

Nghiên cứu tổng quan

# KETOPROFEN VÀ CÁC DẪN CHẤT AMID CỦA KETOPROFEN TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

## Ketoprofen and its amide derivatives in anticancer therapies

Phạm Thu Hương<sup>1,\*</sup><sup>1</sup>Bộ môn Kiểm nghiệm thuốc - Hóa Dược, Khoa Dược, Trường Đại học Kỹ thuật Y - Dược Đà Nẵng, TP. Đà Nẵng, Việt Nam\*Tác giả liên hệ | Corresponding author: [pthuong@dhktyduocdn.edu.vn](mailto:pthuong@dhktyduocdn.edu.vn)

### TÓM TẮT

Ketoprofen là một thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) có nguồn gốc từ acid 2- arylpropionic, được sử dụng phổ biến trong điều trị giảm đau và chống viêm thông qua cơ chế ức chế enzym cyclooxygenase (COX). Những năm gần đây, nhiều nghiên cứu cho thấy NSAIDs nói chung và ketoprofen nói riêng có tiềm năng chống ung thư thông qua cả cơ chế phụ thuộc và không phụ thuộc COX. Đặc biệt, việc biến đổi cấu trúc ketoprofen thành các dẫn chất amid được xem là một hướng tiếp cận triển vọng nhằm cải thiện đặc tính dược động học, giảm tác dụng phụ và hình thành các tương tác sinh học mới. Bài viết này tập trung nhằm tổng quan tiềm năng điều trị ung thư của ketoprofen và các dẫn chất amid của ketoprofen thông qua việc phân tích và tổng hợp có hệ thống các công trình nghiên cứu đã được công bố. Tài liệu tham khảo được thu thập chủ yếu thông qua Google Scholar, bao gồm các công trình được công bố trên các cơ sở dữ liệu khoa học uy tín như PubMed, ScienceDirect, SpringerLink và ACS Publications liên quan đến hoạt tính chống ung thư của ketoprofen và các dẫn chất amid ketoprofen. Các tài liệu được chọn lọc, phân loại và phân tích nhằm làm rõ mối liên hệ giữa cấu trúc hóa học và tác dụng sinh học. Kết quả tổng hợp cho thấy ketoprofen có hoạt tính chống ung thư *in vitro* nhưng chưa đủ hiệu lực để ứng dụng trực tiếp trong điều trị, trong khi nhiều dẫn chất amid của ketoprofen thể hiện hoạt tính gây độc tế bào mạnh hơn, có tính chọn lọc và tác động lên các cơ chế sinh học quan trọng như cảm ứng apoptosis và điều hòa chu kỳ tế bào. Qua đó, bài viết nhấn mạnh tiềm năng ứng dụng của các dẫn chất amid ketoprofen trong định hướng phát triển hợp chất chống ung thư.

**Từ khóa:** Ketoprofen; dẫn chất amid ketoprofen; chống ung thư.

### ABSTRACT

Ketoprofen is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) belonging to the 2-arylpropionic acid class, widely used for analgesic and anti-inflammatory therapies through inhibition of the cyclooxygenase (COX) enzyme. In recent years, accumulating evidence has indicated that NSAIDs in general, and ketoprofen in particular, possess anticancer potential via both COX-dependent and COX-independent mechanisms. Notably, structural modification of ketoprofen into amide derivatives has emerged as a promising strategy to improve pharmacokinetic properties, reduce adverse effects, and introduce new biological interactions. This review aims to summarize the anticancer therapeutic potential of ketoprofen and its amide derivatives through systematic analysis and synthesis of previously published studies. References were primarily retrieved using Google Scholar from peer-reviewed publications indexed in major scientific databases, including PubMed, ScienceDirect, SpringerLink, and ACS Publications, focusing on the anticancer activity of ketoprofen and its amide derivatives. The selected literature was screened, categorized, and analyzed to elucidate the relationship between chemical structure and biological activity. The compiled results indicate that ketoprofen exhibits *in vitro* anticancer activity but lacks sufficient efficacy for direct therapeutic application, whereas numerous ketoprofen amide derivatives demonstrate enhanced cytotoxic

activity, improved selectivity, and modulation of key biological mechanisms such as apoptosis induction and cell cycle regulation. Overall, this review highlights the potential applicability of ketoprofen amide derivatives as promising candidates for anticancer drug development.

**Keywords:** Ketoprofen; ketoprofen amide derivatives; anticancer activities.

Received: 06/12/2025 |

Accepted: 30/03/2026 |

Published: 02/06/2026 |

©The author. This **open-access** work is licensed under a [CC BY 4.0 License](#)

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư là nguyên nhân tử vong hàng đầu trên thế giới và có xu hướng gia tăng mạnh trong những thập kỷ gần đây, với hơn 19,3 triệu ca mắc mới năm 2020 và dự kiến tăng lên 28,4 triệu ca vào năm 2040.<sup>1</sup> Việc tìm kiếm các tác nhân điều trị ung thư mới, hiệu quả và an toàn là nhu cầu cấp thiết. Bên cạnh các hướng tiếp cận truyền thống, sự tái định vị thuốc (drug repurposing) đang thu hút sự quan tâm lớn, trong đó nhóm thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) được xem là một trong những ứng viên tiềm năng nhờ tính an toàn tương đối cao và chi phí thấp.

Một phân tích tổng hợp từ 104 công bố cho thấy việc sử dụng NSAIDs có thể làm giảm nguy cơ mắc nhiều loại ung thư phổ biến như ung thư đại tràng, ung thư vú, ung thư phổi và ung thư tuyến tiền liệt từ 25–75%, đặc biệt khi sử dụng dài hạn. Sự giảm nguy cơ đáng kể cũng đã được quan sát thấy đối với ung thư thực quản (73%), ung thư dạ dày (62%) và ung thư buồng trứng (47%). Tác dụng này trở nên rõ ràng hơn khi sử dụng các NSAIDs từ năm năm trở lên.<sup>2</sup>

