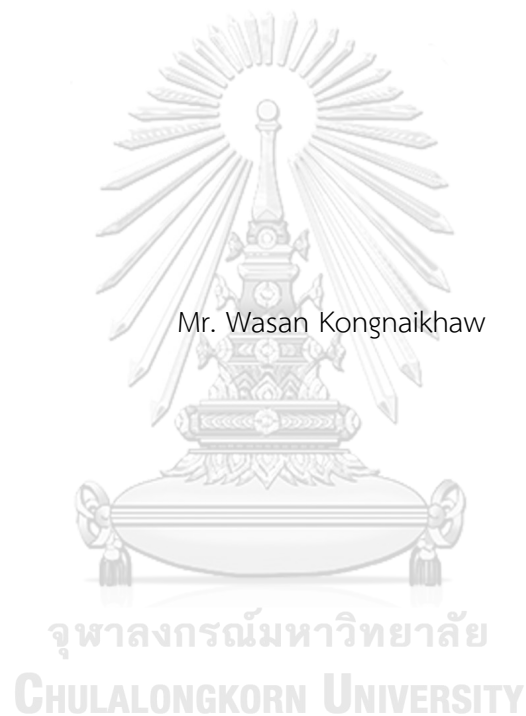


การประมาณค่าจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาการสังเคราะห์ดีเพอราซิร็อกซ์จากค่าการไหลของความร้อนจากปฏิกิริยาเพื่อนำไปขยายขนาดในระดับเครื่องนำร่อง



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาวิศวกรรมเคมี ภาควิชาวิศวกรรมเคมี
คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2563
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Estimation of Deferasirox synthesis reaction kinetics based on reaction heat flow to
upscale in a pilot-plant



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Engineering in Chemical Engineering

Department of Chemical Engineering

FACULTY OF ENGINEERING

Chulalongkorn University

Academic Year 2020

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การประมาณค่าจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาการสังเคราะห์ดีเพอราซิร็อกซ์จากค่าการไหลของความร้อนจากปฏิกิริยาเพื่อนำไปขยายขนาดในระดับเครื่องนําร่อง
โดย	นายวสันต์ คงในขาว
สาขาวิชา	วิศวกรรมเคมี
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ศาสตราจารย์ ดร.ไพศาล กิตติศุภกร

คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต

.....	คณบดีคณะวิศวกรรมศาสตร์
(ศาสตราจารย์ ดร.สุพจน์ เตชวรสินสกุล)	
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์	ประธานกรรมการ
.....	
(อาจารย์ ดร.ชุตินันท์ สิริพิพัฒน์กุล)	
.....	อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ศาสตราจารย์ ดร.ไพศาล กิตติศุภกร)	
.....	กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ณัฐพร โทธมานนท์)	
.....	กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ดร.อาจารย์ สุวัตติกุล)	

วสันต์ คงในขาว : การประมาณค่าจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาการสังเคราะห์ดีเฟอราซิร็อกซ์จากค่าการไหลของความร้อนจากปฏิกิริยาเพื่อนำไปขยายขนาดในระดับเครื่องนำร่อง. (Estimation of Deferasirox synthesis reaction kinetics based on reaction heat flow to upscale in a pilot-plant) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ศ. ดร.ไพศาล กิตติศุภกร

ดีเฟอราซิร็อกซ์ เป็นวัตถุดิบทางเภสัชกรรมได้ถูกนำมาใช้เป็นยารักษาโรค สำหรับผู้ป่วยที่มีสภาวะเหล็กในร่างกายเกิน เช่น ผู้ป่วยธาลัสซีเมีย หรือผู้ที่ร่างกายได้รับการถ่ายเลือดเป็นเวลานาน ดีเฟอราซิร็อกซ์เป็นสารตัวหนึ่งที่สามารถเข้าไปจับกับพันธะของเหล็กในร่างกายได้ โดยในปัจจุบันนี้ทางองค์การเภสัชกรรมได้มีการพัฒนาการสังเคราะห์ยาดีเฟอราซิร็อกซ์ โดยใช้สารอนุพันธ์ Benzoxazinone เป็นสารตั้งต้นซึ่งมีสถานะเป็นของแข็ง ละลายในตัวทำละลายเอทานอล สำหรับในงานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาค่าตัวแปรทางจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาเคมีจากข้อมูลการไหลทางความร้อนของปฏิกิริยาซึ่งถูกวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Reaction calorimeter โดยทำการทดลองเก็บข้อมูลที่สภาวะของการสังเคราะห์ในเครื่องปฏิกรณ์แบบกะที่อุณหภูมิ 65 ถึง 75 องศาเซลเซียส และความเร็วรอบของใบกวนที่ 50 ถึง 350 รอบต่อนาที การคายความร้อนของปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจะถูกนำไปวิเคราะห์และเปรียบเทียบกับข้อมูลที่ได้ด้วยเทคนิคการวิเคราะห์เชิงถดถอยแบบไม่เป็นเส้นตรงโดยใช้โปรแกรมภาษาไพธอนในการเขียนชุดคำสั่งเพื่อหาค่าตัวแปรทางจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาจากผลการวิเคราะห์ที่ได้พบว่าค่าคงที่อัตราของปฏิกิริยามีค่าเท่ากับ 0.04029 ลิตรต่อวินาทีต่อโมล และให้ค่าพลังงานกระตุ้นเท่ากับ 181.7 กิโลจูลต่อโมล ซึ่งค่าจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยานี้เป็นข้อมูลที่สำคัญที่สามารถนำไปใช้ในแบบจำลองทางคณิตศาสตร์สำหรับการทำนายอุณหภูมิของปฏิกิริยาที่มีการคายความร้อนในระดับนำร่องหรือระดับอุตสาหกรรมต่อไปได้

สาขาวิชา วิศวกรรมเคมี
ปีการศึกษา 2563

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6170960721 : MAJOR CHEMICAL ENGINEERING

KEYWORD:

Wasan Kongnaikhaw : Estimation of Deferasirox synthesis reaction kinetics based on reaction heat flow to upscale in a pilot-plant. Advisor: Prof. Dr. PAISAN KITTISUPAKORN

Deferasirox or 4-[3,5-bis(2-hydroxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzoic acid marketed as Exjade is an oral iron chelator. It is used to reduce chronic iron overload in patients who are receiving long-term blood transfusions. Deferasirox was prepared by a batch process through the reaction of Benzoxazinone derivative as solid reagents in absolute ethanol. This work is aimed to evaluate the reaction rates and the reaction rate constants through the study of the rates of heat release using a reaction calorimeter (Mettler Toledo, RC1). The kinetic parameters of this reaction were determined at different reaction temperatures (338, 343 and 348 K) and at three mixing speeds of agitator (200, 250 and 300 rpm). An exothermic reaction was subsequently detected and calculated by the reaction calorimeter as a heat flow of reactions. The kinetic parameters such as activation energy (181.7 kJ/mol), rate constant (0.04029 L/s.mol), and reaction orders were calculated by using Python software and non-linear regression technique. The experiment has been further carried out to demonstrate the ability to model dissolution and reaction. The contribution of this work is to provide useful kinetic data which are critical in the modeling and control as well as useful data to upscale in a pilot-plant.

Field of Study: Chemical Engineering

Student's Signature

Academic Year: 2020

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ต้องขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ ดร.ไพศาล กิตติศุภกร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ สำหรับความรู้ แนวคิดทฤษฎี คำแนะนำต่าง ๆ เพื่อนำมาใช้ในงานวิจัยนี้ รวมทั้งความช่วยเหลือในทุกๆด้าน ๆ ตลอดจนวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์

ขอขอบพระคุณ อาจารย์ ดร.ชุตินิพนธ์ สติธิพัฒน์กุล ประธานกรรมการในการสอบวิทยานิพนธ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ณัฐพร โทณานนท์ และ ดร.อาจารย์ สุวัตติกุล กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ที่ให้ความรู้และคำแนะนำต่างๆ เพื่อให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สมบูรณ์และมีความถูกต้องมากขึ้น

ขอขอบพระคุณพี่ ๆ นักวิจัยในองค์การเภสัชกรรม ที่ช่วยเหลือให้การดำเนินงานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี



วสันต์ คงในขาว

สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	1
สารบัญรูปภาพ.....	2
บทที่ 1 บทนำ	5
1.1 ที่มาและความสำคัญ.....	5
1.2 วัตถุประสงค์ของการทำวิจัย.....	7
1.3 ขอบเขตงานวิจัย	7
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	7
บทที่ 2 ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	8
2.1 ปฏิริยาการควบแน่น (condensation reaction) ของดีเฟอราซีร็อกซ์	8
2.2 กลไกการเกิดปฏิกิริยาที่เป็นของแข็ง-ของเหลว (solid-liquid reaction).....	10
2.3 หลักการทำงานของเครื่อง Reaction Calorimeter	12
2.4 การประมาณค่าทางจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาเคมีโดยใช้เครื่อง Reaction calorimeter .	18
2.5 การศึกษาจลนพลศาสตร์ปฏิกิริยาการควบแน่นของดีเฟอราซีร็อกซ์	22
2.6 การขยายขนาดการผลิต (scale-up).....	23
บทที่ 3 วิธีดำเนินงานวิจัย	26

3.1 สารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย.....	26
3.2 เครื่องปฏิกรณ์และเครื่องมือวิเคราะห์.....	27
3.2.1 เครื่องปฏิกรณ์ Reaction Calorimeter.....	27
3.2.2 เครื่องมือวิเคราะห์โครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (High Performance Liquid Chromatography).....	28
3.2.3 โปรแกรมภาษาไพธอน.....	28
3.3 วิธีการทดลอง.....	28
3.3.1 การสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์.....	28
3.3.2 การหาค่าการละลายในตัวทำละลายเอทานอลของสารตั้งต้น.....	29
3.3 วิธีการวิเคราะห์ด้วยเครื่องมือวิเคราะห์โครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง.....	30
บทที่ 4 ผลการทดลองและอภิปราย.....	32
4.1 อัตราการไหลของความร้อนของสารตั้งต้นที่ละลายในตัวทำละลาย.....	32
4.2 ผลของอุณหภูมิที่มีต่อการละลายสาร 2-(2-hydroxyphenyl)benz[e][1,3]oxazin-4-one	36
4.3 ผลของอุณหภูมิที่มีต่อการละลายสาร 4-hydrazinobenzoic acid.....	38
4.4 อิทธิพลของความเร็วยวอบในการกวนที่มีผลต่อปฏิกิริยา.....	39
4.5 การเปลี่ยนแปลงเอนทัลปีของปฏิกิริยาและค่าความจุความร้อนของปฏิกิริยา.....	41
4.6 แบบจำลองทางคณิตศาสตร์สำหรับปฏิกิริยาการสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์.....	44
4.7 การประมาณค่าจลนพลศาสตร์เคมีจากข้อมูลอัตราการไหลทางความร้อนของปฏิกิริยา.....	50
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	64
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	64
5.2 ข้อเสนอแนะงานวิจัย.....	65
บรรณานุกรม.....	66
ภาคผนวก ก การวิเคราะห์ด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง.....	69
ภาคผนวก ข คุณสมบัติของสารและข้อมูลตัวแปรต่าง ๆ.....	73

ภาคผนวก ค การตั้งค่าการทำงานเครื่อง Reaction Calorimeter	74
ภาคผนวก ง ข้อมูลที่ได้จากการทดลองและวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Reaction calorimeter	77
ภาคผนวก จ ผลการทดลองศึกษาอิทธิพลความเร็วรอบของใบกวน.....	79
ภาคผนวก ฉ การใช้ภาษาไพธอนสำหรับการวิเคราะห์ประมาณค่าจลนพลศาสตร์.....	82
ประวัติผู้เขียน.....	108



สารบัญตาราง

ตารางที่ 2.1 กลุ่มตัวทำละลาย Class 3 ตามการจัดกลุ่มของ ICH Guideline ที่กำหนดให้มีค่าหลงเหลืออยู่ได้ไม่เกิน 5000 ppm.....	9
ตารางที่ 2.2 งานวิจัยที่มีการใช้ Reaction Calorimeter เพื่อการประมาณค่าจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาเคมี.....	13
ตารางที่ 3. 1 สารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย	26
ตารางที่ 3.2 ออกแบบการทดลองของการสังเคราะห์ดีเพอราซิร็อกซ์ เพื่อการประมาณค่าจลนพลศาสตร์.....	29
ตารางที่ 3.3 การทดลองเพื่อหาค่าความเข้มข้นที่สภาวะอิ่มตัวของสารตั้งต้น	30
ตารางที่ 3.4 แสดงค่าการตั้งค่าเฟสเคลื่อนที่สำหรับการวิเคราะห์ใน Gradient mode	31
ตารางที่ 4.1 ค่าความจุความร้อนของ Absolute ethanol ที่ได้จากการทดลองเทียบกับงานวิจัยอื่น	36
ตารางที่ 4.2 ร้อยละการเปลี่ยนแปลงทางความร้อนสถานะสมดุลที่ 3740 วินาที ของความเร็วรอบในการกวนต่างๆ.....	41
ตารางที่ 4.3 ค่าการเปลี่ยนแปลงเอนทัลปีและค่าความจุความร้อนของปฏิกิริยาการสังเคราะห์ดีเพอราซิร็อกซ์	42
ตารางที่ 4.4 ผลจากการวิเคราะห์หาค่าตัวแปรด้วยวิธีวิเคราะห์เชิงทดลองแบบไม่เป็นเส้นตรงซึ่งใช้อัลกอริทึมของ Nelder-Mead.....	55
ตารางที่ ก-2.1 แสดงค่าการตั้งค่าเฟสเคลื่อนที่สำหรับการวิเคราะห์ใน Gradient mode	70
ตารางที่ ก-4. 1 สภาวะการทดลองที่อุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบใบกวน 200 รอบต่อนาที.....	72

สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 2.1 วิธีการสังเคราะห์ดีเฟอราซิร็อกซ์ (6) โดยใช้ Cyanuric Chloride[1]	8
รูปที่ 2.2 วิธีการสังเคราะห์ดีเฟอราซิร็อกซ์โดยใช้ 2-(2-hydroxyphenyl)benz[e][1,3]oxazin-4-one และ 4-hydrazinobenzoic acid เป็นสารตั้งต้น	9
รูปที่ 2.3 รูปแบบของการละลายและการเกิดปฏิกิริยา[3].....	10
รูปที่ 2.4 แผนภาพแสดงการช่วงเวลาที่นำ Reaction Calorimeter มาใช้ในกระบวนการสังเคราะห์ สารเคมี[6].....	12
รูปที่ 2.5 เครื่อง Reaction Calorimeter ของบริษัท Mettler Toledo[6]	15
รูปที่ 2.6 Temperature profiles ของ Tj และ Tr ช่วงการทำ calibration ของเครื่องเพื่อหาค่า U และ C _p [14]	17
รูปที่ 2.7 ภาพแสดงอัตราการไหลทางความร้อนทั้งหมดที่เกิดขึ้นภายในเครื่องทำปฏิกิริยาของ เครื่อง Reaction calorimeter[12].....	18
รูปที่ 2.8 กราฟที่ได้จาก Reaction calorimeter RC1 ของบริษัท Mettler Toledo แสดงค่าอัตราการไหลของความร้อนที่เกิดขึ้นในขณะทำปฏิกิริยา พื้นที่ใต้กราฟ q _r คือค่า heat of reaction	20
รูปที่ 2.9 เครื่องทำปฏิกิริยาแบบกะ.....	24
รูปที่ 2.10 การพยากรณ์อุณหภูมิที่เกิดขึ้นภายในเครื่องทำปฏิกิริยาที่ระดับอุตสาหกรรมโดยใช้ โปรแกรมจำลองสถานะและแผนภาพของเครื่องทำปฏิกิริยาที่ใช้ในระดับอุตสาหกรรม[20]	25
รูปที่ 2.11 เปรียบเทียบค่าอุณหภูมิที่เกิดขึ้นจริงภายในเครื่องทำปฏิกิริยาระดับอุตสาหกรรมกับค่าที่ พยากรณ์ด้วยโปรแกรมจำลองสถานะ[20]	25
รูปที่ 3.1 ซ้าย: ตัวเครื่อง Reaction Calorimeter ยี่ห้อ Mettler Toledo, ขวา: ไบควอนชนิด Anchor ขนาด 105 มิลลิเมตร ในเครื่องปฏิกรณ์ของ Reaction Calorimeter	27
รูปที่ 3.2 แสดงโครมาโทแกรมของสารตัวอย่าง	31
รูปที่ 4.1 ข้อมูลการไหลของความร้อนของ Absolute ethanol ที่ได้จากเครื่อง Reaction calorimeter ตามการทดลองที่ 8.....	33

รูปที่ 4.2 ข้อมูลการไหลของความร้อนของ 2-(2-hydroxyphenyl)benz[e][1,3]oxazin-4-one ละลายใน Absolute ethanol ที่ได้จากเครื่อง Reaction calorimeter ตามการทดลองที่ 6	34
รูปที่ 4.3 ข้อมูลการไหลของความร้อนของ 4-hydrazinobenzoic acid ละลายใน Absolute ethanol ที่ได้จากเครื่อง Reaction calorimeter ตามการทดลองที่ 7.....	34
รูปที่ 4.4 กราฟเปรียบเทียบอัตราการไหลความร้อนของการละลายของสารตั้งต้นและตัวทำละลาย	35
รูปที่ 4.5 ค่าความความร้อนของ Absolute ethanol ที่ได้จากการทดลองที่ 8	35
รูปที่ 4.6 กราฟการละลายของ 2-(2-hydroxyphenyl) benz[e][1,3]oxazin-4-one ใน Absolute ethanol (o, จากการทดลอง : - จากสมการที่ 22).....	37
รูปที่ 4.7 กราฟการละลายของ 4-hydrazinobenzoic acid ใน Absolute ethanol (o, จากการทดลอง : - จากสมการที่ 24).....	39
รูปที่ 4.8 ผลกระทบของความเร็วรอบในการกวนที่ส่งผลต่อปฏิกิริยาการสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์ (ความเร็วรอบในการกวนที่ 50 200 250 และ 300 รอบต่อนาที สภาวะอุณหภูมิที่ใช้ในการสังเคราะห์คือ 75 องศาเซลเซียส อัตราส่วนโดยโมลของสารตั้งต้น BNZ : HYZ เป็น 1 : 1.1)	40
รูปที่ 4.9 กราฟแสดงผลการทดลองที่ 1 สังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์ ที่อุณหภูมิ 75°C จากโปรแกรม iControl RC1e.....	43
รูปที่ 4.10 TLC ของปฏิกิริยาการสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์ เมื่อปฏิกิริยาสมบูรณ์.....	44
รูปที่ 4.11 แผนภาพแสดงระบบทั้งหมดของถังปฏิกิริยาแบบกะ	44
รูปที่ 4.12 แผนผังแสดงขั้นตอนการวิเคราะห์เชิงถดถอยเพื่อหาค่าตัวแปร E_a , k_0 , k_{L1} , k_{L2} , m , n และ β	52
รูปที่ 4.13 ผลการปรับค่าเส้นโค้งของอัตราการไหลทางความร้อนจากการทดลองสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์ที่อุณหภูมิ 65 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบการกวนเท่ากับ 200 รอบต่อนาที เทียบกับอัตราการไหลทางความร้อนจากแบบจำลองทางคณิตศาสตร์	53
รูปที่ 4. 14 ผลการปรับค่าเส้นโค้งของอัตราการไหลทางความร้อนจากการทดลองสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์ที่อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบการกวนเท่ากับ 200 รอบต่อนาที เทียบกับอัตราการไหลทางความร้อนจากแบบจำลองทางคณิตศาสตร์	54

รูปที่ 4. 15 ผลการปรับค่าเส้นโค้งของอัตราการไหลทางความร้อนจากการทดลองสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์ที่อุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบการกว่นเท่ากับ 200 รอบต่อนาที เทียบกับอัตราการไหลทางความร้อนจากแบบจำลองทางคณิตศาสตร์	55
รูปที่ 4.16 กราฟ Contour แสดงค่าคงที่ k_0 และค่า E_a ที่อยู่ในช่วงให้ค่าฟังก์ชันวัตถุประสงค์มีค่าต่ำสุด ในสภาวะการทดลองที่อุณหภูมิ 65 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบ 200 รอบต่อนาที	57
รูปที่ 4.17 กราฟ Contour แสดงค่าคงที่ k_0 และค่า E_a ที่อยู่ในช่วงให้ค่าฟังก์ชันวัตถุประสงค์มีค่าต่ำสุด ในสภาวะการทดลองที่อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบ 200 รอบต่อนาที	57
รูปที่ 4.18 กราฟ Contour แสดงค่าคงที่ k_0 และค่า E_a ที่อยู่ในช่วงให้ค่าฟังก์ชันวัตถุประสงค์มีค่าต่ำสุด ในสภาวะการทดลองที่อุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบ 200 รอบต่อนาที	58
รูปที่ 4.19 อุณหภูมิภายในเครื่องปฏิกรณ์ในขณะที่ทำการสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์ที่อุณหภูมิ 65 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบ 200 รอบต่อนาที เปรียบเทียบกับอุณหภูมิภายในเครื่องปฏิกรณ์ที่ได้จากแบบจำลองทางคณิตศาสตร์โดยใช้ค่าตัวแปร ดังตารางที่ 4.4.....	59
รูปที่ 4.20 อุณหภูมิภายในเครื่องปฏิกรณ์ในขณะที่ทำการสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์ที่อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบ 200 รอบต่อนาที เปรียบเทียบกับอุณหภูมิภายในเครื่องปฏิกรณ์ที่ได้จากแบบจำลองทางคณิตศาสตร์โดยใช้ค่าตัวแปร ดังตารางที่ 4.4.....	59
รูปที่ 4.21 อุณหภูมิภายในเครื่องปฏิกรณ์ในขณะที่ทำการสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์ที่อุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบ 200 รอบต่อนาที เปรียบเทียบกับอุณหภูมิภายในเครื่องปฏิกรณ์ที่ได้จากแบบจำลองทางคณิตศาสตร์โดยใช้ค่าตัวแปร ดังตารางที่ 4.4.....	60
รูปที่ 4.22 แสดงความเข้มข้นของสารตั้งต้นและผลิตภัณฑ์ดีเฟอราซีร็อกซ์จากแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่สภาวะอุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบใบกวน 200 รอบต่อนาที อัตราส่วนโดยโมลของสารตั้งต้น BNZ : HYZ เป็น 1: 1.1	61
รูปที่ 4.23 แสดงความเข้มข้นของสารดีเฟอราซีร็อกซ์ในระบบจากแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่สภาวะอุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบใบกวน 200 รอบต่อนาที อัตราส่วนโดยโมลของสารตั้งต้น BNZ : HYZ เป็น 1: 1.1 เทียบกับข้อมูลความเข้มข้นดีเฟอราซีร็อกซ์ที่ได้จากการทดลอง	63
รูปที่ ก-3.1 กราฟมาตรฐานความเข้มข้นดีเฟอราซีร็อกซ์	71

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญ

กระบวนการผลิตสารเคมี รวมถึงวัตถุดิบทางเภสัชกรรม (Active Pharmaceutical Ingredient) ในทุกวันนี้มีการแข่งขันกันมากขึ้น ทั้งเรื่องของราคาและการหาผลิตภัณฑ์สารเคมีใหม่ ๆ ส่งผลให้กระบวนการวิจัยจำเป็นต้องดำเนินการวิจัยและพัฒนากระบวนการสังเคราะห์ในระดับห้องปฏิบัติการและหาวิธีขยายขนาดการผลิตไปสู่ระดับอุตสาหกรรมให้เป็นไปอย่างรวดเร็ว เพื่อเป็นการลดต้นทุนทางด้านงานวิจัย และทำให้ต้นทุนในการผลิตสารเคมีต่ำลง พร้อมทั้งจะแข่งขันทางด้านราคาได้มากขึ้น ดังนั้นในอุตสาหกรรมการผลิตสารเคมีและวัตถุดิบทางยาจำเป็นต้องอาศัยองค์ความรู้ทางด้านการทำปฏิกิริยาเพื่อหาวิธีในการสังเคราะห์สาร และทำการศึกษาแบบจำลองทางจลนพลศาสตร์ (kinetic modeling) ของปฏิกิริยาเคมี เพื่อนำข้อมูลเหล่านี้มาใช้ในการออกแบบเครื่องทำปฏิกิริยาและกำหนดสภาวะที่ดีที่สุดในการขยายขนาดการผลิตไปสู่ระดับนำร่อง (pilot) และในระดับอุตสาหกรรม

การศึกษาแบบจำลองทางจลนพลศาสตร์มีความจำเป็นมากขึ้นในอุตสาหกรรมการผลิตสารเคมีและวัตถุดิบทางยา เพราะช่วยทำให้นักเคมีเข้าใจถึงกลไกในการเกิดปฏิกิริยา และปฏิกิริยาข้างเคียงที่เกิดขึ้นซึ่งทำให้เกิดสารที่ไม่ต้องการ ทำให้ทราบถึงอัตราเร็วในการเกิดปฏิกิริยาและการเปลี่ยนแปลงอัตราเร็วของปฏิกิริยาเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงปัจจัยบางอย่าง เช่น อุณหภูมิที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา ความเข้มข้นของสารตั้งต้นที่ใช้ในการสังเคราะห์ เป็นต้น ในส่วนของวิศวกรเคมีเอง สามารถนำข้อมูลทางจลนพลศาสตร์นั้นมาช่วยในการออกแบบเครื่องทำปฏิกิริยาที่เหมาะสม หรือนำมาใช้เป็นข้อมูลในการจำลองสภาวะที่จะเกิดขึ้นก่อนที่จะทำการขยายขนาดการสังเคราะห์ไปสู่ระดับนำร่องและอุตสาหกรรม ทำให้นักเคมีหรือวิศวกรเคมีลดจำนวนครั้งในการทดลองที่ระดับนำร่องและระดับอุตสาหกรรมได้ ซึ่งมีประโยชน์ในกรณีที่มีการทดลองนั้นใช้สารตั้งต้นที่มีราคาสูง หรือปริมาณสารตัวทำละลายที่มาก มีการใช้พลังงานในการให้ความร้อนกับปฏิกิริยาหรือดึงความร้อนออกจากปฏิกิริยาเป็นจำนวนมาก ส่งผลให้เกิดค่าใช้จ่ายในการวิจัยที่สูงขึ้น และมีโอกาสที่จะเกิดการสูญเสียหากปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นไม่เป็นไปตามที่คาดการณ์ไว้ ดังนั้นข้อมูลทางจลนพลศาสตร์จึงมีความจำเป็นสำหรับนำมาใช้ในการคาดการณ์ด้วยแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ ก่อนที่จะทำการขยายขนาดการสังเคราะห์ไปสู่ระดับที่ใหญ่ขึ้น

สำหรับปฏิกิริยาการสังเคราะห์ดีเฟอราซิร็อกซ์ (Deferasirox) ซึ่งเป็นยาขับธาตุเหล็ก สำหรับผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย (Thalassemia) โดยในปัจจุบันนี้ทางองค์การเภสัชกรรมได้มีการพัฒนาการการสังเคราะห์ยาดีเฟอราซิร็อกซ์ โดยใช้ Benzoxazinone derivative เป็นสารตั้งต้นซึ่งต้องมีการสั่งซื้อจากต่างประเทศมาเป็นวัตถุดิบในการสังเคราะห์ และราคาของ Benzoxazinone derivative มีราคาสูงเนื่องมาจากกระบวนการในการสังเคราะห์ที่ใช้สารไทโอนิลคลอไรด์ที่มีความเสี่ยงต่อการระเบิดได้ จึงเป็นวัตถุดิบที่กำหนดราคาขายดีเฟอราซิร็อกซ์ ให้มีราคาสูง ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงจำเป็นต้องทำการศึกษาค่าตัวแปรทางจลนพลศาสตร์ (kinetic parameters) และค่าเอนทัลปี (enthalpy) จากค่าการไหลของความร้อนจากปฏิกิริยาโดยใช้เครื่อง Reaction Calorimeter ของบริษัท Mettler Toledo RC1 เพื่อนำไปเป็นข้อมูลในการจำลองการขยายขนาดไปสู่ระดับนำร่องให้ได้ผลผลิต (yield) เท่ากับ/ใกล้เคียงกับการผลิตในระดับห้องปฏิบัติการ

ในหลายปีที่ผ่านมาได้มีงานวิจัยที่แสดงให้เห็นว่ามีการใช้ข้อมูลโปรไฟล์ความร้อน (heat profile) ของปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจากเครื่อง Reaction Calorimeter มาแปรผลเพื่อหาค่าตัวแปรทางจลนพลศาสตร์ (kinetic parameters) ของปฏิกิริยา และนำข้อมูลทางจลนพลศาสตร์ที่ได้ไปจำลองในสภาวะที่ระดับนำร่อง เพื่อหาสภาวะที่เหมาะสมที่สุด ก่อนทดลองทำปฏิกิริยาจริงในระดับนำร่อง ช่วยให้ประหยัดเวลาและค่าใช้จ่ายในการทดลองในระดับนำร่องและในระดับอุตสาหกรรมได้ และยังเป็นวิธีที่รวดเร็วกว่าการหาค่าตัวแปรจลนพลศาสตร์โดยใช้วิธีแบบดั้งเดิม คือ สุ่มตัวอย่างออกมาจากเครื่องทำปฏิกิริยาที่เวลาต่าง ๆ แล้วนำไปวิเคราะห์ด้วยเครื่อง High Performance Liquid Chromatography (HPLC) หรือ Gas Chromatography (GC) ซึ่งต้องทำการทดลองซ้ำหลายครั้งที่สภาวะอุณหภูมิและความเข้มข้นของสารตั้งต่าง ๆ กัน ทำให้ต้องมีค่าใช้จ่าย และใช้เวลาในการทดลองที่มากกว่า แต่ถึงอย่างไรก็ตามการหาค่าจลนพลศาสตร์โดยใช้เครื่อง Reaction Calorimeter ก็ยังเป็นวิธีที่ยากและยังต้องใช้ความเข้าใจทางด้านแบบจำลองคณิตศาสตร์ (math model) เพื่อช่วยในการแปรผล

แต่ถึงอย่างไรก็ตามการประมาณค่าจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาการสังเคราะห์ดีเฟอราซิร็อกซ์ จากค่าการไหลของความร้อนจากปฏิกิริยา ยังเป็นวิธีที่ช่วยทำให้การขยายขนาดการสังเคราะห์ไปสู่ระดับอุตสาหกรรมเกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็ว มีความปลอดภัย ประหยัดค่าใช้จ่ายจากการลดจำนวนครั้งของการทดลองที่ระดับนำร่องก่อนทดลองผลิตในระดับอุตสาหกรรม รวมทั้งข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้สามารถนำมาใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนต่อหน่วยงานที่จะทำการผลิตในระดับอุตสาหกรรมได้เป็นอย่างดี เพื่อวิเคราะห์ถึงประสิทธิภาพของเครื่องทำปฏิกิริยาและระบบทำความเย็นที่ใช้สำหรับเครื่องทำปฏิกิริยาที่มีอยู่เดิมนั้นเพียงพอต่อการผลิตดีเฟอราซิร็อกซ์หรือไม่

1.2 วัตถุประสงค์ของการทำวิจัย

เพื่อศึกษาการหาค่าตัวแปรจลนพลศาสตร์ของการสังเคราะห์ดีเฟอราซิร็อกซ์ จากค่าการไหลของความร้อนจากปฏิกิริยาที่ได้จากเครื่อง Reaction Calorimeter และนำไปจำลองสถานะของเครื่องทำปฏิกิริยาแบบกะในระดับนำร่อง โดยใช้ข้อมูลทางจลนพลศาสตร์ที่หาได้

1.3 ขอบเขตงานวิจัย

งานวิจัยนี้ใช้เครื่อง Reaction Calorimeter ของบริษัท Mettler Toledo รุ่น RC1 ที่มีขนาดของเครื่องทำปฏิกิริยาความจุ 1 ลิตร มีใบกวนแบบ Anchor พร้อมเซ็นเซอร์วัดอุณหภูมิภายในเครื่องทำปฏิกิริยาและมีโปรแกรม iControl RC1e ที่ช่วยคำนวณหาค่าการไหลของความร้อนจากปฏิกิริยา (heat flow) และ ค่าความร้อนของการเกิดปฏิกิริยา (heat of reaction) เพื่อนำมาประเมินค่าจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาการสังเคราะห์ดีเฟอราซิร็อกซ์ โดยมีขอบเขตงานวิจัยดังนี้

- 1.3.1 ความเข้มข้นของสารตั้งต้น 4-hydrazinobenzoic acid ที่ใช้เป็น 1.1 equivalence ของสารตั้งต้น 2-(2-hydroxyphenyl)benz[e][1,3]oxazin-4-one และมีเอทานอลบริสุทธิ์ (Absolute ethanol) เป็นตัวทำละลาย
- 1.3.2 อุณหภูมิที่ศึกษา คือ 65°C, 70°C และ 75°C
- 1.3.3 ความเร็วรอบของใบกวน คือ 50, 200, 250, 300 รอบต่อนาที โดยใช้ใบกวนแบบ Anchor
- 1.3.4 ทำปฏิกิริยาแบบกะและควบคุมอุณหภูมิภายใน jacket ของเครื่องทำปฏิกิริยาให้คงที่ (Isoperibolic mode)

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

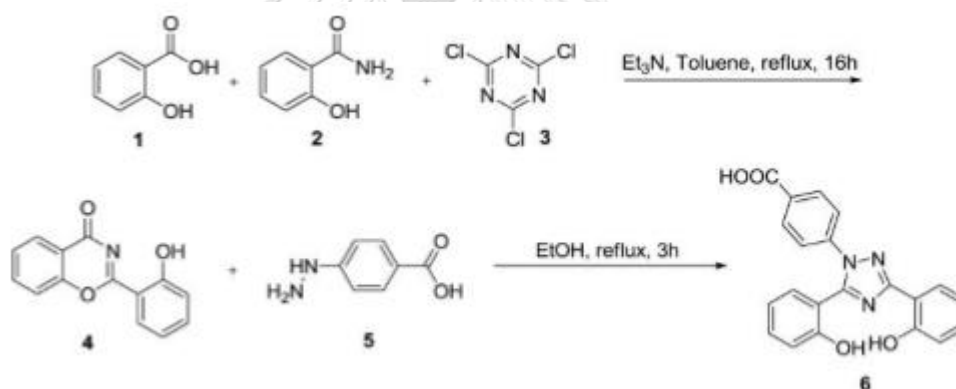
สามารถขยายขนาดการสังเคราะห์ดีเฟอราซิร็อกซ์ ไปที่ระดับนำร่องด้วยเครื่องทำปฏิกิริยาแบบกะขนาด 250 ลิตรได้ด้วยสถานะที่เหมาะสม ทำให้ลดจำนวนครั้งของการทดลองสังเคราะห์ในเครื่องทำปฏิกิริยาขนาด 250 ลิตร และลดค่าใช้จ่ายในขั้นตอนของการขยายขนาดการสังเคราะห์อันเนื่องมาจากต้นทุนของสารตั้งต้นที่นำมาใช้สังเคราะห์ดีเฟอราซิร็อกซ์ ซึ่งมีราคาสูง

บทที่ 2

ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

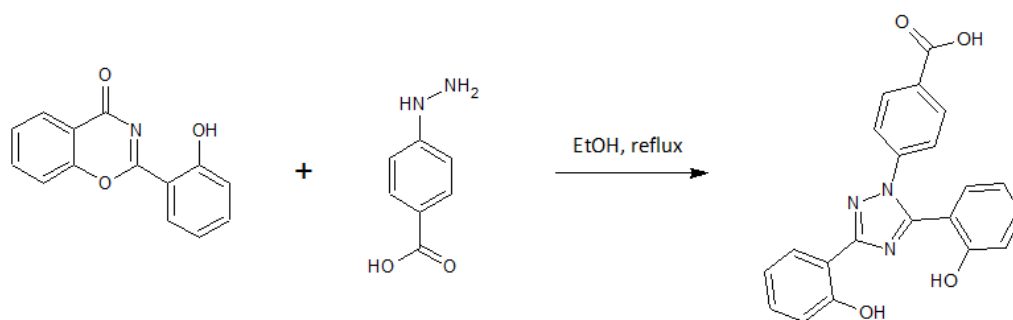
2.1 ปฏิกิริยาการควบแน่น (condensation reaction) ของดีเฟอราซีร็อกซ์

