บทที่ 1

บทนำ

(INTRODUCTION)

****

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

กรดซาลิไซลิก (Salicylic acid) และ กรด 3,5-ไดไนโตรเบนโซอิก (3,5-dinitrobenzoic acid) จัดเป็นอนุพันธุ์ของกรดเบนโซอิก (Benzoic acid derivatives) และยังเป็นสารในกลุ่มยาต้านการอักเสบประเภทไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-steroid anti-inflammatory drugs; NSAIDs) (M. Connor *et. al*, 2012) จึงใช้เป็นตัวยาในทางด้านเภสัช อาทิ ยารักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนัง ชนิดแอ๊คซิมา (Eczema) ยาลดความผุพอง เป็นหนอง เป็นต้น และด้านเวชสำอาง อาทิ โทเนอร์ (Toner) ยารักษาสิว ฝ้า และหน้าใส เป็นต้น เนื่องจากสารทั้งสองชนิดนี้สารละลายได้ดีในน้ำมัน ช่วยให้ยาสามารถซึมเข้าไปที่รูขุมขนที่อุดตันได้ เพิ่มประสิทธิภาพของยาได้ดีกว่า แต่ที่ขายตามท้องตลาด ห้าง และร้านขายยานั้น มีความเข้มข้นไม่เกิน 2% ทำให้ออกฤทธิ์ได้ไม่เต็มที่ เมื่อเปรียบเทียบกับกรดไกลโคลิก (ใช้ในการผลัดผิว) ที่เข้มข้น 8-20% ทำให้ใช้แล้วต้องใช้เวลานาน

หลายทศวรรษที่ผ่านมาเคมีของสารประกอบเชิงซ้อนหรือสารประกอบที่มีไอออนโลหะทำหน้าที่เป็นอะตอมกลางสร้างพันธะโคออร์ดิเนตโคเวเลนต์กับลิแกนด์ สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในงานด้านยาปฏิชีวนะ ยาต้านเชื้อราหรือแบคทีเรีย งานด้านอุตสาหกรรมที่ใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา และงานด้านอื่นๆ อีกมากมาย สารประกอบเชิงซ้อนของโลหะทองแดงที่มีกรดซาลิไซลิก และกรด 3,5-ไดไนโตรเบนโซอิก มีบทบาทมากในระบบทางชีวภาพ เพราะมีความเกี่ยวข้องกับสารชีวโมเลกุลต่างๆ ที่สำคัญของมนุษย์ (M. Grazul *et. al*, 2012) ทำให้มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียได้ดี (N. Palanisami *et. al*, 2013) และยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

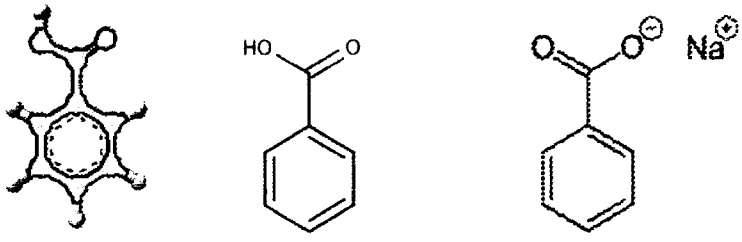
ดังนั้นงานวิจัยนี้มุ่งเน้นการสังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนโดยใช้ไอออนโลหะทองแดงร่วมกับกรดเบนโซอิกและอนุพันธ์ของกรดเบนโซอิก อาทิ กรด 3,5-ไดไนโตรเบนโซอิกและกรดซาลิไซลิก ศึกษาลักษณะโครงสร้าง สมบัติทางสเปกโทรสโกปีต่าง ๆ และฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพ เพื่อเป็นอีกทางเลือกหนึ่ง

ในการนำสารประกอบเชิงซ้อนดังกล่าวไปประยุกต์ใช้เป็นยาต้านเชื้อแบคทีเรีย หรือยาต้านการอักเสบที่ไม่เป็นพิษต่อร่างกาย และราคาไม่แพง และสามารถนำไปต่อยอดในเชิงอุตสาหกรรมด้านเภสัชและเวชสำอางได้

1.2 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

1.2.1 กรดเบนโซอิก

กรดเบนโซอิก (Benzoic acid) มีชื่ออื่นว่า Benzene carboxylic acid หรือ Phenyl carboxylic acid มีสูตรโมเลกุล C_6H_5COOH กรดเบนโซอิกส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปเบนโซเอต มีสูตร $(C_7H_5O_2)^-$ จัดเป็นไอออนลบ ใช้เป็นวัตถุเจือปนอาหารเพื่อเป็นสารกันเสียใช้กรดเบนโซอิกเพื่อทดแทนการใช้กรดซาลิซิลิก