Tuy nhiên, việc sử dụng NSAIDs bị hạn chế bởi một số tác dụng phụ điển hình của nhóm thuốc này, bao gồm tác dụng phụ trên đường tiêu hóa, từ khó tiêu đến xuất huyết tiêu hóa, tác nghẽn và thủng; tác dụng phụ trên thận và một

số lượng lớn các tác dụng phụ khác, một trong số đó rất nghiêm trọng, từ phản ứng quá mẫn đến ngộ độc salicylate đặc trưng.<sup>3</sup> Trong số những bệnh nhân sử dụng NSAID, mỗi năm có tới 4% gặp các biến chứng nghiêm trọng về đường tiêu hóa, với khoảng 8000 ca tử vong.<sup>4</sup> Tổn thương dạ dày được gây ra thông qua cơ chế gây tổn thương biểu mô trực tiếp do tính acid của nhóm chất này. Đồng thời, phá vỡ các cơ chế bảo vệ niêm mạc do giảm tổng hợp prostaglandin niêm mạc.<sup>5</sup>

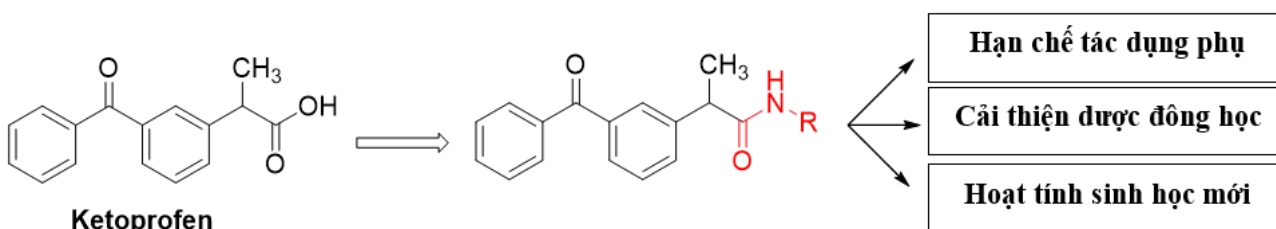
Trong nhóm NSAIDs, Ketoprofen – một dẫn chất thuộc nhóm arylpropionic acid được xem là ứng viên tiềm năng để phát triển các thuốc chống ung thư mới nhờ đặc điểm cấu trúc thuận lợi cho biến đổi hóa học. Một nghiên cứu năm 2024 cho thấy ketoprofen có độc tính tế bào mạnh nhất trên dòng ung thư vú MCF-7 so với các NSAIDs khảo sát, đồng thời ức chế sự di cư của tế bào ung thư đại trực tràng HT-29. Mặc dù giá trị IC<sub>50</sub> của ketoprofen cao hơn nhiều so với nồng độ có tác dụng trong huyết tương, ketoprofen vẫn nổi bật nhờ tính chọn lọc nhất định và khả năng cảm ứng apoptosis.<sup>6</sup> Điều này gợi ý rằng khung propionic acid của ketoprofen sở hữu những đặc điểm cần thiết để tối ưu hóa thành các tác nhân chống ung thư hiệu lực hơn.

Đáng chú ý, nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng việc biến đổi cấu trúc ketoprofen như

tạo dẫn chất amid,<sup>7-10</sup> ester,<sup>11</sup> gắn peptide hướng đích RGD/NGR,<sup>12</sup> tạo phức Pt(IV)<sup>13</sup> có thể gia tăng đáng kể hoạt tính chống ung thư, vượt xa ketoprofen ban đầu. Điều này khẳng định ketoprofen là một “scaffold” linh hoạt, dễ điều chỉnh nhằm nâng cao hiệu lực, giảm độc tính và cải thiện tính hướng đích. Trong số các hướng biến đổi, các dẫn chất amid của ketoprofen gần đây thu hút sự chú ý đặc biệt nhờ việc chuyển nhóm acid carboxylic thành amid giúp thay đổi giá trị pKa, từ đó thay đổi mức độ ion hóa, tăng tính bền vững trong môi trường sinh học và có thể cải thiện khả năng xuyên màng. Đồng thời, các amin với kích thước, bản chất điện tử và sự đa dạng cho phép tạo ra hàng loạt các cấu trúc phong phú, mở rộng khả năng tương tác phân tử với đích tác dụng làm tăng hoạt tính sinh học. Nhiều dẫn

chất amid của ketoprofen đã được báo cáo có hoạt tính gây độc tế bào đáng kể trên các dòng ung thư,<sup>9,10</sup> đặc biệt khi gắn thêm dị vòng chứa nito<sup>7</sup> hoặc kết hợp đồng thời nhóm amid và carbamat,<sup>8</sup> với cơ chế tác dụng đa dạng liên quan đến cảm ứng apoptosis, gây ngừng chu kỳ tế bào và điều hòa tín hiệu.<sup>7-10</sup> Các kết quả này cho thấy biến đổi amid là một chiến lược hợp lý trong phát triển các chất kháng ung thư tiềm năng dựa trên khung ketoprofen. (Hình 1).

Do đó, việc tổng quan về ketoprofen và các dẫn chất amid vì thế có ý nghĩa quan trọng, góp phần hệ thống hóa các kết quả nghiên cứu hiện có, xác định xu hướng phát triển và định hướng chiến lược cho các công trình khoa học tiếp theo trong lĩnh vực phát triển thuốc điều trị ung thư.



Hình 1. Cấu trúc của các dẫn chất amid Ketoprofen

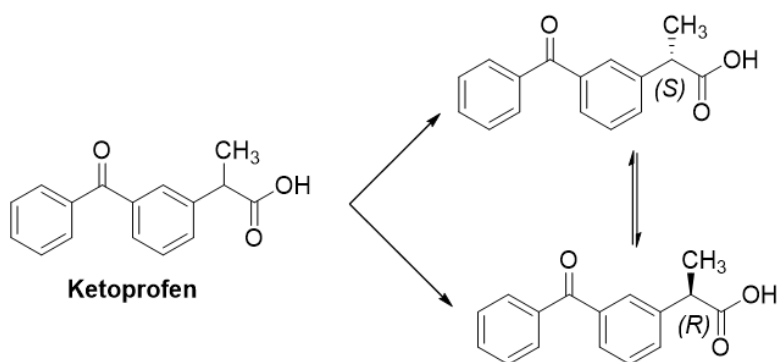
## II. NỘI DUNG TỔNG QUAN

### 1. Đặc điểm cấu trúc và hoạt tính chống ung thư của ketoprofen.

#### 1.1. Đặc điểm cấu trúc

Ketoprofen, một dẫn chất của acid propionic thuộc nhóm NSAIDs, được sử dụng rộng rãi trong y học trên người và động vật nhờ tác dụng giảm đau, chống viêm và hạ sốt rõ rệt. Về mặt cấu trúc, Ketoprofen giống như các profen khác có một vòng phenyl mang nhóm thế liên kết trực tiếp với carbon  $\alpha$  của acid propionic. Thuốc