ดีเฟอราซีร็อกซ์ หรือ 4-[3,5-bis(2-hydroxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzoic acid มีขั้นตอนในการสังเคราะห์หลายวิธี แต่วิธีที่นิยมใช้ในการสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์ มากที่สุด คือ การทำปฏิกิริยา 2 ขั้นตอน โดยใช้ salicylic acid(1) กับ salicylamide(2) ทำปฏิกิริยากับ Cyanuric Chloride(3) ที่อุณหภูมิจุดเดือดของตัวทำละลาย toluene ได้สารมัธยันตร์ 2-(2-hydroxyphenyl) benz[e][1,3]oxazin-4-one(4) ขั้นตอนต่อไปคือการทำปฏิกิริยาระหว่าง 2-(2-hydroxyphenyl) benz[e][1,3]oxazin-4-one กับ 4-hydrazinobenzoic acid(5) ที่อุณหภูมิจุดเดือดของตัวทำละลาย ethanol [1] แสดงดังรูปที่ 2.1 ซึ่งวิธีนี้ต้องใช้เวลาในการสังเคราะห์เป็นเวลานาน



รูปที่ 2.1 วิธีการสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์ (6) โดยใช้ Cyanuric Chloride[1]

ในปัจจุบันพบว่าสารตั้งต้น 2-(2-hydroxyphenyl)benz[e][1,3]oxazin-4-one มีผู้ผลิตหลายรายดังนั้นนักเคมีจึงเลือกวิธีในการสังเคราะห์โดยใช้ปฏิกิริยาการควบแน่นระหว่าง 2-(2-hydroxyphenyl)benz[e][1,3]oxazin-4-one (Benzoxazinone) และ 4-hydrazinobenzoic acid โดยมีกรดอินทรีย์ (organic acid) หรือแอลกอฮอล์เป็นตัวทำละลาย[2] และมีน้ำเกิดขึ้นเป็นผลิตภัณฑ์ร่วม แสดงดังรูปที่ 2.2



รูปที่ 2.2 วิธีการสังเคราะห์ดีเฟอราซีรีออกซ์โดยใช้ 2-(2-hydroxyphenyl)benz[e][1,3]oxazin-4-one และ 4-hydrazinobenzoic acid เป็นสารตั้งต้น

แอลกอฮอล์ที่ถูกนำมาใช้เป็นตัวทำละลายนักเคมีได้เลือกใช้ Ethanol เนื่องจากตัวทำละลาย Ethanol ซึ่งถูกจัดว่าเป็นเป็นสารเคมีที่อันตรายและมีความเสี่ยงต่อมนุษย์น้อยสุดตาม ICH Guideline : guideline for residual solvents ซึ่งได้กำหนดให้มีค่าได้ไม่เกิน 5000 ppm

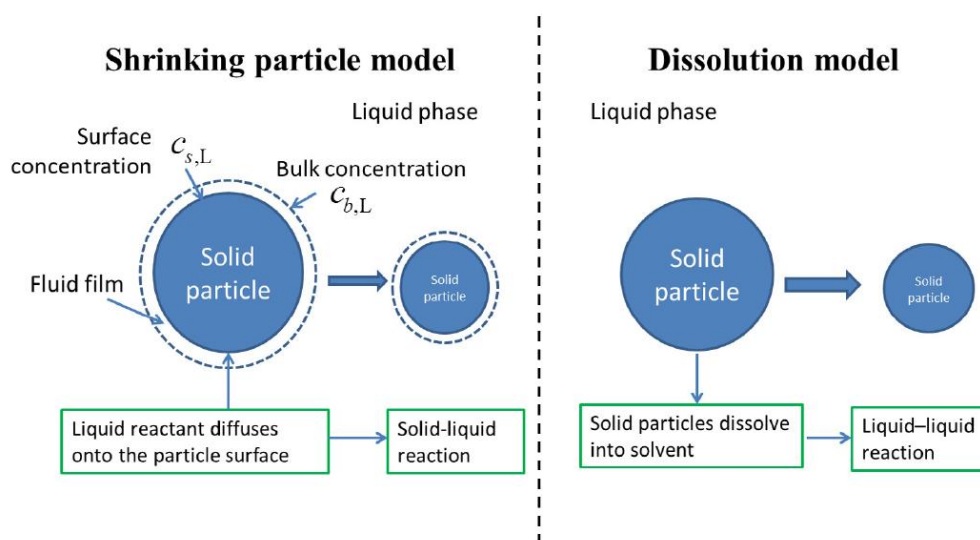
ตารางที่ 2.1 กลุ่มตัวทำละลาย Class 3 ตามการจัดกลุ่มของ ICH Guideline ที่กำหนดให้มีค่าหลงเหลืออยู่ได้ไม่เกิน 5000 ppm

Acetic acid	Heptane	Butyl acetate
Acetone	1-Butanol	Methylethyl ketone
Isobutyl acetate	Methyl acetate	Ethanol
Anisole	2-Butanol	Triethylamine
Isopropyl acetate	3-Methyl-1-butanol	tert-Butylmethyl ether
2-Methyl-1-propanol	Pentane	Ethyl acetate
Dimethyl sulfoxide	1-Pentanol	1-Propanol
Ethyl ether	2-Propanol	Ethyl formate
Propyl acetate	Formic acid	

ความสามารถในการละลายในตัวทำละลาย Ethanol ของสารตั้งต้น 2-(2-hydroxyphenyl) benz[e][1,3]oxazin-4-one และ 4-hydrazinobenzoic acid มีค่าการละลายที่น้อย แต่การเกิดปฏิกิริยาของดีเฟอราซิร็อกซ์ นั้นเกิดขึ้นในเฟสที่เป็นของเหลว กล่าวคือสารตั้งต้นที่เป็นของแข็งจะค่อย ๆ ละลายในตัวทำละลายเปลี่ยนเป็นของเหลวแล้วจึงเกิดปฏิกิริยา ในการประมาณค่าจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยานี้จึงต้องคำนึงถึงแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของการ ละลาย (dissolution model) ของสารตั้งต้นทั้ง 2 ตัวด้วย

2.2 กลไกการเกิดปฏิกิริยาที่เป็นของแข็ง-ของเหลว (solid-liquid reaction)

ปรากฏการณ์ในการเกิดปฏิกิริยาของดีเฟอราซิร็อกซ์ ในงานวิจัยนี้จะกล่าวถึงการเกิดปฏิกิริยา แบบของแข็ง-ของเหลว เนื่องจากสารตั้งต้นทั้ง 2 สารเป็นของแข็งและการเกิดปฏิกิริยานั้นเกิดในเฟสที่เป็นของเหลว การละลายของสารตั้งต้นจึงมีผลต่อการเกิดปฏิกิริยาเนื่องจากปริมาณสารตั้งต้นที่ละลายในสภาวะอุณหภูมิต่าง ๆ กันจะทำให้ปริมาณความเข้มข้นของสาร มีค่าไม่เท่ากัน จึงส่งผลต่ออัตราเร็วในการเกิดปฏิกิริยาได้โดยรูปแบบของการละลายนั้นสามารถแบ่งได้เป็นเป็น 2 แบบหลัก ๆ คือ Shrinking Particle Model และ Dissolution Model [3] ดังรูปที่ 2.3



รูปที่ 2.3 รูปแบบของการละลายและการเกิดปฏิกิริยา[3]

Shrinking Particle Model คือการที่ปฏิกิริยาเกิดขึ้นบนผิวของสารตั้งต้นที่เป็นของแข็งโดยที่สารตั้งต้นซึ่งเป็นของเหลวจะแพร่ผ่านชั้นฟิล์มไปทำปฏิกิริยาบนพื้นผิว

ของแข็งแล้วผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นจะหลุดออกจากบนพื้นผิวทันที ทำให้ของแข็งค่อย ๆ มีขนาดเล็กลง ส่วน Dissolution Model คือการที่สารตั้งต้นที่เป็นของแข็งจะค่อย ๆ ละลายจนมีขนาดเล็กลงไปเรื่อย ๆ ในตัวทำละลายหรือในสารตั้งต้นอีกตัวที่เป็นของเหลว และปฏิกิริยาจะเกิดขึ้นในเฟสที่เป็นของเหลว ซึ่งโดยส่วนมากปฏิกิริยาระหว่างสารตั้งต้นในเฟสของเหลวจะเกิดขึ้นเร็วมากจนอัตราการละลายของสารตั้งต้นที่อาจจะช้ากว่านั้นเป็นตัวกำหนดอัตรา (rate-limiting step)[4]

ค่าอัตราการละลายของสาร (rate of dissolution) สามารถเขียนอยู่ในรูปสมการ[5] ได้เป็น

$$r_d = \frac{2Mk_d}{d} (C_{sat}(T) - C(t)) \quad (2.1)$$

โดยที่	r_d	คืออัตราการละลายของสาร
	M	คือมวลโมเลกุล
	d	คือความหนาแน่นของสาร
	$C_{sat}(T)$	คือค่าความเข้มข้นที่สภาวะอิ่มตัว (saturated concentration) เป็นฟังก์ชันกับอุณหภูมิ
	$C(t)$	คือค่าความเข้มข้นของสารเป็นฟังก์ชันกับเวลา
	k_d	คือค่าคงที่อัตราของการละลาย

จากสมการที่ (2.1) ค่าคงที่อัตราของการละลาย (k_d) ขึ้นอยู่กับขนาดผลึกของสารตั้งต้นและความเร็วรอบของการกวนสาร ส่วนค่าความเข้มข้นที่สภาวะอิ่มตัว (C_{sat}) ขึ้นอยู่กับอุณหภูมิยิ่งอุณหภูมิสูงขึ้นค่าความเข้มข้นจะมากขึ้น ค่าความเข้มข้นของสารที่เวลาใด ๆ ($C(t)$) คือค่าความเข้มข้นที่สารละลายอยู่ในเฟสของเหลวที่เวลาต่างๆ และจากสมการที่ (2.1) สามารถลดรูปสมการได้เป็น

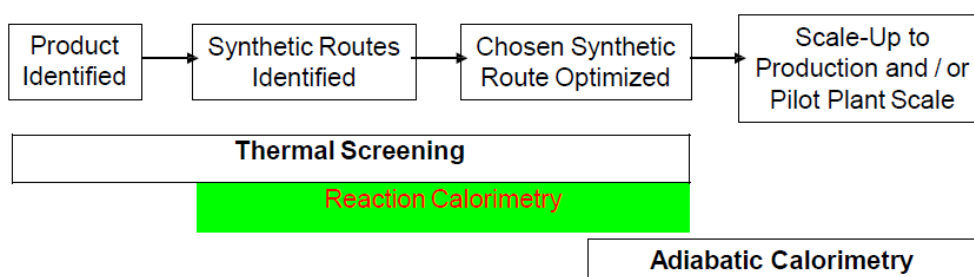
$$r_d = k_d a (C_{sat}(T) - C(t)) \quad (2.2)$$

โดยให้ $k_d a = \frac{2Mk_d}{d}$ เป็นค่าคงที่ที่ขึ้นอยู่กับความเร็วยรอบของใบกวน

2.3 หลักการทำงานของเครื่อง Reaction Calorimeter

ในอุตสาหกรรมการผลิตสารเคมีและวัตถุดิบทางยา ได้นำเครื่อง Reaction Calorimeter มาใช้เพื่อทำการศึกษาความร้อนของปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นและนำมาประยุกต์ใช้ในการประมาณค่าจลนศาสตร์ของปฏิกิริยาเคมี ทั้งนี้การศึกษาค่าความร้อนที่เกิดขึ้นของปฏิกิริยาทำเพื่อความปลอดภัยของการผลิตในระดับอุตสาหกรรม เนื่องจากการสังเคราะห์สารเคมีที่มีปฏิกิริยาของการคายความร้อนเกิดขึ้น การสังเคราะห์ในระดับห้องปฏิบัติการนั้นบ่อยครั้งที่ไม่เห็นการคายความร้อนของปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น เพราะทำการทดลองในปริมาณที่น้อย แต่เมื่อทำการขยายขนาดการสังเคราะห์ไปที่ระดับนำร่องหรือระดับอุตสาหกรรมซึ่งมีขนาดและปริมาณของสารเคมีที่มากขึ้น ทำให้อุณหภูมิภายในเครื่องทำปฏิกิริยาเพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็วโดยที่ระบบทำความเย็นของเครื่องทำปฏิกิริยานั้นไม่สามารถดึงความร้อนออกจากปฏิกิริยาได้ทัน ส่งผลให้เครื่องทำปฏิกิริยานั้นเกิดการระเบิดขึ้นได้ หรือสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการนั้นได้สลายตัวไปหรือเปลี่ยนไปเป็นสารอื่น

Reaction Calorimeter จึงเป็นเครื่องมือที่ถูกนำมาใช้ศึกษาความปลอดภัยของกระบวนการทางความร้อน (Thermal Process safety) เป็นสำคัญ ในระหว่างกระบวนการทดลองหาวิธีการสังเคราะห์สารภายในห้องปฏิบัติการก่อนที่จะขยายขนาดการสังเคราะห์ไปในระดับนำร่องหรือในระดับอุตสาหกรรมดังรูปที่ 2.4



รูปที่ 2.4 แผนภาพแสดงการช่วงเวลาที่น่า Reaction Calorimeter มาใช้ในกระบวนการสังเคราะห์สารเคมี[6]

ซึ่งต่อมาได้มีงานวิจัยหลายฉบับที่แสดงให้เห็นว่า หลักการของเครื่อง Reaction Calorimeter ยังสามารถนำมาใช้ประมาณค่าทางจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาเคมีได้อีกด้วยดังตารางที่ 2.2

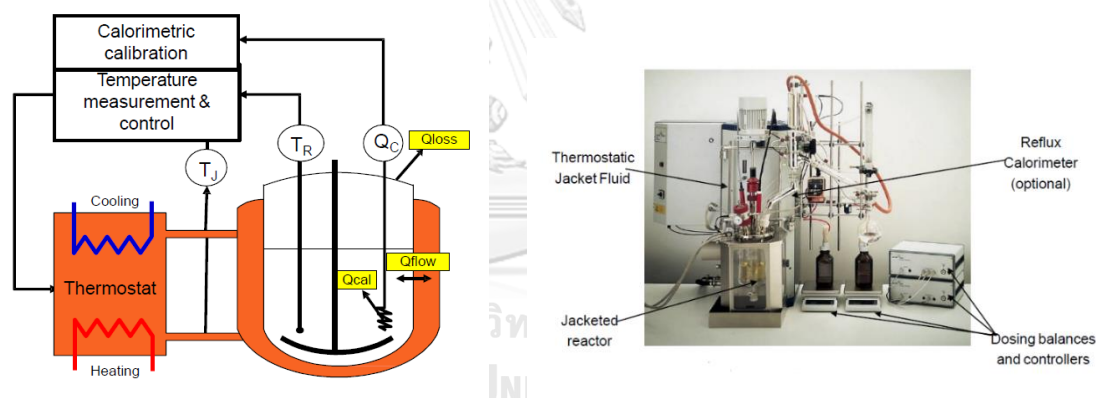
ตารางที่ 2.2 งานวิจัยที่มีการใช้ Reaction Calorimeter เพื่อการประมาณค่าจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาเคมี

ผู้วิจัย	รายละเอียด
Takahiro Sano[7] (1998)	<p>ศึกษากระบวนการสังเคราะห์ Bromopropyl เพื่อปรับปรุงวิธีการสังเคราะห์สารในระดับอุตสาหกรรมให้ได้ปริมาณสารและสารเจือปนอื่น ๆ จากปฏิกิริยาข้างเคียงให้เป็นไปตามที่ต้องการ</p> <ul style="list-style-type: none"> - หาค่าตัวแปรทางจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาในระดับห้องปฏิบัติการจากการวัดความเข้มข้นของสารที่เวลาต่าง ๆ ด้วยเครื่อง HPLC - นำค่าตัวแปรทางจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาที่หาได้มาคำนวณเป็นค่าอัตราการไหลของความร้อนเทียบกับเวลา - ทดลองสังเคราะห์ Bromopropyl ในเครื่อง Reaction Calorimeter เพื่อหาค่าอัตราการไหลของความร้อนเทียบกับเวลา - นำค่าอัตราการไหลของความร้อนเทียบกับเวลาที่คำนวณได้มาเทียบกับค่าอัตราการไหลของความร้อนที่ได้จากการทดลองด้วยเครื่อง Reaction Calorimeter - จากข้อมูลของจลนพลศาสตร์ที่ได้และข้อมูลปริมาณความร้อนที่เกิดขึ้นของปฏิกิริยาเมื่อทำการสังเคราะห์โดยใช้เครื่อง Reaction Calorimeter พบว่าปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเป็นปฏิกิริยาคายความร้อนทำให้นักวิจัยสามารถจำลองกระบวนการผลิตในระดับอุตสาหกรรมได้ โดยควบคุมอัตราการเติมสารตั้งต้นเพื่อให้ปฏิกิริยาคายความร้อนในปริมาณที่ประสิทธิภาพของระบบทำความเย็นจะควบคุมได้
Aljosa Crevatin[8] (1999)	<p>ศึกษาการหาค่า ตัวแปรทางจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยา ketonization ด้วยเครื่อง Reaction Calorimeter เพื่อนำค่าเหล่านั้นมาทำการจำลองถึงปฏิกิริยารวมทั้งการเพิ่มประสิทธิภาพของกระบวนการสังเคราะห์สารเคมี</p>

ผู้วิจัย	รายละเอียด
	<ul style="list-style-type: none"> - ปฏิกริยาเป็นแบบ homogeneous ที่สารตั้งต้นทั้งหมดเป็นของเหลว ทำปฏิกริยาในเครื่อง Reaction Calorimeter เพื่อหาค่าความร้อนของ ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นเทียบกับเวลา และค่าเอนโทรปีรวมของปฏิกริยา (overall reaction enthalpy) - ทำการทดลองที่อุณหภูมิต่าง ๆ จากนั้นจึงนำข้อมูลที่ได้มาแปรผลเป็น ค่าคงที่ของปฏิกริยา (rate constant) และหาค่า activation energy และ pre-exponential term จากสมการ Arrhenius - ยืนยันผลการทดลองโดยเทียบกับค่าตัวแปรทางจลนพลศาสตร์ที่หาได้จากวิธีแบบดั้งเดิมที่เก็บข้อมูลความเข้มข้นที่เวลาต่าง ๆ ไปวิเคราะห์ด้วย เครื่อง HPLC หรือ GC
<p>Carlos F. Pinto Machado e Silva[9] (2002)</p>	<p>ใช้ตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ (mathematical model) เพื่อหาค่าคงที่ทางจลนพลศาสตร์ (kinetic constant) และอัตราการเกิดปฏิกริยาผ่านการวิเคราะห์และแปรผลของข้อมูลที่ได้จากการสังเคราะห์ triaryl phosphates ในเครื่อง Reaction Calorimeter</p> <ul style="list-style-type: none"> - ปฏิกริยาในการสังเคราะห์สาร triaryl phosphates เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว การศึกษาหาค่าตัวแปรทางจลนพลศาสตร์ด้วยวิธีทาง chromatographic จะทำได้ลำบากจึงใช้เทคนิคของค่าอัตราการไหลของความร้อนจากเครื่อง Reaction Calorimeter
<p>Lucia Gigante[10] (2003)</p>	<p>พัฒนาแบบจำลองทางจลนพลศาสตร์ของปฏิกริยา Friedel-Crafts โดยใช้ค่าอัตราการไหลของความร้อนที่ได้จากเครื่อง Reaction Calorimeter</p> <ul style="list-style-type: none"> - หาค่าจลนพลศาสตร์ของปฏิกริยาผ่านโปรแกรม BatchCAD ซึ่งเป็นโปรแกรมที่ช่วยคำนวณหาค่าอันดับของปฏิกริยา (reaction order) ค่าคงที่จลนพลศาสตร์ของปฏิกริยา (kinetic constant)

ผู้วิจัย	รายละเอียด
Zogg A Fischer, U.[11] (2003, 2004)	ประมาณค่าจลนพลศาสตร์ปฏิกิริยา hydrolysis ของ acetic anhydride โดยใช้เครื่อง Reaction Calorimeter และ IR ร่วมกัน โดยสมมติให้อันดับของปฏิกิริยามีค่าเป็น 1 (first order reaction)

เครื่อง Reaction Calorimeter นั้นมีหลายชนิด ขึ้นอยู่กับบริษัทผู้พัฒนา แต่ส่วนมากที่ยังมีการใช้งานอยู่นั้นแบ่งออกได้เป็น 4 แบบ คือ Heat-flow reaction calorimeter, Power-compensation reaction calorimeter, Heat-balance reaction calorimeter และ Peltier calorimeter[12] ซึ่งในงานวิจัยนี้ใช้เครื่อง Reaction calorimeter ของบริษัท Mettler Toledo รุ่น RC1 ที่อาศัยหลักการของ Heat-flow reaction calorimeter โดยมีการทำงานดังรูปที่ 2.4



รูปที่ 2.5 เครื่อง Reaction Calorimeter ของบริษัท Mettler Toledo[6]

อุณหภูมิภายในเครื่องทำปฏิกิริยา (T_r) ถูกควบคุมอุณหภูมิด้วยสารแลกเปลี่ยนความร้อน (T_j) จากเครื่อง Thermostat อัตราการไหลของความร้อน (heat flow rate, q_{flow}) จากภายในเครื่องทำปฏิกิริยาไปสู่สารแลกเปลี่ยนความร้อน สามารถหาได้จากความแตกต่างระหว่างอุณหภูมิของสารภายในเครื่องทำปฏิกิริยากับอุณหภูมิของสารแลกเปลี่ยนความร้อนดังสมการที่ (2.3) โดยที่ค่าสัมประสิทธิ์การถ่ายโอนความร้อน (U) หาได้จากการใช้ calorimetric calibration หรือ calibration heater (Q_c)

$$Q_{flow} = UA(T_r - T_j) \quad (2.3)$$

ค่าสัมประสิทธิ์การถ่ายโอนความร้อนเป็นค่าที่ขึ้นอยู่กับลักษณะของเครื่องทำปฏิกิริยาในแต่ละเครื่องและยังขึ้นอยู่กับปฏิกิริยาหรือสารที่อยู่ภายในเครื่องทำปฏิกิริยา ดังนั้น Reaction calorimeter จะทำการคำนวณหาค่าสัมประสิทธิ์การถ่ายโอนความร้อนได้จากสมการสมดุลความร้อนที่บริเวณพื้นผิวของเครื่องทำปฏิกิริยาตามสมการที่ (2.4) [13]

$$q_r = q_{flow} + q_{acc} + q_{doss} + q_{loss} \quad (2.4)$$

โดยที่

$$q_{acc} = m_r c_{pr} \frac{dT_r}{dt} \quad (2.5)$$

และ

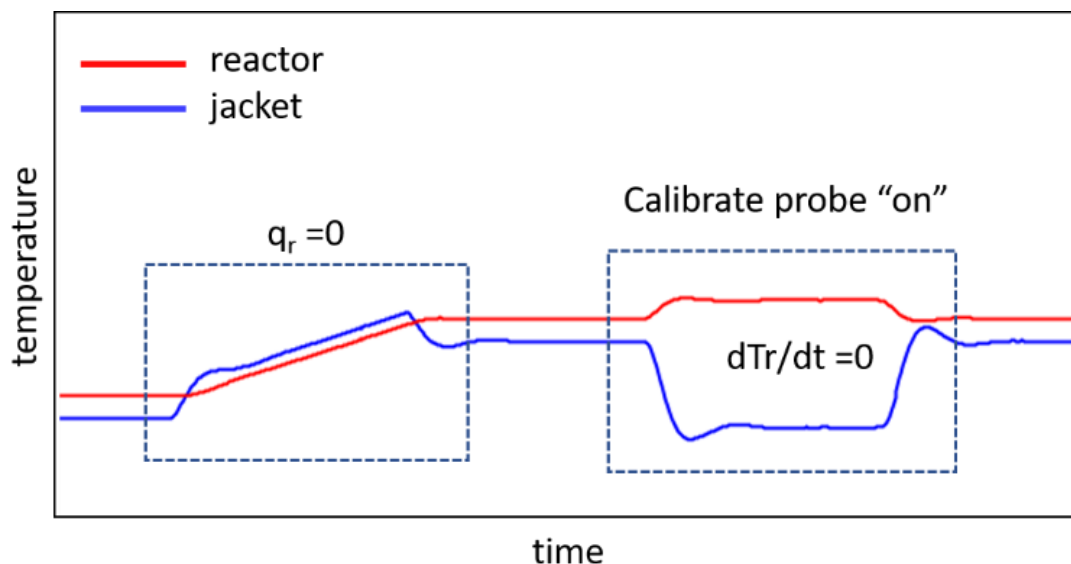
$$q_{doss} = (T_r - T_j) \frac{dm}{dt} \quad (2.6)$$

การทำ calibration ของเครื่อง คือการหาค่า สัมประสิทธิ์การถ่ายโอนความร้อนและค่าความจุความร้อนของสาร (C_p) ภายในเครื่องทำปฏิกิริยา โดยคำนวณจากสมการสมดุลความร้อนในสมการที่ (2.4) ซึ่งค่า q_{doss} และ q_{loss} จะถูกละทิ้งเนื่องจากไม่มีการเติมสารเข้าไปและไม่มีการสูญเสียความร้อน ดังนั้นจากสมการที่ (2.4) จึงจัดรูปสมการใหม่ได้เป็น

$$q_r = q_{flow} + q_{acc} = UA (T_r - T_j) + mc_p \frac{dT_r}{dt} \quad (2.7)$$

จากสมการที่ (2.7) [14] จะสามารถหาค่าสัมประสิทธิ์การถ่ายโอนความร้อนและค่าความจุความร้อนของสารได้เมื่อทำ calibration 2 ครั้ง ตามรูปที่ 2.6 การ calibration ครั้งแรก เครื่องจะเพิ่มอุณหภูมิ T_r ให้สูงขึ้น ทำให้ T_j ต้องเพิ่มอุณหภูมิให้สูงขึ้นตามไปด้วย ช่วงของการเพิ่มอุณหภูมินี้ จะทำให้ q_r เท่ากับ 0 เนื่องจากไม่มีอัตราการไหลของความร้อนเกิดขึ้น การ calibration ครั้งที่สอง Q_c เป็นการให้ความร้อนเข้าไปในระบบด้วยพลังงานของกระแสไฟฟ้าแล้วเปลี่ยนเป็นความร้อนที่ให้พลังงาน 23.5 วัตต์ (Watt) เมื่อระบบได้รับพลังงานเข้าไป T_j จะพยายามลดอุณหภูมิลงมาเพื่อให้อุณหภูมิ T_r คงที่ (isothermal) ดังนั้นในส่วนที่ 2 ของสมการ $\frac{dT_r}{dt}$ จึงมีค่าเท่ากับ 0 จากการทำ calibration ของเครื่องจึงทำให้ได้ค่าสัมประสิทธิ์การถ่ายโอนความร้อนและค่าความจุความร้อน ซึ่งการทำ calibration นั้นจะต้องทำก่อนและหลังการเกิดปฏิกิริยาเพื่อให้ได้ค่า U และค่า C_p ก่อนและหลัง

ทำปฏิกิริยา ดังนั้นค่า U และค่า C_p ระหว่างทำปฏิกิริยานั้นจะมีค่าเป็นเชิงเส้นตรง เครื่องจะนำค่านั้นไปคำนวณเป็นค่าอัตราการไหลของความร้อนในระหว่างที่เกิดปฏิกิริยาที่เวลาใด ๆ ตามสมการที่ (2.7)



รูปที่ 2.6 Temperature profiles ของ T_j และ T_r ช่วงการทำ calibration ของเครื่องเพื่อหาค่า U และ C_p [14]

เครื่อง Reaction calorimeter สามารถคำนวณหาค่าอัตราการไหลของความร้อนโดยรวม (total heat-flow rate, q_{tot}) ภายในเครื่องทำปฏิกิริยาเท่านั้น ซึ่งความร้อนที่เกิดขึ้นภายในเครื่องทำปฏิกิริยาอาจเกิดได้จากการคายความร้อนหรือดูดความร้อนของปฏิกิริยา (exothermic and endothermic reaction, q_{rx}) ความร้อนที่เกิดจากการผสมสารตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปภายในเครื่องทำปฏิกิริยา q_{mix} และความร้อนที่เกิดจากการเปลี่ยนสถานะ q_{phase} ซึ่งเขียนเป็นสมการได้ดังนี้[12]

$$q_{tot} = q_{rx} + q_{mix} + q_{phase} \quad (2.8)$$

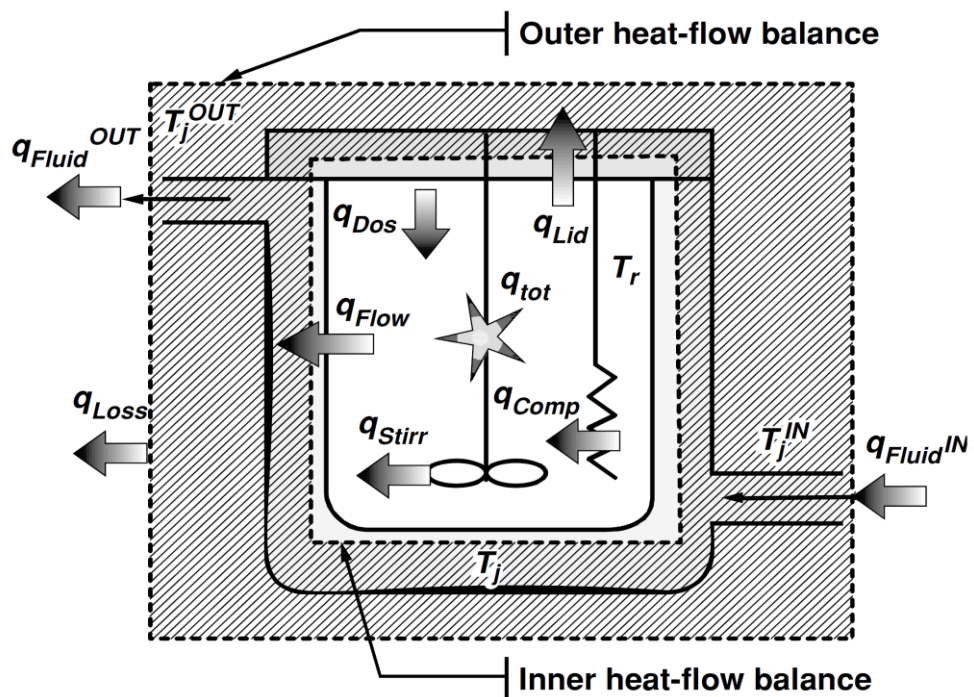
จากสมการที่ (2.8) แสดงให้เห็นว่า q_{tot} ไม่จำเป็นต้องมีค่าเท่ากับ q_{rx} เสมอไป เนื่องจากค่าความร้อนที่เกิดภายในเครื่องทำปฏิกิริยายังเกิดได้จาก q_{mix} และ q_{phase} ถึงแม้ว่าในปฏิกิริยาที่ไม่ซับซ้อน มีปฏิกิริยาเกิดขึ้นเพียงปฏิกิริยาเดียว เช่น ปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (hydrolysis) ของการสังเคราะห์อะเซติก แอนไฮไดรต์ (acetic anhydride) ยังให้ความสำคัญกับค่าความร้อนที่เกิดจากการผสม (heat of mixing) [11] กันของสารตั้งต้นด้วย ทำให้การประมาณค่าตัวแปรทางจลนพลศาสตร์มีค่าที่ใกล้เคียงกับงานวิจัยอื่นๆ มากขึ้น

เมื่อทำสมดุลความร้อนที่ภายในบริเวณเครื่องปฏิกรณ์กับส่วนที่ให้ความร้อน-เย็นแก่เครื่องปฏิกรณ์ (jacket) ตามรูปที่ 2.6 ที่ สภาวะสมดุล (steady-state) และไม่มีการทำ calibration เกิดขึ้น ($q_{comp} = 0$) จะเขียนเป็นสมการได้ดังสมการที่ (2.9)

$$q_{stirr} + q_{dos} + q_{tot} = q_{flow} + q_{lid} \quad (2.9)$$

ซึ่ง q_{lid} ค่าความร้อนที่สูญเสียไปของฝาเครื่องทำปฏิกิริยา และ q_{stirr} คือค่าความร้อนที่เกิดจากการกวนของใบพัดและ

$$q_{lid} = k_{lid} (T_r - T_{Amb}) \quad (2.10)$$



รูปที่ 2.7 ภาพแสดงอัตราการไหลทางความร้อนทั้งหมดที่เกิดขึ้นภายในเครื่องทำปฏิกิริยาของ เครื่อง Reaction calorimeter[12]

2.4 การประมาณค่าทางจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาเคมีโดยใช้เครื่อง Reaction calorimeter

จากรูปที่ 2.8 กราฟสี่เหลี่ยมภายในกรอบสี่เหลี่ยมเป็นกราฟแสดงถึงค่าอัตราการไหลทางความร้อนโดยรวม (q_{tot}) ที่เกิดขึ้นภายในถังปฏิกรณ์ แปรผันไปตามเวลาต่างๆ ในช่วงที่เกิดปฏิกิริยา หากค่า

q_{mix} และ q_{phase} มีความสำคัญต่อระบบ ค่าเหล่านี้จะไม่สามารถละทิ้งได้ แต่ถ้าภายในเครื่องทำปฏิกิริยานั้น คาดว่ามีความร้อนที่เกิดขึ้นจากการทำปฏิกิริยาเพียงอย่างเดียว ก็สามารถละทิ้ง q_{mix} และ q_{phase} ได้ ดังสมการที่ (2.11)

$$q_{tot} = q_{react} \quad (2.11)$$

ซึ่ง

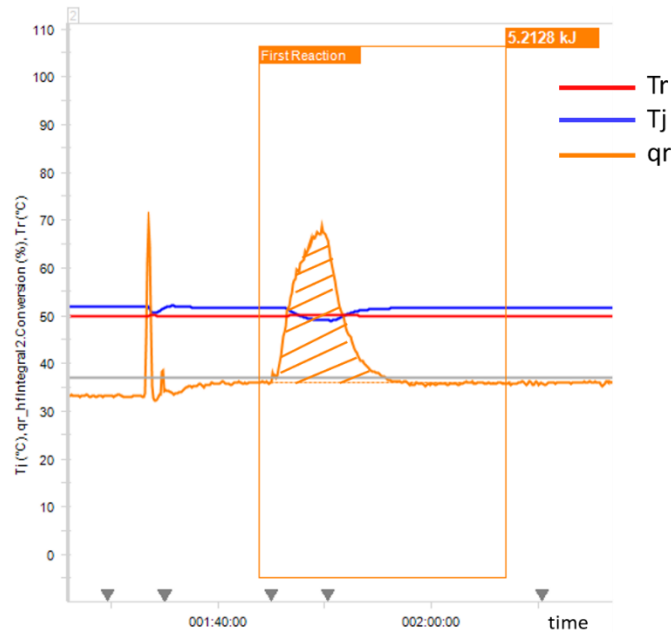
$$q_{react} = - \sum_{j=1..N_R} \Delta_r H_j r_j V_r \quad (2.12)$$

N_R คือจำนวนของปฏิกิริยา

เมื่อทำการ Integrate ค่า q_{tot} ตามสมการที่ (2.13) [12]

$$q_{tot} = \int_{t=0}^{t=t_f} q_{tot} dt = \sum_{i=1..N_R} (-\Delta_r H_i) + q_{mix} + q_{phase} \quad (2.13)$$

ค่าพื้นที่ใต้กราฟของกราฟสี่เหลี่ยมในรูปที่ 2.8 ก็คือ heat of reaction ($\Delta_r H_i$) ของปฏิกิริยาโดยรวมซึ่งตั้งสมมุติฐานว่าไม่มี q_{mix} และ q_{phase} เกิดขึ้นภายในระบบ



รูปที่ 2.8 กราฟที่ได้จาก Reaction calorimeter RC1 ของบริษัท Mettler Toledo แสดงค่าอัตรา
การไหลของความร้อนที่เกิดขึ้นในขณะทำปฏิกิริยา พื้นที่ใต้กราฟ q_r คือค่า heat of reaction