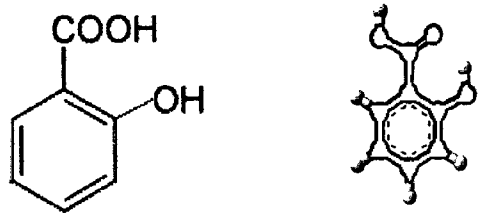
ที่มา : http://th.wikipedia.org/wiki

ภาพที่ 1.1 กรดเบนโซอิก (ซ้าย และกลาง) และโซเดียมเบนโซเอต (ขวา)

กรดเบนโซอิกและเกลือเบนโซเอตที่จำหน่ายในท้องตลาดจะอยู่ในรูปผงผลึกหรือเป็นเกล็ดสีขาว มีน้ำหนักโมเลกุล 121.11 มีจุดหลอมเหลว122 °C และจุดเดือด 249 °C (G. A. Sim *et.al,* 1955) กรดจะละลายในน้ำได้น้อยมาก แต่จะละลายได้ดีขึ้นในแอลกอฮอล์ อีเทอร์ คลอโรฟอร์ม และน้ำมัน ประสิทธิภาพของกรดเบนโซอิกและเกลือเบนโซเอตจะสูงที่สุดที่ช่วงความเป็นกรด มีค่า pH 2.5-4.0 และจะมีประสิทธิภาพสูงในรูปของกรดที่ไม่แตกตัวจึงเหมาะที่จะใช้กับผลิตภัณฑ์อาหาร ประเภทวัตถุกันเสีย โดยสามารถยับยั้งการเจริญของจุลินทรีย์ได้ ซึ่งมีผลต่อผนังเซลล์และเอนไซม์ของจุลินทรีย์ โดยเบนโซเอตจะไปทำให้กระบวนการแทรกซึมของอาหารเข้าไปในเซลล์ของจุลินทรีย์ผิดปกติไป ในขณะเดียวกันจะยับยั้งการสร้างเอนไซม์บางชนิดและปฏิกิริยาการทำงานของเอนไซม์ที่มีความสำคัญต่อการดำรงชีพของจุลชีพ ทำให้จุลชีพไม่สามารถเจริญต่อไปได้

1.2.2 กรดซาลิไซลิก

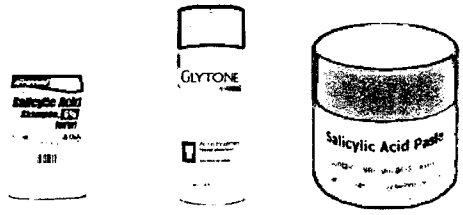
กรดซาลิไซลิก $(C_7H_6O_3)$ ส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปซาลิไซเลต $(C_7H_5O_3)^-$ จัดเป็นไอออนลบ (ภาพที่ 1.2) และในรูปเกลือโซเดียมซาลิไซเลต (Sodium salicylate, $(NaC_7H_5O_3)$)



ที่มา : http://th.wikipedia.org/wiki

ภาพที่ 1.2 กรดซาลิไซลิก

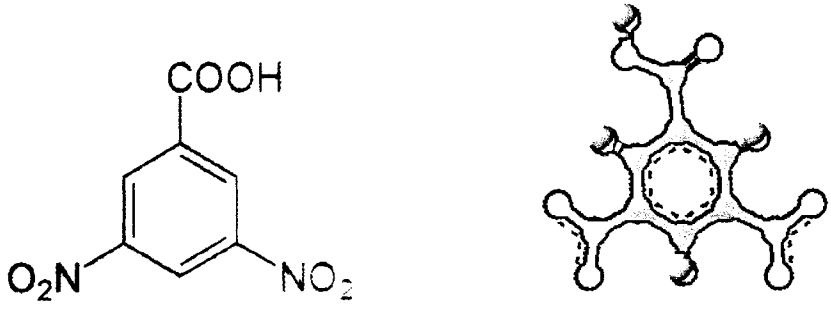
กรดซาลิไซลิก หรือกรด 2-ไฮดรอกซีเบนโซอิก และโซเดียมซาลิไซเลตเป็นผลึกสีขาวเป็นมันเงา (W. H. Brown, 2003) ละลายในเอทานอลและอีเทอร์ แต่ละลายในน้ำได้เล็กน้อย ซาลิไซเลตปริมาณเล็กน้อยจะใช้เป็นสารกันบูดในอาหารและยาฆ่าเชื้อในน้ำยาบ้วนปากและยาสีฟัน รักษารังแคและโรคผิวหนังจากเชื้อรา เช่น เกลื้อน เป็นต้น ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของซาลิไซเลตมีมากมายดังแสดงในภาพที่ 1.3