thường được sử dụng in vivo dưới dạng hỗn hợp racemic của các đồng phân đối quang (R) và (S) (Hình 2), trong đó chỉ có đồng phân đối quang (S) (dexketoprofen) thể hiện hoạt tính ức chế COX.<sup>14</sup> Dexketoprofen hoạt động như một chất ức chế mạnh không chọn lọc, trong khi đồng phân đối quang (R) thể hiện khả năng ức chế thấp hơn từ 100 đến 1000 lần.<sup>15</sup> Có nghiên cứu cho thấy sự chuyển đổi lẫn nhau của (R)-ketoprofen thành đồng phân quang học (S) hoạt động chỉ giới hạn ở mức 10%.<sup>16</sup>



**Hình 2.** Cấu trúc của Ketoprofen và các đồng phân đối quang

## 2.2. Hoạt tính chống ung thư của Ketoprofen

Bên cạnh tác dụng hạ sốt, giảm đau chống viêm thông qua cơ chế ức chế enzyme COX không chọn lọc, ketoprofen đã được ghi nhận có hoạt tính chống ung thư tiềm năng ở mức độ in vitro thông qua nhiều cơ chế sinh học khác nhau. Cheng và cộng sự đã chứng minh rằng Ketoprofen có thể ức chế tế bào ung thư đại tràng 205 bằng cách ức chế enzyme N-acetyltransferase (NAT) – một enzym đã được chứng minh là chịu trách nhiệm thúc đẩy quá trình gây ung thư ở tế bào ung thư đại tràng.<sup>17</sup> Theo nghiên cứu năm 2024, ketoprofen thể hiện hoạt tính gây độc tế bào nổi bật nhất trên dòng tế bào ung thư vú MCF-7, với giá trị  $IC_{50}$  thấp hơn so với meloxicam, lornoxicam và dexketoprofen. Ketoprofen gây giảm mạnh khả năng sống sót của tế bào ung thư theo thời gian và nồng độ, đồng thời thúc đẩy các đặc điểm hình thái của apoptosis như ngưng tụ chromatin, phân mảnh nhân và hình thành thể apoptotic. Ngoài tác dụng gây độc tế bào, ketoprofen còn cho thấy khả năng ức chế đáng kể sự di cư của dòng tế bào ung thư đại trực tràng HT-29, trong khi gần như không ảnh hưởng đến sự di cư của tế bào HeLa. Tuy nhiên, các giá trị  $IC_{50}$  của ketoprofen trên tế bào ung thư (241–361  $\mu\text{g/mL}$  trên MCF-7)<sup>6</sup> cao hơn

nhều so với nồng độ đạt được trong huyết tương người (1–6  $\mu\text{g/mL}$ ),<sup>18</sup> cho thấy các hiệu quả quan sát được chỉ mang tính chất in vitro. Những dữ liệu này chỉ ra rằng mặc dù ketoprofen không có tiềm năng sử dụng trực tiếp như thuốc điều trị ung thư, cấu trúc khung của nó vẫn có giá trị để phát triển các dẫn chất mới với hoạt tính mạnh hơn và khả năng ứng dụng cao hơn trong điều trị ung thư.

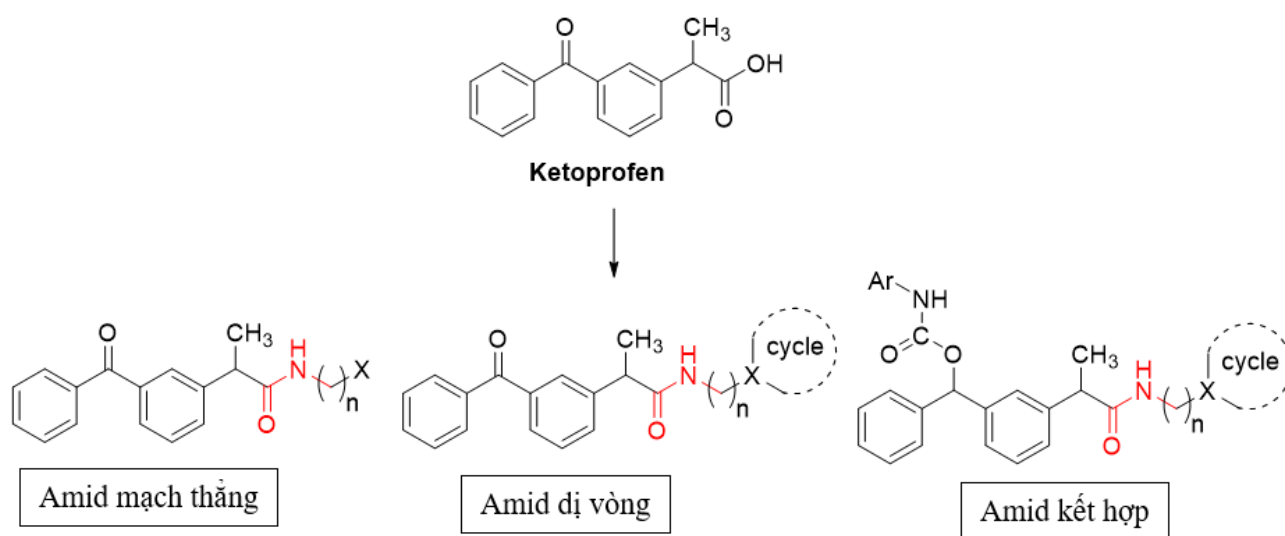
Ngoài ra, một nghiên cứu đã được thực hiện để đánh giá tác dụng chống ung thư của Ketoprofen trên tế bào ung thư vú ba âm tính (TNBC) MDA-MB-231. Kết quả cho thấy Ketoprofen có hoạt tính ức chế dòng tế bào TNBC bằng cách ức chế sự tăng sinh, gây apoptosis và ngăn quá trình tự thực bào (autophagy). Ngăn autophagy ở tế bào ung thư là ngăn chặn tế bào ung thư sử dụng quá trình tự thực bào (autophagy) để sống sót và phát triển. Ở giai đoạn đầu, autophagy giúp ngăn ngừa ung thư bằng cách loại bỏ các thành phần bị tổn thương, nhưng ở các khối u đã hình thành, autophagy trở thành "bộ máy sửa chữa" giúp tế bào ung thư tồn tại và kháng lại các phương pháp điều trị. Vì vậy, việc ức chế autophagy ở giai đoạn này có thể làm chậm sự phát triển của khối u và khiến chúng nhạy cảm hơn với thuốc. Ngoài ra, Ketoprofen còn kích