เมื่อได้ค่า q_{tot} หรือ q_{react} จะสามารถคำนวณหาค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงทางความร้อน
(Thermal conversion, X_t) ได้จากสมการที่ (2.14)

$$X_t = \frac{\int_{t_f}^t q_r dt}{\int_0^{t_f} q_r dt} = \frac{\int_{t_f}^t q_r dt}{\Delta_r H} \quad (2.14)$$

ถ้าปฏิกิริยาที่เราสนใจมีเพียงปฏิกิริยาเดียวที่เกิดขึ้น เช่น



ดังนั้นในสมการที่ 12 จึงสามารถเขียนได้เป็น $q_{react}(t) = \Delta_r H r_A(t) V_r$

โดยที่ V_r คือปริมาตรของสารที่อยู่ภายในเครื่องทำปฏิกิริยาและมีค่าคงที่ตลอดช่วงของการทำปฏิกิริยา
ซึ่งการทำปฏิกิริยานี้ต้องทำในสถานะที่เรียกว่าการทำปฏิกิริยาแบบกะ (batch mode) V_r มีค่าคงที่
เมื่อไม่มีการเติมหรือการถ่ายสารออกขณะที่ทำปฏิกิริยา และค่าคงที่ของปฏิกิริยา (rate constant, k)

และ อันดับของปฏิกิริยา (order of reaction, n) คือค่าที่ต้องการประมาณจากข้อมูลที่ได้จากเครื่อง reaction calorimeter ดังนั้นจากสมการที่ (2.12) สามารถจัดรูปสมการใหม่ได้เป็น

$$r_A(t) = \frac{q_{tot}(t)}{V_r \Delta_r H} = -k C_{A,0}^n (1 - X_t(t))^n \quad (2.15)$$

$C_{A,0}$ คือค่าความเข้มข้นเริ่มต้นของสาร A

ถ้าสมมุติให้อันดับของปฏิกิริยามีค่าเท่ากับ 1 ($n = 1$) ค่าคงที่ของปฏิกิริยา k ก็สามารถหาได้จากวิธีการวิเคราะห์เชิงถดถอยแบบไม่เป็นเส้นตรง (non-linear regression analysis) [8, 9, 15]

$$\min_k \sum_{i=1}^{N_t} [X_t(t_i) - (1 - e^{-kt_i})]^2 \quad (2.16)$$

ซึ่ง t_i คือที่เวลาใด ๆ และ N_t จำนวนตัวอย่างทั้งหมด

ค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงทางความร้อน (X_t) นี้สามารถนำมาใช้แทนค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงทางเคมี ที่ได้จากการวิเคราะห์ [13] เพื่อนำมาประมาณค่าจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยา ซึ่งค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงทางความร้อน จะถูกสมมุติให้มีค่าเท่ากับค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงทางเคมี เพราะเป็นค่าที่หาได้ง่ายกว่าค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงทางเคมี ที่ได้จากการวิเคราะห์ โดยที่ไม่จำเป็นต้องทำการสุ่มตัวอย่าง เตรียมสารเคมีเพื่อการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง High Pressure Liquid Chromatography หรือ Gas Chromatography และบางปฏิกิริยาเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วการสุ่มตัวอย่างเพื่อการวิเคราะห์จึงเป็นไปได้ยาก

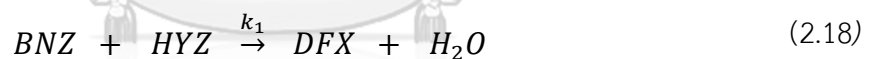
ในกรณีที่ปฏิกิริยานั้นไม่ได้มีเพียงปฏิกิริยาเดียว และระหว่างการทำปฏิกิริยานั้นมีการเติมสารเข้าไปด้วย (semi-batch mode) ปริมาตรภายในเครื่องทำปฏิกิริยาจะเพิ่มขึ้นไปตามเวลาที่เติมสารลงไป $V_r = V_r(t)$ สมมุติฐานข้างต้นตามสมการที่ (2.15) ถึง (2.16) จะไม่สามารถนำมาใช้ได้ จึงต้องมีการคำนวณหาค่า heat of reaction, $\Delta_r H$ ของแต่ละปฏิกิริยาขึ้นมาแล้วจึงนำมาวิเคราะห์เชิงถดถอยแบบไม่เป็นเส้นตรง ดังสมการที่ (2.17)

$$\min_{\alpha_1, \dots, \alpha_p} \sum_{i=1}^{N_t} \left[q_{tot}(t_i) - \sum_{j=1}^{N_R} V_r(t_i) (-\Delta_r H_j) r_j(t_i, \alpha_1, \dots, \alpha_p) \right]^2 \quad (2.17)$$

ค่า $V_r(t)$ คือปริมาตรของสารภายในเครื่องทำปฏิกิริยาซึ่งแปรเปลี่ยนไปตามเวลาเนื่องจากการเติมสารเข้าไปเพื่อทำปฏิกิริยา (semi batch) $\Delta_r H_j$ คือค่า heat of reaction ของปฏิกิริยา j ใด ๆ และ $r_j(t_i, \alpha_1, \dots, \alpha_p)$ คืออัตราเร็วของปฏิกิริยา j ใด ๆ ที่ขึ้นอยู่กับค่าต่างๆ เช่น ค่าคงที่ของปฏิกิริยา (k) อันดับของปฏิกิริยา เวลา หรือค่าการถ่ายโอนมวลสาร (mass-transfer parameter) ซึ่งค่าเหล่านี้เป็นค่าที่ต้องการประมาณจากการคำนวณเชิงถดถอยที่เทียบกับค่าอัตราการไหลของความร้อนที่ได้จาก reaction calorimeter

2.5 การศึกษาจลนพลศาสตร์ปฏิกิริยาการควบแน่นของดีเฟอราซีร็อกซ์

ปฏิกิริยาการควบแน่นระหว่าง 2-(2-hydroxyphenyl) benz[e][1,3]oxazin-4-one (BNZ) และ 4-hydrazinobenzoic acid (HYZ) เป็นปฏิกิริยาเอกพันธ์แบบไม่ผันกลับเกิดเป็น 4-[3,5-bis(2-hydroxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzoic acid (DFX) และน้ำ โดยเมื่อทำการดุลสมการจะมีสัดส่วนต่อโมลเป็น 1:1:1:1 ดังสมการ 18



การศึกษาค่าจลนพลศาสตร์นั้น คือการหาค่าคงที่อัตรา k_1 (rate constant) และอันดับปฏิกิริยา (reaction order) โดยทั่วไปค่าเหล่านี้จะหาได้จากการทดลองสังเคราะห์แล้วเก็บตัวอย่างที่เวลาต่าง ๆ เพื่อนำมาวิเคราะห์หาปริมาณของสารที่อยู่ในปฏิกิริยา ซึ่งสามารถเขียนให้อยู่ในรูปของความเข้มข้นต่อเวลาของสารตั้งต้นและผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้น แบบจำลองทางจลนพลศาสตร์ (kinetic model) ของปฏิกิริยาสามารถแสดงได้หลายรูปแบบ เช่น Power law, Langmuir-Hinshelwood (LH), Langmuir-Hinshelwood-Hougen-Watson (LHHW) สำหรับในงานวิจัยนี้จะแสดงแบบจำลองทางจลนพลศาสตร์แบบ Power law โดยสามารถเขียนสมการอัตราการเกิดปฏิกิริยาได้ดังนี้

$$r_{BNZ} = \frac{dC_{BNZ}}{dt} = -k_1 C_{BNZ}^m C_{HYZ}^n \quad (2.19)$$

$$r_{HYZ} = \frac{dC_{HYZ}}{dt} = -k_1 C_{BNZ}^m C_{HYZ}^n$$

$$r_{DFX} = \frac{dC_{DFX}}{dt} = k_1 C_{BNZ}^m C_{HYZ}^n$$

$$r_{H2O} = \frac{dC_{H2O}}{dt} = k_1 C_{BNZ}^m C_{HYZ}^n$$

สำหรับในงานวิจัยนี้ การประมาณค่าจลนพลศาสตร์จากข้อมูลที่ได้จากเครื่อง Reaction calorimeter ต้องอาศัยการคำนวณด้วยวิธีเชิงถดถอยแบบไม่เป็นเส้นตรงดังสมการที่ (2.17) ด้วยภาษาโปรแกรมไพธอน (Python) เพื่อประมาณค่าคงที่อัตรา และการคำนวณหาค่าพลังงานกระตุ้น (Activation energy) สามารถคำนวณจากสมการอาร์เรเนียส (Arrhenius) ดังนี้

$$k = A e^{-E/RT} = k_0 \exp\left[\frac{-E}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_0}\right)\right] \quad (2.20)$$

$$A = k_0 e^{E/RT_0}$$

โดย R คือค่าคงที่ของแก๊ส (8.314 J/mol K)

T คืออุณหภูมิภายในของเครื่องทำปฏิกิริยา

T_0 คืออุณหภูมิอ้างอิง

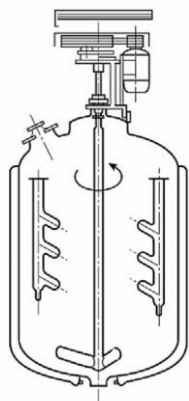
k_0 คือค่าคงที่อัตราอ้างอิงที่อุณหภูมิ T_0

A คือ pre-exponential factor

2.6 การขยายขนาดการผลิต (scale-up)

เครื่องทำปฏิกิริยา (reactor) มีหลายประเภทขึ้นกับการใช้งาน แต่การใช้งานทางเภสัชกรรม หรือการสังเคราะห์วัตถุดิบทางเภสัชกรรม นิยมใช้เครื่องทำปฏิกิริยาแบบกะ (batch reactor) เพราะใช้ได้กับการผลิตที่มีปริมาณไม่มากและมีราคาสูง และใช้เพื่อผลิตผลิตภัณฑ์ที่หลากหลาย [16]

โดยส่วนประกอบของเครื่องปฏิกรณ์ชนิดกะ (batch reactor) จะประกอบด้วยตัวถังกวนที่มีหรือไม่มีระบบให้ความร้อนเย็น ไบกวน และแผ่นกั้น (baffle) ดังรูปที่ 2.9



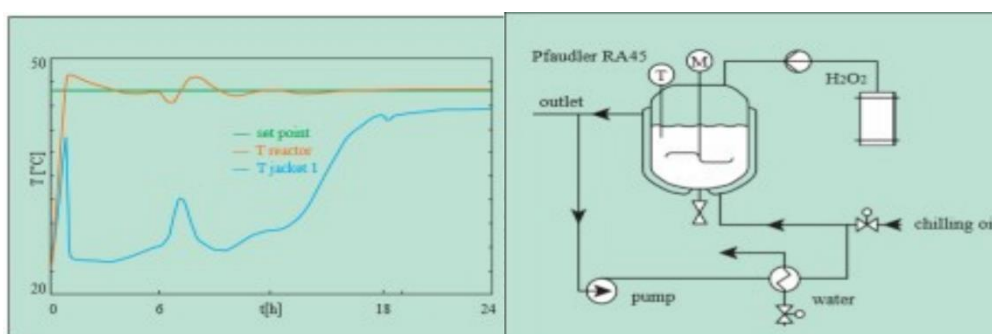
รูปที่ 2.9 เครื่องทำปฏิกิริยาแบบกะ

โดยทั่วไปแล้วค่าอัตราเร็วของปฏิกิริยาเคมี (rate of reaction) จะไม่ขึ้นกับขนาด แต่ในกรณีที่อัตราเร็วของปฏิกิริยาเคมี มีค่าที่มากกว่าค่าอัตราเร็วทางกายภาพอื่น ๆ (physical rate process) ของการสังเคราะห์ เช่น อัตราของการถ่ายโอนมวล (ผลของการกวนหรือผลของการละลายของสารในปฏิกิริยา) อัตราการถ่ายโอนความร้อน (อัตราส่วนระหว่างพื้นที่ผิวและปริมาตร) อัตราการเติมสาร นั้นหมายความว่ากระบวนการใดที่มีค่าอัตราเร็วทางกายภาพต่ำส่งผลให้ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงใด ๆ ในขณะที่ทำการสังเคราะห์ ในขนาดที่ใหญ่ขึ้น จึงอาจกล่าวได้ว่าระบบนั้นมีกระบวนการของจลนพลศาสตร์ทางเคมี (chemical kinetic) เป็นตัวควบคุมระบบ ทำให้การขยายขนาดการผลิตเป็นไปตามการทดลองตามสภาวะที่เหมาะสมจากห้องปฏิบัติการ[17, 18] แต่กรณีที่เวลาในการกวนมีผลต่อกระบวนการมากกว่าเวลาที่ใช้ในการเกิดปฏิกิริยาหรือ อัตราเร็วทางกายภาพมีผลต่อระบบมากกว่าอัตราเร็วของปฏิกิริยาเคมี อาจส่งผลให้เมื่อทำการขยายขนาดการผลิตปริมาณผลิตภัณฑ์ที่ได้อาจไม่เท่ากับการทดลองในห้องปฏิบัติการ จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาเวลาของการผสมในแต่ละขนาดของการสังเคราะห์[19]

ข้อมูลทางจลนพลศาสตร์มีส่วนสำคัญที่ช่วยให้วิศวกรเคมีสามารถคำนวณหรือพยากรณ์ อุณหภูมิที่สามารถเกิดขึ้นได้ภายในเครื่องทำปฏิกิริยาที่มีขนาดใหญ่ก่อนทำการผลิตจริงในกรณีที่ปฏิกิริยานั้นมีการคายความร้อนหรือดูดความร้อนในปริมาณที่มาก ซึ่งทำให้การออกแบบเครื่องทำปฏิกิริยาในระดับอุตสาหกรรมมีความเหมาะสมหรือรองรับต่อปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นได้ รวมทั้ง

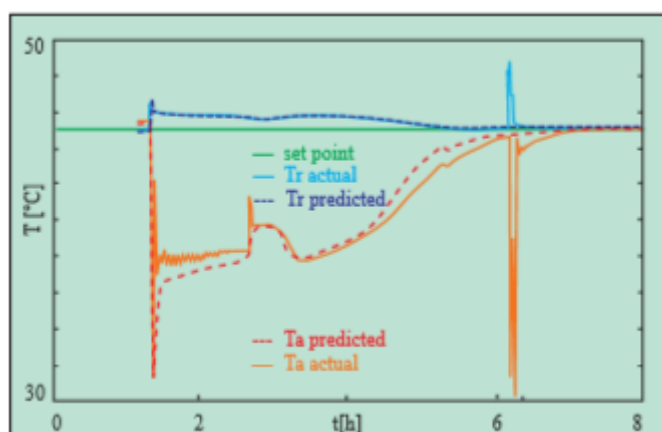
สามารถคำนวณหาปริมาณที่เหมาะสมของระบบทำความร้อน-เย็น ที่รองรับปฏิกิริยาที่มีการคายความร้อนหรือดูดความร้อนได้อย่างเพียงพอ

Marc Bollyn [20] ได้ใช้ค่าจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาที่หาได้ มาใช้คำนวณและพยากรณ์อุณหภูมิที่เกิดขึ้นภายในเครื่องทำปฏิกิริยาที่ระดับอุตสาหกรรมโดยใช้โปรแกรมจำลองสถานะ ดังรูปที่ 2.10



รูปที่ 2.10 การพยากรณ์อุณหภูมิที่เกิดขึ้นภายในเครื่องทำปฏิกิริยาที่ระดับอุตสาหกรรมโดยใช้โปรแกรมจำลองสถานะและแผนภาพของเครื่องทำปฏิกิริยาที่ใช้ในระดับอุตสาหกรรม[20]

และเมื่อทำการทดลองสังเคราะห์ในระดับอุตสาหกรรมจริงค่าอุณหภูมิภายในเครื่องทำปฏิกิริยาที่วัดได้นั้น ตรงกับอุณหภูมิภายในเครื่องทำปฏิกิริยาที่พยากรณ์ไว้ด้วยโปรแกรมจำลองสถานะดังรูปที่ 2.11



รูปที่ 2.11 เปรียบเทียบค่าอุณหภูมิที่ได้เกิดขึ้นจริงภายในเครื่องทำปฏิกิริยาระดับอุตสาหกรรมกับค่าที่พยากรณ์ด้วยโปรแกรมจำลองสถานะ[20]

บทที่ 3

วิธีดำเนินงานวิจัย

3.1 สารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย

สารเคมีทั้งหมดที่นำมาใช้สำหรับการสังเคราะห์สารตีเฟอราซีหรือกซีในงานวิจัยนี้ใช้สารเคมีเกรดอุตสาหกรรม และสารเคมีที่ใช้สำหรับการวิเคราะห์เพื่อหาปริมาณสารด้วยเครื่องวิเคราะห์โครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง โดยมีความบริสุทธิ์ดังแสดงในตารางที่

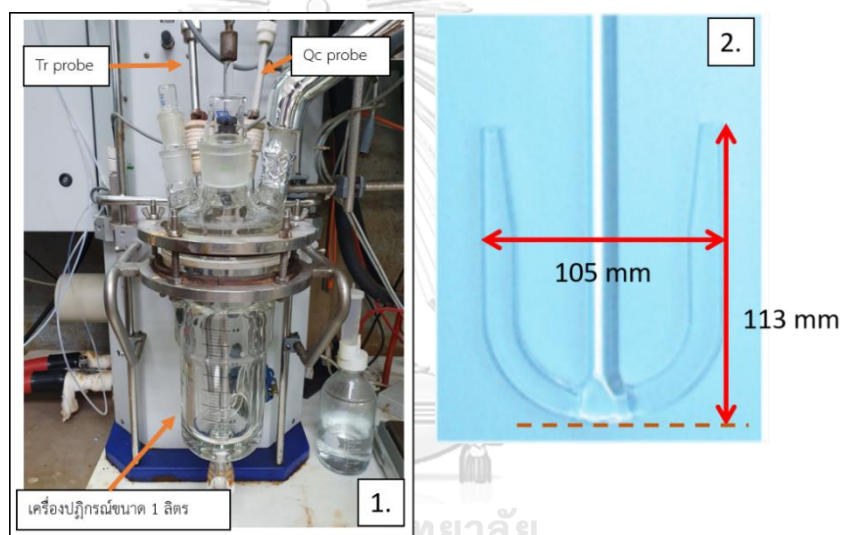
ตารางที่ 3. 1 สารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย

ชื่อสารเคมี	ความบริสุทธิ์	ผู้ผลิต	นำไปใช้
2-(2-hydroxyphenyl) benz[e][1,3]oxazin-4-one	9๙.0% เกรดอุตสาหกรรม	-	สังเคราะห์
4-hydrazinobenzoic acid	99.0% เกรดอุตสาหกรรม	-	สังเคราะห์
เอทานอลบริสุทธิ์	99.96%	องค์การสุรา กรมสรรพสามิต	สังเคราะห์
อะซิโตไนไตรล์	99.9%	RCI Labscan	วิเคราะห์
เมทานอล	99.9%	Supelco	วิเคราะห์
โพแทสเซียม ไดไฮโดรเจน ออร์โทฟอสเฟต	99.0%	RCI Labscan	วิเคราะห์
กรดออร์โท-ฟอสฟอริก	85.0%	RCI Labscan	วิเคราะห์

3.2 เครื่องปฏิกรณ์และเครื่องมือวิเคราะห์

3.2.1 เครื่องปฏิกรณ์ Reaction Calorimeter

เครื่องปฏิกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัยนี้ คือเครื่อง Reaction Calorimeter ของบริษัท Mettler Toledo รุ่น RC1e โดยเครื่องปฏิกรณ์แบบ AP01-1L ทำจากแก้ว Borosilicate 3.1 ผนัง 2 ชั้น ความจุ 1 ลิตรโดยภายในเครื่องปฏิกรณ์มีใบกวนชนิด Anchor ขนาด 105 มิลลิเมตร พร้อมกับโพรบวัดอุณหภูมิ (temperature probe) ชนิด Pt100 ที่มีค่าความละเอียด 10 มิลลิเคลวิน และมีโพรบสำหรับการทำ Calibration (Qc) ดังแสดงในรูปที่ 3.1 ภายใน jacket มีสารถ่ายเทความร้อน (Heat transfer oil) ที่ปฏิบัติงานได้ในช่วงอุณหภูมิ -53°C ถึง 233°C



รูปที่ 3.1 ซ้าย: ตัวเครื่อง Reaction Calorimeter ยี่ห้อ Mettler Toledo, ขวา: ใบกวนชนิด Anchor ขนาด 105 มิลลิเมตร ในเครื่องปฏิกรณ์ของ Reaction Calorimeter

เครื่อง Reaction calorimeter นี้ควบคุมการทำงานผ่านโปรแกรม iControl RC1e เวอร์ชัน 5.3.32 สามารถคำนวณค่า เอนทัลปีของปฏิกิริยา (Heat of reaction) ค่าความจุความร้อน (Heat capacity) และอัตราการไหลของความร้อน (Heat flow) ได้

3.2.2 เครื่องมือวิเคราะห์โครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (High Performance Liquid Chromatography)

เป็นเครื่องมือวิเคราะห์ห้องปฏิบัติการในสารผสม โดยเกิดกระบวนการแยกสารภายในคอลัมน์ (column) หรือเรียกว่าเป็นเฟสอยู่กับที่ (stationary phase) โดยมีเฟสเคลื่อนที่ (mobile phase) เป็นตัวพาสารประกอบแยกออกมาในเวลาที่แตกต่างกัน

3.2.3 โปรแกรมภาษาไพธอน

สำหรับในงานวิจัยนี้ได้ใช้โปรแกรมภาษาไพธอน ซึ่งเป็นโปรแกรมคำนวณทางคณิตศาสตร์ เพื่อการประมาณค่าจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาด้วยวิธีวิเคราะห์เชิงถดถอยแบบไม่เป็นเส้นตรง (non-linear regression analysis)

3.3 วิธีการทดลอง

3.3.1 การสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์

สารตั้งต้น 2-(2-hydroxyphenyl) benz[e][1,3]oxazin-4-one (BNZ) ปริมาณ 40 กรัม และ 4-hydrazinobenzoic acid (HYZ) ปริมาณ 28 กรัม เอทานอลบริสุทธิ์ปริมาณ 600 มิลลิลิตร ถูกใส่ลงในเครื่องปฏิกรณ์ดังรูปที่ 3.1 ที่อุณหภูมิห้อง ตั้งค่าความเร็วรอบของการกวนตามที่จะศึกษา (200-300 รอบต่อนาที) และเพิ่มอุณหภูมิของ jacket เพื่อให้อุณหภูมิภายในเครื่องปฏิกรณ์มีอุณหภูมิตามที่ต้องการจะศึกษา (65-75°C) ตามตารางที่ 3.2 โดยทำการควบคุมอุณหภูมิของ jacket ให้คงที่ (isoperibolic) ที่อัตรา 10 เคลวินต่อนาที และทำ Calibration เพื่อหาค่าสัมประสิทธิ์การถ่ายโอนความร้อน ความจุความร้อนของสารภายในเครื่องปฏิกรณ์ และค่าอัตราการไหลของความร้อนที่เกิดขึ้นระหว่างทำปฏิกิริยา ด้วยโปรแกรม iControl RC1e

ตารางที่ 3.2 ออกแบบการทดลองของการสังเคราะห์ดีเฟอราซิร็อกซ์ เพื่อการประมาณค่า
จลนพลศาสตร์

ทดลองที่	สารในเครื่องปฏิกรณ์			อุณหภูมิ (องศาเซลเซียส)	ความเร็วรอบใบกวน (รอบ/นาที)
	BNZ	HYZ	Ethanol		
1.	40 g	28 g	600 ml	75	200
2.	40 g	28 g	600 ml	75	250
3.	40 g	28 g	600 ml	75	300
4.	40 g	28 g	600 ml	70	200
5.	40 g	28 g	600 ml	65	200
6.	40 g	-	600 ml	75	200
7.	-	28 g	600 ml	75	200
8.	-	-	600 ml	75	200
9.	-	-	600 ml	70	200
10.	-	-	600 ml	65	200

3.3.2 การหาค่าการละลายในตัวทำละลายเอทานอลของสารตั้งต้น

สารตั้งต้น 2-(2-hydroxyphenyl) benz[e][1,3]oxazin-4-one (BNZ) และ 4-hydrazinobenzoic acid (HYZ) มีสถานะเป็นของแข็ง จึงจำเป็นต้องหาค่าความเข้มข้นที่สถานะอิ่มตัว (saturated concentration) ในตัวทำละลาย Absolute ethanol ที่อุณหภูมิต่าง ๆ ดังตารางที่ 3.2 โดยทำการทดลองในเครื่อง Reactor parallel synthesis ของบริษัท Mettler Toledo ขนาดของเครื่องปฏิกรณ์ 100 มิลลิลิตร ดังรูปที่ 3.2 และกำหนดความเร็วรอบของการกวนที่ 200 รอบต่อนาที โดยใส่สารลงไปเครื่องปฏิกรณ์แบบกะที่อุณหภูมิห้อง และทำการเพิ่มอุณหภูมิโดยตั้งค่าอุณหภูมิกายในเครื่องปฏิกรณ์ตามที่ต้องการให้คงที่ ด้วยอัตราการเพิ่มอุณหภูมิที่อัตรา 10 เคลวินต่อนาที และรอให้อุณหภูมิภายในเครื่องปฏิกรณ์ถึงค่าที่กำหนดจึงเริ่มจับเวลา 15 นาที จากนั้นจึงทำการเก็บตัวอย่างโดยใช้หลอดฉีดยามีตัวกรองขนาดไมครอนติดอยู่ ดูตัวอย่างภายในเครื่องปฏิกรณ์ปริมาณ 2 มิลลิลิตรและนำไปวิเคราะห์ด้วยเครื่องวิเคราะห์โครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง

ตารางที่ 3.3 การทดลองเพื่อหาค่าความเข้มข้นที่สภาวะอิ่มตัวของสารตั้งต้น

การทดลองที่	BNZ	HYZ	Ethanol	อุณหภูมิ (องศาเซลเซียส)
11.	4 g	-	60 ml	35
12.	4 g	-	60 ml	45
13.	4 g	-	60 ml	65
14.	4 g	-	60 ml	75
15.	-	2.8 g	60 ml	35
16.	-	2.8 g	60 ml	45
17.	-	2.8 g	60 ml	65
18.	-	2.8 g	60 ml	75

3.3 วิธีการวิเคราะห์ด้วยเครื่องมือวิเคราะห์โครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง

ในงานวิจัยนี้จะทำการวิเคราะห์หาองค์ประกอบของสารดีเฟอราซีร็อกที่อยู่ในตัวอย่าง เพื่อนำมาใช้เป็นข้อมูลในการยืนยันแบบจำลองและค่าตัวแปรทางจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาที่ประมาณได้ ด้วยเครื่องมือวิเคราะห์โครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง Ultimate 3000 (Dionex) series คอลัมน์ Inertsil ODS-3V, 250 x 4.6 mm, 5 โดยตั้งค่าระบบสำหรับการวิเคราะห์ ดังนี้

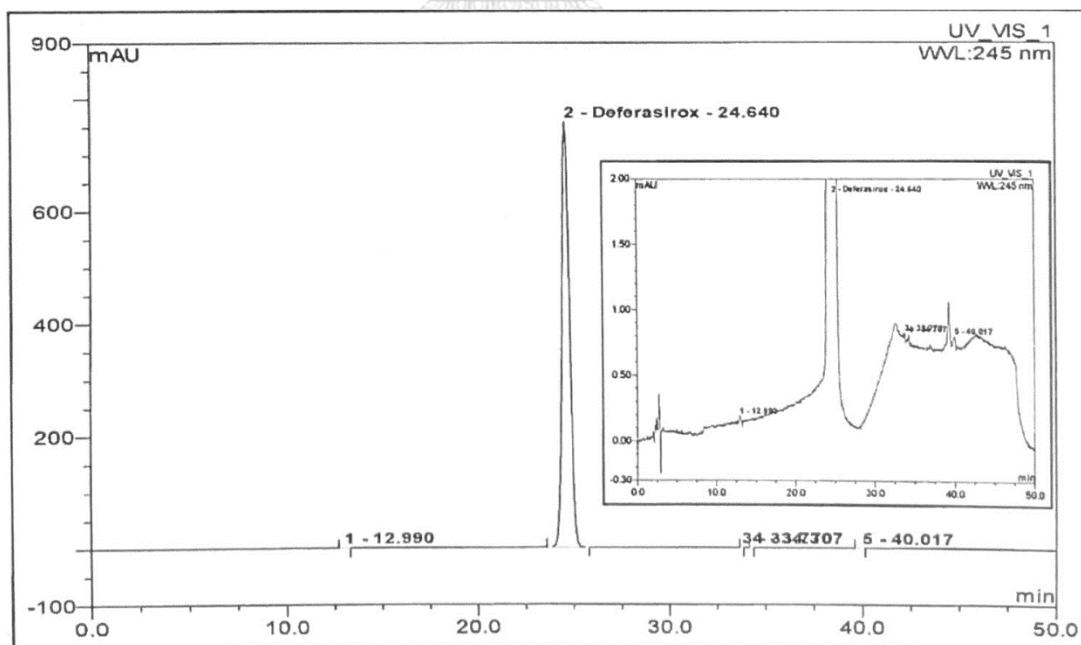
เฟสเคลื่อนที่ A	:	โพแทสเซียม ไดไฮโดรเจน ออร์โทฟอสเฟต แอนไฮดรัส สารละลายบัฟเฟอร์ pH 3.0
เฟสเคลื่อนที่ B	:	อะซิโตนไนไตรล์ : เมทานอล = 90 : 10
เฟสเคลื่อนที่	:	ดังตารางที่ 3.4
อุณหภูมิคอลัมน์	:	35 องศาเซลเซียส
อัตราการไหล	:	1.0 มิลลิลิตรต่อนาที
ค่าความยาวคลื่น	:	UV 245 nm
ปริมาณตัวอย่างที่ฉีด	:	10 ไมโครลิตร

เวลาที่ใช้ทั้งหมด : 50 นาที
Retention time : ประมาณ 24.4 นาที

ตารางที่ 3.4 แสดงค่าการตั้งค่าเฟสเคลื่อนที่สำหรับการวิเคราะห์ใน Gradient mode

เวลา (นาที)	เฟสเคลื่อนที่ A (%v/v)	เฟสเคลื่อนที่ B (%v/v)
0	50	50
25	50	50
30	30	70
45	30	70
47	50	50
50	50	50

โครมาโทแกรมของสารดีเฟอราซิร็อกซ์แสดงรูปที่ 3.2



รูปที่ 3.2 แสดงโครมาโทแกรมของสารตัวอย่าง

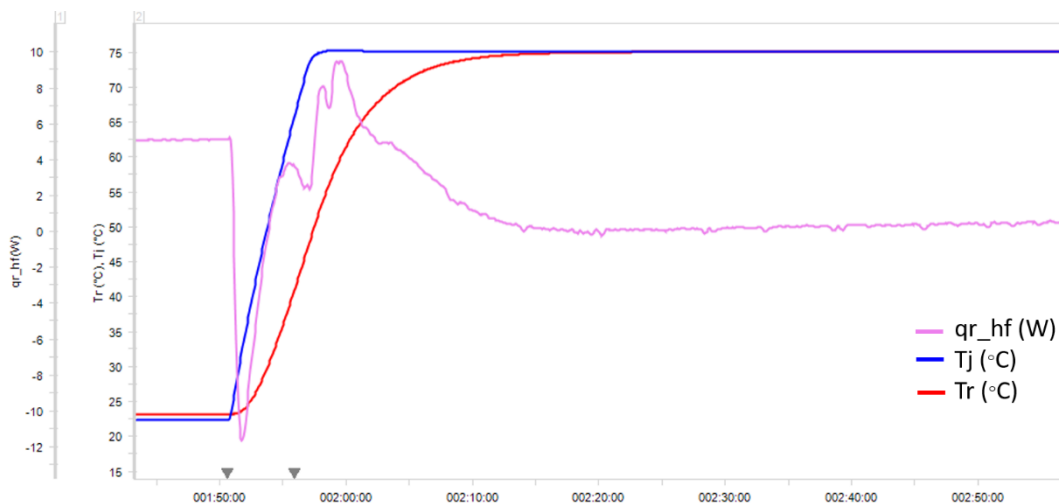
บทที่ 4

ผลการทดลองและอภิปราย

งานวิจัยนี้ศึกษาการประมาณค่าจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาการสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์ ที่มีสารตั้งต้นเป็นของแข็งและการเกิดปฏิกิริยาในเฟสที่เป็นของเหลวซึ่งมี Absolute ethanol เป็นตัวทำละลาย โดยทำการทดลองในเครื่องทำปฏิกิริยาแบบกะและเก็บข้อมูลค่าอัตราการไหลของความร้อนระหว่างที่ทำปฏิกิริยาผ่านโปรแกรม iControl RC1e ซึ่งการประมาณค่าจลนพลศาสตร์นั้นจะทำการทดลองที่อุณหภูมิ 65 70 และ 75 องศาเซลเซียส เพื่อหาค่าคงที่อัตราและค่าพลังงานกระตุ้นของปฏิกิริยา และทำการทดลองโดยใช้ความเร็วรอบที่ 200 250 และ 300 รอบต่อนาที เป็นการทดลองเพื่อศึกษาถึงผลกระทบของความเร็วรอบของใบกวนมีผลต่อเวลาที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาหรือไม่เมื่อเทียบกับอุณหภูมิที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา ซึ่งผลการทดลองมีดังนี้

4.1 อัตราการไหลของความร้อนของสารตั้งต้นที่ละลายในตัวทำละลาย

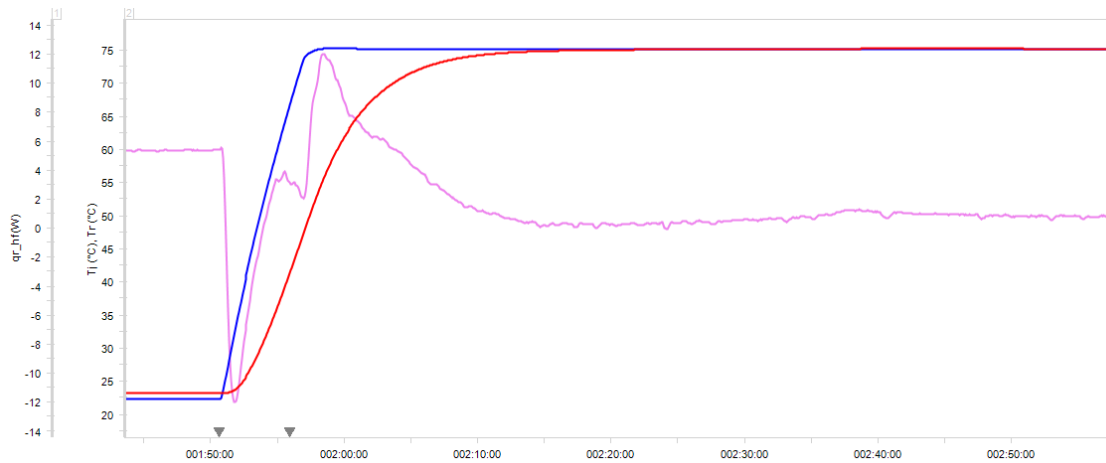
เครื่อง Reaction Calorimeter สามารถคำนวณค่าอัตราการไหลของความร้อนภายในเครื่องปฏิกรณ์ที่เวลาใด ๆ ซึ่งความร้อนที่เกิดขึ้นนั้นไม่สามารถบอกได้ว่าเป็นความร้อนที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาเพียงอย่างเดียว ดังสมการที่ 8 ปริมาณความร้อนที่คำนวณได้ผ่านโปรแกรม iControl RC1e นั้นเป็นปริมาณความร้อนรวมทั้งหมดที่เกิดขึ้นภายในเครื่องทำปฏิกิริยาซึ่งรวมถึง การคายความร้อนของปฏิกิริยา ความร้อนที่เกิดขึ้นจากการกวนผสม ความร้อนที่เกิดขึ้นจากการเปลี่ยนสถานะ ดังนั้นเพื่อให้แน่ใจว่าค่าอัตราการไหลของความร้อนที่เกิดขึ้นนั้นเป็นค่าอัตราการไหลของการคายความร้อนเนื่องมาจากการทำปฏิกิริยาเพียงอย่างเดียว ไม่มีความร้อนจากการละลายของสารตั้งต้นทั้ง 2 ตัวเกิดขึ้น จึงทำการทดลองละลายสารตั้งต้น 2-(2-hydroxyphenyl)benz[e][1,3]oxazin-4-one และ 4-hydrazinobenzoic acid ในตัวทำละลายเอทานอลบริสุทธิ์ ในเครื่องปฏิกรณ์ที่อุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียสตามการทดลองที่ 6-8 ในตารางที่ 3.2 และคำนวณค่าอัตราการไหลความร้อนผ่านโปรแกรม iControl RC1e ซึ่งค่าที่ได้แสดงให้เห็นดังรูปที่ 4.1 – 4.4