ภาพที่ 1.3 ผลิตภัณฑ์ที่มีซาลิไซเลต : ยาสระผม (ซ้าย), โทเนอร์แก้อักเสบ (กลาง) และยาป้าย (ขวา)

1.2.3 กรด 3,5-ไดไนโตรเบนโซอิก

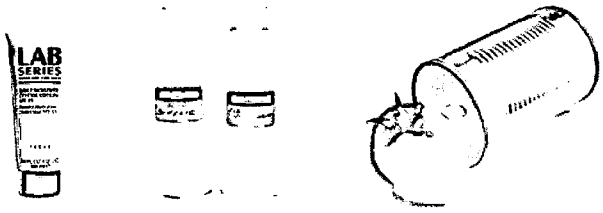
สำหรับอนุพันธ์ของกรดเบนโซอิก ได้แก่ กรด 3,5-ไดไนโตรเบนโซอิก ดังแสดงในภาพที่ 1.4



ที่มา : http://th.wikipedia.org/wiki

ภาพที่ 1.4 โครงสร้างของกรด 3,5-ไดไนโตรเบนโซอิก

กรด 3,5-ไดไนโตรเบนโซอิก ($C_7H_4N_2O_6$) เป็นอนุพันธ์ของกรดเบนโซอิกชนิดหนึ่งส่วนใหญ่นิยมใช้เป็นสารกันบูดในอาหาร ต่อต้านจุลินทรีย์ และเติมในเครื่องดื่มที่ใช้งานบางอย่างดังภาพที่ 1.5



ภาพที่ 1.5 ผลิตภัณฑ์ที่มีเบนโซเอต: ครีมนวดผม (ซ้าย) โทเนอร์แก้อักเสบ (กลาง) และอาหารกระป๋อง(ขวา)

1.2.4 ไอออนโลหะทองแดง

ทองแดงเป็นโลหะแทรนซิชันในแถวที่ 1 มีเลขอะตอมเท่ากับ 29 โครงแบบอิเล็กตรอนคือ [Ar] $3d^{10}$ $4s^1$ ที่มีเวเลนซ์อิเล็กตรอนในออร์บิทัล 3d เลขออกซิเดชันมีได้หลายค่า ตั้งแต่ 0, +1, +2, +3 และ +4 แต่เลขออกซิเดชันที่เสถียรและพบมากที่สุดคือ +1 และ +2 ทองแดงมีประโยชน์มากมายในระบบชีวภาพ อาทิ ใช้ในการสังเคราะห์ฮีโมโกลบิน เป็นต้น สารประกอบเชิงซ้อนทองแดงที่มีลิแกนด์เป็นกรดซาลิไซเลตสามารถนำไปใช้เป็นยารักษาโรคมะเร็งในสัตว์ได้ จากการทดลองของ J.R.J. Sorenson *et.al,* 1990 แสดงให้เห็นถึงว่าน่าจะสามารถต้านมะเร็งในมนุษย์ได้

1.3 แบคทีเรีย ยีสต์และเชื้อรา

แบคทีเรีย สแตปฟิโลคอคคัส ออเรียส (*Staphylococcus aureus* หรือ *S.aureus*)

S.aureus เป็นแบคทีเรียแกรมบวกที่มีลักษณะกลม เรียงตัวเป็นกลุ่มคล้ายพวงองุ่น หรือเป็นคู่ หรือเป็นสายสั้นๆ ไม่เคลื่อนที่ โคโลนีมีสีเหลืองหรือสีทอง เจริญเติบโตได้ดีในสภาพอากาศที่มีออกซิเจน ช่วงอุณหภูมิที่เหมาะ ในการเติบโตคือ 35-40 °C ช่วง pH หรือความเป็นกรด-ด่างที่เหมาะสมในการเติบโตอยู่ที่ 7.0-7.5 ส่วนค่าปริมาณน้ำอิสระในอาหารที่จุลินทรีย์นำไปใช้ในการเติบโตต่ำสุด (Aw) สำหรับการเติบโตในสภาพมีออกซิเจนประมาณ 0.86 สภาพไม่มีออกซิเจน 0.90

แบคทีเรีย *S.aureus* เข้าสู่ภายในร่างกาย อาจมาจากการติดเชื้อตามบาดแผล สามารถก่อให้เกิดปัญหาได้ซึ่งไม่รุนแรงมากอาจทำให้เกิดสิว ฝี แผล หนองได้