hoạt apoptosis ở dòng tế bào thông qua con đường apoptosis ngoại sinh và ức chế tín hiệu JAK/STAT. Nhìn chung, những dữ liệu này có thể cho thấy Ketoprofen là một loại thuốc tiềm năng và đầy hứa hẹn để điều trị TNBC, một kiểu hình xâm lấn với các đặc điểm lâm sàng không mong muốn, tiên lượng xấu và kháng trị.<sup>19</sup>

## 2. Đặc điểm cấu trúc và hoạt tính chống ung thư của các dẫn chất amid ketoprofen

### 2.1. Cấu trúc của các amid ketoprofen

Các dẫn chất amid của Ketoprofen được tạo thành thông qua việc thay thế nhóm carboxyl



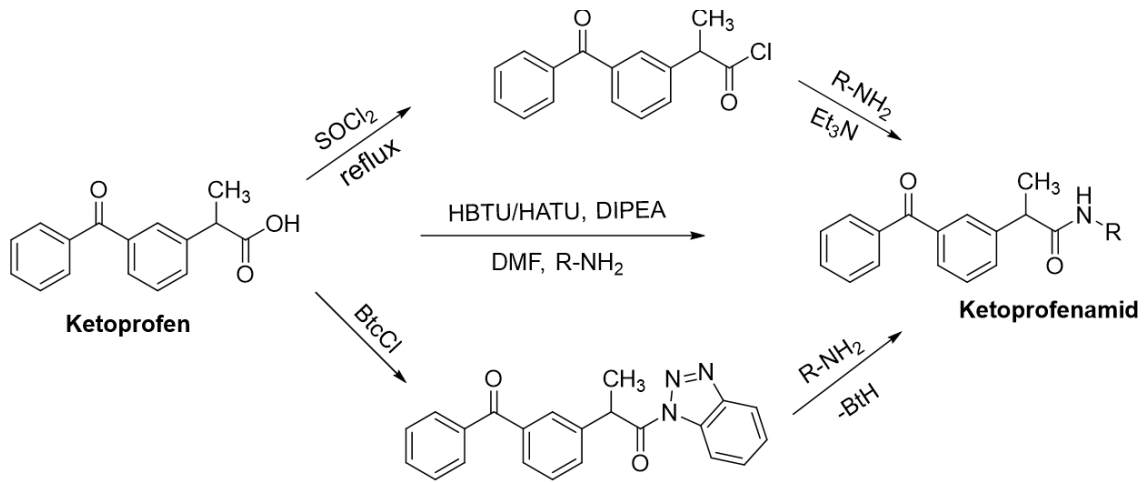
Hình 3. Cấu trúc của các amid ketoprofen

### 2.2. Phương pháp tổng hợp các dẫn chất amid của ketoprofen

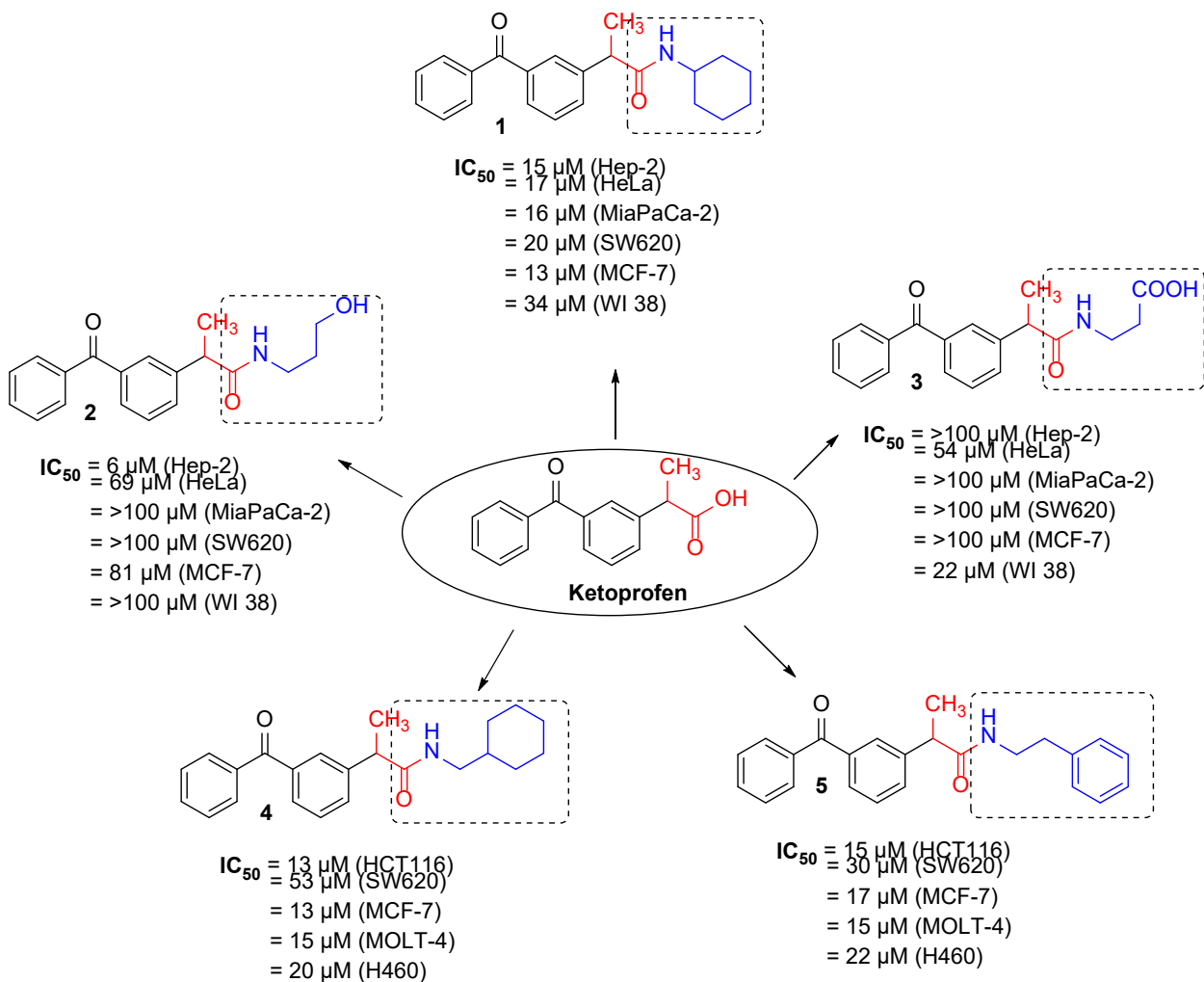
Các dẫn chất amide của ketoprofen có thể được tạo thành thông qua nhiều phương pháp hoạt hóa nhóm carboxyl khác nhau. Phương pháp kinh điển dựa trên việc chuyển nhóm acid carboxylic –COOH thành acyl halid và cho phản ứng trực tiếp với amin trong sự có mặt của base như triethylamin hoặc pyridin.<sup>20</sup> Đây là cách đơn giản nhưng điều kiện phản ứng khá mạnh