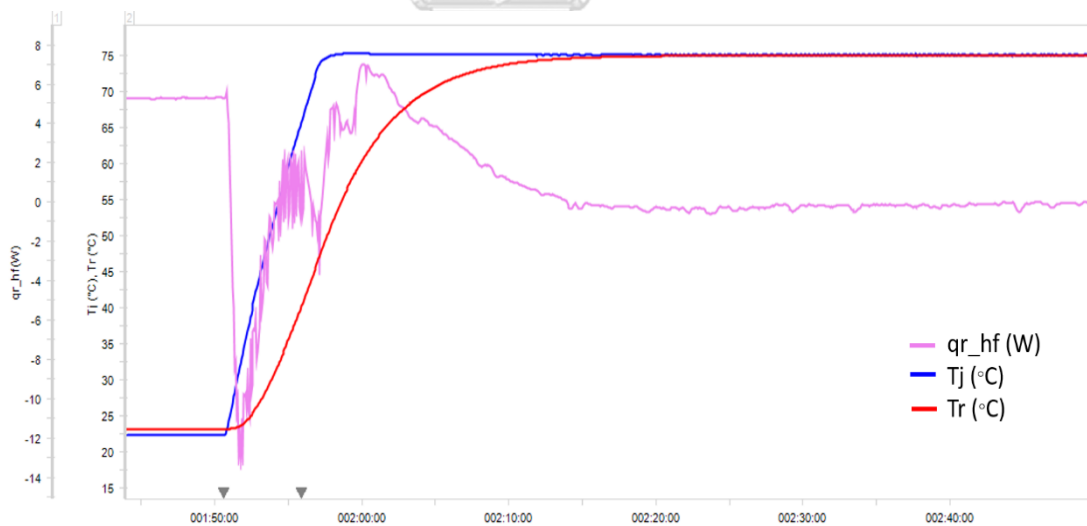
รูปที่ 4.1 ข้อมูลการไหลของความร้อนของ Absolute ethanol ที่ได้จากเครื่อง Reaction calorimeter ตามการทดลองที่ 8

จากรูปที่ 4.1 พบว่าเมื่ออุณหภูมิภายในเครื่องปฏิกรณ์ถึง 75 องศาเซลเซียส Absolute ethanol มีค่าอัตราการไหลของความร้อนเป็นลบซึ่งแสดงว่าเอทานอล นั้นมีการดูดความร้อน และเมื่อทดลองละลายสาร 2-(2-hydroxyphenyl)benz[e][1,3]oxazin-4-one และ 4-hydrazinobenzoic acid ในตัวทำละลายเอทานอลตามการทดลองที่ 6 และ 7 ตามลำดับ ที่อุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส ได้ผลการทดลองของการไหลของความร้อนที่เกิดขึ้นภายในเครื่องปฏิกรณ์ดังรูปที่ 4.2 และรูปที่ 4.3 ซึ่งกราฟของการไหลของความร้อน (q_{r_hf}) ที่ได้ นั้นเหมือนกับกราฟการไหลของความร้อนของ Absolute ethanol นั้นแสดงว่าการละลายของสารตั้งต้นไม่มีการคายความร้อนออกมามากพอที่จะทำให้อุณหภูมิภายในเครื่องปฏิกรณ์สูงเกิน 75 องศาเซลเซียสซึ่งเป็นอุณหภูมิของ jacket ที่ตั้งไว้ ดังนั้นความร้อนที่เกิดจากการผสมสารตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปภายในเครื่องทำปฏิกิริยา q_{mix} และความร้อนที่เกิดจากการเปลี่ยนสถานะ q_{phase} ในสมการที่ 8 สามารถละทิ้งได้ ดังนั้นกราฟของอัตราการไหลของความร้อนที่ได้จากการทดลองทำปฏิกิริยาสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซีนนั้นเป็นอัตราการไหลของความร้อนที่เกิดจากการทำปฏิกิริยาเพียงอย่างเดียวดังสมการที่ (4.1)

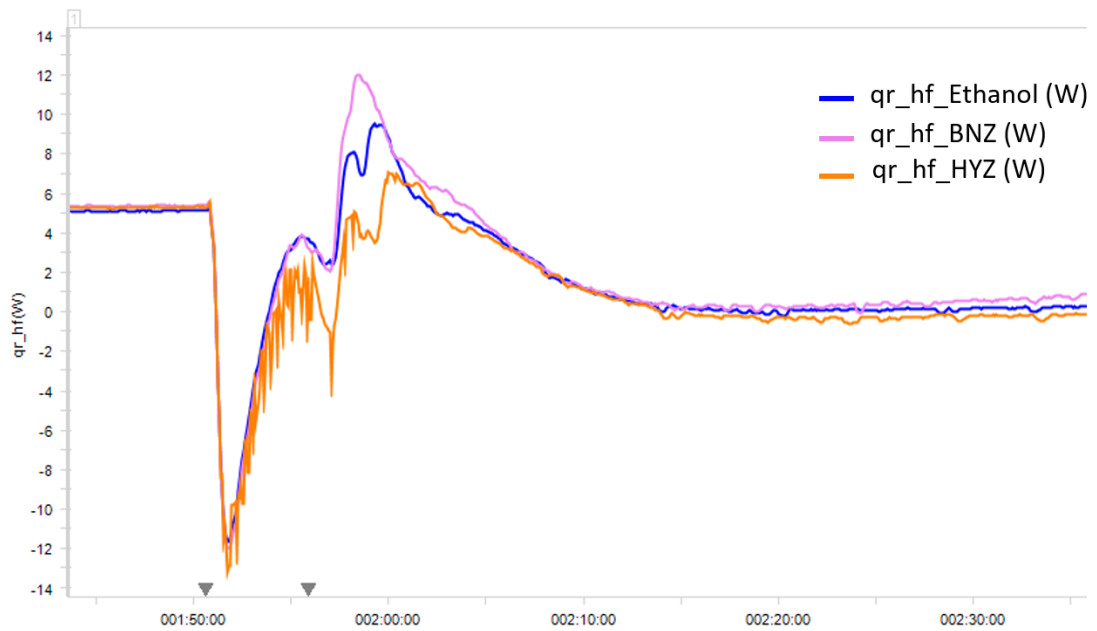
$$q_{tot} = q_{react} = - \sum_{j=1..N_R} \Delta_r H_j r_j V_r \quad (4.1)$$



รูปที่ 4.2 ข้อมูลการไหลของความร้อนของ 2-(2-hydroxyphenyl)benz[e][1,3]oxazin-4-one ละลายใน Absolute ethanol ที่ได้จากเครื่อง Reaction calorimeter ตามการทดลองที่ 6

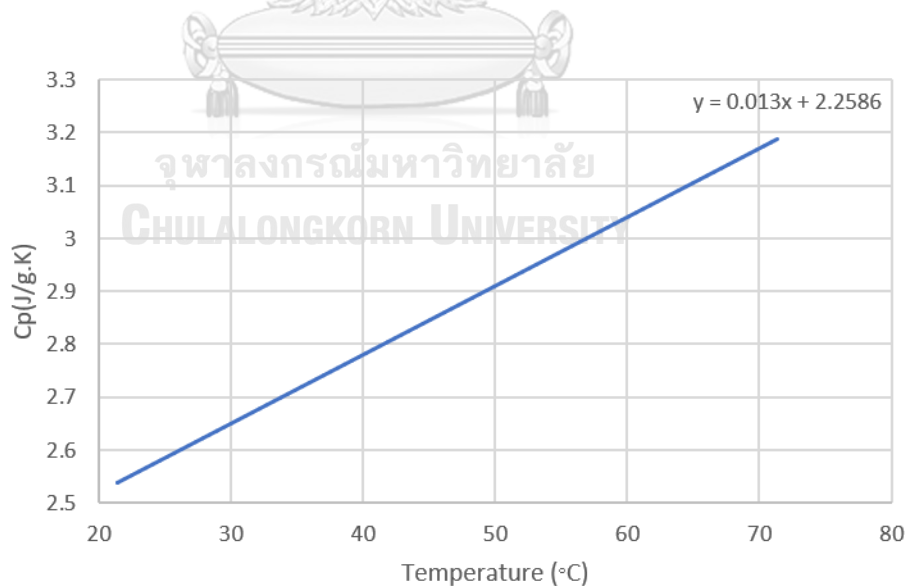


รูปที่ 4.3 ข้อมูลการไหลของความร้อนของ 4-hydrazinobenzoic acid ละลายใน Absolute ethanol ที่ได้จากเครื่อง Reaction calorimeter ตามการทดลองที่ 7



รูปที่ 4.4 กราฟเปรียบเทียบอัตราการไหลความร้อนของการละลายของสารตั้งต้นและตัวทำละลาย

จากการทดลองที่ 8 นี้ โปรแกรม iControl RC1e ยังสามารถคำนวณค่าความจุความร้อนของเอทานอลบริสุทธิ์ ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียสได้เท่ากับ 2.584 J/g.K หรือเป็นไปตามกราฟดังรูปที่ 4.5



รูปที่ 4.5 ค่าความจุความร้อนของ Absolute ethanol ที่ได้จากการทดลองที่ 8

และเมื่อเทียบกับค่าความจุความร้อนของเอทานอลจากงานวิจัยอื่นดังตารางที่ 4.1 พบว่าค่าความจุความร้อนของเอทานอลที่ได้จากการทดลองนี้มีค่ามากกว่างานวิจัยอื่น ๆ แต่ก็ยังอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ของการประมาณค่าความจุความร้อนเพื่อนำมาใช้ในกระบวนการขยายขนาดซึ่งมีค่าความคลาดเคลื่อนอยู่ที่ประมาณ 3-10%[21, 22]

ตารางที่ 4.1 ค่าความจุความร้อนของ Absolute ethanol ที่ได้จากการทดลองเทียบกับงานวิจัยอื่น

อุณหภูมิ (K)	Cp (J/mol.K)		อ้างอิง
	จากการทดลอง	งานวิจัยอื่น	
298.15	118.92	112.4	Petrov, Peshekhodov, et al., 1989
298.15	118.92	111.53	Andreoli-Ball, Patterson, et al., 1988
298.15	118.92	112.36	Ogawa and Murakami, 1986
298.15	118.92	112.68	Tanaka, Toyama, et al., 1986
298.15	118.92	110.51	Ogawa and Murakami, 1985
298.15	118.92	115.9	Stephens and Olson, 1984

4.2 ผลของอุณหภูมิที่มีต่อการละลายสาร 2-(2-hydroxyphenyl)benz[e][1,3]oxazin-4-one

สารตั้งต้น 2-(2-hydroxyphenyl)benz[e][1,3]oxazin-4-one มีสถานะเป็นของแข็ง มีค่าการละลายใน Absolute ethanol ที่น้อย การประมาณค่าจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาดีเฟอราซีร็อกซ์ จำเป็นต้องศึกษาค่าความเข้มข้นที่สภาวะอิ่มตัว (saturated concentration) ของสาร 2-(2-hydroxyphenyl)benz[e][1,3]oxazin-4-one และจากสมการที่ (2.2) สามารถจัดรูปสมการใหม่ได้เป็น

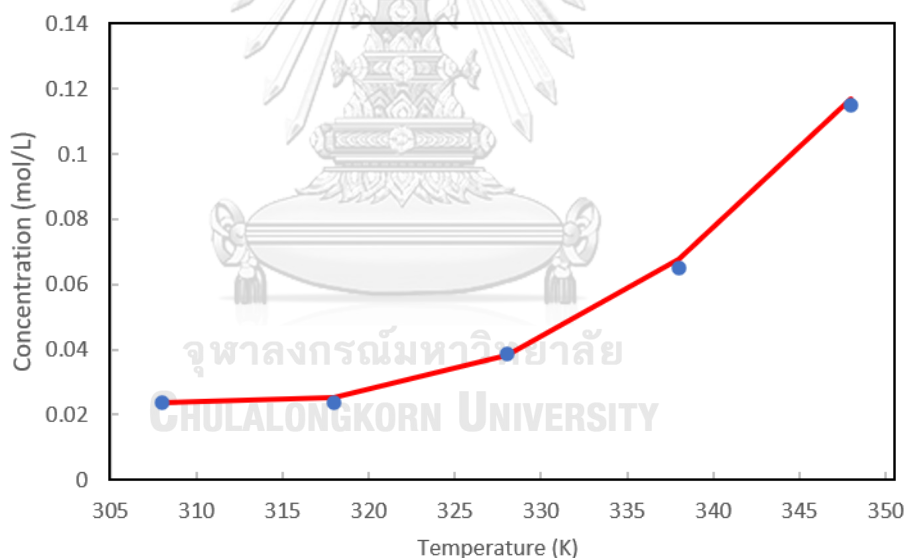
$$\frac{dN_{BNZ}}{dt} = k'_{d,BNZ} (C_{sat}(T) - C(t)) \quad (4.2)$$

ซึ่ง N_{BNZ} คือจำนวนโมลของสาร 2-(2-hydroxyphenyl)benz[e][1,3]oxazin-4-one และ k'_{d} คือค่าคงที่อัตราของการละลายของสาร BNZ โดยที่ $C(t)$ เป็นค่าความเข้มข้นของสาร 2-(2-

hydroxyphenyl) benz[e][1,3]oxazin-4-one ในเฟสของของเหลวหรือความเข้มข้นที่ละลายอยู่ในเอทานอลบริสุทธิ์ที่เวลาใด ๆ และ $C_{sat}(T)$ จากสมการที่ 21 คือค่าความเข้มข้นที่สภาวะอิ่มตัวของสาร 2-(2-hydroxyphenyl) benz[e][1,3]oxazin-4-one ซึ่งมีค่าขึ้นอยู่กับอุณหภูมิ โดยสามารถทำการทดลองหาค่านี้ได้จากการทดลองที่ 11-14 ดังตารางที่ 3.2

จากการทดลองดังกล่าวทำให้ได้ผลการทดลองดังแสดงในรูปที่ 4.6 ซึ่งเป็นการเก็บข้อมูลการละลายของสารตั้งต้น 2-(2-hydroxyphenyl) benz[e][1,3]oxazin-4-one ในตัวทำละลายเอทานอลบริสุทธิ์ ที่อุณหภูมิ 35 45 55 65 และ 75 องศาเซลเซียส เมื่อนำข้อมูลนี้มาหาความสัมพันธ์เชิงฟังก์ชันทางคณิตศาสตร์ด้วยวิธีการวิเคราะห์เชิงถดถอยแบบไม่เป็นเส้นตรง ด้วยโปรแกรม Matlab ทำให้ได้ความสัมพันธ์แบบพหุนาม (polynomial) ดังสมการที่ (4.3)

$$C_{BNZ}^{sat} = 6.833 \times 10^{-7} T^3 - 5.92 \times 10^{-4} T^2 + 0.1702 T - 16.1557 \quad (4.3)$$



รูปที่ 4.6 กราฟการละลายของ 2-(2-hydroxyphenyl) benz[e][1,3]oxazin-4-one ใน Absolute ethanol (o, จากการทดลอง : - จากสมการที่ 22)

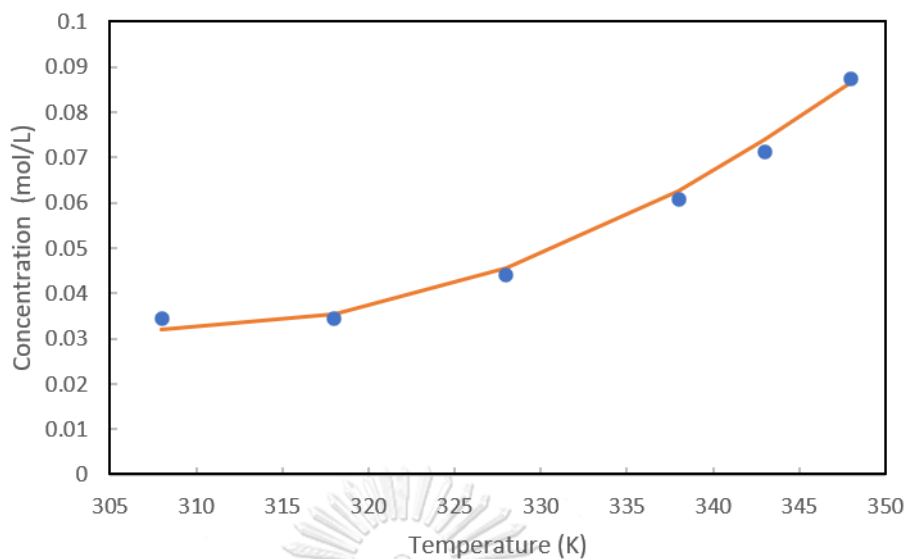
4.3 ผลของอุณหภูมิที่มีต่อการละลายสาร 4-hydrazinobenzoic acid

สาร 4-hydrazinobenzoic acid เป็นสารตั้งต้นที่มีสถานะเป็นของแข็งเช่นเดียวกัน ดังนั้นอัตราเร็วของการละลายในเอทานอลบริสุทธ์ จึงมีผลต่อการทำปฏิกิริยาดังสมการที่ (4.4)

$$\frac{dN_{HYZ}}{dt} = k'_{d,HYZ} (C_{sat}(T) - C(t)) \quad (4.4)$$

ค่า $C(t)$ คือค่าความเข้มข้นของ 4-hydrazinobenzoic acid ที่ละลายอยู่ในเอทานอลบริสุทธ์ เพื่อทำปฏิกิริยากับ 2-(2-hydroxyphenyl)benz[e][1,3]oxazin-4-one ที่ละลายอยู่ในตัวทำละลาย เช่นเดียวกัน ค่า $k'_{d,HYZ}$ เป็นค่าคงที่อัตราของการละลายของสาร 4-hydrazinobenzoic acid ซึ่งจะถูกระบุค่าจากการทดลองในหัวข้อถัดไป ดังนั้นค่า $C_{sat}(T)$ ซึ่งเป็นค่าความเข้มข้นที่สภาวะอิ่มตัวของ 4-hydrazinobenzoic acid ในเอทานอลบริสุทธ์ที่อุณหภูมิต่าง ๆ ตามการทดลองที่ 15-18 ดังตารางที่ 3.2 จึงเป็นค่าที่จะต้องทำการศึกษาเพื่อหาความสัมพันธ์เชิงฟังก์ชันทางคณิตศาสตร์ก่อนการประมาณค่าทางจลนพลศาสตร์ของการสังเคราะห์ดีเพอราซิร็อกซ์ โดยผลการทดลองที่ได้แสดงให้เห็นดังรูปที่ 4.7 และได้ความสัมพันธ์ทางคณิตศาสตร์ระหว่างอุณหภูมิกับค่าความเข้มข้นที่สภาวะอิ่มตัวดังสมการที่ (4.5)

$$C_{sat}^{HYZ} = 3.493 \times 10^{-5} T^2 - 2.155 \times 10^{-2} T + 3.356 \quad (4.5)$$



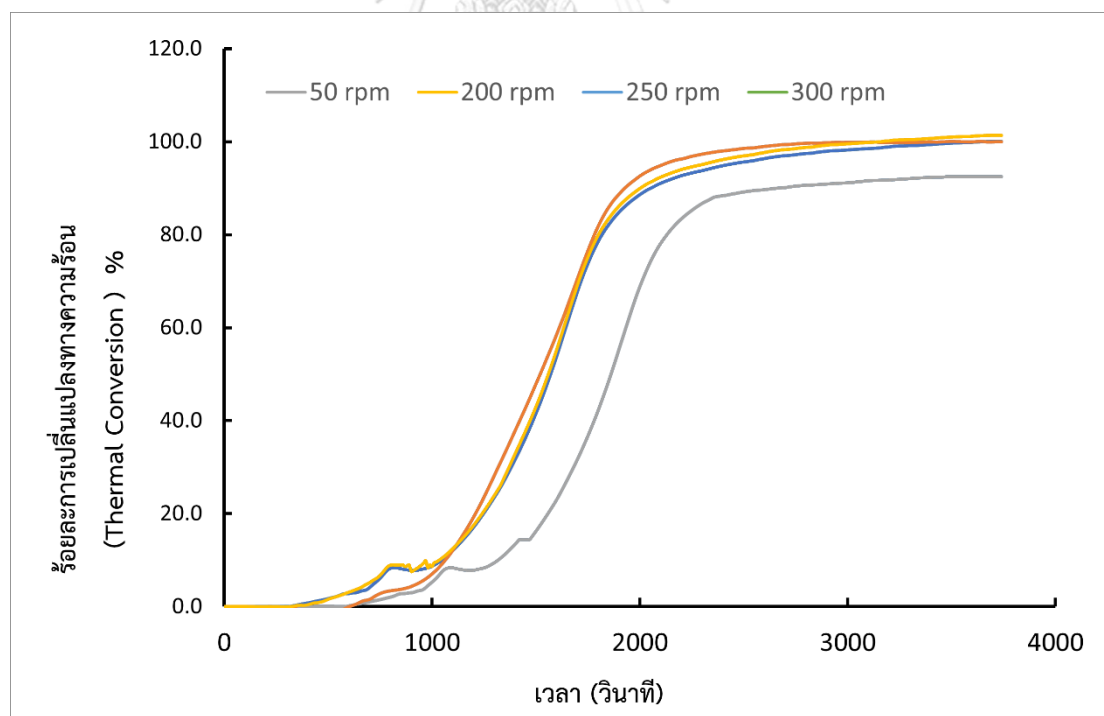
รูปที่ 4.7 กราฟการละลายของ 4-hydrazinobenzoic acid ใน Absolute ethanol (o, จากการศึกษาทดลอง : - จากสมการที่ 24)

4.4 อิทธิพลของความเร็วยวอบในการกวนที่มีผลต่อปฏิกิริยา

ในการศึกษาปฏิกิริยาสังเคราะห์ดีเพอราซิร็อกซ์โดยใช้เครื่องปฏิกรณ์แบบกะ ปัจจัยทางความเร็วยวอบของใบกวนเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีความสำคัญซึ่งต้องทำการศึกษาดังการทดลองในตารางที่ 3.2 การทดลองที่ 1 ถึง 3 เพราะกระบวนการสังเคราะห์ที่เกิดขึ้นภายในเครื่องปฏิกรณ์นั้นมีสารอยู่ในระบบ 2 วัฏภาค คือ สารตั้งต้นซึ่งเป็นเฟสของแข็ง และตัวทำละลายเอทานอลบริสุทธิ์ ซึ่งเป็นเฟสของเหลว ทำให้อิทธิพลของการถ่ายโอนมวลสารของเฟสที่เป็นของแข็งค่อย ๆ ละลายไปในเฟสที่เป็นของเหลวมีผลต่ออัตราการเกิดปฏิกิริยา ซึ่งการเพิ่มความเร็วยวอบในการกวนสารให้มากขึ้นจะส่งผลให้อิทธิพลของการถ่ายโอนมวลสารภายนอกมีค่าลดลง เนื่องจากสารตั้งต้นที่เป็นของแข็งในระบบสามารถละลายจนมีขนาดเล็กลงไปเรื่อย ๆ ในตัวทำละลายที่เป็นของเหลวได้ดี และปฏิกิริยาจึงเกิดขึ้นในเฟสที่เป็นของเหลว โดยในการศึกษาผลกระทบของความเร็วยวอบในการกวนสารในระบบจะทำการทดลองที่ สภาวะอุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส ปริมาณสารตั้งต้น 2-(2-hydroxyphenyl) benz[e][1,3]oxazin-4-one (BNZ) 40 กรัม และ 4-hydrazinobenzoic acid (HYZ) 28 กรัม ศึกษาที่ความเร็วยวอบในการกวนที่สภาวะต่าง ๆ คือ 50 200 250 300 รอบต่อนาที ซึ่งผลการทดลองที่ได้แสดงอยู่ในภาคผนวก จ เมื่อนำผลการทดลองมาคำนวณค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลง

ทางอุณหภูมิจึงสามารถเปรียบเทียบได้กับร้อยละการเปลี่ยนแปลงของสารตั้งต้น 2-(2-hydroxyphenyl) benz[e][1,3]oxazin-4-one ดังผลการทดลองแสดงในรูปที่ 4.8

ค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงทางความร้อนที่ได้นั้นมาจากการคำนวณโดยใช้สมการที่ 2.14 ซึ่งเป็นอัตราส่วนระหว่างผลรวมของอัตราการไหลทางความร้อนในขณะที่เกิดปฏิกิริยากับ เอนทัลปีของปฏิกิริยา โดยค่าเหล่านี้สามารถคำนวณโดยใช้โปรแกรม iControl RC1e เวอร์ชัน 5.3.32 สำหรับการทดลองนี้ได้ใช้ค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงทางความร้อนที่เกิดขึ้นเพื่อสังเกตถึงผลกระทบที่เกิดขึ้นของการทำปฏิกิริยาเมื่อเปลี่ยนความเร็วรอบของใบกวน จากการทดลองในรูปที่ 4.8 แสดงให้เห็นว่าค่าร้อยละของการเปลี่ยนแปลงในช่วง 1000 วินาทีมีพฤติกรรมเดียวกันในทุก ๆ ความเร็วรอบของการกวน เนื่องจากอุณหภูมิถึงปฏิกิริยาอยู่ในช่วง 25 ถึง 60 องศาเซลเซียส ซึ่งปฏิกิริยายังไม่เกิดขึ้นทำให้ค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงมีค่าเป็นศูนย์ เมื่อเวลาผ่านไปอุณหภูมิภายในถึงปฏิกิริยาเริ่มสูงขึ้นไปจนถึง 75 องศาเซลเซียส ปฏิกิริยาเริ่มเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วสังเกตได้จากกราฟค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงทางความร้อนมีความชันสูงขึ้น และสุดท้ายเมื่อเข้าใกล้สภาวะสมดุลหรือปฏิกิริยาได้สิ้นสุดลงค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงเริ่มเข้าสู่สภาวะคงที่ โดยมีค่าร้อยละของการเปลี่ยนแปลงทางความร้อนที่เวลา 3740 วินาที ดังแสดงในตารางที่ 4.2



รูปที่ 4.8 ผลกระทบของความเร็วรอบในการกวนที่ส่งผลต่อปฏิกิริยาการสังเคราะห์ดีเฟอราซีรีออกซ์ (ความเร็วรอบในการกวนที่ 50 200 250 และ 300 รอบต่อนาที สภาวะอุณหภูมิที่ใช้ในการสังเคราะห์คือ 75 องศาเซลเซียส อัตราส่วนโดยโมลของสารตั้งต้น BNZ : HYZ เป็น 1 : 1.1)

ตารางที่ 4.2 ร้อยละการเปลี่ยนแปลงทางความร้อนสภาวะสมดุลที่ 3740 วินาที ของความเร็วรอบในการกวนต่างๆ

ความเร็วรอบในการกวน (รอบต่อนาที)	ร้อยละการเปลี่ยนแปลงทาง ความร้อน
50	92.5
200	100.0
250	100.0
300	100.0

จากผลการทดลองในตารางที่ 4.2 พบว่าผลกระทบของความเร็วรอบในการกวนที่ความเร็วรอบ 50 รอบต่อนาที มีผลให้เกิดอัตราการเปลี่ยนแปลงทางความร้อนน้อยสุด ซึ่งแสดงว่าอัตราการเกิดปฏิกิริยาเกิดได้ช้า เมื่อเทียบกับการที่ความเร็วรอบอื่นๆ และที่ความเร็วรอบมากกว่า 200 รอบต่อนาทีขึ้นไป จะให้ค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงทางความร้อนที่เท่ากัน แสดงให้เห็นว่าการใช้ความเร็วรอบที่มากกว่า 200 รอบต่อที่ขึ้นไปไม่ส่งผลต่อการเกิดปฏิกิริยา ดังนั้นในการศึกษาการประมาณค่าจลนพลศาสตร์ทางเคมีของปฏิกิริยาดีเพอราซิร็อกซ์ จะใช้ความเร็วรอบที่ 200 รอบต่อนาที เนื่องจากเป็นความเร็วรอบต่ำสุดที่ศึกษาและพบว่าให้ค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงทางความร้อนที่ 100 และเพื่อขจัดอิทธิพลของการถ่ายโอนมวลสารที่เกิดจากการละลายของสารตั้งต้นที่สามารถส่งผลต่ออัตราการเกิดปฏิกิริยา

4.5 การเปลี่ยนแปลงเอนทัลปีของปฏิกิริยาและค่าความจุความร้อนของปฏิกิริยา

ก่อนการประมาณค่าจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยา จำเป็นต้องทราบค่าการเปลี่ยนแปลงเอนทัลปีของปฏิกิริยา ($\Delta_r H$) นั้น ๆ และค่าความจุความร้อนของปฏิกิริยา ($C_{p,r}$) ที่เกิดขึ้น ดังนั้นในการทดลองที่ 1, 4 และ 5 จากตารางที่ 3.2 สามารถคำนวณหาค่าดังกล่าวได้ผ่านโปรแกรม iControl RC1e ซึ่งมีค่าดังแสดงในตารางที่ 4.3

ตารางที่ 4.3 ค่าการเปลี่ยนแปลงเอนทัลปีและค่าความจุความร้อนของปฏิกิริยาการสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์

T_r ($^{\circ}\text{C}$)	ΔH_r (kJ/mol)	C_{pr} (kJ/g.K)
65	-56.43	3.0
70	-49.67	3.0
75	-44.58	2.8

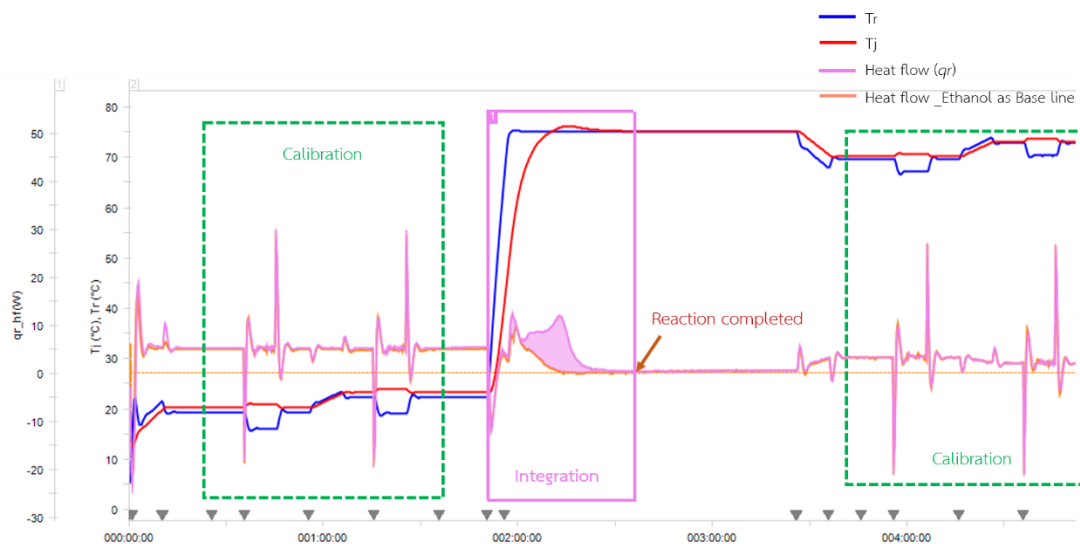
โปรแกรม iControl RC1e คำนวณค่าการเปลี่ยนแปลงเอนทัลปีจากผลรวมของพื้นที่ใต้กราฟ ตามที่สมการที่ (4.6) โดยให้ q_{mix} และ q_{phase} มีค่าเท่ากับศูนย์ การเปลี่ยนแปลงของพลังงานความร้อนที่มาพร้อมกับปฏิกิริยาเคมีนั้น มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิที่เกิดขึ้นในเครื่อง Reaction Calorimeter ถ้าปฏิกิริยาเคมีที่เกิดขึ้นมีการปลดปล่อยความร้อนออกมา ($q_r > 0$) อุณหภูมิภายในเครื่องทำปฏิกิริยาจะเพิ่มขึ้น ในทางกลับกันถ้าปฏิกิริยาดูดซับความร้อน ($q_r < 0$) ความร้อนจะถูกถ่ายเทจาก thermal fluid oil ใน jacket ไปยังระบบ และอุณหภูมิภายในเครื่องทำปฏิกิริยาจะลดลง ในทั้งสองกรณีปริมาณความร้อนที่ถูกดูดซับหรือปล่อยออกมาจะมีขนาดเท่ากันและตรงข้ามกับปริมาณความร้อนที่เกิดหรือถูกใช้โดยปฏิกิริยา ดังนั้นค่าความจุความร้อนของปฏิกิริยาสามารถคำนวณจากสมการสมดุลความร้อนในสมการที่ 7 โดยกำหนดให้เครื่อง Reaction Calorimeter ทำการ calibration ผ่านโปรแกรม iControl RC1e ก่อนเกิดปฏิกิริยาและหลังการทำปฏิกิริยาดังรูปที่ 4.8

$$q_{tot} = \int_{t=0}^{t=t_f} q_{tot} dt = \sum_{i=1 \dots N_R} (-\Delta_r H_i) + q_{mix} + q_{phase}$$

$$q_{tot} = q_r = \int_{t=0}^{t=t_f} q_{tot} dt = \sum_{i=1 \dots N_R} (-\Delta_r H_i) \quad (4.6)$$

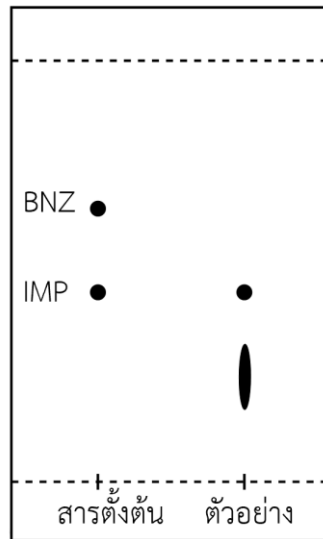
จากรูปที่ 4.8 ค่าปริมาณการไหลของความร้อนที่เปลี่ยนไปตามเวลา (q_r) จากกราฟมีทิศทางที่มากกว่าศูนย์ แสดงว่าปฏิกิริยาเคมีที่เกิดขึ้นมีการปลดปล่อยความร้อนออกมาและอุณหภูมิภายในเครื่องทำปฏิกิริยาเพิ่มขึ้นโดยการทดลองนี้ได้ตั้งค่าอุณหภูมิของ jacket ให้คงที่ (Isoperiboric

mode) จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าปฏิกิริยาของการสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์ นั้นเป็นปฏิกิริยาคายความร้อน ดังนั้นค่าการเปลี่ยนแปลงเอนทัลปีจึงมีค่าเป็นลบ



รูปที่ 4.9 กราฟแสดงผลการทดลองที่ 1 สังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์ ที่อุณหภูมิ 75°C จากโปรแกรม iControl RC1e