แบคทีเรียเอสเชอริเชีย โคไล หรือ เอเชอรีเกีย โคไล (*Escherichia coli* หรือ *E.coli*)

E.coli เป็นแบคทีเรีย แกรมลบ ที่มีลักษณะเซลล์รูปท่อน ไม่สร้างสปอร์ อาจเคลื่อนที่ได้หรือไม่เคลื่อนที่ บางสายพันธุ์ (Strain) ที่แยกได้จากนอกลำไส้สร้างแคปซูลได้ ให้โคโลนีเรียบ ไม่มีสี มีเส้นผ่าศูนย์กลาง 2-3 mm ในเวลา 18 ชั่วโมง แต่ถ้าเลี้ยงในอาหารที่แสดงความแตกต่าง (Differential media) เช่น Mac Conkey agar โคโลนีมีสีแดงชมพู ขนาดใหญ่ เนื่องจากเฟอร์เมนต์แลกโทส หรือเลี้ยงในอาหาร Eosin methylene blue agar (EMB) และ Endo agar โคโลนีมีสีมันวาวคล้ายโลหะ มีบางสายพันธุ์ที่เฟอร์เมนต์แลกโทสได้ช้า ถ้าเลี้ยงบนอาหารผสมเลือด เชื้อนี้เจริญได้ในอุณหภูมิช่วงกว้าง (15-45 °C) บางสายพันธุ์ทนความร้อน 60 °C นาน 15 นาที หรือ 55 °C นาน 60 นาที

ปกติจะพบ *E.coli* อาศัยอยู่ในลำไส้ (Intestine) ของสัตว์และมนุษย์ เชื้อ *E.coli* มีอยู่หลายร้อยชนิดหรือสายพันธุ์ ซึ่งบางประเภทอาจมีอันตราย แต่ส่วนใหญ่แล้วจะไม่มีอันตรายใดๆ

แบคทีเรียซูโดโมแนส แอรูจีโนซา (*Pseudomonas aeruginosa* หรือ *P. aeruginosa*)

P.aeruginosa เป็นแกรมลบ จัดอยู่ในจีนัส Pseudomonas เป็นแบคทีเรียรูปท่อน จะมีขนาด 0.5-1.0 ×1.5-5.0 μm เจริญได้ในที่มีอากาศ สามารถเคลื่อนที่ได้ จะดำรงชีวิตอย่างอิสระในบริเวณที่ชื้นและจะมีรงควัตถุที่สามารถละลายน้ำได้ มีลักษณะเด่นของเชื้อ *P.aeruginosa* คือกลิ่นที่พิเศษเฉพาะของเชื้อคล้ายกลิ่นองุ่น และเจริญได้ดีในอุณหภูมิ 42 °C *P.aeruginosa* จะเป็นเชื้อที่ฉวยโอกาส โรคติดเชื้อจาก *P.aeruginosa* อาทิ การติดเชื้อที่แผลไฟไหม้ บริเวณผิวหนังที่ไหม้นั้นจะมีความชุ่มชื้นและจะไม่มีนิวโทรฟิวป้องกันการบุกรุกของเชื้อ จึงทำให้เกิดการติดเชื้อของ *P.aeruginosa* ได้ง่ายอีกด้วย นอกจากนี้ยังมี การติดเชื้อที่หู (Ear infaction) จะส่งผลทำให้หูชั้นนอกอักเสบ และการติดเชื้อนั้นสามารถจะลุกลามเข้าไปในเนื้อเยื่อชั้นใน ทำให้เกิดอันตรายได้ จึงจำเป็นต้องใช้ยาปฏิชีวนะและผ่าตัดในการรักษา เป็นต้น (กนกรัตน์ ศิริพานิชกร, 2541 และ นงลักษณ์ สุวรรณพินิจ, 2544)

ยีสต์ แคนดิดา อัลบิแคนส์ (*Candida albicans* หรือ *C. albicans*)

C. albicans จัดเป็นยีสต์มีรูปร่างเป็นเซลล์กลมๆ ขนาด 5-7 μm พบในคนปกติที่บริเวณเยื่อบุในช่องปาก ลำคอ ลำไส้ และอวัยวะสืบพันธุ์ของเพศหญิง เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อราในกลุ่มอาการของโรค Candidiasis (P. Munshi *et. al*, 2006 และ M. Karabacak *et. al*, 2009) หากรักษาด้วยยาเคมีต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน อาจทำให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยาและส่งผลให้เกิดการติดเชื้อซ้ำ และเกิดผลข้างเคียงต่อไตและตับ (V. Arjunan *et. al*, 2011) ปัจจุบันนิยมใช้พืชสมุนไพรเป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคติดเชื้อรา *C. albicans* (H. A. Dabbagha *et. al*, 2008)