bằng nhóm amid, tạo nên khung cấu trúc chung ketoprofen–CONH-R. Dựa trên bản chất của nhóm thế R, các dẫn chất amid của ketoprofen có thể được phân thành ba nhóm chính gồm: amid mạch thẳng, amid chứa vòng/dị vòng (thơm/no) và amid kết hợp nhóm chức khác như carbamat. Các nhóm này phản ánh sự đa dạng cấu trúc của các dẫn chất amid ketoprofen đã được nghiên cứu, đồng thời là cơ sở cho việc đánh giá mối liên hệ cấu trúc – hoạt tính chống ung thư (Hình 3).

và có thể gây racemic hóa. Các phương pháp hiện đại hơn, như sử dụng HBTU/HATU – DIPEA trong DMF<sup>21</sup> hoặc tạo trung gian benzotriazolid bằng BtcCl,<sup>9,10</sup> đều hoạt hóa acid carboxylic trong điều kiện nhẹ, ít sinh tạp và hạn chế racemic hóa. Mặc dù khác nhau về tác nhân hoạt hóa và cơ chế trung gian, cả ba phương pháp đều hướng đến mục tiêu chung là tạo liên kết amid từ ketoprofen một cách hiệu quả (Hình 4).



Hình 4. Phương pháp tổng hợp các dẫn chất amid ketoprofen



Hình 5. Hoạt tính chống ung thư ( $IC_{50}$ ) của các dẫn chất amid ketoprofen

### 3.3. Hoạt tính chống ung thư của các dẫn chất amid ketoprofen.

Zovko và cộng sự đã tổng hợp và đánh giá hoạt tính chống ung thư của một số dẫn chất

amid của ketoprofen. Kết quả cho thấy một số dẫn chất (1-3) có hoạt tính tốt hơn so với hợp chất ban đầu ketoprofen. Trong đó, hợp chất (1) cho hoạt tính mạnh nhất khi ức chế sự phát

triển của năm dòng tế bào ung thư (Hep-2, HeLa, MiaPaCa-2, SW620 và MCF-7) với giá trị  $IC_{50}$  trong khoảng 13–20  $\mu$ M. Đồng thời, thử nghiệm cũng cho thấy hợp chất (1) ức chế sự phát triển của tế bào nguyên bào sợi bình thường ở người (WI38) với giá trị  $IC_{50}$  là 34  $\mu$ M, cho thấy tính chọn lọc của hợp chất này trên tế bào ung thư (Hình 5). Ngoài ra, cơ chế chống ung thư của hợp chất (1) cũng được xác định gián tiếp thông qua quá trình khởi phát apoptosis và ngăn chặn chu kỳ tế bào ở pha G1.<sup>10</sup>

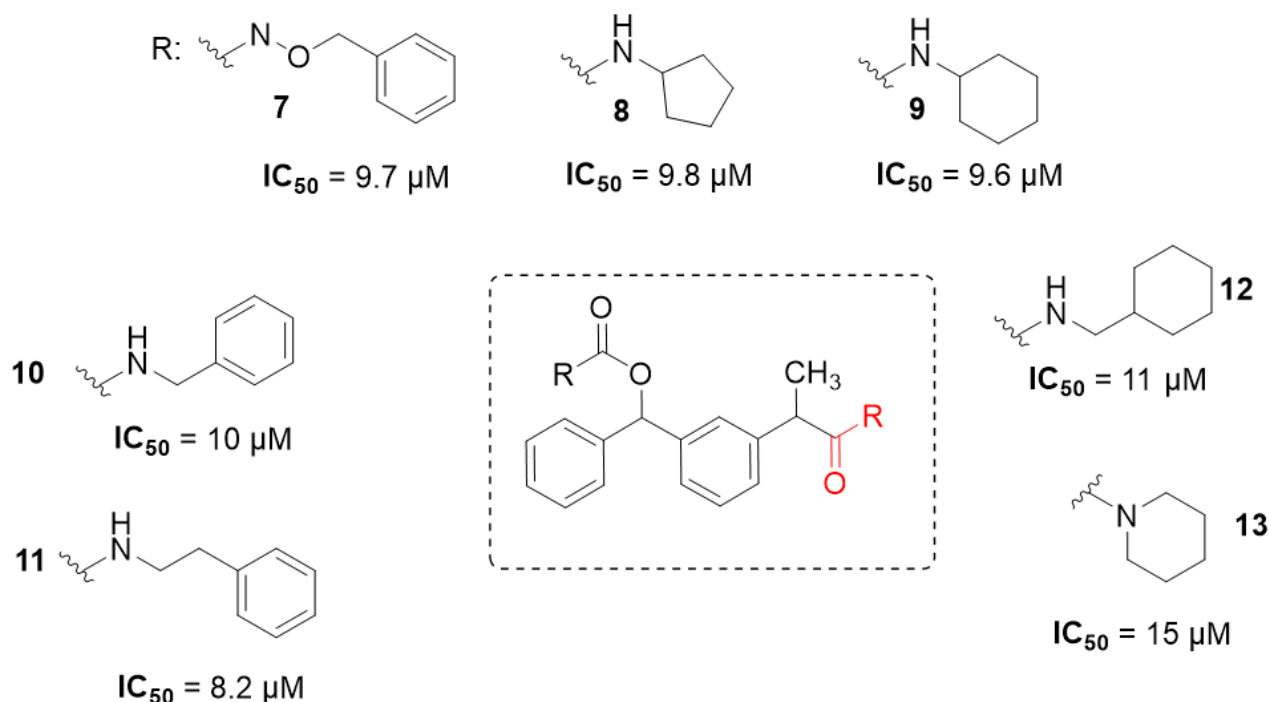
Một nghiên cứu khác cũng tổng hợp thành công nhiều dẫn chất amid của ketoprofen và đánh giá hoạt tính chống oxy hóa, ức chế lipoxygenase và ức chế 5 dòng tế bào ung thư người bao gồm HCT 116 (ung thư đại trực tràng), SW620 (ung thư biểu mô đại tràng), MCF-7 (ung thư biểu mô vú), MOLT-4 (bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính) và H460 (ung thư biểu mô phổi). Kết quả cho thấy hoạt tính kìm hãm tế bào ung thư không tương quan với hoạt tính chống oxy hóa, ức chế lipoxygenase và các giá trị  $IC_{50}$  thu được từ các hợp chất thử nghiệm (4-5) gần như xấp xỉ nhau.<sup>9</sup>