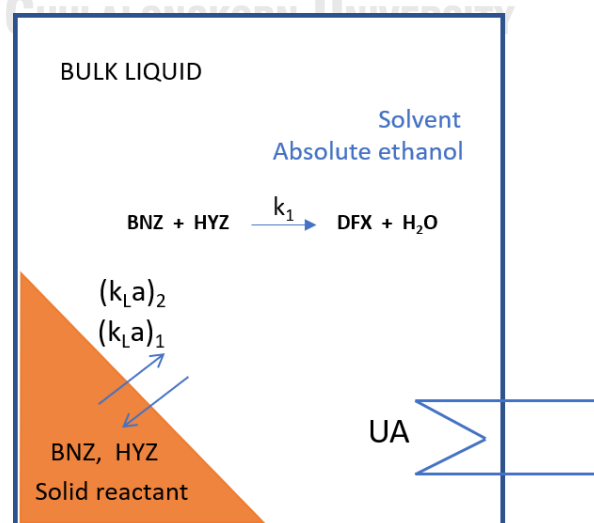
การอินทิเกรต (Integration) เพื่อหาค่าพื้นที่ใต้กราฟของค่าอัตราการไหลทางความร้อนของปฏิกิริยา (q_{rx}) ด้วยโปรแกรม iControl RC1e นั้น ผู้ทำการทดลองต้องกำหนดค่าเส้นฐาน (Base line) ก่อน โดยในการทดลองแต่ละครั้งจะกำหนดให้อัตราการไหลทางความร้อนของ Absolute Ethanol ที่อุณหภูมินั้น ๆ (การทดลองที่ 8-10 ในตารางที่ 3.2) เป็นเส้นฐานดังรูปที่ 4.9 แต่เนื่องจากค่าการเปลี่ยนแปลงเอนทัลปีที่ได้นั้นมาจากการคำนวณเพื่อหาพื้นที่ใต้กราฟ ทำให้ค่าที่ได้อาจมีได้หลายค่าขึ้นอยู่กับช่วงของการอินทิเกรตที่ผู้ทำการทดลองกำหนด ดังนั้นในการทดลองนี้จะกำหนดช่วงของการอินทิเกรตโดยให้ค่าเริ่มต้นเป็นเวลาที่อุณหภูมิของสารให้ความร้อน-เย็นกับเครื่องปฏิกรณ์ (T_j) เริ่มเปลี่ยนอุณหภูมิจาก 25 °C ไปเป็นอุณหภูมิที่ตั้งไว้ (75°C, 70°C และ 65°C) จนถึงเวลาที่ปฏิกิริยานั้นสิ้นสุดลง โดยสามารถตรวจสอบปฏิกิริยาได้จากวิธีวิเคราะห์โครมาโทกราฟีแบบแผ่นเคลือบ (Thin Layer Chromatography, TLC) เพื่อดูว่าสารตั้งต้น BNZ นั้นถูกใช้ทำปฏิกิริยาจนหมดที่เวลาใดดังรูปที่ 4.10 โดยการตรวจสอบปฏิกิริยาด้วยวิธี TLC นี้ได้ใช้ระบบตัวทำละลายสำหรับวัฏภาคเคลื่อนที่ เป็นตัวทำละลายผสมระหว่างเมทานอล (Methanol) : คลอโรฟอร์ม (Chloroform) ที่อัตราส่วน 8.5 : 1.5



รูปที่ 4.10 TLC ของปฏิกิริยาการสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์ เมื่อปฏิกิริยาสมบูรณ์

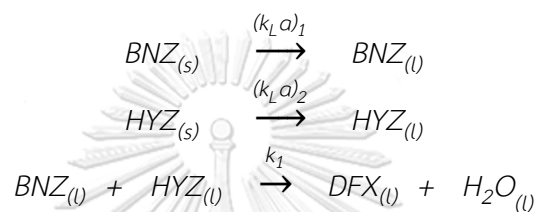
4.6 แบบจำลองทางคณิตศาสตร์สำหรับปฏิกิริยาการสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์

สำหรับการประมาณค่าจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาการสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์นั้น จำเป็นต้องสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดปฏิกิริยา การละลายของสารตั้งต้น และการแลกเปลี่ยนความร้อนของสารภายในเครื่องทำปฏิกิริยา เพื่อนำมาใช้เป็นแบบจำลองสำหรับการประมาณค่าตัวแปรต่าง ๆ ด้วยวิธีวิเคราะห์เชิงถดถอยแบบไม่เป็นเส้นตรง ดังนั้นการกำหนดแบบจำลองทางคณิตศาสตร์จำเป็นต้องสร้างขึ้นให้ครอบคลุมกับสิ่งที่เกิดขึ้นทั้งหมดในระบบตามสมมติฐานดังรูปที่ 4.11 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 4.11 แผนภาพแสดงระบบทั้งหมดของถังปฏิกรณ์แบบกะ

กระบวนการสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์เกิดขึ้นในถังปฏิกรณ์แบบกะโดยที่สารตั้งต้นทั้ง 2 ตัว คือ BNZ และ HYZ ซึ่งมีสถานะเป็นของแข็งถูกใส่เข้าไปในถังปฏิกรณ์ จากนั้นจึงเติมเอทานอลบริสุทธิ์ ซึ่งเป็นตัวทำละลายลงไปที่อุณหภูมิห้อง แล้วจึงเพิ่มอุณหภูมิของถังปฏิกรณ์เพื่อทำปฏิกิริยา การเกิดปฏิกิริยาของกระบวนการสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์นั้นเกิดขึ้นในเฟสที่เป็นของเหลวโดยมีค่าคงที่ k_1 สารตั้งต้นที่มีสถานะเป็นของแข็งจะค่อย ๆ ละลายในตัวทำละลายด้วยค่าคงที่อัตรา k_{L1} และ k_{L2} แต่สารตั้งต้นทั้ง 2 ตัวนี้มีความสามารถในการละลายในเอทานอลบริสุทธิ์ได้น้อย ดังนั้นการละลายของสารและเกิดปฏิกิริยาจึงเกิดขึ้นไปพร้อม ๆ กัน



สำหรับการประมาณค่าจลนพลศาสตร์เคมี ผู้ทำการทดลองได้ตั้งสมมติฐานขึ้นเพื่อสะดวกต่อการคำนวณ โดยกำหนดให้ สารตั้งต้น BNZ เป็นตัวกำหนดปริมาณ (Limiting reactant) และขั้นตอนการถ่ายโอนมวล (Mass transfer) เกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็ว ดังนั้นจึงเขียนแบบจำลองจลนพลศาสตร์สำหรับการคำนวณในรูปแบบของ Power law ได้ดังนี้

$$\frac{dN_{A(s)}}{dt} = -k_{L1} a_1 (C_A^{\text{sat}} - C_A) V \quad (4.7)$$

$$\frac{dN_{B(s)}}{dt} = -k_{L2} a_2 (C_B^{\text{sat}} - C_B) V$$

$$\frac{dC_A}{dt} = -k_1 (C_A^m C_B^n) + k_{L1} a_1 (C_A^{\text{sat}} - C_A)$$

$$\frac{dC_B}{dt} = -k_1 (C_A^m C_B^n) + k_{L2} a_2 (C_B^{\text{sat}} - C_B)$$

$$\frac{dC_C}{dt} = -k_1 (C_A^m C_B^n)$$

$$\frac{dC_D}{dt} = -k_1 (C_A^m C_B^n)$$

โดย A = BNZ, B = HYZ, C = DFX และ D = H₂O

จากสมการที่ (4.3) และ(4.5) C_A^{sat} , C_B^{sat} ได้จากการทดลองซึ่งมีค่า ดังนี้

$$C_A^{sat} = 6.833 \times 10^{-7} T^3 - 5.92 \times 10^{-4} T^2 + 0.1702 T - 16.1557$$

$$C_B^{sat} = 3.493 \times 10^{-5} T^2 - 2.155 \times 10^{-2} T + 3.356$$

และจากค่าคงที่อัตราในแบบจำลองจลนพลศาสตร์ k_1 สามารถแทนค่าได้ด้วยพลังงานกระตุ้น (Activation energy, E_a) จากความสัมพันธ์ของสมการอาร์เรเนียส (Arrhenius) ดังสมการที่ (4.8)

$$k_1 = k_0 \exp \left[\frac{-E_a}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_0} \right) \right] \quad (4.8)$$

$$A_0 = k_0 e^{E_a/RT_0}$$

ซึ่งค่า k_0 และ T_0 คือค่าคงที่อัตราและอุณหภูมิที่จุดอ้างอิง ตามลำดับ

A_0 คือค่าแฟกเตอร์ความถี่ (frequency factor) ซึ่งมีความถี่ในช่วงอุณหภูมิที่กว้างมากพอสมควร สำหรับแต่ละปฏิกิริยาดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงใช้ค่าตัวแปร k_0 แทนซึ่งมีช่วงที่แคบกว่าสำหรับแต่ละปฏิกิริยา

R คือค่าคงที่ของแก๊ส (8.314 J/mol K)

ถึงแม้ว่ากระบวนการสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์เป็นกระบวนการแบบกะ สารทุกตัวถูกใส่ลงไปในเรื่องทำปฏิกิริยาครั้งแรกและไม่มีการเติมสารอื่นเพิ่มลงไปอีก ซึ่งดูเหมือนปริมาณในถังปฏิกิริยาจะคงที่ แต่เนื่องจากในกระบวนการสังเคราะห์นี้มีสารตั้งต้นเป็นของแข็งที่ละเอียด ละเอียด และเปลี่ยนสถานะเป็นของเหลวทำให้ปริมาณภายในถังปฏิกิริยาเพิ่มขึ้นเมื่อสารตั้งต้นละลายเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นในแบบจำลองนี้จึงต้องคิดปริมาตรที่เปลี่ยนแปลงไปตามเวลา ดังสมการที่ (4.9)

$$\frac{dV}{dt} = \frac{dV_A}{dt} + \frac{dV_B}{dt} \quad (4.9)$$

$$\frac{dV_A}{dt} = \frac{MW_A}{\rho_A} \frac{dN_{A(s)}}{dt}$$

$$\frac{dV_B}{dt} = \frac{MW_B}{\rho_B} \frac{dN_{B(s)}}{dt}$$

ซึ่ง	V	คือปริมาตรทั้งหมดภายในเครื่องปฏิกรณ์
	V_A, V_B	คือปริมาตรของสาร BNZ และ HYZ ที่ละลายอยู่ในเฟสของเหลว
	MW_A, MW_B	คือมวลโมเลกุลของสาร BNZ และ HYZ ตามลำดับ
	ρ_A, ρ_B	คือความหนาแน่นของสาร BNZ และ HYZ

เมื่อพิจารณาสมดุลความร้อนของถังปฏิกรณ์ ความร้อนสามารถแลกเปลี่ยนในถังปฏิกรณ์ โดยกลไกต่างๆ ซึ่งสมการทั่วไปที่อธิบายสมดุลของพลังงานบนเครื่องปฏิกรณ์คือ

$$q_{acc} = q_{rx} + q_{dos} + q_{mix} + q_{st} + q_{ex} + q_{loss} + q_{reflux} \quad (4.10)$$

สำหรับแบบจำลองที่ใช้ในการทดลองนี้เพื่ออธิบายถึงพฤติกรรมของอุณหภูมิที่เกิดขึ้นภายในถังปฏิกรณ์ขณะเกิดปฏิกิริยานั้น เนื่องจากในการทำปฏิกิริยาไม่มีการเติมสารใด ๆ เพิ่ม ค่าความร้อนที่เกิดจากการเติมสาร (q_{dos}) จึงละทิ้ง และในขณะที่ทำปฏิกิริยาไม่มีการแลกเปลี่ยนความร้อนจากการกลับกลับ (q_{reflux}) ไม่มีความร้อนที่เกิดจากการผสม (q_{mix}) ไม่มีพลังงานความร้อนจากการควบคู่สารภายในเครื่องปฏิกรณ์ (q_{st}) ดังนั้นจากสมการที่ 26 สามารถลดรูป ดังสมการที่ (4.11)

$$q_{acc} = q_{rx} + q_{ex} + q_{loss} \quad (4.11)$$

และจากสมการที่ (4.11) สามารถอธิบายแต่ละพจน์ได้ดังนี้

ความร้อนสะสมภายในเครื่องทำปฏิกิริยา (Heat Accumulation, q_{acc}) เป็นความร้อนที่เกิดขึ้นจากการสะสมพลังงานทั้งหมดภายในเครื่องปฏิกรณ์ซึ่งมีค่าขึ้นอยู่กับปริมาณสารและชนิดของสารภายในเครื่อง ดังสมการที่ (4.12)

$$q_{acc} = m_r c_{pr} \frac{dT_r}{dt} \quad (4.12)$$

โดยที่ m_r คือมวลของสารทั้งหมดที่อยู่ในเครื่องปฏิกรณ์ มีหน่วยเป็นกรัม (g)

C_{pr} คือค่าความจุความร้อนของสารที่อยู่ในเครื่องปฏิกรณ์ มีหน่วยเป็น kJ/g.K ซึ่งหาได้จาก การทดลองตามตารางที่ 4.2

เมื่อสารตั้งต้นทั้งสองสารค่อย ๆ ละลายในตัวทำละลายที่สภาวะอุณหภูมิที่เปลี่ยนแปลงไป จะทำให้ปริมาตรของสารที่อยู่ภายในเครื่องทำปฏิกรณ์เพิ่มขึ้นเมื่อเวลาผ่านไปจนกระทั่งสารตั้งต้น ละลายจนหมดปริมาตรภายในเครื่องปฏิกรณ์จึงคงที่ ดังนั้นสมการที่ (4.12) สามารถจัดให้อยู่ในรูป ของปริมาตรของสารภายในเครื่องปฏิกรณ์ได้เป็น

$$q_{acc} = \rho_r V c_{pr} \frac{dT_r}{dt} \quad (4.13)$$

โดย ρ_r คือความหนาแน่นของสารที่อยู่ภายในเครื่องปฏิกรณ์ และ V คือปริมาตรโดยรวมทั้งของสารที่ อยู่ในเครื่องปฏิกรณ์

ความร้อนจากปฏิกิริยา (Heat of reaction, q_{rx}) เป็นค่าอัตราการไหลของความร้อนจากปฏิกิริยา ภายในเครื่องปฏิกรณ์ซึ่งเขียนอยู่ในรูปสมการได้เป็น

$$q_{rx} = r \Delta H_r V \quad (4.14)$$

โดยที่ r คืออัตราเร็วของการเกิดปฏิกิริยาซึ่งมีค่าเท่ากับ

$$r = k_1 C_A^m C_B^n \quad (4.15)$$

$$k_1 = k_0 \exp \left[\frac{-E_a}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_0} \right) \right]$$

ความร้อนจากการแลกเปลี่ยนอุณหภูมิ (Heat exchange, q_{ex}) เป็นค่าอัตราการไหลของความร้อนที่เกิดขึ้นจากแลกเปลี่ยนอุณหภูมิระหว่างสารภายในเครื่องปฏิกรณ์กับสารแลกเปลี่ยนความร้อน

ภายใน Jacket ปริมาณความร้อนที่ไหลผ่านนั้นจะขึ้นอยู่กับค่าสัมประสิทธิ์การถ่ายโอนความร้อนของวัสดุที่ใช้ทำเครื่องปฏิกรณ์และพื้นที่ที่ใช้ในการแลกเปลี่ยนความร้อน ดังสมการ

$$q_{ex} = UA (T_r - T_j) \quad (4.16)$$

ซึ่ง T_r คืออุณหภูมิภายในเครื่องปฏิกรณ์

T_j คืออุณหภูมิภายใน jacket

UA คือค่าสัมประสิทธิ์การถ่ายโอนความร้อนโดยรวม (Overall heat transfer coefficient) คูณกับพื้นที่ผิวของเครื่องปฏิกรณ์ส่วนที่สัมผัสกับสาร โดยที่ค่านี้สามารถหาได้ผ่านโปรแกรม iControl RC1e จากการทดลองสังเคราะห์สารที่สภาวะอุณหภูมิ และความเร็วรอบของใบกวนตามการทดลองในตารางที่ 3.2 ในเครื่อง Reaction Calorimeter RC1

ความร้อนที่สูญเสีย (Heat loss, q_{loss}) เป็นอัตราการไหลทางความร้อนของสารภายในเครื่องปฏิกรณ์ไปสู่บรรยากาศบริเวณฝาเครื่องปฏิกรณ์ โดยส่วนใหญ่เกิดจากการระเหยของสารที่ทำให้ปฏิกิริยาหรือตัวทำละลาย การสูญเสียความร้อนนี้สามารถสันนิษฐานได้ว่าความร้อนที่สูญเสียไปเป็นสัดส่วนโดยตรงกับความดันไอของระบบทั้งหมด [23] ดังสมการที่ (4.17)

$$q_{loss} = \beta \sum x_j P_j \quad (4.17)$$

ซึ่ง β เป็นค่าคงที่ x_j คือสัดส่วนโดยโมลของสาร j ใด ๆ ภายในเครื่องปฏิกรณ์ และ P_j คือค่าความดันไอของสาร j ภายในเครื่อง สำหรับการสังเคราะห์ดีเพอราซิร็อกซ์นั้นใช้ตัวทำละลายเป็นเอทานอลบริสุทธิ์ ซึ่งเป็นสารเดียวที่สามารถระเหยได้ ดังนั้นในสมการที่ (4.17) สามารถเขียนใหม่ได้เป็น

$$q_{loss} = \beta \sum x_{EtOH} P_{EtOH} \quad (4.18)$$

โดยที่ค่าความดันไอของเอทานอลสามารถคำนวณได้จากสมการ Antoine ดังสมการที่ (4.19)

$$\log_{10}(P) = A - (B/(T + C)) \quad (4.19)$$

ซึ่ง Ambrose et al. [24] ได้ทำการศึกษาค่าความดันไอของเอทานอลโดยกำหนดให้ค่าตัวแปร A B และ C มีค่าเท่ากับ 5.24677 1598.673 และ -46.424 ตามลำดับ

จากสมการที่ (4.11) เมื่อแทนค่าความร้อนที่เกิดขึ้นทั้งหมดลงในสมการ จะสามารถจัดรูปใหม่เพื่ออธิบายถึงอุณหภูมิภายในเครื่องปฏิกรณ์ที่เปลี่ยนไปตามเวลาได้เป็น

$$\frac{dT_r}{dt} = \frac{1}{\rho_r C_p V} (k_1 C_A^m C_B^n) \Delta H_r V - \beta \sum x_{EtOH} P_{EtOH} \quad (4.20)$$

จากแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ในสมการที่ (4.7) ถึงสมการที่ (4.20) จะถูกนำมาวิเคราะห์เชิงถดถอยแบบไม่เป็นเส้นตรงโดยการปรับกราฟเส้นโค้ง (fit curve) ของค่าอัตราการไหลทางความร้อนจากปฏิกิริยาที่ได้จากแบบจำลองให้พอดีกับข้อมูลที่ผลการทดลองตามสมการที่ (4.21)

$$\sigma^2 = \sum (q_{rx, exp} - q_{rx, cal})^2 \quad (4.21)$$

ซึ่งค่าฟังก์ชันวัตถุประสงค์ (objective function, σ) นั้นจะถูกทำให้มีค่าน้อยที่สุดหรือเข้าใกล้ศูนย์มากที่สุดโดยปรับเปลี่ยนค่าตัวแปร E_a , k_0 , k_{L1} , k_{L2} , m , n และ β ในสมการ

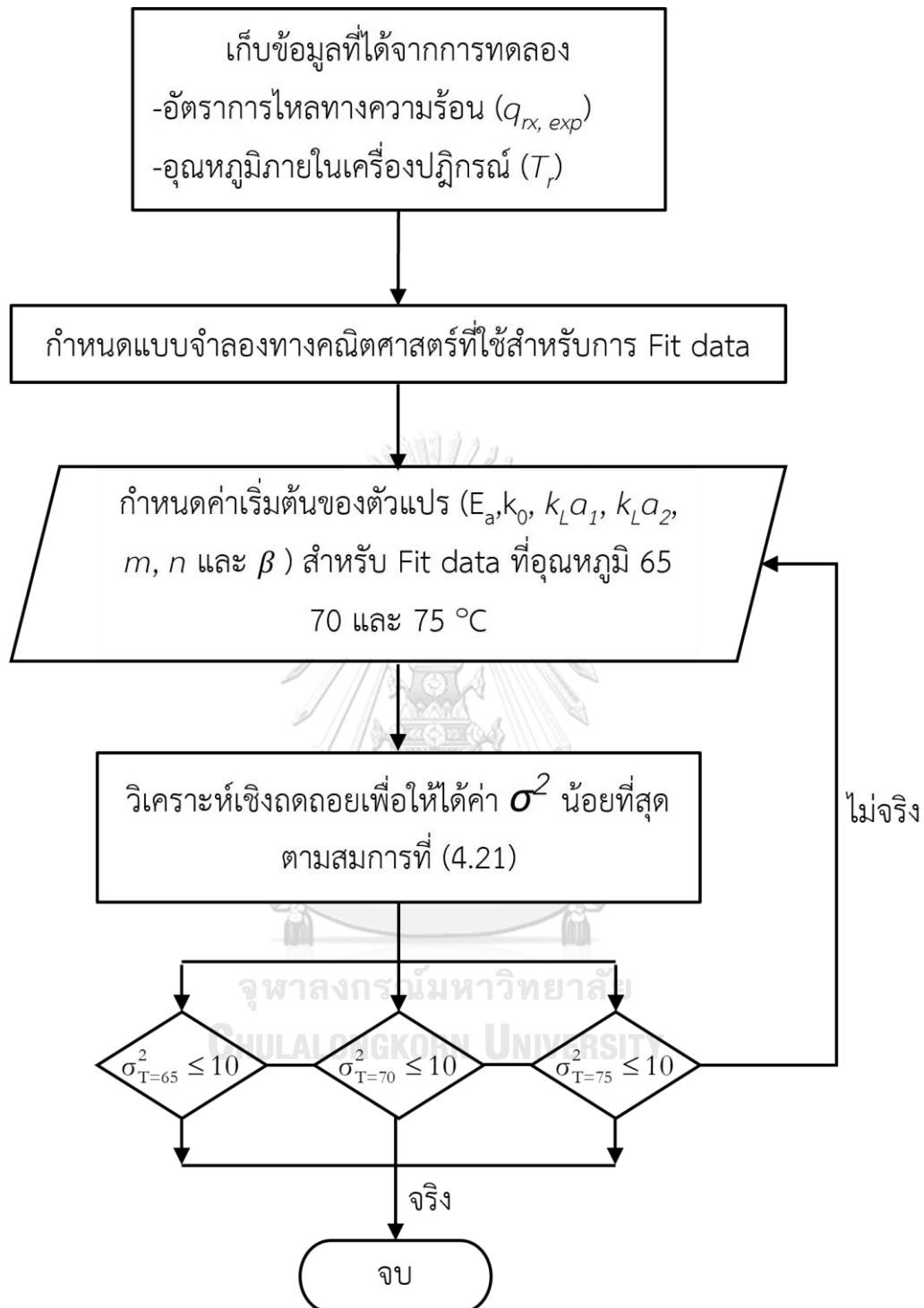
สำหรับการวิเคราะห์เชิงถดถอยแบบไม่เป็นเส้นตรงจะทำการคำนวณเพื่อการประมาณค่าตัวแปรผ่านภาษาโปรแกรมไพธอน (Python) เวอร์ชัน 3.8 ดังแสดงในภาคผนวก ซึ่ง $q_{rx, cal}$ คือค่าอัตราการไหลทางความร้อนจากปฏิกิริยาในแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ในสมการที่ (4.14) และ $q_{rx, exp}$ คือค่าอัตราการไหลทางความร้อนจากปฏิกิริยาที่ได้จากการทดลอง บันทึกผ่านโปรแกรม iControl RC1e

4.7 การประมาณค่าจลนพลศาสตร์เคมีจากข้อมูลอัตราการไหลทางความร้อนของปฏิกิริยา

การทดลองสังเคราะห์ดีเฟอราซีรีอกซ์ในถังปฏิกรณ์ของเครื่อง Reaction calorimeter RC1 ทำให้ได้ข้อมูลอัตราการไหลทางความร้อนขณะเกิดปฏิกิริยาดังแสดงในภาคผนวก ง และจากข้อมูลดังกล่าวสามารถนำมาวิเคราะห์เพื่อการประมาณค่าจลนพลศาสตร์เคมี ได้แก่ ค่าคงที่อัตรา ค่าพลังงานกระตุ้น ค่าแฟกเตอร์ความถี่ (frequency factor) รวมถึงอันดับของปฏิกิริยา โดยใช้ภาษาโปรแกรมไพธอน ในการเขียนคำสั่งสำหรับการคำนวณวิเคราะห์เชิงถดถอยแบบไม่เป็นเส้นตรงตาม

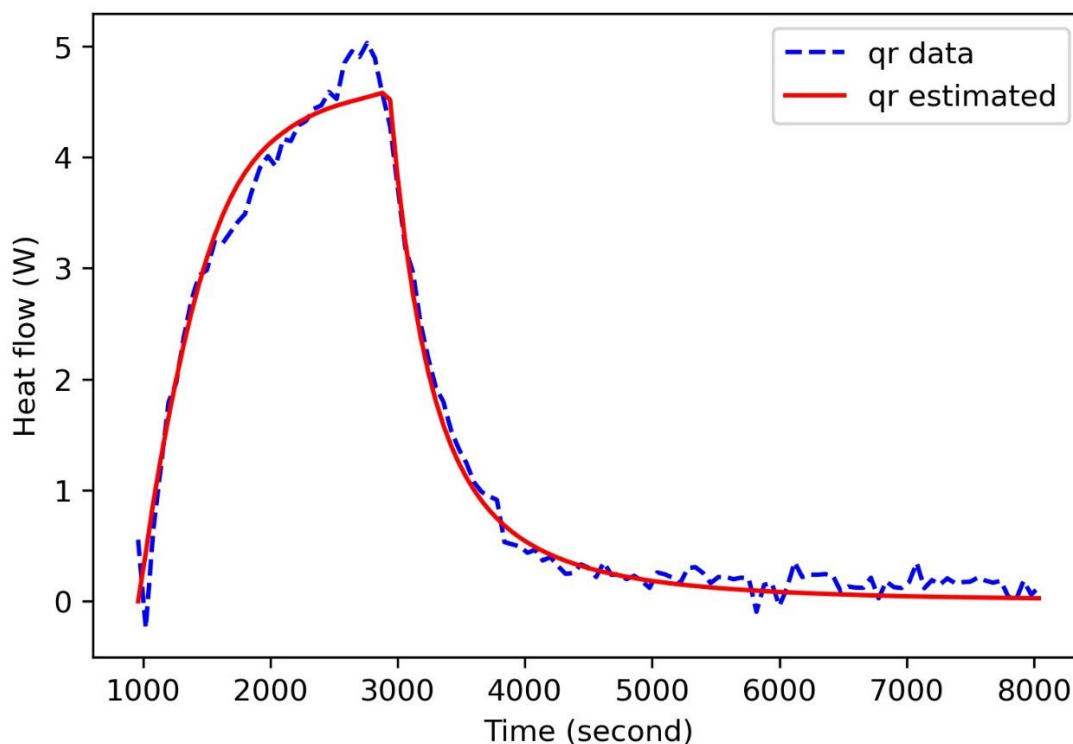
สมการที่ (4.21) โดยที่ค่าอัตราการไหลทางความร้อนของปฏิกิริยาจากการทดลองจะถูกนำมาเปรียบเทียบกับค่าอัตราการไหลทางความร้อนจากปฏิกิริยาที่ได้จากแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ในสมการที่ (4.14)

การหาค่าฟังก์ชันวัตถุประสงค์ที่มีค่าต่ำที่สุดสำหรับตัวแปร $E_a, k_0, k_{L1}, k_{L2}, m, n$ และ β ที่อยู่ในสมการที่ (4.21) นั้น จำเป็นต้องกำหนดค่าเริ่มต้นสำหรับตัวแปรแต่ละตัวเพื่อการวิเคราะห์เชิงถดถอยแบบไม่เป็นเส้นตรง ซึ่งอาจทำให้คำตอบของตัวแปรที่จะประมาณค่านี้มีคำตอบได้หลายค่าที่จะทำให้ค่าของฟังก์ชันวัตถุประสงค์มีค่าต่ำสุด ดังนั้นผู้ทำวิจัยจึงได้ทำการทดลองสังเคราะห์ดีเพอราซิร็อกซ์เพื่อเก็บข้อมูลอัตราการไหลทางความร้อนขณะเกิดปฏิกิริยาที่อุณหภูมิต่างกันคือ 65 70 และ 75 องศาเซลเซียส และกำหนดให้ความเร็วรอบคงที่ ๆ 200 รอบต่อนาที ดังตารางที่ 3.2 (การทดลองที่ 1 4 และ 5) เนื่องจากค่าตัวแปร E_a, k_0, k_{L1}, k_{L2} และ β เป็นค่าคงที่ไม่ขึ้นอยู่กับอุณหภูมิ ดังนั้นคำตอบของตัวแปรดังกล่าวหลังจากการวิเคราะห์เชิงถดถอยแล้วควรมีค่าที่ใกล้เคียงกันถึงแม้จะสังเคราะห์โดยใช้อุณหภูมิที่ต่างกัน สำหรับขั้นตอนวิธีการวิเคราะห์เพื่อให้ได้คำตอบของตัวแปรทั้งหมดนั้น ได้แสดงเป็นแผนผังดังรูปที่ 4.12



รูปที่ 4.12 แผนผังแสดงขั้นตอนการวิเคราะห์เชิงถดถอยเพื่อหาค่าตัวแปร $E_a, k_0, k_{La1}, k_{La2}, m, n$ และ β

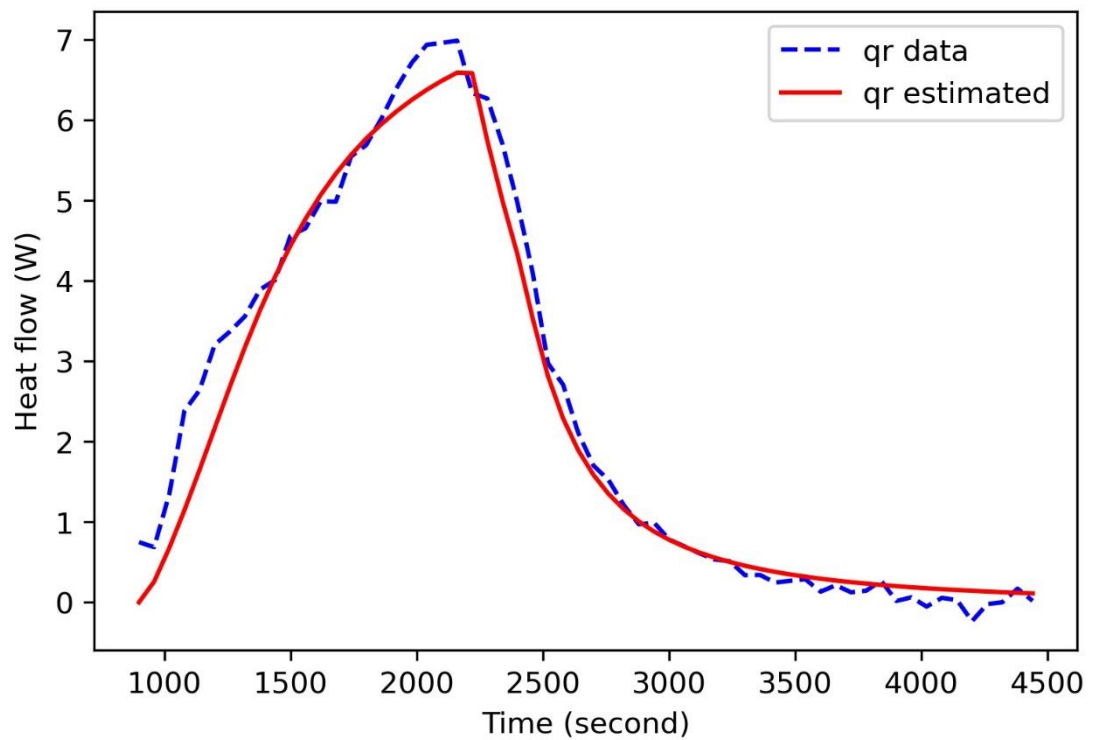
ถึงแม้ว่าค่าตัวแปร E_a , k_0 , $k_L a_1$, $k_L a_2$ และ β จะมีคำตอบได้หลายค่า แต่เมื่อทำการวิเคราะห์เชิงถดถอยเพื่อหาคำตอบ พบว่าสุดท้ายค่าตัวแปรเหล่านี้จะถูกจำกัดให้มีค่าที่ใกล้เคียงกัน เพื่อให้กราฟของอัตราการไหลทางความร้อนจากแบบจำลองใกล้เคียงกับข้อมูลที่ได้จากการทดลอง ดังรูปที่ 4.13 ถึง 4.15



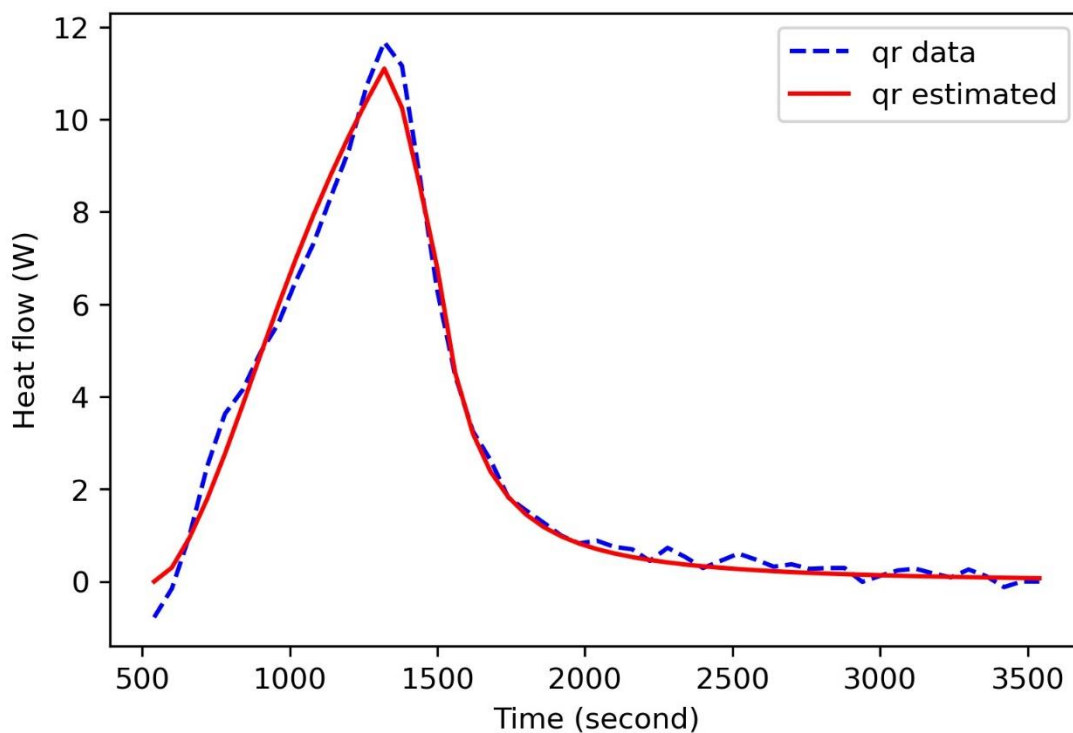
รูปที่ 4.13 ผลการปรับค่าเส้นโค้งของอัตราการไหลทางความร้อนจากการทดลองสังเคราะห์ดีเฟอราซี ร็อกซ์ที่อุณหภูมิ 65 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบการกวนเท่ากับ 200 รอบต่อนาที เทียบกับอัตราการไหลทางความร้อนจากแบบจำลองทางคณิตศาสตร์

สำหรับการหาค่าตัวแปรในแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ ในงานวิจัยนี้ได้ใช้โปรแกรมไพธอน โดยมีอัลกอริทึม Nelder-Mead สำหรับการแก้ปัญหาเชิงถดถอยแบบไม่เป็นเส้นตรง โดยทำการกำหนดค่าพารามิเตอร์และค่าตัวแปรต่าง ๆ ดังแสดงในภาคผนวก ข และให้โปรแกรมไพธอนปรับค่าตัวแปร E_a , k_0 , $k_L a_1$, $k_L a_2$, m , n และ β ที่จะทำให้ค่าฟังก์ชันวัตถุประสงค์มีค่าต่ำสุด และจากผลการวิเคราะห์ดังรูปที่ 4.13 ถึง 4.15 แสดงให้เห็นว่า ค่าตัวแปรที่ได้นั้นมีค่าที่เหมาะสมเพียงพอที่จะทำให้แบบจำลองอัตราการไหลทางความร้อน (กราฟเส้นสีแดง) มีค่าใกล้เคียงกับอัตราการไหลทางความร้อนที่เกิดขึ้นจริงจากการทดลอง (กราฟเส้นประสีน้ำเงิน) จากผลการวิเคราะห์โดยการ

ปรับค่าเส้นโค้งของอัตราการไหลทางความร้อนได้ให้ค่าฟังก์ชันวัตถุประสงค์ที่มีค่าต่ำสุดคือ 3.56 6.09 5.50 ที่สภาวะการสังเคราะห์ที่อุณหภูมิ 65 70 และ 75 องศาเซลเซียส ตามลำดับ ซึ่งค่าตัวแปรทั้งหมดที่ประมาณได้จากสภาวะการทดลองสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์ที่อุณหภูมิต่างๆ ได้แสดงดังตารางที่ 4.4