รา แอสเพอร์จิลลัส ไนเจอร์ (*Aspergillus niger* หรือ *A. niger*)

A. niger จัดเป็นรา สามารถจำแนกได้จากลักษณะโคนีเดีย รูปร่างค่อนข้างกลมขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 3.5-4.5 μm ผนังมักขรุขระ *A. niger* เป็นสิ่งมีชีวิตที่ต้องการออกซิเจนสูงมาก พบในบริเวณที่มีออกซิเจนมากเกือบทั้งหมด โดยทั่วไปเจริญเป็นเส้นใยราบนผิวของอาหารที่มีคาร์บอนมากเช่น กลูโคส และอะไมโลส *A. niger* เป็นราที่พบได้ทั่วไปในอาหาร พบมากในเขตอบอุ่นทั้งในไร่เกษตรกรและโรงเก็บสปอร์ที่มีสีดำจะช่วยป้องกันแสงแดดและแสงอัลตราไวโอเลต และช่วยในการแข่งขันในการเจริญในแหล่งที่อาศัย นอกจากนี้ *A. niger* สามารถนำไปประยุกต์ทางด้านอุตสาหกรรมได้หลายอย่าง เช่น ใช้ผลิตกรดและเอนไซม์ต่าง ๆ ได้ *A. niger* เป็นราที่ตรวจพบได้บ่อยมากในผลิตภัณฑ์ที่ตากแห้ง ในผลไม้สดที่เน่าเสียภายหลังจากการเก็บเกี่ยว และเป็นราในถั่วลิสง *A. niger* มีรายงานว่าสามารถสร้างสารพิษ Ochratoxin A แต่การสร้างไม่พบได้ทั่วไป (วิลาวัณย์ เจริญจิระตระกูล, 2536 และ นงลักษณ์ สุวรรณพินิจ และ ปรีชา สุวรรณพินิจ, 2547)

1.4 ยาต้านจุลชีพ

ยาต้านจุลชีพ (Antimicrobial agents) หมายถึง สารประกอบเคมีที่ได้จากธรรมชาติหรือจากการสังเคราะห์ซึ่งมีผลต่อต้านหรือทำลายเชื้อจุลชีพอื่น ๆ นอกจากนี้ยาปฏิชีวนะยังจัดเป็นยาต้านจุลชีพด้วย ซึ่งในที่นี้ขอกล่าวถึงเพียง 2 คือ แอมโฟเทอริซิน บี (Amphotericin B) และเจนตามัยซิน (เจนตามัยซิน หรือ Gen) (B.G. Katzung, 2001)

แอมโฟเทอริซิน บี

แอมโฟเทอริซิน บี มีสูตรโครงสร้างเป็น Amphoteric polyene macrolide ไม่ค่อยละลายน้ำ ซึ่งยาดูดซึมได้ไม่ดีจากทางเดินอาหาร ดังนั้นการให้ยาโดยการรับประทานจะใช้เฉพาะกรณีที่มีการติดเชื้อราภายในกระเพาะอาหารเท่านั้น กลไกการออกฤทธิ์ของแอมโฟเทอริซิน บี มีฤทธิ์เฉพาะที่ต่อเชื้อรา ออกฤทธิ์โดยการจับกับเซลล์เมมเบรนของเชื้อราคือ เออร์โกสเทอรอล (Ergosterol) และเปลี่ยนแปลงสภาพให้ซึมผ่านได้ (Permeability) ของเซลล์ โดยทำให้เกิดรู (Pore) ขึ้นที่เซลล์เมมเบรน การเกิดรูนี้ทำให้เกิดการรั่วไหลของไอออนภายในเซลล์ (Intracellular ion) และแมโครโมเลกุล (Macromolecule) เข้าไป และทำให้เซลล์ตายในที่สุด (B.G. Katzung, 2001)

แอมโฟเทอริซิน บี เป็นยาต้านเชื้อราที่มีสเปกตรัม (Spectrum) ครอบคลุมเชื้อราได้กว้างที่สุด มีฤทธิ์ครอบคลุมรวมถึงทั้ง *C. albicans* และกลุ่ม *A. fumigatus*