Ngoài việc chuyển nhóm –COOH thành amid, Sahoo và cộng sự cũng đã thiết kế và tổng hợp ra một dãy các dẫn chất mang cả hai nhóm chức amid và carbamat của Ketoprofen. Các hợp chất cũng đã được đánh giá về hoạt tính gây độc tế bào đối với tế bào ung thư bạch cầu (L1210), ung thư vú (FM3A) ở chuột và ung thư bạch cầu ở người. Nồng độ ức chế 50% của các hợp chất thử nghiệm nằm trong khoảng từ 2,7  $\mu$ M đến 422  $\mu$ M tùy thuộc vào bản chất

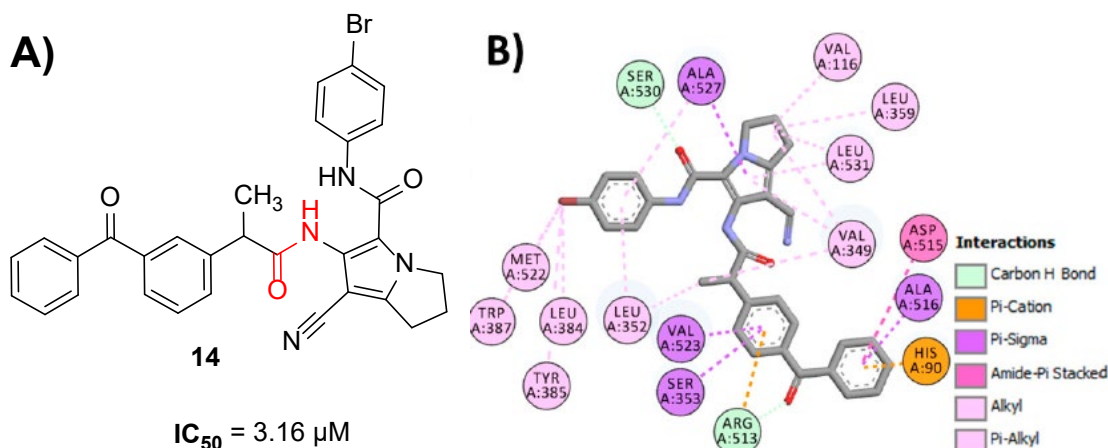
của hợp chất và dòng tế bào ung thư được đánh giá. Phần lớn các hợp chất (7-13) có giá trị  $IC_{50}$  trong khoảng 10–25  $\mu$ M (Hình 6). Đánh giá liên quan cấu trúc-tác dụng cũng cho thấy các dẫn chất amid có nhóm R kích thước lớn (aryl hoặc cycloalkyl) đóng vai trò quan trọng trong việc tăng cường hoạt tính gây độc tế bào. Ngoài ra, sự hiện diện của các nhóm amid cần thiết cho hoạt tính này.<sup>8</sup>

Năm 2021, Abourehab và cộng sự cũng đã thiết kế và tổng hợp các hợp chất amid mới của ketoprofen mang dị vòng chứa nitơ pyrrolizine và indolizine. 9 dẫn chất được đánh giá hoạt tính trên dòng tế bào ung thư MCF-7 *in vitro* bằng phương pháp MTT trong 72h ở nồng độ 5  $\mu$ M cho thấy dẫn chất amid của ketoprofen với pyrrolizine (14) ức chế tế bào mạnh nhất với 71%. So với chất đối chứng Doxorubicin ( $IC_{50}$  = 2,07  $\mu$ M), hợp chất này cho thấy hoạt tính tốt với giá trị  $IC_{50}$  từ 3,16  $\mu$ M (Hình 7A).<sup>7</sup>

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy ketoprofen nguyên thủy chỉ thể hiện hoạt tính chống ung thư ở mức yếu đến trung bình trên dòng tế bào ung thư vú MCF-7, và chỉ đạt được hiệu quả ức chế tăng sinh ở nồng độ rất cao, không khả thi về mặt lâm sàng. Cụ thể, trong nghiên cứu của Marinov và cộng sự, ketoprofen làm giảm khả năng sống của tế bào MCF-7 theo cơ chế phụ thuộc liều và thời gian, với giá trị  $IC_{50}$  sau 24 giờ là khoảng 241,2  $\mu$ g/mL (~0,9 mM) và sau 48 giờ là 360,9  $\mu$ g/mL, cao hơn nhiều so với nồng độ ketoprofen đạt được trong huyết tương khi sử dụng liều điều trị thông thường (1–6  $\mu$ g/mL). Điều này cho thấy ketoprofen đơn lẻ không có tiềm năng ứng dụng trực tiếp như một thuốc chống ung thư trên dòng MCF-7.<sup>6</sup>



