NSAID complexes of 1,10-phenanthroline-5,6-dione in MDA-MB-231 cells, *Dalt. Trans.*, **2020**, *49*, 11375–11384.
20. Bonin, A. M.; Yáñez, J. A.; Chie, •; Xiao, F. •; Teng, W.; Dillon, C. T.; Hambley, T. W.; Lay, P. A. ja Davies, N. M., Inhibition of experimental colorectal cancer and reduction in renal and gastrointestinal toxicities by copper-indomethacin in rats, *Cancer Chemother Pharmacol*, **2010**, *66*, 755–764.