เจนตามัยซิน

เจนตามัยซิน เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่มยากลุ่มอะมีโนไกลโคไซด์ (Aminoglycosides) ปกติจะเสริมฤทธิ์กับยาปฏิชีวนะบีต้า แลคแทม (Beta-lactam antibiotic) ในการฆ่าเชื้อกลุ่ม *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Stenotrophomonas* และแบคทีเรียแกรมลบอื่นๆ เป็นยาที่มีการใช้มากที่สุด ยากลุ่มนี้ละลายในน้ำได้ ที่อาจดื้อยาอื่นๆ ยานี้ไม่มีฤทธิ์ต่อ anaerobes เช่นเดียวกับยาอื่นในกลุ่ม ยากลุ่มอะมีโนไกลโคไซด์ ที่ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการสร้างโปรตีนของเชื้อแบคทีเรีย ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ เจนตามัยซิน เป็นยาที่เก่าแก่ที่สุด (B.G. Katzung, 2001)

ยามีฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนแบบ Irreversible และมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (Bactericidal) ในเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ยาจะต้องผ่านเซลล์เมมเบรนก่อนโดยการแพร่ผ่าน จากนั้นจะเข้าสู่ไซโทพลาสซึมโดยขั้นตอนนี้มีออกซิเจนนำ ยานี้อาจเพิ่มขึ้นหากใช้ยาที่มีฤทธิ์ต่อผนังเซลล์ร่วมด้วย เช่น ยาเพนนิซิลิน (Penicillins)

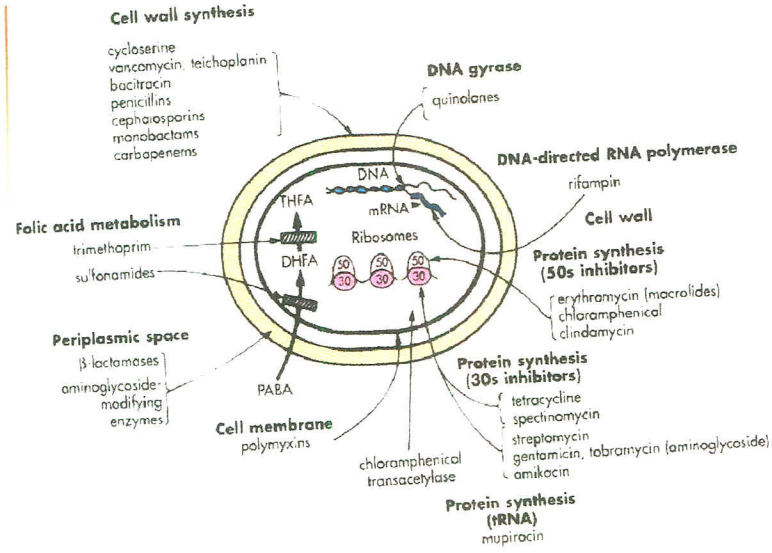
กลไกการออกฤทธิ์ของสารต้านจุลินทรีย์ สามารถสรุปสั้น ๆ พอสังเขป ได้ว่า

1. เกิดการเปลี่ยนแปลงสมบัติของเยื่อหุ้มเซลล์ที่ยอมให้สารผ่าน (Cell permeability) มีผลทำให้เซลล์ชะงักการเจริญเติบโต และทำให้เซลล์ตายได้

2. การทำลายหรือการยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ ส่งผลทำให้เซลล์แตก และยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรียทำให้เกิดเป็นโพรโทพลาสต์ (Protoplast) เซลล์จะตายได้

3. การเปลี่ยนสภาพของโปรตีนและกรดนิวคลีอิก โดยยา หรือสารเคมี มีผลทำให้โปรตีนและกรดนิวคลิอิกเปลี่ยนไปจากสภาพธรรมชาติ (Denature) ก็จะมีผลทำลายเซลล์ได้

4. การยับยั้งการสังเคราะห์ DNA และ RNA โดยสารเคมีหรือยา ไปขัดขวางการรวมตัวของนิวคลีโอไทด์ ซึ่งจะมีผลต่อการสังเคราะห์โปรตีนของเซลล์ทำให้กระบวนการเมแทบอลิซึมผิดปกติไป และทำให้เซลล์ถูกทำลายได้ในที่สุด (นงลักษณ์ สุวรรณพินิจ และ ปรีชา สุวรรณพินิจ, 2547)



ภาพที่ 1.6 แสดงตำแหน่งที่ยาต้านจุลชีพชนิดต่างๆออกฤทธิ์ต่อเซลล์แบคทีเรีย

1.5 ฤทธิ์ต้านจุลชีพของสารประกอบเชิงซ้อนทองแดง

สารประกอบทองแดงเป็นสารอนินทรีย์ที่สามารถนำมาใช้หลากหลายและมีการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน อาทิ สารประกอบเกลือของทองแดงใช้เป็นส่วนประกอบของสารฆ่าแมลง และทองแดงยังมีผลในการยับยั้งกระบวนการทางชีวภาพในระบบบำบัดน้ำเสีย เช่น ระบบตะกอนที่มีจุลินทรีย์ (Activated sludge) ซึ่งเลี้ยงไว้ในถังเติมอากาศ (Aeration tank) เพื่อใช้กำจัดสารอินทรีย์ในน้ำเสีย และระบบสลายของสารอินทรีย์ ภายใต้สภาวะที่ปราศจากออกซิเจน (Anaerobic sludge digestion) (A. Mudhoo และ S. Kumar, 2013)