Hình 6. Hoạt tính chống ung thư ( $IC_{50}$ ) của các dẫn chất amidocarbamat ketoprofen trên dòng tế bào ung thư bạch cầu (L1210)



Hình 7. A) Hoạt tính chống ung thư ( $IC_{50}$ ) của hợp chất (14) trên dòng tế bào ung thư MCF-7. B) Mô hình docking của hợp chất (14) với vị trí hoạt động của COX-2

Về cơ chế, Ketoprofen trên dòng tế bào ung thư vú MCF-7 chủ yếu kích hoạt quá trình apoptosis giai đoạn sớm. Các kết quả nhuộm huỳnh quang (AO/EtBr và DAPI) trên tế bào MCF-7 đã được xử lý bằng ketoprofen cho thấy sự xuất hiện các đặc điểm hình thái điển hình của apoptosis như cô đặc nhiễm sắc chất, phân mảnh nhân và hình thành thể apoptotic, nhưng không ghi nhận hoại tử tế bào đáng kể. Ngoài

ra, trong thử nghiệm liên vết thương, hợp chất này ức chế rõ rệt khả năng di cư của tế bào MCF-7, đặc biệt ở thời điểm 24 giờ. Nhìn chung, ketoprofen không gây độc tế bào mạnh nhưng thể hiện khả năng ức chế sự tiến triển của ung thư thông qua quá trình cảm ứng apoptosis và giảm khả năng di cư trên dòng tế bào MCF-7.<sup>7</sup>

Ngược lại, các dẫn chất amid mang dị vòng

của ketoprofen thể hiện ưu thế vượt trội cả về hoạt lực lẫn cơ chế tác dụng. Trong nghiên cứu của Abourehab và cộng sự, các dẫn chất amid mang dị vòng pyrrolizin hoặc indolizin cho thấy khả năng ức chế tăng sinh mạnh trên dòng MCF-7 ở nồng độ micromol, vượt xa ketoprofen ban đầu. Đáng chú ý, hợp chất (14) ức chế sự phát triển của tế bào MCF-7 mạnh nhất, 71% tại nồng độ 5  $\mu$ M, trong khi ketoprofen chỉ gây ức chế khoảng 9% ở cùng nồng độ. Về cơ chế tác dụng, các dẫn chất amid mang dị vòng của ketoprofen không chỉ duy trì khả năng ức chế COX mà còn mở rộng phổ tác động sinh học thông qua các cơ chế không phụ thuộc vào enzym COX. Phân tích chu kỳ tế bào cho thấy dẫn chất này gây tăng tỷ lệ tế bào ở pha pre-G1, đây là dấu hiệu điển hình của hoạt động gây apoptosis, phản ánh quá trình cảm ứng apoptosis sớm với mức tăng 18 lần so với thuốc đối chứng và không ghi nhận apoptosis muộn hay hoại tử. Điều này cho thấy, dẫn chất (14) kích hoạt quá trình chết tế bào có kiểm soát, không gây tổn thương tế bào ồ ạt. Bên cạnh đó, nghiên cứu docking phân tử chứng minh rằng dẫn chất này có ái lực liên kết với COX-2 cao hơn chất ức chế chọn lọc đối chứng, hình thành các tương tác hydro, kỵ nước và tĩnh điện bền vững với các acid amin then chốt như Arg120, Leu384, Tyr385 và Trp387, đồng thời chiếm giữ cả túi hoạt động chính và túi phụ của COX-2, qua đó góp phần làm tăng hiệu quả sinh học tổng thể (Hình 7B). Kết quả này phù hợp với báo cáo trước đây cho thấy một trong các cơ chế ức chế tế bào ung thư của các dẫn chất amid ketoprofen liên quan đến việc can thiệp vào chu kỳ tế bào ở pha G0/G1.<sup>7</sup>

Tổng hợp các kết quả trên cho thấy, việc

chuyển đổi ketoprofen sang các dẫn chất amid không chỉ cải thiện đáng kể hoạt lực chống ung thư trên dòng tế bào MCF-7 mà còn làm thay đổi bản chất cơ chế tác dụng, từ một NSAID có hiệu quả hạn chế thành các hợp chất đa cơ chế với khả năng cảm ứng apoptosis giai đoạn sớm, gây ngừng chu kỳ tế bào và điều hòa tín hiệu. Đây chính là cơ sở khoa học quan trọng khẳng định ưu thế và tiềm năng phát triển của các dẫn chất amid ketoprofen như những ứng viên thuốc chống ung thư triển vọng, đồng thời giải thích vì sao ketoprofen đơn lẻ không phù hợp cho điều trị ung thư nhưng lại là một scaffold giá trị cho thiết kế thuốc.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu tổng quan đã cho thấy mặc dù ketoprofen không phù hợp để sử dụng trực tiếp như một thuốc chống ung thư tuy nhiên khung cấu trúc hóa học của ketoprofen lại đóng vai trò quan trọng như một scaffold tiềm năng cho việc thiết kế các tác nhân chống ung thư mới. Việc chuyển đổi nhóm carboxyl của ketoprofen thành các dẫn chất amid đã chứng minh là một chiến lược hợp lý, không chỉ giảm tác dụng phụ và tối ưu hóa các đặc tính dược động học mà còn mở rộng được hoạt tính sinh học trên các dòng tế bào ung thư. Những phát hiện này nhấn mạnh giá trị của hướng tiếp cận tái định vị thuốc kết hợp tối ưu hóa cấu trúc trong phát triển thuốc điều trị ung thư, đồng thời đặt nền tảng khoa học cho các nghiên cứu sâu hơn về cơ chế, dược động học và tiềm năng ứng dụng lâm sàng của các dẫn chất amid ketoprofen trong tương lai

## IV. KIẾN NGHỊ

Dựa trên các phân tích tổng hợp ở trên, các

nghiên cứu tiếp theo nên tiếp tục thiết kế, tổng hợp và đa dạng hóa các dẫn chất amid ketoprofen để làm rõ mối quan hệ cấu trúc – hoạt tính và xác định cơ chế tác động trên các đường tín hiệu ung thư then chốt. Đồng thời, đánh giá độc tính, tối ưu hóa dược động học và phát triển các hệ dẫn thuốc phù hợp sẽ góp phần nâng cao hiệu quả và độ an toàn, tạo nền tảng cho khả năng ứng dụng của các dẫn chất này trong điều trị ung thư.

### LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được thực hiện từ nguồn kinh phí đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở của Trường Đại học Kỹ thuật Y - Dược Đà Nẵng năm 2025. Mã số đề tài: CS2025-14. Tác giả cam kết rằng không có bất kỳ xung đột lợi ích nào liên quan đến nội dung và kết quả của nghiên cứu này.

### TUYÊN BỐ CỦA TÁC GIẢ

#### Đạo đức nghiên cứu:

Nghiên cứu tổng quan lý thuyết, không thuộc đối tượng cần phê duyệt đạo đức nghiên cứu.

#### Nguồn tài trợ:

Không có nguồn tài trợ.

#### Xung đột lợi ích:

Tác giả cam kết không có xung đột lợi ích.

#### Công bố trước đó:

Không.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. [DOI:10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660)
2. Harris RE. Cyclooxygenase-2 (COX-2) and the inflammogenesis of cancer. In:

*Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Diseases.* Springer; 2007:93-126. [DOI: 10.1007/1-4020-5688-5\\_4](https://doi.org/10.1007/1-4020-5688-5_4)

3. Kashfi K. Anti-inflammatory agents as cancer therapeutics. *Adv Pharmacol.* 2009;57:31-89. [DOI:10.1016/S1054-3589\(08\)57002-5](https://doi.org/10.1016/S1054-3589(08)57002-5)

4. Bjorkman DJ. Current status of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use in the United States: risk factors and frequency of complications. *Am J Med.* 1999;107:3S-8S. [DOI:10.1016/S0002-9343\(99\)00362-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00362-9)

5. Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev.* 2008;88:1547-1565. [DOI:10.1152/physrev.00004.2008](https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2008)

6. Marinov L, Georgieva A, Toshkova R, et al. The effects of meloxicam, lornoxicam, ketoprofen, and dexketoprofen on human cervical, colorectal, and mammary carcinoma cell lines. *Pharmacia.* 2024;71:1-12. [DOI:10.3897/pharmacia.71.e113677](https://doi.org/10.3897/pharmacia.71.e113677)

7. Abourehab MA, Alqahtani AM, Almalki FA, et al. Pyrrolizine/indolizine-NSAID hybrids: design, synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies. *Molecules.* 2021;26(21):6582. [DOI:10.3390/molecules26216582](https://doi.org/10.3390/molecules26216582)

8. Sahoo PK, Behera P. Cytostatic activity of some novel amidocarbamate derivatives of ketoprofen. *J Cancer Ther.* 2010;1:134-141. [DOI: 10.4236/jct.2010.13022](https://doi.org/10.4236/jct.2010.13022)

9. Marjanović M, Zorc B, Pejnović L, Zovko M, Kralj M. Fenoprofen and ketoprofen amides as potential antitumor agents. *Chem Biol Drug Des.* 2007;69(3):222-226. [DOI:10.1111/j.1747-](https://doi.org/10.1111/j.1747-)

[0285.2007.00494.x](#)

10. Zovko M, Zorc B, Jadrijević-Mladar Takač M, Metelko B, Novak P. The novel ketoprofenamides: synthesis and spectroscopic characterization. *Croat Chem Acta*. 2003;76(4):335-341.

11. Buzharevski A, Paskas S, Laube M, et al. Carboranyl analogues of ketoprofen with cytostatic activity against human melanoma and colon cancer cell lines. *ACS Omega*. 2019;4(5):8824-8833.

[DOI:10.1021/acsomega.9b00412](#)

12. Shokri B, Zarghi A, Shahhoseini S, Mohammadi R, Kobarfard F. Design, synthesis and biological evaluation of ketoprofen conjugated to RGD/NGR for targeted cancer therapy. *Iran J Pharm Res*. 2018;17(4):1297.

[DOI: 10.1002/ardp.201800379](#)

13. Ravera M, Zanellato I, Gabano E, et al. Antiproliferative activity of Pt(IV) conjugates containing the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ketoprofen and naproxen. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):3074.

[DOI:10.3390/ijms20123074](#)

14. Siódmiak J, Siódmiak T, Tarczykowska A, Czirson K, Duleba J, Marszał MP. Metabolic chiral inversion of 2-arylpropionic acid derivatives (profens). *Med Res J*. 2017;2(1):1-5. [DOI:10.5603/MRJ.2017.0001](#)

15. Hanna M, Moon JY. A review of dexketoprofen trometamol in acute pain. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(2):189-202.

[DOI:10.1080/03007995.2018.1457016](#)

16. Rudy AC, Liu Y, Brater DC, Hall SD.

Stereoselective pharmacokinetics and inversion of (R)-ketoprofen in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1998;38(2 suppl):3S-10S. [DOI:10.1002/j.1552-4604.1998.tb04411.x](#)

17. Cheng KC, Li YC, Yu CS, et al. Ketoprofen-inhibited N-acetyltransferase activity and gene expression in human colon tumor cells. *Anticancer Res*. 2006;26(2A):1105-1111.

18. Schulz M, Schmoltdt A, Andresen-Streichert H, Iwersen-Bergmann S. Revisited: therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics. *Crit Care*. 2020;24(1):195.

[DOI:10.1186/s13054-020-02915-5](#)

19. Patra I, Naser RH, Hussam F, et al. Ketoprofen suppresses triple negative breast cancer cell growth by inducing apoptosis and inhibiting autophagy. *Mol Biol Rep*. 2023;50(1):85-95. [DOI:10.1007/s11033-022-07921-0](#)

20. Babazadeh M. Design, synthesis and in vitro evaluation of vinyl ether type polymeric prodrugs of ibuprofen, ketoprofen and naproxen. *Int J Pharm*. 2008;356(1-2):167-173. [DOI:10.1016/j.ijpharm.2008.01.003](#)

21. Mahindroo N, Connelly MC, Punchihewa C, Yang L, Yan B, Fujii N. Amide conjugates of ketoprofen and indole as inhibitors of Gli1-mediated transcription in the Hedgehog pathway. *Bioorg Med Chem*. 2010;18(13):4801-4811. [DOI:10.1016/j.bmc.2010.05.001](#).