รูปที่ 4. 14 ผลการปรับค่าเส้นโค้งของอัตราการไหลทางความร้อนจากการทดลองสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์ที่อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบการกวนเท่ากับ 200 รอบต่อนาที เทียบกับอัตราการไหลทางความร้อนจากแบบจำลองทางคณิตศาสตร์



รูปที่ 4. 15 ผลการปรับค่าเส้นโค้งของอัตราการไหลทางความร้อนจากการทดลองถังเคราะห์ดีเฟอราซี ร็อกซ์ที่อุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบการกวนเท่ากับ 200 รอบต่อนาที เทียบกับอัตราการไหลทางความร้อนจากแบบจำลองทางคณิตศาสตร์

ตารางที่ 4.4 ผลจากการวิเคราะห์หาค่าตัวแปรด้วยวิธีวิเคราะห์เชิงทดลองแบบไม่เป็นเส้นตรงซึ่งใช้อัลกอริทึมของ Nelder-Mead

ค่าตัวแปร	อุณหภูมิ (องศาเซลเซียส)			ค่าเฉลี่ย
	65	70	75	
k_0 (L/mol.s)	0.040880	0.03906	0.04100	0.04029±0.00009
E_a (J/mol)	180089	180020	185000	181703±2855
$k_L a_1$ (s ⁻¹)	0.02003	0.02000	0.02000	0.02001±0.00002
$k_L a_2$ (s ⁻¹)	0.02001	0.02001	0.02000	0.02001±0.00001
β	3.500	3.526	3.500	3.509±0.015
m	1.51	1.00	1.00	-
n	0.01	0.79	1.00	-
σ^2	3.70	8.85	5.50	-

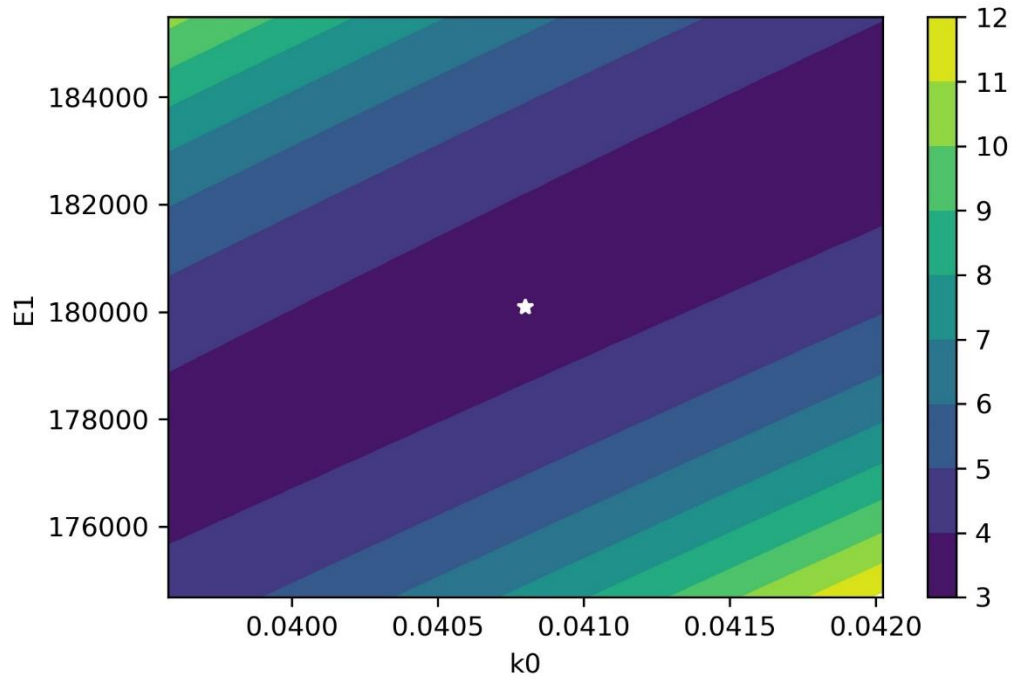
จากตารางที่ 4.4 แสดงให้เห็นว่าจากการวิเคราะห์ตัวแปรของ ค่าคงที่อัตราที่อุณหภูมิ อ้างอิง (k_0) ค่าพลังงานกระตุ้น (E_0) ค่าคงที่อัตราของการละลาย (k_{La1} , k_{La2}) และค่าคงที่ของการ ระบาย (β) จากการใช้อัลกอริทึม Nelder-Mead ในภาษาไพธอน จะให้ค่าออกมาใกล้เคียงกันเมื่อ เทียบกับการทดลองที่สภาวะอุณหภูมิต่างกัน โดยมีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานที่ต่ำ เพราะค่าตัวแปรเหล่านี้ เป็นค่าคงที่ซึ่งมีเพียงค่าเดียวตามกฎอัตราของสมการเคมี ทั้งนี้ค่าตัวแปรอันดับของปฏิกิริยา m และ n จะมีค่าที่ไม่เท่ากันเมื่ออุณหภูมิที่ใช้ในการสังเคราะห์ต่างกัน เนื่องจากความเข้มข้นของสารตั้งต้นที่ สภาวะอุณหภูมิ 65 70 และ 75 องศาเซลเซียสมีค่าไม่เท่ากัน เป็นผลจากการละลายของสารตั้งต้นทั้ง สองในเอทานอลบริสุทธิ์ดังที่กล่าวมาแล้วในหัวข้อที่ 4.2 และ 4.3 ทำให้ในการประมาณค่าตัวแปร อันดับของปฏิกิริยาจึงถูกปรับเปลี่ยนไปตามสภาวะการทดลองที่อุณหภูมิต่าง ๆ ตามสมการกฎอัตรา

$$r = -k_1 (C_A^m C_B^n) + k_{La1} (C_A^{sat} - C_A) \quad (4.22)$$

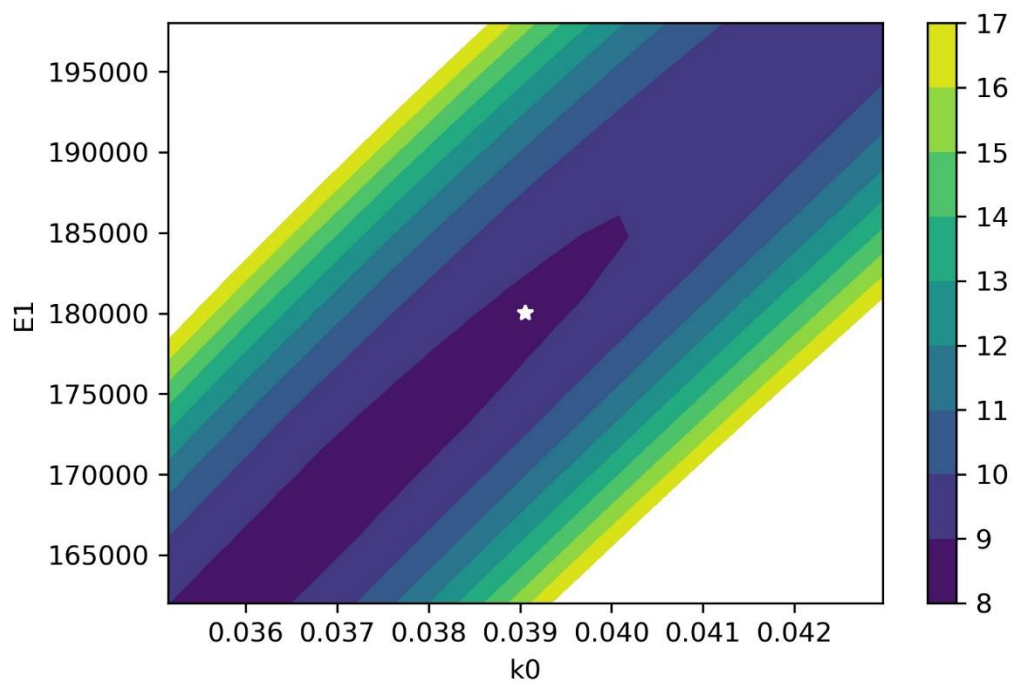
ซึ่งจากสมการนี้แสดงให้เห็นว่าอันดับของปฏิกิริยาขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของสารตั้งต้น โดยที่ค่าความ เข้มข้นเริ่มต้นของสาร C_A^{sat} เป็นค่าที่ขึ้นอยู่กับอุณหภูมิ ดังสมการที่ (4.3) และ (4.5)

สำหรับค่าคงที่อัตรา k_0 เป็นค่าคงที่อ้างอิงที่อุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส โดยกำหนดจากที่ สภาวะอุณหภูมิดังกล่าวเป็นอุณหภูมิที่ให้ค่าอัตราการละลายของสารตั้งต้นได้ดีที่สุด จึงเป็นอุณหภูมิที่ ถูกเลือกให้เป็นอุณหภูมิที่เหมาะสมที่สุดสำหรับปฏิกิริยาการสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์ และจากรูปที่ 4.15 แสดงให้เห็นว่าค่าอัตราการไหลทางความร้อนที่เกิดจากปฏิกิริยานั้นเข้าสู่สภาวะสมดุลที่เวลา 3500 วินาที ซึ่งเป็นเวลาที่น้อยที่สุดเมื่อเทียบกับรูปที่ 4.13 และ 4.14 ซึ่งเป็นภาพอัตราการไหลทาง ความร้อนจากปฏิกิริยา ที่อุณหภูมิ 65 และ 75 องศาเซลเซียส ตามลำดับ ค่าคงที่อัตรา k_0 มีค่าอยู่ ในช่วงที่แคบกว่า ค่าแฟกเตอร์ความถี่ในแต่ละปฏิกิริยา การประมาณค่า k_0 จึงง่ายกว่าและสามารถ คำนวณกลับมาเป็นค่าแฟกเตอร์ความถี่ ได้จากความสัมพันธ์ของสมการอาร์เรเนียส ดังสมการที่ (4.8) โดยค่าแฟกเตอร์ความถี่ (A_0) จะมีค่าเท่ากับ $1.09 \times 10^{26} \pm 1.15 \times 10^{26}$ L/mol.s

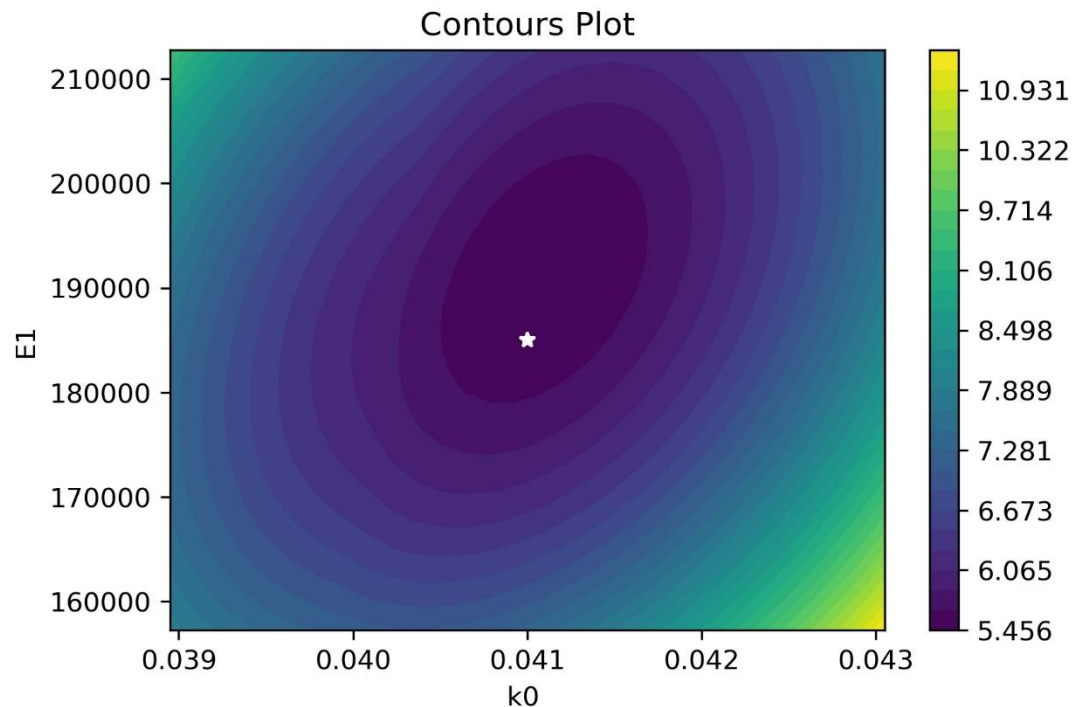
เพื่อให้มั่นใจว่าค่าคงที่อัตรา และค่าพลังงานกระตุ้นที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยวิธีดังกล่าว เป็นค่าที่ถูกต้องและเป็นค่าที่ดีที่สุดที่ทำให้ค่าฟังก์ชันวัตถุประสงค์ (σ) มีค่าต่ำสุด จึงทำการพล็อต กราฟ Contour ระหว่างค่าคงที่อัตราและค่าพลังงานกระตุ้น ดังรูปที่ 4.16 ถึง 4.18



รูปที่ 4.16 กราฟ Contour แสดงค่าคงที่ k_0 และค่า E_0 ที่อยู่ในช่วงให้ค่าฟังก์ชันวัตถุประสงค์มีค่าต่ำสุด ในสภาวะการทดลองที่อุณหภูมิ 65 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบ 200 รอบต่อนาที



รูปที่ 4.17 กราฟ Contour แสดงค่าคงที่ k_0 และค่า E_0 ที่อยู่ในช่วงให้ค่าฟังก์ชันวัตถุประสงค์มีค่าต่ำสุด ในสภาวะการทดลองที่อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบ 200 รอบต่อนาที

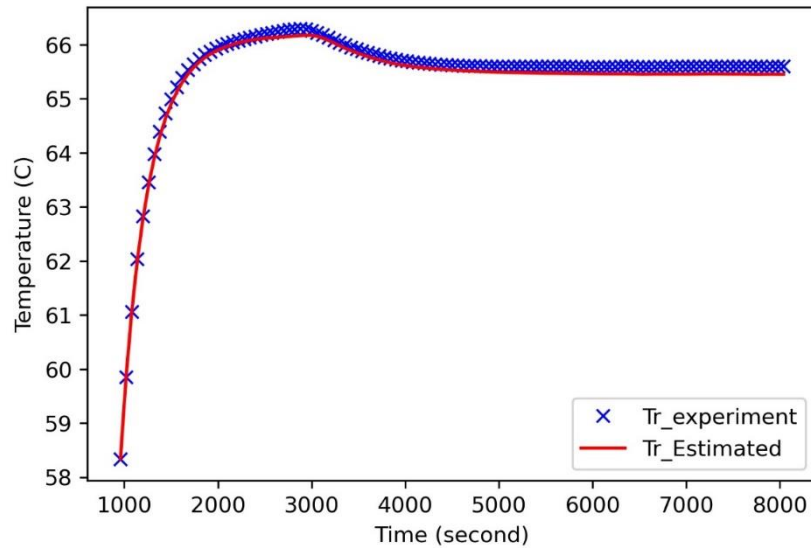


รูปที่ 4.18 กราฟ Contour แสดงค่าคงที่ k_0 และค่า E_0 ที่อยู่ในช่วงให้ค่าฟังก์ชันวัตถุประสงค์มีค่าต่ำสุด ในสภาวะการทดลองที่อุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบ 200 รอบต่อนาที

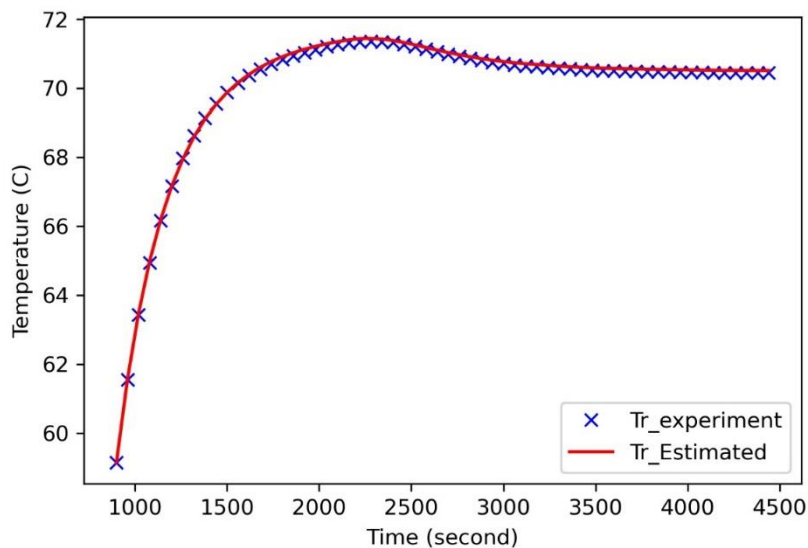
จากรูปที่ 4.16 และ 4.17 แสดงให้เห็นว่าค่าคงที่อัตรา และค่าพลังงานกระตุ้นมีได้หลายค่า และอยู่ในช่วงที่กว้างที่จะทำให้ค่าฟังก์ชันวัตถุประสงค์มีค่าน้อยที่สุด เนื่องจากผลของค่าตัวแปรอันดับของปฏิกิริยาที่สภาวะอุณหภูมิ 65 และ 70 องศาเซลเซียส มีได้หลายค่าเช่นเดียวกัน ดังนั้นในการวิเคราะห์หาค่าตัวแปรดังกล่าวจึงจำเป็นต้องหาค่าคงที่อัตรา ค่าพลังงานกระตุ้น ค่าคงที่ของการละลาย และค่าคงที่ของการระเหย ซึ่งเป็นค่าคงที่ ๆ จะถูกจำกัดให้อยู่ในช่วงเดียวกันหรือค่าใกล้เคียงกัน โดยที่อันดับของปฏิกิริยาจะเป็นตัวแปรที่เปลี่ยนไป และสุดท้ายจากรูปที่ 4.18 ที่สภาวะอุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียสมีค่าคงที่อัตรา และค่าพลังงานกระตุ้นอยู่ในช่วงที่แคบมาก ดังนั้นที่อุณหภูมินี้จึงเป็นตัวกำหนดให้ ค่าคงที่ต่างๆ มีค่าได้เพียงในช่วงที่แสดงดังรูปที่ 4.18 เท่านั้น

เมื่อนำค่าตัวแปรทั้งหมดในตารางที่ 4.4 มาแทนลงในสมการที่ (4.20) เพื่อเป็นการทดสอบแบบจำลองคณิตศาสตร์และค่าตัวแปรที่ได้มาจากการประมาณค่า พร้อมทั้งทำการทดลองซ้ำในการทดลองที่ 1 4 และ 5 ตามตารางที่ 3.2 คือ สังเคราะห์ดีเพอราซิร็อกซ์ที่อัตราส่วนของสารตั้ง BNZ : HYZ เป็น 1 : 1.1 โดยโมล ที่สภาวะอุณหภูมิ 65 70 และ 75 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบของใบกวน

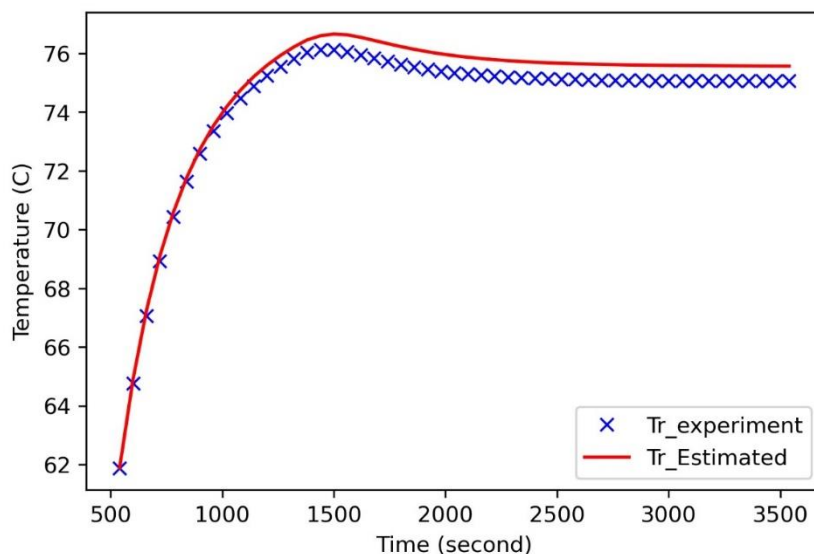
ที่ 200 รอบต่อนาที และเปรียบเทียบค่าอุณหภูมิที่เกิดขึ้นจริงภายในเครื่องปฏิกรณ์กับแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่ตั้งไว้ ดังแสดงในรูปที่ 4.19 ถึง 4.21



รูปที่ 4.19 อุณหภูมิภายในเครื่องปฏิกรณ์ในขณะที่ทำการสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์ที่อุณหภูมิ 65 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบ 200 รอบต่อนาที เปรียบเทียบกับอุณหภูมิภายในเครื่องปฏิกรณ์ที่ได้จากแบบจำลองทางคณิตศาสตร์โดยใช้ค่าตัวแปร ดังตารางที่ 4.4



รูปที่ 4.20 อุณหภูมิภายในเครื่องปฏิกรณ์ในขณะที่ทำการสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์ที่อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบ 200 รอบต่อนาที เปรียบเทียบกับอุณหภูมิภายในเครื่องปฏิกรณ์ที่ได้จากแบบจำลองทางคณิตศาสตร์โดยใช้ค่าตัวแปร ดังตารางที่ 4.4



รูปที่ 4.21 อุณหภูมิภายในเครื่องปฏิกรณ์ในขณะที่ทำการสังเคราะห์ดีเพอราซิร็อกซ์ที่อุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบ 200 รอบต่อนาที เปรียบเทียบกับอุณหภูมิภายในเครื่องปฏิกรณ์ที่ได้จากแบบจำลองทางคณิตศาสตร์โดยใช้ค่าตัวแปร ดังตารางที่ 4.4

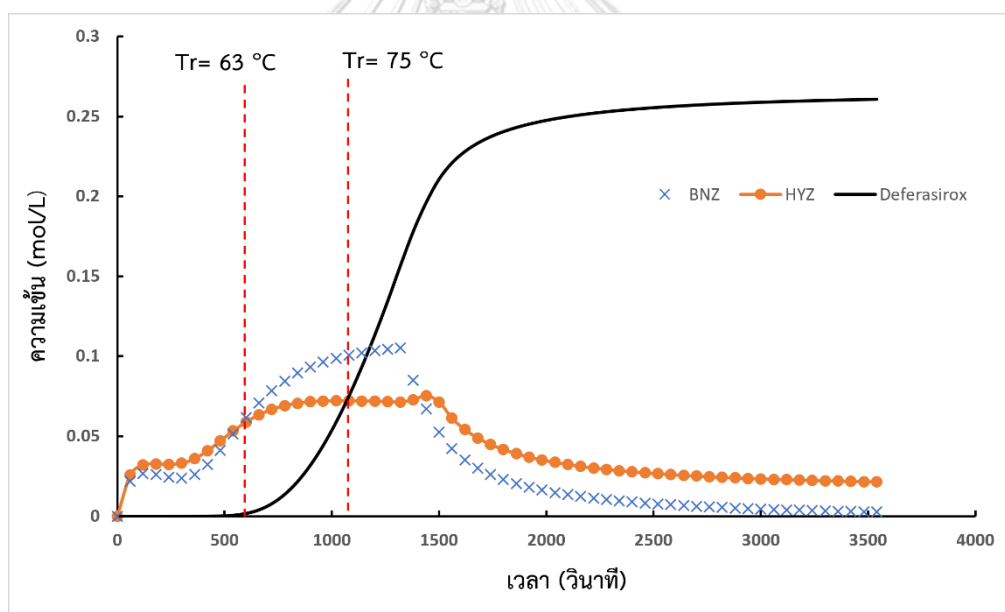
จากรูปที่ 4.19 ถึง 4.20 แสดงให้เห็นว่าค่าจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาดีเพอราซิร็อกซ์ที่ได้จากการประมาณค่าจากข้อมูลอัตราการไหลทางความร้อนของปฏิกรณ์นั้นมีค่าเป็นที่น่าพอใจ เพราะเมื่อนำค่าเหล่านั้นมาคำนวณด้วยแบบจำลองสามารถทำนายค่าของอุณหภูมิที่เกิดขึ้นภายในเครื่องปฏิกรณ์ได้ เมื่อกำหนดเปรียบเทียบความต่างระหว่างข้อมูลกับค่าที่ใช้ทำนายโดยใช้ค่าฟังก์ชันที่เรียกว่า R-Squared ดังสมการที่ (4.23) เป็นตัวชี้วัดประสิทธิภาพของแบบจำลอง

$$R^2 = 1 - \left(\frac{\sum(y - \hat{y})^2}{\sum(y - \bar{y})^2} \right) \quad (4.23)$$

โดย y คือค่าอุณหภูมิภายในเครื่องปฏิกรณ์ที่ได้จากการทดลอง และ \hat{y} คืออุณหภูมิภายในเครื่องปฏิกรณ์ที่ได้จากแบบจำลองในสมการที่ (4.20) และ \bar{y} คือค่าอุณหภูมิเฉลี่ยที่ได้จากการทดลอง ซึ่งค่า R-Squared ที่ได้พบว่ามีค่าเป็น 0.99026 0.99933 และ 0.97063 ที่สภาวะอุณหภูมิที่ใช้ในการสังเคราะห์ 65 70 และ 75 องศาเซลเซียส ตามลำดับ จากค่า R-Squared ที่ได้นี้มีค่าเข้าใกล้ 1 แสดงให้เห็นว่าตัวแบบจำลองและค่าตัวแปรที่ประมาณได้นี้มีความเหมาะสม

จากกราฟข้อมูลอุณหภูมิที่ได้ยังแสดงให้เห็นว่าปฏิกิริยาของการสังเคราะห์ดีเฟอราซิร็อกซ์ เป็นปฏิกิริยาคายความร้อน คือเมื่อตั้งอุณหภูมิของสารแลกเปลี่ยนความร้อนที่ส่งผ่านไปยังเครื่องปฏิกรณ์ (T_r) ไว้ที่อุณหภูมิที่ต้องการตั้งเช่นในการทดลองนี้ได้ตั้งไว้ที่ 65 70 และ 75 องศาเซลเซียส ของแต่ละการทดลอง อุณหภูมิภายในเครื่องปฏิกรณ์จะเพิ่มสูงขึ้นเกินอุณหภูมิที่กำหนดไว้ในขณะที่สารตั้งต้นทั้งสองตัวกำลังทำปฏิกิริยา และอุณหภูมิจะค่อย ๆ ลดลงกลับมาสู่อุณหภูมิที่กำหนดไว้เมื่อปฏิกิริยาเริ่มสิ้นสุดลง ซึ่งจากในรูปที่ 4.19 ถึง 4.21 ปริมาณความร้อนที่ปฏิกิริยาคายออกมาไม่ได้สูงมาก เนื่องจากอุณหภูมิภายในเครื่องปฏิกรณ์เพิ่มขึ้นไม่มากนัก และปริมาณความร้อนที่แสดงดังรูปที่ 4.13 ถึง 4.15 มีค่าสูงสุดอยู่ที่ 5.03 6.99 และ 11.68 วัตต์ ที่อุณหภูมิใช้ในการทำปฏิกิริยา 65 70 และ 75 องศาเซลเซียส ตามลำดับ

ทั้งนี้เมื่อนำค่าจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาดีเฟอราซิร็อกซ์ที่ได้ มาทำนายค่าความเข้มข้นของสารตั้งต้นและดีเฟอราซิร็อกซ์ที่เกิดขึ้นภายในปฏิกิริยาดังแสดงในรูปที่ 4.22

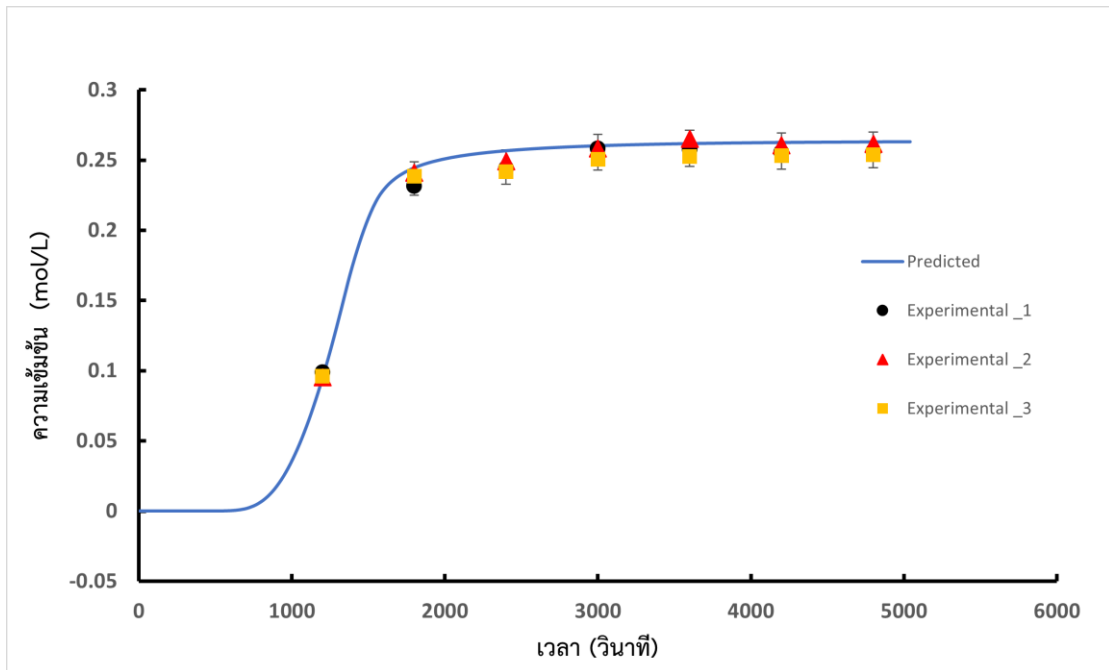


รูปที่ 4.22 แสดงความเข้มข้นของสารตั้งต้นและผลิตภัณฑ์ดีเฟอราซิร็อกซ์จากแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่สภาวะอุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบใบกวน 200 รอบต่อนาที อัตราส่วนโดยโมลของสารตั้งต้น BNZ : HYZ เป็น 1: 1.1

ตามรูปที่ 4.22 เป็นการทำนายค่าความเข้มข้นของสารภายในเครื่องปฏิกรณ์ระหว่างทำปฏิกิริยาที่สภาวะอุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส เนื่องจากในสภาวะการสังเคราะห์นี้เป็นสภาวะที่ดีที่สุดสำหรับ

การสังเคราะห์ดีเพอราซิร็อกซ์เพราะที่อุณหภูมิดังกล่าวเป็นอุณหภูมิที่ทำให้สารตั้งต้นทั้งสองตัวละลายได้ดีที่สุด และเป็นอุณหภูมิที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาได้เร็วสุดอีกด้วย จากรูปจะพบว่าในช่วง 500 วินาทีแรก ดีเพอราซิร็อกซ์ยังไม่เกิดขึ้นแต่ปริมาณสารตั้งต้นในระบบละลายในเอทานอลเพิ่มขึ้น ซึ่งสภาวะอุณหภูมิในขณะนั้นอยู่ในช่วง 23 ถึง 63 องศาเซลเซียส และเมื่ออุณหภูมิภายในระบบถึง 63 องศาเซลเซียสปฏิกิริยาจึงเริ่มดำเนินทำให้เกิดสารดีเพอราซิร็อกซ์ จนเมื่ออุณหภูมิถึง 75 องศาเซลเซียส สารตั้งต้นเริ่มละลายอยู่ในเอทานอลจนหมด ปฏิกิริยาเกิดได้เร็วขึ้น ปริมาณของดีเพอราซิร็อกซ์เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ในขณะที่สารตั้งต้นที่อยู่ในเอทานอลเริ่มถูกใช้ทำปฏิกิริยาจนหมด โดยมีสาร BNZ ซึ่งเป็นสารกำหนดปริมาณ จะถูกใช้จนหมดและเหลือปริมาณของสารตั้งต้น HYZ ซึ่งเป็นสารที่ใส่ไว้เกิน จนสุดท้ายกราฟเริ่มเข้าสู่สภาวะสมดุล คือ ปฏิกิริยาเสร็จสมบูรณ์ปริมาณดีเพอราซิร็อกซ์ที่เกิดขึ้นคงที่

เพื่อยืนยันว่าค่าจลนพลศาสตร์จากตารางที่ 4.4 เป็นค่าที่เหมาะสม จึงนำค่าความเข้มข้นของสารในระบบที่ได้จากแบบจำลอง มาเปรียบเทียบกับค่าความเข้มข้นของสารที่ได้จากการทดลองจริงและทำการสุ่มตัวอย่างที่เวลาต่าง ๆ เพื่อนำมาวิเคราะห์ด้วยวิธีโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (High Performance Liquid Chromatography) ดังแสดงในรูปที่ 4.23 ซึ่งพบว่าค่าความเข้มข้นจากแบบจำลองมีค่าใกล้เคียงกับค่าที่ได้จากการทดลองจริง โดยการสุ่มตัวอย่างจากการทดลองเพื่อนำมาวิเคราะห์หาปริมาณสารดีเพอราซิร็อกซ์ จะเริ่มสุ่มเมื่ออุณหภูมิภายในเครื่องปฏิกรณ์ถึง 75 องศาเซลเซียส ซึ่งเป็นช่วงที่ สารตั้งต้นทั้งสองตัวละลายในเอทานอลจนหมดแล้ว เพื่อง่ายต่อการสุ่มตัวอย่าง เพราะสารเป็นเนื้อเดียวกันคืออยู่ในเฟสที่เป็นของเหลว และวิธีวิเคราะห์ด้วยเครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูงมีข้อจำกัดในการเตรียมสารสำหรับการวิเคราะห์ ซึ่งวิธีวิเคราะห์ที่มีอยู่ในปัจจุบันนี้สามารถวิเคราะห์ได้เพียงสารดีเพอราซิร็อกซ์ได้เพียงสารเดียว ดังนั้นการติดตามปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจริง จึงแสดงเปรียบเทียบให้เห็นได้เพียงความเข้มข้นของสารดีเพอราซิร็อกซ์เท่านั้น



รูปที่ 4.23 แสดงความเข้มข้นของสารดีเฟอราซีร็อกซ์ในระบบจากแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่สภาวะอุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบใบกวน 200 รอบต่อนาที อัตราส่วนโดยโมลของสารตั้งต้น BNZ : HYZ เป็น 1: 1.1 เทียบกับข้อมูลความเข้มข้นดีเฟอราซีร็อกซ์ที่ได้จากการทดลอง

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

การประมาณค่าจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาการสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์จากค่าการไหลของความร้อนจากปฏิกิริยา สามารถสรุปผลวิจัยได้ดังต่อไปนี้

1. สารตั้งต้น 2-(2-hydroxyphenyl) benz[e][1,3]oxazin-4-one และ 4-hydrazinobenzoic acid มีสถานะเป็นของแข็ง การทำปฏิกิริยาของสารทั้งสองตัวเพื่อให้เกิดเป็นดีเฟอราซีร็อกซ์ต้องใช้ตัวทำละลายเอทานอลบริสุทธิ์เพื่อให้สารตั้งต้นละลายพร้อมกับเกิดปฏิกิริยา โดยสภาวะอุณหภูมิที่เหมาะสมที่สุดสำหรับการเกิดปฏิกิริยาได้อย่างรวดเร็วคือที่สภาวะอุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส เนื่องจากเป็นสภาวะอุณหภูมิที่ทำให้สารตั้งต้นละลายในเอทานอลได้ดีจึงเกิดปฏิกิริยาได้อย่างรวดเร็ว