A. Connor *et. al*, 2012 รายงานว่าสารประกอบเชิงซ้อนเป็นเรื่องที่น่าสนใจเนื่องจากมีการพิสูจน์ให้เห็นว่าสามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งในช่วงต่างๆได้ อีกทั้งยังสามารถรักษาบาดแผลที่เกิดจากเนื้อเยื่อได้รับอันตราย ที่ก่อให้เกิดการอักเสบของผิวหนัง ซึ่งการรักษาการอักเสบของผิวหนังส่วนใหญ่จะมุ่งทำการรักษาอาการบาดเจ็บ โดยใช้ยาไปบรรเทาและซ่อมแซมเนื้อเยื่อที่ได้รับบาดเจ็บได้ในรับดับหนึ่งแต่หากมีการใช้ร่วมกับยาในกลุ่มไม่ใช่สเตียรอยด์ จะมีผลทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาอาการบาดเจ็บของผิวหนัง ซึ่งจะให้ผลที่มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น (J.E. Weder *et. Al*, 2002)

พอสรุปได้ว่าฤทธิ์ต้านจุลชีพของสารประกอบเชิงซ้อนทองแดงน่าจะเกิดได้ดังนี้

1. ออกฤทธิ์แบบสัมผัส (Contact fungicide) สารประกอบทองแดงช่วยยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อราหรือยับยั้งการสร้างสปอร์บริเวณที่สัมผัสโดยตรง เป็นสารที่ใช้แบบป้องกัน (Protectant) ก่อนที่จะติดเชื้อ สารเคมีกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพในการป้องกันกำจัดโรคได้กว้างขวาง ออกฤทธิ์ได้หลายจุด (Multi-site actions) ในขณะที่สารเคมีชนิดดูดซึมมักจะออกฤทธิ์เพียงจุดใดจุดหนึ่ง (Single-site action) จึงมีโอกาสน้อยที่จะสร้างความต้านทานต่อสารที่ออกฤทธิ์แบบสัมผัสกลุ่มนี้ได้

2. ป้องกันกำจัดเชื้อแบคทีเรีย (Bactericide หรือ Bacteriocide) สารประกอบของทองแดงมีคุณสมบัติในการป้องกันกำจัดทั้งเชื้อราบางชนิดและเชื้อแบคทีเรียด้วย นอกจากนี้การกำจัดเชื้อแบคทีเรียอาจจะทำได้โดยการใช้สารที่เป็นสารปฏิชีวนะ (Antibiotics) ได้ด้วย โดยที่ไอออนของทองแดงจะเกิดกลไกการออกฤทธิ์ ดังนี้

2.1 การทำลายเยื่อหุ้มเซลล์

ไอออนของทองแดงที่ปลดปล่อยออกมาในน้ำนั้น จะไปรบกวนระบบชีววิทยาของแบคทีเรียโดยการไปทำลายเยื่อหุ้มเซลล์และมีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ภายในเซลล์ โดยเฉพาะเชื้อ *E. Coli* ที่ปนเปื้อนอยู่ในน้ำหรืออาหาร นอกจากนี้ยังค้นพบด้วยว่า ธาตุทองแดงมีผลกระทบต่อการกำจัดเชื้อแบคทีเรียประเภท *E.Coli* 0157 และ Listerin monocytogenes บนผิวของโลหะผสมทองแดงโดยตรง ซึ่งสามารถกำจัดได้ภายในเวลาไม่กี่ชั่วโมงเมื่อเทียบกับเหล็กกล้าไร้สนิม (Ferrite) ที่ต้องใช้เวลานานกว่านั้นซึ่งอาจจะต้องใช้เวลาประมาณอาทิตย์กว่าๆ เชื้อแบคทีเรีย 2 ชนิด จึงจะตายหมด (W. Koevil, 2001) เพราะฉะนั้นอุปกรณ์ต่างๆ ที่ทำด้วยเหล็กกล้าไร้สนิมที่ใช้ในโรงพยาบาล ห้องสุขาสาธารณะ หรือสถานที่ที่ต้องการควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อแบคทีเรียอย่างเข้มงวดควรจะเปลี่ยนมาใช้วัสดุที่ทำด้วยโลหะผสมทองแดง เช่น พวกลูกบิดประตู ที่กั้นเตียงของผู้ป่วย รวมถึงพื้นที่ในการทำงานเพื่อลดความเสี่ยงในการแพร่กระจายของเชื้อแบคทีเรีย

2.2 เปลี่ยนแปลงสายพันธุ์

จุลินทรีย์เมื่อได้รับทองแดงจะทำให้ชีวมวลของจุลินทรีย์ลดลง เกิดการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์และความหลากหลายในสายพันธุ์ของจุลินทรีย์ลดลง

อย่างไรก็ตาม โดยปกติยาที่มีประสิทธิภาพคือยาที่มีความสามารถกระจายตัวในของเหลวในร่างกาย (Body fluid) โดยมีความเข้มข้นเป็น 2-10 เท่า ของ MIC

1.6 วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1.6.1 เพื่อสังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนของทองแดง กับกรดเบนโซอิกและอนุพันธ์ของกรดเบนโซอิก คือ กรด 3,5-ไดไนโตรเบนโซอิก และโซเดียมซาลิไซเลต

1.6.2 เพื่อศึกษาลักษณะทางกายภาพและทางเคมีของสารประกอบเชิงซ้อนที่สังเคราะห์ได้

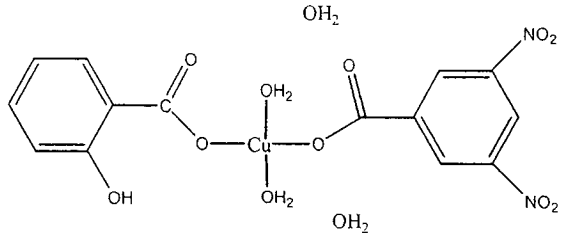
1.6.3 เพื่อหาองค์ประกอบและโครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อนที่สังเคราะห์ได้ด้วยเทคนิคทางเคมีต่าง ๆ

1.6.4 เพื่อทดสอบฤทธิ์การต้านจุลชีพ

1.6.5 เป็นข้อมูลพื้นฐานสำหหรับประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์ เภสัช และเวชสำอาง

1.7 ขอบเขตของโครงการวิจัย

1.7.1 สังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนใหม่ โดยใช้สารประกอบคอปเปอร์(II)ไฮเดรต คอปเปอร์(II)คลอไรด์ กับลิแกนด์ คือ กรด 3,5-ไดไนโตรเบนโซอิก และโซเดียม ซาลิไซเลต ได้สารประกอบอาทิ $Cu(HSal)(DNBA)(H_2O)_2.n(H_2O)$ ดังโมเลกุลข้างล่าง $Cu(DNBA)_2(H_2O)_2.n(H_2O)$ และ $Cu(HSal)_2(H_2O)_2.n(H_2O)$ ซึ่ง HSal คือ ซาลิไซเลต และ DNBA คือ 3,5-ไดไนโตรเบนโซเอต



1.7.2 ศึกษาสมบัติทางกายภาพและสมบัติทางเคมีของสารเชิงซ้อนที่สังเคราะห์ได้

1.7.3 หาองค์ประกอบของโครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อนที่สังเคราะห์ได้ด้วยเครื่องอินฟราเรดสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ (Infrared spectrophotometer) การเลี้ยวเบนของรังสีเอกซ์บนผลึกเดี่ยว (Single crystal X-ray diffraction spectrophotometer)

1.7.4 วัดค่าการดูดกลืนแสงของสารเชิงซ้อนที่สังเคราะห์ได้ด้วยเครื่องอัลตราไวโอเลต-วิสิเบิลสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ (Ultraviolet-visible spectrophotometer)

1.7.5 วิเคราะห์การสูญเสียน้ำหนักของสารประกอบเชิงซ้อนเมื่อได้รับความร้อนด้วยเครื่องวิเคราะห์เชิงความร้อน (Thermal gravimetry analysis)

1.7.6 ศึกษาฤทธิ์ต้านจุลชีพของสารประกอบเชิงซ้อนทองแดงที่สังเคราะห์ได้โดยนำสารประกอบเชิงซ้อนทองแดงที่สังเคราะห์ได้ โดยทำการทดสอบหาบริเวณยับยั้งเชื้อ (Inhibition zone) ด้วยวิธี Disc diffusion techniques โดยใช้แบคทีเรียแกรมบวก คือ *S. aureus* และแบคทีเรียแกรมลบ คือ *E. coli* กับ *P.aeruginosa* ยีสต์ *C. albicans* และ รา *A. niger*