2. ที่สภาวะความเร็วรอบในกวนที่ต่ำกว่า 50 รอบต่อนาทีของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 1 ลิตร โดยใช้ใบกวนแบบ Anchor ผลจากความเร็วยุทธจะส่งผลให้มีผลกระทบของการถ่ายโอนมวลสารระหว่างการละลายของสารตั้งต้นซึ่งทำให้การถ่ายโอนมวลสารเป็นขั้นกำหนดปฏิกิริยา แต่เมื่อความเร็วรอบของการกวนมากกว่า 200 รอบต่อนาทีขึ้นไปอิทธิพลของการถ่ายโอนมวลสารจะลดลง ทำให้การเกิดปฏิกิริยาเป็นขั้นกำหนดปฏิกิริยา หรืออาจกล่าวได้ว่าการถ่ายโอนมวลสารไม่มีผลต่อปฏิกิริยา ส่งผลให้การศึกษาค่าการไหลทางความร้อนจากปฏิกิริยาเป็นไปได้ง่ายขึ้น

3. การประมาณค่าจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นด้วยข้อมูลค่าการไหลของความร้อนจากปฏิกิริยาที่ได้จากเครื่อง Reaction Calorimeter และใช้โปรแกรมภาษาไพธอนในการช่วยวิเคราะห์ด้วยเทคนิควิเคราะห์เชิงถดถอยแบบไม่เป็นเส้นตรงโดยใช้อัลกอริทึมของ Nelder-Mead ทำให้ช่วยลดระยะเวลาการทดลองลง และมีข้อดีสำหรับสารที่ต้องเตรียมการวิเคราะห์ได้ยากหรือใช้เวลานานในการวิเคราะห์หาปริมาณสารด้วยเครื่องมือวิเคราะห์โครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง ซึ่งวิธีนี้สามารถทำการทดลองเพียงไม่กี่ครั้งในอุณหภูมิที่สนใจเพื่อหาค่าจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาได้เลย

4. ค่าจลนพลศาสตร์ที่ประเมินได้จากงานวิจัยนี้เป็นค่าโดยประมาณซึ่งเพียงพอต่อการนำไปใช้ในการวิเคราะห์และทำนายอุณหภูมิภายในเครื่องปฏิกรณ์ที่มีขนาดใหญ่ โดยค่าจลนพลศาสตร์เหล่านี้ได้ถูกยืนยันผลด้วยการนำไปทำนายผลของอุณหภูมิที่เกิดขึ้นภายในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 1 ลิตร ซึ่งให้ผลการทำนายที่ใกล้เคียงกับการทดลองจริง อีกทั้งยังได้นำค่าจลนพลศาสตร์ที่ได้จากการประมาณค่า เหล่านี้ไปทำนายค่าความเข้มข้นของสารในระบบและยืนยันผลด้วยค่าความเข้มข้นที่เกิดขึ้นจริงในการทดลอง โดยผลที่ได้เป็นที่น่าพอใจคือ ค่าความเข้มข้นที่ได้จากการทำนายมีค่าใกล้เคียงกับค่าความเข้มข้นจากการทดลองจริง

5. ค่าพลังงานกระตุ้น (E_a) ที่ได้จากการประมาณของปฏิกิริยาการสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อกซ์มีค่า 181703 ± 2855 จูลต่อโมล และมีค่าคงที่อัตราที่อุณหภูมิอ้างอิง (k_0) 0.04029 ± 0.00009 ลิตรต่อโมลต่อวินาที โดยที่สภาวะอุณหภูมิของการสังเคราะห์ที่ 75 องศาเซลเซียส จะมีค่าอันดับของปฏิกิริยาตามกฎอัตราโดย เมื่อเทียบกับสารตั้งต้น 2-(2-hydroxyphenyl) benz[e][1,3]oxazin-4-one มีอันดับ 1 และเมื่อเทียบกับสารตั้งต้น 4-hydrazinobenzoic acid มีอันดับเป็น 1

5.2 ข้อเสนอแนะงานวิจัย

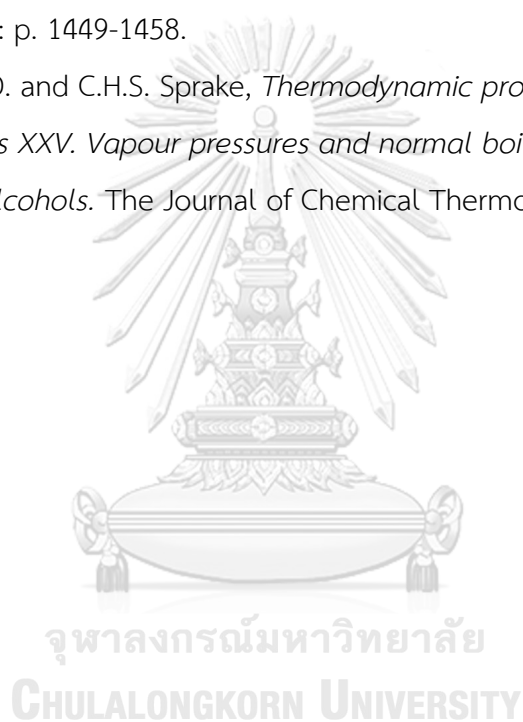
หากทำการทดลองเพื่อวิเคราะห์ค่าการไหลของความร้อนจากปฏิกิริยาแล้วพบว่าการละลายของสารตั้งต้นเกิดการคายความร้อนหรือด้วยความร้อนร่วมด้วย ต้องทำการปรับแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ใหม่เพื่อให้สอดคล้องกับสิ่งที่เกิดขึ้นจริงในการทดลอง ซึ่งอาจส่งผลให้การประมาณค่าจลนพลศาสตร์ด้วยวิธีนี้เป็นไปได้ยากขึ้น

บรรณานุกรม

1. Jarussophon, S., P. Pongwan, and O. Srikun, *Benzoxazinone Intermediate for the Synthesis of Deferasirox. Preparation of Deferasirox*. Organic Preparations and Procedures International, 2015. **47**(6): p. 483-489.
2. Melnický, R., et al., *Process for preparation of 4-[3,5-bis(2-hydroxyphenyl)-1H-[1,2,4]triazol-1-yl]benzoic acid*. 2009, Farmak, A.S., Czech Republic.
3. Wang, Y., et al., *Parameters estimation and model discrimination for solid-liquid reactions in batch processes*. Chemical Engineering Science, 2018. **187**: p. 455-469.
4. Forryan, C.L., et al., *Heterogeneous Kinetics of the Dissolution of an Inorganic Salt, Potassium Carbonate, in an Organic Solvent, Dimethylformamide*. The Journal of Physical Chemistry B, 2005. **109**(16): p. 8263-8269.
5. Joiner, D.E., et al., *Comprehensive kinetic model for the dissolution, reaction, and crystallization processes involved in the synthesis of aspirin*. Journal of Chemometrics, 2014. **28**(5): p. 420-428.
6. Swati, U., *Chemical Hazard Assessment and the Prevention of Runaway Reactions*, in *PHARMACEUTICAL SUPPLY CHAIN INITIATIVE*. 2017: India.
7. Sano, T., T. Sugaya, and M. Kasai, *Process Improvement in the Production of a Pharmaceutical Intermediate Using a Reaction Calorimeter for Studies on the Reaction Kinetics of Amination of a Bromopropyl Compound*. Organic Process Research & Development, 1998. **2**(3): p. 169-174.
8. Crevatin, A., et al., *Kinetic Investigations of a Ketonization Reaction Using Reaction Calorimetry*. Industrial & Engineering Chemistry Research, 1999. **38**(12): p. 4629-4633.
9. e Silva, C.F.P.M. and J.F.C. da Silva, *Evaluation of Kinetic Parameters from the Synthesis of Triaryl Phosphates Using Reaction Calorimetry*. Organic Process Research & Development, 2002. **6**(6): p. 829-832.

10. Gigante, L., et al., *Calorimetric Approach and Simulation for Scale-Up of a Friedel–Crafts Reaction*. *Organic Process Research & Development*, 2003. **7**(6): p. 1079-1082.
11. Zogg, A., U. Fischer, and K. Hungerbühler, *A new small-scale reaction calorimeter that combines the principles of power compensation and heat balance*. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 2003. **42**(4): p. 767-776.
12. Zogg, A., et al., *Isothermal reaction calorimetry as a tool for kinetic analysis*. *Thermochimica Acta*, 2004. **419**(1): p. 1-17.
13. Aguilar, P.G. and T.A. Graber, *Determination of the Reaction Kinetic Parameters for Li₂CO₃ Crystallization from Li₂SO₄ and Na₂CO₃ Solutions Using Calorimetric Measurements*. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2018. **57**(14): p. 4815-4823.
14. Landau, R.N., D.G. Blackmond, and H.-H. Tung, *Calorimetric Investigation of an Exothermic Reaction: kinetic and Heat Flow Modeling*. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 1994. **33**(4): p. 814-820.
15. André, R., et al., *A New Reaction Calorimeter for Screening Purposes during Process Development*. *Organic Process Research & Development*, 2002. **6**(6): p. 915-921.
16. Ehly, M., et al., *Scale-up of batch kinetic models*. *Analytica Chimica Acta*, 2007. **595**(1): p. 80-88.
17. sons, J.W., *Chemical Engineering In the pharmaceutical Industry: R&D to Manufacturing*. *John Wiley & sons Characterization And First Principles Prediction Of API Reaction Systems*, ed. J. Hannon. 2011.
18. Co., W.-V.V.G., *Process Understanding: For Scale-Up and Manufacture of Active Ingredients*. . 1 ed. *Understanding the reaction*, ed. J. Atherton, Houson, I., and Talford, M., . 2011.
19. Bourne, J.R., *Mixing and the Selectivity of Chemical Reactions*. *Organic Process Research & Development*, 2003. **7**(4): p. 471-508.
20. Bollyn M., van den Bergh A., and W. A., *Accelerated Scale-up in Mettler-Toledo publication*.

21. Richner, G., et al., *Temperature oscillation calorimetry for the determination of the heat capacity in a small-scale reactor*. Chemical Engineering Science, 2008. **63**(14): p. 3755-3765.
22. Nogent, H. and X. Le Tacon, *The differential reaction calorimeter: examples of use*. Journal of Loss Prevention in the Process Industries, 2003. **16**(2): p. 133-139.
23. Leveneur, S., et al., *Interaction of thermal and kinetic parameters for a liquid-liquid reaction system: Application to vegetable oils epoxidation by peroxy-carboxylic acid*. Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers, 2014. **45**(4): p. 1449-1458.
24. Ambrose, D. and C.H.S. Sprake, *Thermodynamic properties of organic oxygen compounds XXV. Vapour pressures and normal boiling temperatures of aliphatic alcohols*. The Journal of Chemical Thermodynamics, 1970. **2**(5): p. 631-645.



ภาคผนวก ก

การวิเคราะห์ด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง

ก-1 การเตรียมสารสำหรับการวิเคราะห์องค์ประกอบของสารตัวอย่าง

ขั้นตอนการเตรียมเฟสเคลื่อนที่ A มีดังต่อไปนี้

1. ละลายสารโพแทสเซียม ไดไฮโดรเจน ออร์โทฟอสเฟต ปริมาณ 1.36 กรัม ในน้ำบริสุทธิ์ และผสมจนสารละลายเข้ากันจนหมด
2. ปรับค่า pH ของสารละลายด้วยกรดออร์โท-ฟอสฟอริก ให้มีค่าเป็น 3
3. กรองสารละลายผ่านเมมเบรนไนลอนขนาด 0.45 ไมโครเมตร
4. นำสารละลายที่ได้ไปตั้งแก๊สออกเป็นเวลา 30 นาที

ขั้นตอนการเตรียมเฟสเคลื่อนที่ B มีดังต่อไปนี้

1. ผสมอะซิโตนไนโตรลกับเมทานอลในอัตราส่วน 90 : 10 โดยปริมาตร
2. นำสารละลายที่ได้ไปตั้งแก๊สออกเป็นเวลา 30 นาที

ขั้นตอนการเตรียมสารสำหรับเจือจาง มีดังต่อไปนี้

ผสมเฟสเคลื่อนที่ A และเฟสเคลื่อนที่ B ในอัตราส่วน 50 : 50 โดยปริมาตร

ขั้นตอนการเตรียมตัวอย่างสำหรับการวิเคราะห์หาปริมาณสารดีเฟอราซีรีอกซี มีดังต่อไปนี้

1. นำตัวอย่างที่ได้จากการสุ่มจากเครื่องปฏิกรณ์ปริมาณ 1 มิลลิลิตรใส่ลงในขวดวัดปริมาตร (volumetric flask) ขนาด 50 มิลลิลิตร
2. เติมเมทานอลปริมาณ 10 มิลลิลิตรลงในขวดวัดปริมาตร
3. ปรับปริมาตรในขวดวัดปริมาตรด้วยสารสำหรับเจือจาง

4. กรองสารละลายผ่านตัวกรองขนาด 0.45 ไมโครเมตร นำสารที่กรองได้ใส่ขวดขนาดเล็ก
สำหรับการวิเคราะห์

ก-2 สภาวะของคอลัมน์

เฟสเคลื่อนที่ A	:	โพแทสเซียม ไดไฮโดรเจน ออร์โทฟอสเฟต แอนไฮดรัส สารละลาย บัฟเฟอร์ pH 3.0
เฟสเคลื่อนที่ B	:	อะซิโตนไนไตรล์ : เมทานอล = 90 : 10
เฟสเคลื่อนที่	:	ดังตารางที่ 3.4
อุณหภูมิคอลัมน์	:	35 องศาเซลเซียส
อัตราการไหล	:	1.0 มิลลิลิตรต่อนาที
ค่าความยาวคลื่น	:	UV 245 nm
ปริมาณตัวอย่างที่ฉีด	:	10 ไมโครลิตร
เวลาที่ใช้ทั้งหมด	:	50 นาที
Retention time	:	ประมาณ 24.4 นาที

ตารางที่ ก-2.1 แสดงค่าการตั้งค่าเฟสเคลื่อนที่สำหรับการวิเคราะห์ใน Gradient mode

เวลา (นาที)	เฟสเคลื่อนที่ A (%v/v)	เฟสเคลื่อนที่ B (%v/v)
0	50	50
25	50	50
30	30	70
45	30	70
47	50	50
50	50	50

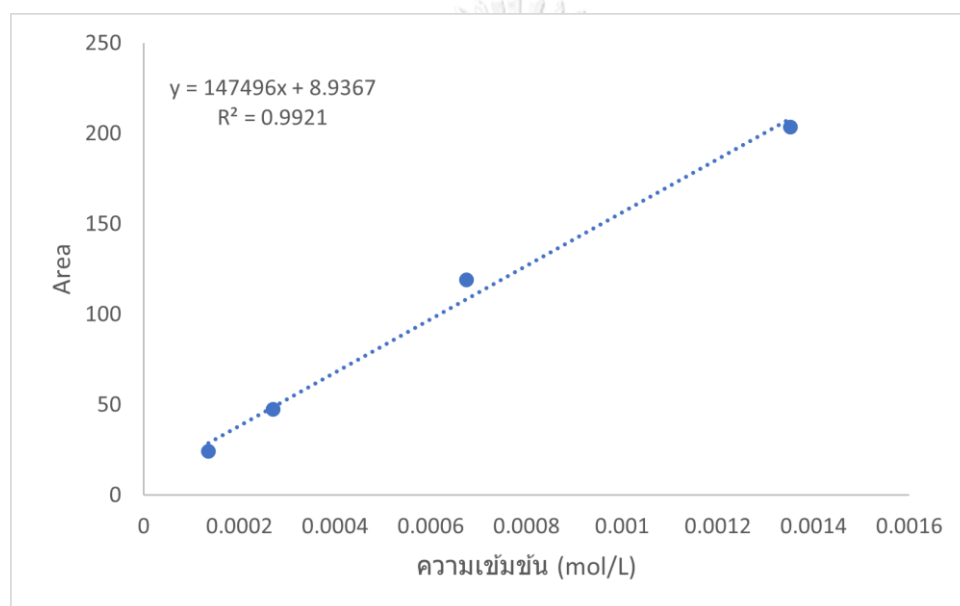
ก-3 การคำนวณหาปริมาณสาร

สำหรับการคำนวณหาปริมาณสารตีเฟอร่าซีหรือคด้วยวิธีโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง
ในงานวิจัยนี้ได้ใช้วิธีสารมาตรฐานภายนอก (External standard) โดยการสร้างกราฟมาตรฐานความ

เช่น ซึ่งจะต้องกำหนดช่วงความเข้มข้นให้เหมาะสม โดยควรเป็นช่วงความเข้มข้นที่สัมพันธ์กับสัญญาณที่วัดได้ให้มีความเป็นเส้นตรงมากที่สุด

ตัวอย่างการคำนวณ หาปริมาณสารที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยวิธีโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูงของสารตัวอย่างที่เวลา 3600 วินาที ที่สภาวะอุณหภูมิที่ใช้ในการสังเคราะห์ 75 องศาเซลเซียสและความเร็วรอบในการกวาด 200 รอบต่อนาที สุ่มตัวอย่างจากถังปฏิกรณ์มาปริมาณ 1 มิลลิลิตรแล้วทำการเตรียมตัวอย่างเพื่อวิเคราะห์ตามขั้นตอนในหัวข้อ ก-1

1. เตรียมสารมาตรฐานดีเฟอราซีร็อกซ์ให้มีความเข้มข้นอยู่ในช่วงดังรูปที่ ก-3.1



รูปที่ ก-3.1 กราฟมาตรฐานความเข้มข้นดีเฟอราซีร็อกซ์

2. นำผลวิเคราะห์ด้วยเครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูงมาคำนวณตามสมการดังนี้

$$\text{ความเข้มข้นของสาร} = \frac{\text{พื้นที่ของดีเฟอราซีร็อกซ์} - \text{ค่าจุดตัดกราฟมาตรฐาน}}{\text{ความชันกราฟมาตรฐาน}} \times \text{ปริมาณตัวอย่างที่ฉีด} \times 1000 \times \frac{1}{50}$$

เมื่อกำหนดสารตัวอย่างที่ทำการสุ่มมาที่เวลา 3600 วินาทีจะได้ผลดังนี้

$$\text{ความเข้มข้นของสาร} = \frac{198.7623 - 8.9367}{147496} \times 10 \times 1000 \times \frac{1}{50}$$

ความเข้มข้นของสารดีเฟอราซีร็อกซ์ = 0.25555 โมลต่อลิตร

ก-4 ผลการทดลองติดตามปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเพื่อสำหรับยืนยันผลของค่าจลนพลศาสตร์ที่ประมาณได้

ตารางที่ ก-4. 1 สภาวะการทดลองที่อุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบใบกวน 200 รอบต่อนาที

เวลา (วินาที)	ความเข้มข้นของดีเฟอราซีร็อกซ์ (โมลต่อลิตร)		
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3
1200	0.098932	0.09509	0.09605
1800	0.231355	0.240895	0.23851
2400	0.244117	0.248951	0.2417
3000	0.258056	0.258056	0.25054
3600	0.257397	0.264968	0.25235
4200	0.25555	0.260611	0.25302
4800	0.256378	0.261455	0.25384

ภาคผนวก ข
คุณสมบัติของสารและข้อมูลตัวแปรต่าง ๆ

ข-1 คุณสมบัติของสารที่ใช้ในการสังเคราะห์ดีเฟอราซีร็อก

สารเคมี	หน้าที่	น้ำหนักโมเลกุล	โมล	น้ำหนัก
Benzoxazinone	Limiting Reagent	239.23 g/mol	0.1672	40 g
4-hydrazinobenzoic acid	Reagent	152.15 g/mol	0.18403	28 g
เอทานอล	ตัวทำละลาย	46.068 g/mol	10.224	600 ml
ดีเฟอราซีร็อก	ผลิตภัณฑ์	373.36 g/mol	0	-

ข-2 ค่าตัวแปรสำหรับแทนค่าลงแบบจำลองทางคณิตศาสตร์แสดงดังตาราง

ตัวแปร	ที่สภาวะอุณหภูมิ (องศาเซลเซียส)			แหล่งที่มา
	65	70	75	
Cp (J/g.K)	3	3	2.8	จากการทดลองด้วยเครื่อง Reaction calorimeter
UA	6	6	5.9	จากการทดลองด้วยเครื่อง Reaction calorimeter
T0 (K)	348	348	348	กำหนดเอง
Density (g/L)	747.8	747.8	747.8	

ภาคผนวก ค

การตั้งค่าการทำงานของเครื่อง Reaction Calorimeter

ค-1 การตั้งโปรแกรมของเครื่อง Reaction calorimeter RC1 เพื่อศึกษาอัตราการไหลทางความร้อนจากปฏิกิริยาดีเพอราซิร็อกซ์ที่สภาวะอุณหภูมิ 65 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบ 200 รอบต่อนาที

#	Action / Annotation	Start Time	End Time
1	Start of experiment with $T_j = 5\text{ }^{\circ}\text{C}$, $R = 200\text{ rpm}$, $V_v = 700\text{ ml}$, Substance 1=600 ml and T_r control parameters optimized for an organic reaction mass (P: 4.5)	00:00:02	00:00:11
2	Cool T_r to $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 10 min	00:00:12	00:10:10
3	Ramp stirrer speed to 200 rpm over 1 min	00:00:13	00:01:12
4	Entered virtual volume: 700 ml	00:10:30	
5	Wait 15 min	00:10:30	00:25:30
6	U and cpr determination with Waiting Time = 10 min, $\Delta T_r = 3\text{ K}$	00:25:32	01:35:36
7	Wait 15 min	01:35:36	01:50:36
8	Heat T_j to $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ at 10 K/min	01:50:38	01:54:52
9	Wait 180 min	01:54:52	04:54:52
10	U and cpr determination with Waiting Time = 10 min, $\Delta T_r = 3\text{ K}$	04:54:54	06:04:58
11	Cool T_r to $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 10 min	06:05:00	06:14:59
12	Wait 10 min	06:14:59	06:24:59
13	End of experiment with $T_j = 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ and $R = 100\text{ rpm}$	06:25:00	06:25:07

ค-2 การตั้งโปรแกรมของเครื่อง Reaction calorimeter RC1 เพื่อศึกษาอัตราการไหลทางความร้อนจากปฏิกิริยาดีเฟอราซีร็อกซ์ที่สภาวะอุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบ 200 รอบต่อนาที

#	Action / Annotation	Start Time	End Time
1	Start of experiment with $T_j = 5\text{ }^{\circ}\text{C}$, $R = 100\text{ rpm}$, $V_v = 700\text{ ml}$, Substance 1=600 ml and T_r control parameters optimized for an organic reaction mass (P: 4.5)	00:00:02	00:00:10
2	Ramp stirrer speed to 200 rpm over 1 min	00:00:11	00:01:09
3	Heat T_r to $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 10 min	00:00:12	00:10:12
4	Entered virtual volume: 700 ml	00:10:30	
5	Wait 15 min	00:10:30	00:25:30
6	U and cpr determination with Waiting Time = 10 min, Delta $T_r = 3\text{ K}$	00:25:32	01:35:36
7	Wait 15 min	01:35:36	01:50:36
8	Heat T_j to $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ at 10 K/min	01:50:37	01:55:21
9	Wait 90 min	01:55:21	03:25:21
10	U and cpr determination with Waiting Time = 10 min, Delta $T_r = 3\text{ K}$	03:25:23	04:35:27
11	Cool T_r to $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 10 min	04:35:29	04:45:29
12	Wait 10 min	04:45:29	04:55:29
13	End of experiment with $T_j = 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ and $R = 100\text{ rpm}$	04:55:30	04:55:37

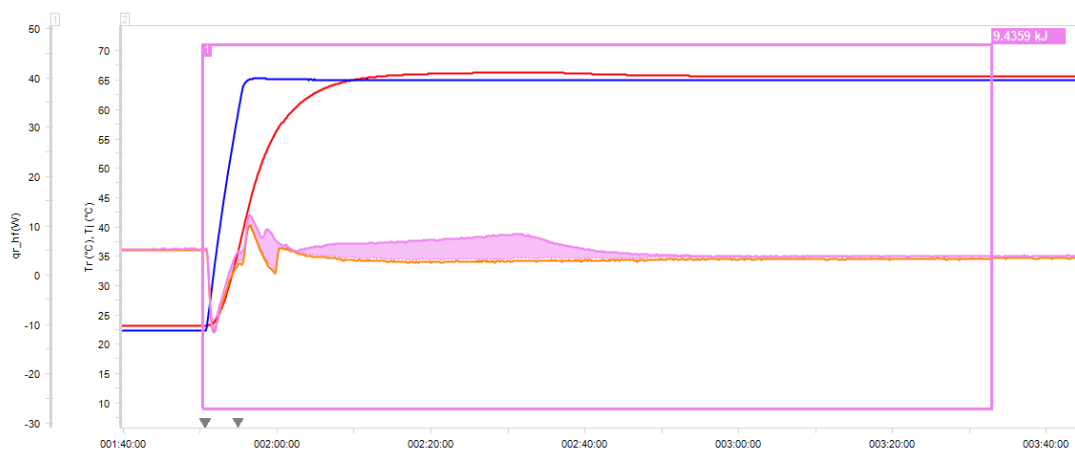
ค-3 การตั้งโปรแกรมของเครื่อง Reaction calorimeter RC1 เพื่อศึกษาอัตราการไหลทางความร้อนจากปฏิกิริยาดีเฟอราซีร็อกซ์ที่สภาวะอุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบ 200 รอบต่อนาที

#	Action / Annotation	Start Time	End Time
1	Start of experiment with $T_j = 5\text{ }^{\circ}\text{C}$, $R = 200\text{ rpm}$, $V_v = 680\text{ ml}$, Substance 1=600 ml and T_r control parameters optimized for an organic reaction mass (P: 4.5)	00:00:02	00:00:11
2	Heat T_r to $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 10 min	00:00:13	00:10:11
3	Ramp stirrer speed to 200 rpm over 1 min	00:00:14	00:01:13
4	Entered virtual volume: 710 ml	00:10:30	
5	Wait 15 min	00:10:30	00:25:30
6	U and cpr determination with Waiting Time = 10 min, Delta $T_r = 3\text{ K}$	00:25:32	01:35:36
7	Wait 15 min	01:35:36	01:50:36
8	Heat T_j to $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ at 10 K/min	01:50:38	01:55:53
9	Wait 90 min	01:55:53	03:25:53
10	Cool T_r to $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 10 min	03:25:54	03:35:52
11	Wait 10 min	03:35:52	03:45:52
12	U and cpr determination with Waiting Time = 10 min, Delta $T_r = 3\text{ K}$	03:45:55	04:55:58
13	Cool T_r to $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 10 min	04:56:00	05:05:58
14	Wait 10 min	05:05:58	05:15:58
15	End of experiment with $T_j = 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ and $R = 100\text{ rpm}$	05:15:59	05:16:06

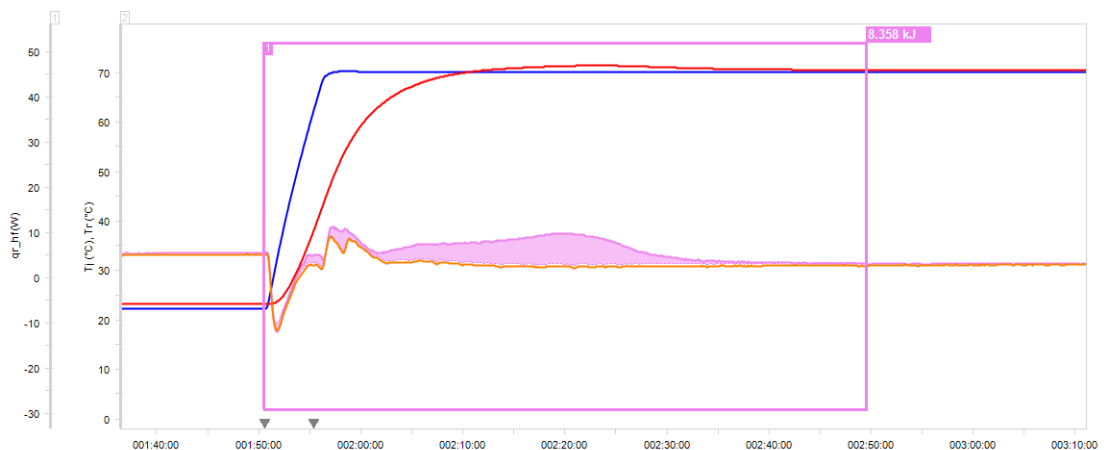
ภาคผนวก ง

ข้อมูลที่ได้จากการทดลองและวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Reaction calorimeter

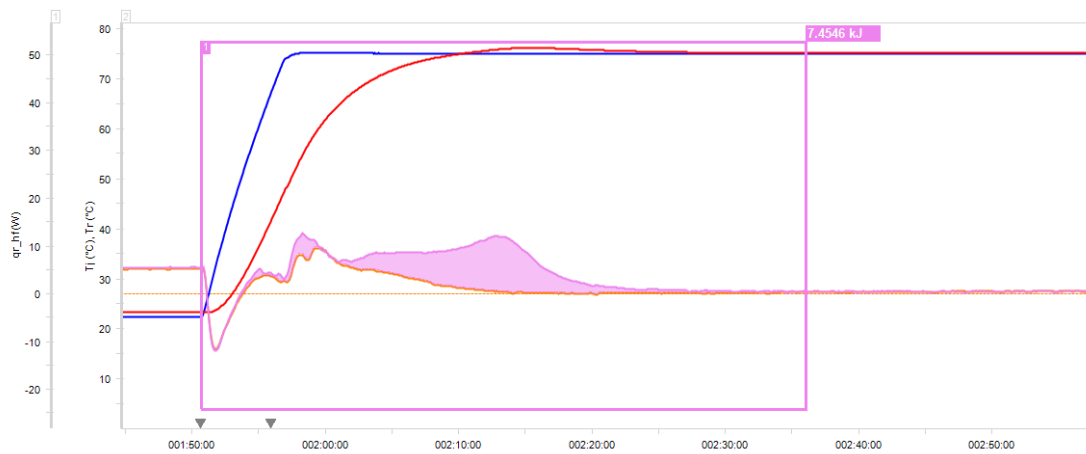
ง-1 ผลการศึกษาอัตราการไหลทางความร้อนจากปฏิกิริยาดีเฟอราซีร็อกซ์ที่สภาวะอุณหภูมิ 65 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบ 200 รอบต่อนาที



ง-2 ผลการศึกษาอัตราการไหลทางความร้อนจากปฏิกิริยาดีเฟอราซีร็อกซ์ที่สภาวะอุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบ 200 รอบต่อนาที



ง-3 ผลการศึกษาอัตราการไหลทางความร้อนจากปฏิกิริยาดีเฟอราซีร็อกซ์ที่สภาวะอุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบ 200 รอบต่อนาที



ภาคผนวก จ

ผลการทดลองศึกษาอิทธิพลความเร็วรอบของใบกวน

จ-1 ข้อมูลร้อยละการเปลี่ยนแปลงทางอุณหภูมิที่สภาวะความเร็วรอบต่าง ๆ

จากการทดลองสังเคราะห์ดีเพอราซิร็อกซ์ที่สภาวะอุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส และเปลี่ยนความเร็วรอบของใบกวน 50 200 250 และ 300 รอบต่อนาที เพื่อศึกษาอิทธิพลความเร็วรอบของใบกวนที่มีผลต่ออัตราการเกิดปฏิกิริยาหรือไม่ และที่ความเร็วรอบของใบกวนที่เท่าไรที่สามารถขจัดอิทธิพลของการถ่ายโอนมวลสาร ได้ผลการทดลองดังตาราง ซึ่งข้อมูลที่ได้นี้มาจากการวิเคราะห์และคำนวณดังสมการที่ 2.14 โดยใช้โปรแกรม iControl RC1e เวอร์ชัน 5.3.32 เป็นตัวคำนวณที่สภาวะความเร็วรอบต่าง ๆ

เวลา (วินาที)	ร้อยละการเปลี่ยนแปลงทางอุณหภูมิ			
	50 รอบ/นาที	200 รอบ/นาที	250 รอบ/นาที	300 รอบ/นาที
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
60	-0.0306	-0.0306	-0.0287	-0.0024
120	-0.0234	-0.0234	-0.0571	-0.0262
180	-0.0512	0.0116	-0.0988	-0.0521
240	-0.0487	0.0073	-0.1467	-0.0583
300	-0.0589	0.0226	-0.1856	-0.0782
360	-0.0765	0.4571	-0.7034	0.2238
420	-0.0461	0.9600	-1.7205	0.5998
480	-0.0350	1.5239	-1.8989	1.1549
540	-0.0178	2.1852	-1.2394	2.1167
600	0.1387	2.8445	-0.0008	3.0683
660	0.6696	3.3861	1.1127	4.1188
720	1.2146	4.9124	2.1078	5.7081
780	1.8062	7.6206	3.2610	8.2479
840	2.6680	8.2744	3.6709	8.9087
900	2.9575	7.8266	4.3506	9.5451
960	3.7303	8.1361	5.7037	11.3444
1020	6.0552	9.2029	7.8419	15.1822
1080	8.3213	11.2249	10.9144	21.2160

เวลา (วินาที)	ร้อยละการเปลี่ยนแปลงทางอุณหภูมิ			
	50 รอบ/นาที	200 รอบ/นาที	250 รอบ/นาที	300 รอบ/นาที
1140	7.9669	13.9387	14.8280	29.4312
1200	7.7995	17.0859	19.2800	38.5932
1260	8.4644	20.8023	24.4749	47.9170
1320	10.0613	24.9461	30.1535	57.0725
1380	12.4965	29.8791	35.8987	66.1810
1440	14.3927	35.3406	41.7856	75.7528
1500	16.2015	41.5517	47.9193	82.7759
1560	20.1522	48.6310	54.2325	87.4271
1620	24.6381	56.6655	60.9004	90.1808
1680	29.8631	65.0700	68.1243	91.6435
1740	35.6732	72.6634	75.4176	92.5105
1800	42.2637	78.5564	81.8810	93.2109
1860	49.8399	82.6976	86.5667	93.7634
1920	58.2122	85.7120	89.7104	94.0162
1980	66.4187	87.9251	91.9598	94.1271
2040	73.1563	89.6945	93.7001	94.3254
2100	78.1445	91.0175	94.8906	94.5721
2160	81.6411	92.0516	95.8850	94.6328
2220	84.2148	92.8988	96.5015	94.7578
2280	86.1949	93.5411	97.1575	94.9980
2340	87.6863	94.1809	97.6526	95.0508
2400	88.4207	94.8012	98.0304	95.3177
2460	88.8866	95.3090	98.3360	95.5157
2520	89.3482	95.7092	98.6351	95.6237
2580	89.6311	96.1694	98.8908	95.7715
2640	89.9264	96.6358	99.1830	95.6899
2700	90.1523	96.9579	99.4073	95.9488
2760	90.5070	97.2284	99.5903	96.2673
2820	90.6873	97.4643	99.7201	96.3609
2880	90.8642	97.8168	99.7595	96.6523
2940	91.0525	98.0229	99.8662	96.7738
3000	91.1887	98.1796	99.8661	96.9451

เวลา (วินาที)	ร้อยละการเปลี่ยนแปลงทางอุณหภูมิ			
	50 รอบ/นาที	200 รอบ/นาที	250 รอบ/นาที	300 รอบ/นาที
3060	91.4502	98.3669	99.8919	97.2857
3120	91.6875	98.5157	99.9416	97.4445
3180	91.7429	98.7691	99.8474	97.4525
3240	91.9131	99.0261	99.8293	97.7773
3300	92.0920	99.0952	99.8290	98.0616
3360	92.2745	99.2373	99.8811	98.3430
3420	92.3981	99.4128	99.9271	98.6937
3480	92.5188	99.6029	100.0384	98.7818
3540	92.5188	99.7294	100.0267	98.9941
3600	92.5188	99.8270	99.9867	99.3536
3660	92.5188	99.9749	100.0166	99.8088
3720	92.5188	100.0248	100.0325	100.0165

ภาคผนวก ฉ

การใช้ภาษาไพธอนสำหรับการวิเคราะห์ประมาณค่าจลนพลศาสตร์

ไพธอน (Python) คือชื่อทางการค้า ซึ่งปัจจุบันเป็นภาษาหนึ่งของการเขียนโปรแกรม ได้ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อให้เป็นภาษาสำหรับการเขียนโปรแกรมที่ใช้งาน แล้วเข้าใจง่าย สามารถเขียนได้สั้นกว่าภาษาอื่น ๆ อีกทั้งเป็นโปรแกรมภาษาที่นำไปใช้ได้ฟรี จึงมีผู้นำมาประยุกต์ใช้ในงานคำนวณทางวิทยาศาสตร์ งานพัฒนาซอฟต์แวร์ เป็นต้น

สำหรับงานคำนวณทางวิทยาศาสตร์ ได้มีผู้เขียนชุดคำสั่งเป็นไลบรารีมาตรฐานเพื่อให้ผู้สนใจสามารถนำไปใช้ได้ทันทีโดยไม่ต้องเขียนชุดคำสั่งนั้นขึ้นมาอีก เพียงแค่เขียนคำสั่งเรียกฟังก์ชันนั้นขึ้นมาใช้งานได้ทันที โดยในงานวิจัยนี้ได้ใช้ไลบรารีมาตรฐาน ดังนี้

1. Numpy
2. Scipy
3. Matplotlib
4. Pandas

และในงานวิจัยนี้ได้ใช้ซอฟต์แวร์ Spyder เป็นซอฟต์แวร์สำหรับใช้เขียนภาษาไพธอน โดยซอฟต์แวร์ดังกล่าวได้ถูกออกแบบมาสำหรับนักวิทยาศาสตร์โดยเฉพาะ ซึ่งมีหน้าต่างการใช้งานเขียนชุดคำสั่ง การแสดงผลกราฟ และแสดงผลข้อมูล ซึ่งการเขียนชุดคำสั่งสำหรับการประมาณค่าจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาดีเพอราซิร็อกซ์จากการไหลทางความร้อนของปฏิกิริยา ด้วยเทคนิคการวิเคราะห์เชิงถดถอยแบบไม่เป็นเส้นตรง สามารถเขียนได้ดังต่อไปนี้

**ฉ-1 ประมาณค่าจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาดีเพอราซิร็อกซ์ที่สภาวะอุณหภูมิ 65 องศาเซลเซียส
ความเร็วรอบ 200 รอบต่อนาที**

```

import numpy as np
from scipy.integrate import odeint
from lmfit import Model, Parameters
import matplotlib.pyplot as plt
import pandas

qr_data = pandas.read_excel('Data_1.xlsx', sheet_name='Sheet1', usecols=['Qr']).to_numpy()
time_data = pandas.read_excel('Data_1.xlsx', sheet_name='Sheet1', usecols=['Time']).to_numpy()
Tr_data = pandas.read_excel('Data_1.xlsx', sheet_name='Sheet1', usecols=['Tr_K']).to_numpy()
Tj_data = pandas.read_excel('Data_1.xlsx', sheet_name='Sheet1', usecols=['Tj_K']).to_numpy()

time=time_data[16:135]
qr=qr_data[16:135]
Tjx=Tj_data[16:135]
Tr=Tr_data[16:135]
Tj=Tjx.flatten()

#Variables
R = 8.314
Cp = 3
Den = 853
T0 = 348
UA = 6
dHr=56430
mol_f=0.967
P=0.7897

def fitfunc_1(t,k0,E1,ksA,ksB,a,b,Beta):
    #Function that returns dy/dt
    def model(z,t):

        CAs =(6.833E-07*(z[8]**3)-(0.0005925*(z[8]**2))+(0.1702*z[8])-16.1557
        CBs =(0.00003493*(z[8]**2)- (0.02155*z[8]) + 3.356
        q=((k0*np.exp(-E1*(1/z[8]-1/T0)/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b)*dHr)*z[7]
        tv = np.linspace(960,8100,119)

        dNA_dt = (-ksA*(CAs-z[2]))*z[7]

```

```

dNB_dt = (-ksB*(CBs-z[3]))*z[7]

if z[0]<0 :
    dCA_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))
else :
    dCA_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))+(ksA*(CAs-z[2]))

if z[1]<0 :
    dCB_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))
else:
    dCB_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b)) + (ksB*(CBs-z[3]))

dCC_dt = ((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))

if z[0]<0 :
    dVA_dt = (239.23/(1.3*1000))*0
else :
    dVA_dt = (239.23/(1.3*1000))*(-dNA_dt)
if z[0]<0 :
    dVB_dt = (152.153/(1.4*1000))*0
else :
    dVB_dt = (152.153/(1.4*1000))*(-dNB_dt)
dVt_dt = dVA_dt + dVB_dt
dT_dt = (1/(Den*Cp*z[7]))*(q - UA*(z[8]-np.interp(t, tv, Tj))+(Beta*mol_f*P))

dzdt = [dNA_dt,dNB_dt,dCA_dt,dCB_dt,dCC_dt,dVA_dt,dVB_dt,dVt_dt,dT_dt]
return dzdt

# initial condition
z0 = [0.164,0.177,0,0,0,0,0.6,331.34]

# time points
t = np.linspace(960,8100,119)

# solve ODE
z = odeint(model,z0,t)
qr=((k0*np.exp(-E1*(1/z[:,8]-1/T0)/(R)))*(z[:,2]**a)*(z[:,3]**b)*dHr)*z[:,7]
return qr

Qr_model = Model(fitfunc_1)

```

```

params = Parameters()

params.add('k0', value=0.040, min=0.0408, max=0.044) #min=0.039, max=0.041
params.add('E1', value=180000, min=180000, max=200000) # 190290.030 min=189000, max=191000
params.add('ksA', value=0.02, min=0.02, max=0.021)# min=0.03, max=0.031
params.add('ksB', value=0.02, min=0.02, max=0.021)#min=0.03, max=0.053
#params.add('dHr', value=45000, min=45000, max=55000)
params.add('a', value=1.4, min=1, max=2) #min=0.6, max=2
params.add('b', value=0.0, min=0, max=0.1) #min=1.1, max=2
params.add('Beta', value=3.5, min=3, max=4)

qr_flat = qr.flatten()

result_1 = Qr_model.fit(qr_flat, params, t=time.flatten(),method='Nelder-Mead',max_nfev=None)

print(result_1.fit_report())

A=result_1.params['k0'].value
B=result_1.params['E1'].value
C=result_1.params['ksA'].value
D=result_1.params['ksB'].value
G=result_1.params['Beta'].value
H=result_1.params['a'].value
I=result_1.params['b'].value
E=result_1.params['k0'].value * 0.03
F=result_1.params['E1'].value * 0.03

def test_1(k0,E1,ksA,ksB,a,b, Beta):

    def model(z,t):

        CAs =(6.833E-07*(z[8]**3))-(0.0005925*(z[8]**2))+(0.1702*z[8])-16.1557
        CBs =(0.00003493*(z[8]**2))- (0.02155*z[8]) + 3.356

        q=((k0*np.exp(-E1*(1/z[8]-1/T0)/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b)*dHr)*z[7]

        tv = np.linspace(960,8100,119)

        dNA_dt = (-ksA*(CAs-z[2]))*z[7]
        dNB_dt = (-ksB*(CBs-z[3]))*z[7]

```

```

if z[0]<0 :
    dCA_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))
else :
    dCA_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))+(ksA*(CAs-z[2]))
if z[1]<0 :
    dCB_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))
else:
    dCB_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b)) + (ksB*(CBs-z[3]))

dCC_dt = ((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))

if z[0]<0 :
    dVA_dt = (239.23/(1.3*1000))*0
else :
    dVA_dt = (239.23/(1.3*1000))*(-dNA_dt)

if z[0]<0 :
    dVB_dt = (152.153/(1.4*1000))*0
else :
    dVB_dt = (152.153/(1.4*1000))*(-dNB_dt)

dVt_dt = dVA_dt + dVB_dt
dT_dt = (1/(Den*Cp*z[7]))*(q - UA*(z[8]-np.interp(t, tv, Tj)))+(Beta *mol_f*P))

dzdt = [dNA_dt,dNB_dt,dCA_dt,dCB_dt,dCC_dt,dVA_dt,dVB_dt,dVt_dt,dT_dt]

return dzdt

# initial condition
z0 = [0.164,0.177,0,0,0,0,0.6,331.34]

# time points
t = np.linspace(960,8100,119)

# solve ODE
z = odeint(model,z0,t)
qr_chi=((k0*np.exp(-E1*(1/z[:,8]-1/T0)/(R)))*(z[:,2]**a)*(z[:,3]**b)*dHr)*z[:,7])

diff=qr_flat-qr_chi
SSE=np.sum(diff**2)

```

```

return SSE

x= np.linspace(A-E,A+E,30)
y= np.linspace(B-F,B+F,30)

X,Y = np.meshgrid(x,y)
Z1=np.vectorize(test_1)(X,Y,C,D,H,I,G)

plt.figure()
fig,ax=plt.subplots(1,1)
cp = ax.contourf(X, Y, Z1,levels=np.linspace(3,12,10))
fig.colorbar(cp) # Add a colorbar to a plot
plt.plot(A,B,'w*')

ax.set_xlabel('k0')
ax.set_ylabel('E1')
plt.savefig('Contours Plot_65C.jpg',bbox_inches='tight', dpi=300)
plt.figure(1)
plt.plot(time,q,'b--', label = "qr data")
plt.plot(time,result_1.best_fit,'r-', label = "qr estimated")
#plt.plot(time,result.init_fit,'g-', label = "qr estimated")
plt.xlabel('Time (second)')
plt.ylabel('Heat flow (W)')
plt.legend()
plt.savefig('qr plot_65C.jpg',bbox_inches='tight', dpi=300)

```


ฉ-2 ประมาณค่าจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาดีเฟอราซีร็อกซ์ที่สภาวะอุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส
ความเร็วรอบ 200 รอบต่อนาที

```

import numpy as np
from scipy.integrate import odeint
from lmfit import Model, Parameters
import matplotlib.pyplot as plt
import pandas

qr_data = pandas.read_excel('Data_2.xlsx', sheet_name='Sheet1', usecols=['Qr']).to_numpy()
time_data = pandas.read_excel('Data_2.xlsx', sheet_name='Sheet1', usecols=['Time']).to_numpy()
Tr_data = pandas.read_excel('Data_2.xlsx', sheet_name='Sheet1', usecols=['Tr_K']).to_numpy()
Tj_data = pandas.read_excel('Data_2.xlsx', sheet_name='Sheet1', usecols=['Tj_K']).to_numpy()

time=time_data[15:75]
qr=qr_data[15:75]
Tjx=Tj_data[15:75]
Tr=Tr_data[15:75]
Tj=Tjx.flatten()

#Variables
R = 8.314
Cp = 3
Den = 853
T0 = 348
UA = 6
UAL=0.00
dHr=49670
mol_f=0.967
P=0.8662

def fitfunc(t,k0,E1,ksA,ksB,a,b,Beta):

    #Function that returns dy/dt

    def model(z,t):
        CAs =(6.833E-07*(z[8]**3))-(0.0005925*(z[8]**2))+(0.1702*z[8])-16.1557
        CBs =(0.00003493*(z[8]**2))- (0.02155*z[8]) + 3.356

```

```

q=((k0*np.exp(-E1*(1/z[8]-1/T0)/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b)*dHr)*z[7]
tv = np.linspace(900,4500,60)

dNA_dt = (-ksA*(CAs-z[2]))*z[7]

dNB_dt = (-ksB*(CBs-z[3]))*z[7]

if z[0]<0 :
    dCA_dt = -((k0*np.exp(-E1*(1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))
else :
    dCA_dt = -((k0*np.exp(-E1*(1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))+ksA*(CAs-z[2])

if z[1]<0 :
    dCB_dt = -((k0*np.exp(-E1*(1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))
else:
    dCB_dt = -((k0*np.exp(-E1*(1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b)) + (ksB*(CBs-z[3]))

dCC_dt = ((k0*np.exp(-E1*(1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))

if z[0]<0 :
    dVA_dt = (239.23/(1.3*1000))*0
else :
    dVA_dt = (239.23/(1.3*1000))*(-dNA_dt)

if z[0]<0 :
    dVB_dt = (152.153/(1.4*1000))*0
else :
    dVB_dt = (152.153/(1.4*1000))*(-dNB_dt)

dVt_dt = dVA_dt + dVB_dt
dT_dt = (1/(Den*Cp*z[7]))*(q - UA*(z[8]-np.interp(t, tv, Tj))+(Beta*mol_f*P))

dzdt = [dNA_dt,dNB_dt,dCA_dt,dCB_dt,dCC_dt,dVA_dt,dVB_dt,dVt_dt,dT_dt]
return dzdt

# initial condition
z0 = [0.164,0.177,0,0,0,0,0,0.6,332.15]

# time points
t = np.linspace(900,4500,60)

```

```

# solve ODE
z = odeint(model,z0,t)

qr=((k0*np.exp(-E1*(1/z[:,8]-1/T0)/(R)))*(z[:,2]**a)*(z[:,3]**b)*dHr*z[:,7])

return qr

Qr_model = Model(fitfunc)

params = Parameters()
params.add('k0', value=0.039, min=0.039, max=0.0415) #min=0.039, max=0.041
params.add('E1', value=180000, min=180000, max=200000) # 190290.030 min=189000, max=191000
params.add('ksA', value=0.02, min=0.02, max=0.022)# min=0.03, max=0.031
params.add('ksB', value=0.02, min=0.02, max=0.022)#min=0.03, max=0.053
params.add('a', value=1, min=0.001, max=2) #min=0.6, max=2
params.add('b', value=1, min=0.001, max=3) #min=1.1, max=2
params.add('Beta', value=3.5, min=3.3, max=4)

qr_flat = qr.flatten()
result = Qr_model.fit(qr_flat, params, t=time.flatten(),method='Nelder-Mead',max_nfev=None)

print(result.fit_report())

A=result.params['k0'].value
B=result.params['E1'].value
C=result.params['ksA'].value
D=result.params['ksB'].value
G=result.params['Beta'].value
H=result.params['a'].value
I=result.params['b'].value
E=result.params['k0'].value * 0.1
F=result.params['E1'].value * 0.1

def test(k0,E1,ksA,ksB,a,b,Beta):

    def model(z,t):

```

```

CAs =(6.833E-07*(z[8]**3)-(0.0005925*(z[8]**2))+(0.1702*z[8])-16.1557
CBs =(0.00003493*(z[8]**2)- (0.02155*z[8]) + 3.356

q=((k0*np.exp(-E1*(1/z[8]-1/T0)/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b)*dHr)*z[7]

tv = np.linspace(900,4500,60)

dNA_dt = (-ksA*(CAs-z[2]))*z[7]
dNB_dt = (-ksB*(CBs-z[3]))*z[7]

if z[0]<0 :
    dCA_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))
else :
    dCA_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))+(ksA*(CAs-z[2]))

if z[1]<0 :
    dCB_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))
else:
    dCB_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b)) + (ksB*(CBs-z[3]))

dCC_dt = ((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))

if z[0]<0 :
    dVA_dt = (239.23/(1.3*1000))*0
else :
    dVA_dt = (239.23/(1.3*1000))*(-dNA_dt)

if z[0]<0 :
    dVB_dt = (152.153/(1.4*1000))*0
else :
    dVB_dt = (152.153/(1.4*1000))*(-dNB_dt)

dVt_dt = dVA_dt + dVB_dt
dT_dt = (1/(Den*Cp*z[7]))*(q - UA*(z[8]-np.interp(t, tv, Tj))+(Beta*mol_f*P))

dzdt = [dNA_dt,dNB_dt,dCA_dt,dCB_dt,dCC_dt,dVA_dt,dVB_dt,dVt_dt,dT_dt]

return dzdt

```

```

# initial condition
z0 = [0.164,0.177,0,0,0,0,0,0.6,332.15]

# time points
t = np.linspace(900,4500,60)

# solve ODE
z = odeint(model,z0,t)

qr_chi=(((k0*np.exp(-E1*(1/z[:,8]-1/T0)/(R)))*(z[:,2]**a)*(z[:,3]**b)*dHr)*z[:,7])

diff=qr_flat-qr_chi
SSE=np.sum(diff**2)
return SSE

x= np.linspace(A-E,A+E,20)
y= np.linspace(B-F,B+F,20)

X,Y = np.meshgrid(x,y)

Z=np.vectorize(test)(X,Y,C,D,H,I,G)

plt.figure()

fig,ax=plt.subplots(1,1)
#cp = ax.contourf(X, Y, Z,levels=np.linspace(np.min(Z),np.max(Z),20))
#cp = ax.contourf(X, Y, Z)
cp = ax.contourf(X, Y, Z,levels=np.linspace(8.0,17.0,10))
fig.colorbar(cp) # Add a colorbar to a plot
plt.plot(A,B,'w*')
#ax.set_title('Filled Contours Plot')
ax.set_xlabel('k0')
ax.set_ylabel('E1')
plt.savefig('Contours Plot_70C.jpg',bbox_inches='tight', dpi=300)

plt.figure(1)
plt.plot(time,qr,'b--', label = "qr data")

```

```
plt.plot(time,result.best_fit,'r-', label = "qr estimated")  
#plt.plot(time,result.init_fit,'g-', label = "qr estimated")  
plt.xlabel('Time (second)')  
plt.ylabel('Heat flow (W)')  
plt.legend()  
plt.savefig('qr plot_70C.jpg',bbox_inches='tight', dpi=300)
```



ฉ-3 ประมาณค่าจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาดีเพอราซิร็อกซ์ที่สภาวะอุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส
ความเร็วรอบ 200 รอบต่อนาที

```

import numpy as np
from scipy.integrate import odeint
from lmfit import Model, Parameters
import matplotlib.pyplot as plt
import pandas

qr_data = pandas.read_excel('Data_3.xlsx', sheet_name='Sheet1', usecols=['Qr']).to_numpy()
time_data = pandas.read_excel('Data_3.xlsx', sheet_name='Sheet1', usecols=['Time']).to_numpy()
Tr_data = pandas.read_excel('Data_3.xlsx', sheet_name='Sheet1', usecols=['Tr_K']).to_numpy()
Tj_data = pandas.read_excel('Data_3.xlsx', sheet_name='Sheet1', usecols=['Tj_K']).to_numpy()

time=time_data[9:60]
qr=qr_data[9:60]
Tr=Tr_data[9:60]
Tjx=Tj_data[9:60]
Tj=Tjx.flatten()

#Variables
R = 8.314
Cp = 2.8
Den = 853
T0 = 348
UA = 5.9
UAL=0.00
dHr=44640
mol_f=0.967
P=0.9472

def fitfunc(t,k0,E1,ksA,ksB,a,b,Beta):

    #Function that returns dy/dt

    def model(z,t):

        CAs =(6.833E-07*(z[8]**3))-(0.0005925*(z[8]**2))+(0.1702*z[8])-16.1557

```

```

CBs = (0.00003493*(z[8]**2)- (0.02155*z[8]) + 3.356
q=((k0*np.exp(-E1*(1/z[8]-1/T0)/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b)*dHr)*z[7]
tv = np.linspace(540,3540,51)

dNA_dt = (-ksA*(CAs-z[2]))*z[7]

dNB_dt = (-ksB*(CBs-z[3]))*z[7]

if z[0]<0 :
    dCA_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b)))
else :
    dCA_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b)))+(ksA*(CAs-z[2]))

if z[1]<0 :
    dCB_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b)))
else:
    dCB_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))) + (ksB*(CBs-z[3]))

dCC_dt = ((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b)))

if z[0]<0 :
    dVA_dt = (239.23/(1.3*1000))*0
else :
    dVA_dt = (239.23/(1.3*1000))*(-dNA_dt)
if z[1]<0 :
    dVB_dt = (152.153/(1.4*1000))*0
else :
    dVB_dt = (152.153/(1.4*1000))*(-dNB_dt)
dVt_dt = dVA_dt + dVB_dt
dT_dt = (1/(Den*Cp*z[7]))*(q - UA*(z[8]-np.interp(t, tv, Tj))+(Beta*mol_f*P)))

dzdt = [dNA_dt,dNB_dt,dCA_dt,dCB_dt,dCC_dt,dVA_dt,dVB_dt,dVt_dt,dT_dt]
return dzdt

# initial condition
z0 = [0.164,0.177,0,0,0,0,0.6,334.88]

# time points

```



```

t = np.linspace(540,3540,51)

# solve ODE
z = odeint(model,z0,t)

qr=((k0*np.exp(-E1*(1/z[:,8]-1/T0)/(R)))*(z[:,2]**a)*(z[:,3]**b)*dHr*z[:,7])

return qr

Qr_model = Model(fitfunc)

params = Parameters()
params.add('k0', value=0.041, min=0.04, max=0.044) #min=0.039, max=0.041
params.add('E1', value=185000, min=180000, max=200000) # 190290.030 min=189000, max=191000
params.add('ksA', value=0.02, min=0.01, max=0.1)# min=0.03, max=0.031
params.add('ksB', value=0.02, min=0.01, max=0.1)#min=0.03, max=0.053
params.add('a', value=1, min=0.8, max=2) #min=0.6, max=2
params.add('b', value=1, min=0.8, max=2) #min=1.1, max=2
params.add('Beta', value=3.5, min=3, max=5)

qr_flat = qr.flatten()
result = Qr_model.fit(qr_flat, params, t=time.flatten(),method='leastsqr',max_nfev=None)

print(result.fit_report())
A=result.params['k0'].value
B=result.params['E1'].value
C=result.params['ksA'].value
D=result.params['ksB'].value
G=result.params['Beta'].value
H=result.params['a'].value
I=result.params['b'].value
E=result.params['k0'].value * 0.05
F=result.params['E1'].value * 0.15

def test(k0,E1,ksA,ksB,a,b,Beta):

    def model(z,t):

```

```

CAs =(6.833E-07*(z8**3)-(0.0005925*(z8**2))+0.1702*z8)-16.1557
CBs =(0.00003493*(z8**2)- (0.02155*z8) + 3.356
q=((k0*np.exp(-E1*(1/z8-1/T0)/(R)))*(z2**a)*(z3**b)*dHr)*z7
tv = np.linspace(540,3540,51)

dNA_dt = (-ksA*(CAs-z2))*z7

dNB_dt = (-ksB*(CBs-z3))*z7

if z0<0 :
    dCA_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z8)-(1/T0))/(R)))*(z2**a)*(z3**b)))
else :
    dCA_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z8)-(1/T0))/(R)))*(z2**a)*(z3**b)))+(ksA*(CAs-z2))

if z1<0 :
    dCB_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z8)-(1/T0))/(R)))*(z2**a)*(z3**b)))
else:
    dCB_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z8)-(1/T0))/(R)))*(z2**a)*(z3**b))) + (ksB*(CBs-z3))

dCC_dt = ((k0*np.exp(-E1*((1/z8)-(1/T0))/(R)))*(z2**a)*(z3**b)))

if z0<0 :
    dVA_dt = (239.23/(1.3*1000))*0
else :
    dVA_dt = (239.23/(1.3*1000))*(-dNA_dt)
if z1<0 :
    dVB_dt = (152.153/(1.4*1000))*0
else :
    dVB_dt = (152.153/(1.4*1000))*(-dNB_dt)
dVt_dt = dVA_dt + dVB_dt
dT_dt = (1/(Den*Cp*z7))*((q - UA*(z8)-np.interp(t, tv, Tj))+(Beta*mol_f*P))

dzdt = [dNA_dt,dNB_dt,dCA_dt,dCB_dt,dCC_dt,dVA_dt,dVB_dt,dVt_dt,dT_dt]
return dzdt

# initial condition
z0 = [0.164,0.177,0,0,0,0,0,0.6,334.88]

```

```

# time points
t = np.linspace(540,3540,51)

# solve ODE
z = odeint(model,z0,t)

qr_chi=(((k0*np.exp(-E1*(1/z[:,8]-1/T0)/(R)))*(z[:,2]**a)*(z[:,3]**b)*dHr)*z[:,7])

diff=qr_flat-qr_chi
SSE=np.sum(diff**2)
return SSE

x= np.linspace(A-E,A+E,30)
y= np.linspace(B-F,B+F,30)

X,Y = np.meshgrid(x,y)
Z=np.vectorize(test)(X,Y,C,D,H,I,G)

plt.figure()
fig,ax=plt.subplots(1,1)
cp = ax.contourf(X, Y, Z,levels=np.linspace(np.min(Z),np.max(Z),30))
fig.colorbar(cp) # Add a colorbar to a plot
plt.plot(A,B,'w*')
ax.set_title('Contours Plot')
ax.set_xlabel('k0 ')
ax.set_ylabel('E1')
plt.savefig('Contour_plot_75C.jpg',bbox_inches='tight', dpi=300)

plt.figure(1)
plt.plot(time,qr,'b--', label = "qr data")
plt.plot(time,result.best_fit,'r-', label = "qr estimated")
#plt.plot(time,result.init_fit,'g-', label = "qr estimated")
plt.xlabel('Time (second)')
plt.ylabel('Heat flow (W)')
plt.legend()
plt.savefig('qr_plot_75C.jpg',bbox_inches='tight', dpi=300)

```

ฉ-4 พล็อตกราฟแบบจำลองอุณหภูมิภายในถังปฏิกรณ์จากค่าจลนพลศาสตร์ที่ประมาณได้ที่
สภาวะอุณหภูมิ 65 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบ 200 รอบต่อนาที

```

import numpy as np
from scipy.integrate import odeint
from lmfit import Model, Parameters
import matplotlib.pyplot as plt
import pandas

qr_data = pandas.read_excel('Data_1.xlsx', sheet_name='Sheet1', usecols=['Qr']).to_numpy()
time_data = pandas.read_excel('Data_1.xlsx', sheet_name='Sheet1', usecols=['Time']).to_numpy()
Tr_data = pandas.read_excel('Data_1.xlsx', sheet_name='Sheet1', usecols=['Tr_K']).to_numpy()
Tj_data = pandas.read_excel('Data_1.xlsx', sheet_name='Sheet1', usecols=['Tj_K']).to_numpy()

time=time_data[16:135]
qr=qr_data[16:135]
Tjx=Tj_data[16:135]
Tr=Tr_data[16:135]
Tj=Tjx.flatten()

#Variables
R = 8.314
Cp = 3
Den = 853
T0 = 348
UA = 6
dHr=56430
mol_f=0.967
P=0.7897

ksA= 0.02001
ksB= 0.02001
k0 = 0.04029
E1 = 185049
a= 1.51
b=0.01
Beta= 3.509

```

```

def model(z,t):

    CAs =(6.833E-07*(z[8]**3)-(0.0005925*(z[8]**2))+0.1702*z[8]-16.1557
    CBs =(0.00003493*(z[8]**2)- (0.02155*z[8]) + 3.356
    q=((k0*np.exp(-E1*(1/z[8]-1/T0)/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b)*dHr)*z[7]
    tv = np.linspace(960,8100,119)

    dNA_dt = (-ksA*(CAs-z[2]))*z[7]

    dNB_dt = (-ksB*(CBs-z[3]))*z[7]

    if z[0]<0 :
        dCA_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))
    else :
        dCA_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))+(ksA*(CAs-z[2]))

    if z[1]<0 :
        dCB_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))
    else:
        dCB_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b)) + (ksB*(CBs-z[3]))

    dCC_dt = ((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))

    if z[0]<0 :
        dVA_dt = (239.23/(1.3*1000))*0
    else :
        dVA_dt = (239.23/(1.3*1000))*(-dNA_dt)
    if z[0]<0 :
        dVB_dt = (152.153/(1.4*1000))*0
    else :
        dVB_dt = (152.153/(1.4*1000))*(-dNB_dt)
    dVt_dt = dVA_dt + dVB_dt
    dT_dt = (1/(Den*Cp*z[7]))*(q - UA*(z[8]-np.interp(t, tv, Tj))+(Beta*mol_f*P))

    dzdt = [dNA_dt,dNB_dt,dCA_dt,dCB_dt,dCC_dt,dVA_dt,dVB_dt,dVt_dt,dT_dt]
    return dzdt

```

```
# initial condition
z0 = [0.164,0.177,0,0,0,0,0,0.6,331.34]

# time points
t = np.linspace(960,8100,119)

# solve ODE
z = odeint(model,z0,t)

Tr_flat = Tr.flatten()
diff=Tr_flat-z[:,8]
SSE=np.sum(diff**2)
print(SSE)
plt.figure(1)
plt.plot(time,Tr-273,'bx', label = "Tr_experiment")
plt.plot(time,z[:,8]-273,'r-', label = "Tr_Estimated")

plt.xlabel("Time (second)")
plt.ylabel("Temperature (C)")
plt.legend()

plt.savefig('Tr plot_65C.jpg',bbox_inches='tight', dpi=300)
```

ฉ-5 พล็อตกราฟแบบจำลองอุณหภูมิภายในถังปฏิกรณ์จากค่าจลนพลศาสตร์ที่ประมาณได้ที่
สภาวะอุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบ 200 รอบต่อนาที

```

import numpy as np
from scipy.integrate import odeint
from lmfit import Model, Parameters
import matplotlib.pyplot as plt
import pandas

qr_data = pandas.read_excel('Data_2.xlsx', sheet_name='Sheet1', usecols=['Qr']).to_numpy()
time_data = pandas.read_excel('Data_2.xlsx', sheet_name='Sheet1', usecols=['Time']).to_numpy()
Tr_data = pandas.read_excel('Data_2.xlsx', sheet_name='Sheet1', usecols=['Tr_K']).to_numpy()
Tj_data = pandas.read_excel('Data_2.xlsx', sheet_name='Sheet1', usecols=['Tj_K']).to_numpy()

time=time_data[15:75]
qr=qr_data[15:75]
Tjx=Tj_data[15:75]
Tr=Tr_data[15:75]
Tj=Tjx.flatten()

#Variables
R = 8.314
Cp = 3
Den = 853
T0 = 348
UA = 6
dHr=49670
mol_f=0.967
P=0.8662

ksA= 0.02001
ksB= 0.02001
k0 = 0.04029
E1 = 181703
a= 1
b=0.79
Alpha= 3.509

```

```

def model(z,t):

    CAs =(6.833E-07*(z[8]**3)-(0.0005925*(z[8]**2))+0.1702*z[8]-16.1557
    CBs =(0.00003493*(z[8]**2)- (0.02155*z[8]) + 3.356
    q=((k0*np.exp(-E1*(1/z[8]-1/T0)/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b)*dHr)*z[7]
    tv = np.linspace(900,4500,60)

    dNA_dt = (-ksA*(CAs-z[2]))*z[7]

    dNB_dt = (-ksB*(CBs-z[3]))*z[7]

    if z[0]<0 :
        dCA_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))
    else :
        dCA_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))+(ksA*(CAs-z[2]))

    if z[1]<0 :
        dCB_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))
    else:
        dCB_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b)) + (ksB*(CBs-z[3]))

    dCC_dt = ((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))

    if z[0]<0 :
        dVA_dt = (239.23/(1.3*1000))*0
    else :
        dVA_dt = (239.23/(1.3*1000))*(-dNA_dt)
    if z[0]<0 :
        dVB_dt = (152.153/(1.4*1000))*0
    else :
        dVB_dt = (152.153/(1.4*1000))*(-dNB_dt)
    dVt_dt = dVA_dt + dVB_dt
    dT_dt = (1/(Den*Cp*z[7]))*(q - UA*(z[8]-np.interp(t, tv, Tj))+(Alpha*mol_f*P))

    dzdt = [dNA_dt,dNB_dt,dCA_dt,dCB_dt,dCC_dt,dVA_dt,dVB_dt,dVt_dt,dT_dt]
    return dzdt

```



```

# initial condition
z0 = [0.164,0.177,0,0,0,0,0,0.6,332.15]

# time points
t = np.linspace(900,4500,60)

# solve ODE
z = odeint(model,z0,t)

Tr_flat = Tr.flatten()
diff=Tr_flat-z[:,8]
SSE=np.sum(diff**2)
print(SSE)

plt.figure(1)
plt.plot(time,Tr-273,'bx', label = "Tr_experiment")
plt.plot(time,z[:,8]-273,'r-', label = "Tr_Estimated")

plt.xlabel("Time (second)")
plt.ylabel("Temperature (C)")
plt.legend()

plt.savefig("Tr plot_70C.jpg",bbox_inches='tight', dpi=300)

```

ฉ-6 พล็อตกราฟแบบจำลองความชื้นและอุณหภูมิภายในถังปฏิกรณ์จากค่าจลนพลศาสตร์ที่
ประมาณได้ที่สภาวะอุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบ 200 รอบต่อนาที

```

import numpy as np
from scipy.integrate import odeint
from lmfit import Model, Parameters
import matplotlib.pyplot as plt
import pandas

qr_data = pandas.read_excel('Data_3.xlsx', sheet_name='Sheet1', usecols=['Qr']).to_numpy()
time_data = pandas.read_excel('Data_3.xlsx', sheet_name='Sheet1', usecols=['Time']).to_numpy()
Tr_data = pandas.read_excel('Data_3.xlsx', sheet_name='Sheet1', usecols=['Tr_K']).to_numpy()
Tj_data = pandas.read_excel('Data_3.xlsx', sheet_name='Sheet1', usecols=['Tj_K']).to_numpy()

time=time_data[9:60]
qr=qr_data[9:60]
Tjx=Tj_data[9:60]
Tr=Tr_data[9:60]
Tj=Tjx.flatten()

#Variables
R = 8.314
Cp = 2.8
Den = 853
T0 = 348
UA = 5.9
dHr=44580
mol_f=0.967
P=0.9472

ksA= 0.02001
ksB= 0.02001
k0 = 0.04029
E1 = 181703
a= 1
b=1
Beta= 3.509

```

```

def model(z,t):

    CAs =(6.833E-07*(z[8]**3)-(0.0005925*(z[8]**2))+0.1702*z[8]-16.1557
    CBs =(0.00003493*(z[8]**2)- (0.02155*z[8]) + 3.356
    q=((k0*np.exp(-E1*(1/z[8]-1/T0)/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b)*dHr)*z[7]
    tv = np.linspace(540,3540,51)

    dNA_dt = (-ksA*(CAs-z[2]))*z[7]

    dNB_dt = (-ksB*(CBs-z[3]))*z[7]

    if z[0]<0 :
        dCA_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))
    else :
        dCA_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))+(ksA*(CAs-z[2]))

    if z[1]<0 :
        dCB_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))
    else:
        dCB_dt = -((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b)) + (ksB*(CBs-z[3]))

    dCC_dt = ((k0*np.exp(-E1*((1/z[8])-(1/T0))/(R)))*(z[2]**a)*(z[3]**b))

    if z[0]<0 :
        dVA_dt = (239.23/(1.3*1000))*0
    else :
        dVA_dt = (239.23/(1.3*1000))*(-dNA_dt)
    if z[0]<0 :
        dVB_dt = (152.153/(1.4*1000))*0
    else :
        dVB_dt = (152.153/(1.4*1000))*(-dNB_dt)
    dVt_dt = dVA_dt + dVB_dt
    dT_dt = (1/(Den*Cp*z[7]))*(q - UA*(z[8]-np.interp(t, tv, Tj))+(Beta*mol_f*P))

    dzdt = [dNA_dt,dNB_dt,dCA_dt,dCB_dt,dCC_dt,dVA_dt,dVB_dt,dVt_dt,dT_dt]
    return dzdt

```

```

# initial condition
z0 = [0.164,0.177,0,0,0,0,0,0.6,334.88]

# time points
t = np.linspace(540,3540,51)

# solve ODE
z = odeint(model,z0,t)

Tr_flat = Tr.flatten()
diff=Tr_flat-z[:,8]
SSE=np.sum(diff**2)
print(SSE)

plt.figure(1)
plt.plot(time,Tr-273,'bx', label = "Tr_experiment")
plt.plot(time,z[:,8]-273,'r-', label = "Tr_Estimated")
plt.errorbar(time , Tr-273, xerr=0.5)

plt.xlabel("Time (second)")
plt.ylabel("Temperature (C)")
plt.legend()
plt.savefig('Tr plot_75C.jpg',bbox_inches='tight', dpi=300)

plt.figure(2)
plt.plot(time,z[:,2],'b--', label = "BNZ")
plt.plot(time,z[:,3],'r-', label = "HYZ")
plt.plot(time,z[:,4],'g-', label = "Deferasirox")
plt.legend()

plt.savefig('Concentration plot_75C.jpg',bbox_inches='tight', dpi=300)

```

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	Wasan Kongnaikhaw
วัน เดือน ปี เกิด	
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	สำเร็จการศึกษาในหลักสูตรวิศวกรรมศาสตรบัณฑิต สาขาวิศวกรรมเคมี คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ และได้ศึกษาต่อใน หลักสูตรวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิศวกรรมเคมี คณะ วิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2561 จนสำเร็จ การศึกษา
ที่อยู่ปัจจุบัน	45 ซอย เพชรเกษม 77/5 ถ.เพชรเกษม แขวงหนองค้างพลู เขตหนองแขม กรุงเทพมหานคร 10160



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY