

การขยายขนาดการสังเคราะห์ไฮโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโตซาน



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาวิศวกรรมเคมี ภาควิชาวิศวกรรมเคมี
คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2558
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

SCALE-UP OF CHITOSAN - GRAFTED CYCLODEXTRIN SYNTHESIS



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

Department of Chemical Engineering

Faculty of Engineering

Chulalongkorn University

Academic Year 2015

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การขยายขนาดการสังเคราะห์ไฮโดรคาร์บอนที่ไซโคลเต็กซ์ทรีนเชื่อมกับไคโตซาน
โดย	นางสาวนารินทร์ ไพบูลย์
สาขาวิชา	วิศวกรรมเคมี
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. อภินันท์ สุทธิธารชวัช

คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะวิศวกรรมศาสตร์
(ศาสตราจารย์ ดร. บัณฑิต เอื้ออาภรณ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. ธวัชชัย ชรินพานิชกุล)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. อภินันท์ สุทธิธารชวัช)

.....กรรมการ
(อ.ดร. ปารวี วาศน์อำนวย)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ดร. อรุษา รักษ์ตานนท์ชัย)

นารินทร์ ไพบูลย์ : การขยายขนาดการสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซาน (SCALE-UP OF CHITOSAN - GRAFTED CYCLODEXTRIN SYNTHESIS) อ.ที่ปรึกษา วิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. ดร. อภินันท์ สุทธิธารวัช, 92 หน้า.

ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานเป็นตัวพาที่ได้รับการพัฒนาเพื่อใช้ในระบบนำส่งยา ซึ่งสามารถประยุกต์ใช้ได้หลายด้าน โดยสังเคราะห์จากพาราโทลูอินซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทรินและไคโตซานภายใต้สภาวะกรดและแยกสารให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคไดอะไลซิส อย่างไรก็ตามการสังเคราะห์ดังกล่าวยังคงจำกัดอยู่ภายในห้องปฏิบัติการเท่านั้น

ในงานวิจัยนี้จึงศึกษาผลกระทบจากสภาวะในการสังเคราะห์ อันได้แก่ อัตราส่วนจำนวนโมลของไคโตซานต่อพาราโทลูอินซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทริน อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยาและเวลาการเกิดปฏิกิริยาในระดับห้องปฏิบัติการ 250 มิลลิลิตรและศึกษาการขยายขนาดในระดับ 2 ลิตร และ 10 ลิตร ตามลำดับ วิเคราะห์ร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคลโตซาน (The degree of N-substitution, DS) ด้วยเครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์สเปกโตรสโกปี (nuclear magnetic resonance, NMR) พบว่าร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคลโตซานมีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อโมลของพาราโทลูอินซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทรินมีค่าเพิ่มขึ้น อุณหภูมิสูงขึ้นในช่วง 75-95 องศาเซลเซียสและมีค่าลดลงเมื่ออุณหภูมิมากกว่า 95 องศาเซลเซียส ส่วนเวลาการเกิดปฏิกิริยาพบว่าร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคลโตซานมีค่าเพิ่มขึ้นตามเวลาที่มากขึ้นเช่นกัน ผู้วิจัยพบว่าความเร็วรอบในการปั่นกวน 450 รอบต่อนาทีเป็นความเร็วรอบที่เหมาะสมที่สุดในการสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร ซึ่งร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคลโตซานมีค่าเท่ากับในระดับห้องปฏิบัติการ การศึกษาอัตราส่วนการขยายขนาดที่ใช้ขยายขนาดจากเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร เป็น 10 ลิตร พบว่าเมื่อกำหนดให้สัมประสิทธิ์การถ่ายโอนความร้อนคงที่ส่งผลให้ร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคลโตซานมีค่าใกล้เคียงกับในระดับห้องปฏิบัติการและในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร ส่วนการแยกสารให้บริสุทธิ์พบว่าสามารถการใช้ระบบกรองเมมเบรนแทนที่เทคนิคไดอะไลซิสได้เพื่อลดระยะเวลาและความยุ่งยากในการกำจัดสารละลายและผลิตภัณฑ์ข้างเคียง

ภาควิชา วิศวกรรมเคมี

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา วิศวกรรมเคมี

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ปีการศึกษา 2558

5670524021 : MAJOR CHEMICAL ENGINEERING

KEYWORDS:

NARIN PAIBOON: SCALE-UP OF CHITOSAN - GRAFTED CYCLODEXTRIN SYNTHESIS. ADVISOR: ASST. PROF. APINAN SOOTTITANTAWAT, D.Eng., 92 pp.

Cyclodextrin grafted with chitosan (CD-g-CS) is a great combination particle that can be extensively used in many applications. The CD-g-CS is synthesized from tolu磺onyl beta-cyclodextrin (TsCD) and chitosan (CS). The reaction in laboratory scale took place under acidic condition and then was removed impurity by dialysis. The reaction process needs to scaled-up from 250 mL round bottom flask to 2 L and 10 L stirred-tank reactor. Different factors affecting synthesis of CD-g-CS were studied in laboratory scale whether mole ratio of TsCD, reaction temperature and reaction time. The degree of N-substitution (%DS) was determined by using ^1H NMR spectroscopy depending on the number of TsCD per primary amino group of chitosan. The results showed that the %DS increased with an increased in mole ratio of TsCD and also increased with the raising reaction temperature from 75 to 95 °C. However, it decreased when the temperature was over 95 °C. Moreover %DS has increased with reaction time from 16 to 48 h. The optimum impeller speed in 2 L reactor was 450 rpm. The constant heat transfer coefficient was successfully used as scale up factor in 10 L reactor. In the purification process, the membrane filtration was applied instead of dialysis technique in laboratory scale.

Department: Chemical Engineering Student's Signature

Field of Study: Chemical Engineering Advisor's Signature

Academic Year: 2015

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี ด้วยความช่วยเหลือของ ผศ.ดร. อภินันท์ สุทธิธารธวัช อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งท่านได้ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่างๆอันเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการทำวิจัย ขอขอบพระคุณประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ รศ.ดร.ธวัชชัย ชรินพานิชกุล กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ อ.ดร.ปารวี วาศน์อำนวย และ ดร.อุรษา รักษ์ตานนท์ชัย ที่สละเวลาในการสอบวิทยานิพนธ์ตลอดจนข้อเสนอแนะที่มีประโยชน์ยิ่ง

ขอขอบพระคุณ ดร. สุวัชชัย จรัสโสภณ ดร.ขจรศักดิ์ เฟื่องนวกิจ ดร.วรายุทธ สะโงมแสง และดร.สุวิมล สุรัสโม สำหรับคำปรึกษาที่ดีในทุกๆเรื่องตลอดระยะเวลาการทำวิจัย

ขอขอบคุณทุนพัฒนาศักยภาพบุคลากรเพื่อการวิจัยและพัฒนา สำหรับภาคอุตสาหกรรม (NUI-RC) สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ รหัสทุน NUI-RC-P22-09-57-007M ที่ให้ทุนสนับสนุนงานวิจัยในครั้งนี้ และห้องปฏิบัติการระบบนำส่งอนุภาคนาโน อาคารนวัตกรรม 2 ศูนย์นาโนเทคโนโลยีแห่งชาติ ที่อนุเคราะห์ในการใช้เครื่องมือและอุปกรณ์ตลอดระยะเวลาทำวิจัย

ขอขอบคุณ นางสาวศรัณญา พันปี และสมาชิกห้องปฏิบัติการระบบนำส่งอนุภาคนาโน ศูนย์นาโนเทคโนโลยีแห่งชาติ ทุกท่าน ตลอดจนเพื่อนๆเยาวชนเอ็นดีเอส สำหรับคำแนะนำ คำปรึกษาและกำลังใจที่ดีตลอดระยะเวลาการวิจัย นอกจากนี้ขอบคุณนายธนวิทย์ โพธิศรี ศูนย์เทคโนโลยีโลหะและวัสดุแห่งชาติ สำหรับการช่วยเหลือด้านการวิเคราะห์ที่รวดเร็วทันใจ

ขอขอบคุณเพื่อนๆซีทีห้าสาม สำหรับกำลังใจและการช่วยเหลือทุกด้านในทุกๆเวลา

สุดท้ายนี้ขอกราบขอบพระคุณ น.อ. วีรัช ไพบุลย์ และนางดวงเนตร ไพบุลย์ บุพการี ผู้สนับสนุนผู้วิจัยในทุกๆด้าน ให้คำปรึกษา ให้กำลังใจรวมถึงยังเป็นแรงใจสำคัญในการศึกษาและการดำเนินชีวิตตลอดมา

จึงขอแสดงความขอบคุณมา ณ ที่นี้

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญรูป.....	ญ
สารบัญตาราง.....	ฐ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ที่มาและความสำคัญ.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย.....	2
1.3 ขอบเขตงานวิจัย.....	2
1.3.1 การสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานในห้องปฏิบัติการ ขนาด 250 มิลลิลิตร.....	2
1.3.2 การสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานในเครื่องปฏิกรณ์ ขนาด 2 ลิตร.....	3
1.3.3 การสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานในเครื่องปฏิกรณ์ ขนาด 10 ลิตร.....	3
1.3.4 การขยายขนาดการแยกสารให้บริสุทธิ์.....	3
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	3
บทที่ 2 ทฤษฎีและเอกสารงานวิจัย.....	4
2.1 ไคโตซาน.....	4
2.2 ไซโคลเด็กซ์ทริน.....	5
2.3 การสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซาน.....	7
2.4 เครื่องปฏิกรณ์และการขยายขนาดการสังเคราะห์.....	12
2.5 ไดอะไลซิส.....	30
2.6 เมมเบรน.....	31

บทที่ 3 ขั้นตอนการดำเนินงาน.....	36
3.1 สารเคมีและอุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลอง.....	36
3.1.1 สารเคมี.....	36
3.1.2 อุปกรณ์.....	37
3.2 ขั้นตอนการทดลอง.....	41
3.2.1 การสังเคราะห์พาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไฮโคลเด็กซ์ทริน.....	41
3.2.2 การสังเคราะห์ไฮโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานในห้องปฏิบัติการ ขนาด 250 มิลลิลิตร.....	41
3.2.3 การสังเคราะห์ไฮโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานในเครื่องปฏิกรณ์ ขนาด 2 ลิตร.....	42
3.2.4 การสังเคราะห์ไฮโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานในเครื่องปฏิกรณ์ ขนาด 10 ลิตร.....	42
3.3 การวิเคราะห์การแทนที่ของหมู่พาราโทลูอินซัลโฟนิล.....	43
3.4 การวิเคราะห์ Percent Deacetylation (%DDA).....	43
3.5 การวิเคราะห์การแทนที่ของเบต้าไฮโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่ไคโตซาน.....	44
บทที่ 4 ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง.....	45
4.1 การเกิดปฏิกิริยาการสังเคราะห์เบต้าไฮโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซาน.....	45
4.1.1 การสังเคราะห์ไฮโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานในห้องปฏิบัติการ ขนาด 250 มิลลิลิตร.....	49
4.1.1.1 ผลของอัตราส่วนจำนวนโมลไคโตซานต่อพาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไฮโคลเด็กซ์ทริน.....	49
4.1.1.2 ผลของอุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยา.....	51
4.1.1.3 ผลของเวลาการเกิดปฏิกิริยา.....	55
4.1.1.4 ผลของอุณหภูมิที่มีต่อการเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงของพาราโทลูอินซัลโฟนิลไฮโคลเด็กซ์ทรินเป็นโทลูอินซัลโฟนิก.....	56
4.1.2 การสังเคราะห์ไฮโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซาน ขนาด 2 ลิตร.....	59

4.1.3 การสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโตซาน ขนาด 10 ลิตร	63
4.2 การแยกสารให้บริสุทธิ์	67
4.2.1 ระดับห้องปฏิบัติการ.....	67
4.2.1 ระดับ pilot.....	69
4.2.1.1 การแยกกรดอะซิดิกและโพลีอินซัลโฟนิก	71
4.2.1.1.1 สภาวะจำลอง	71
4.2.1.1.2 สภาวะจริง.....	73
4.2.1.1 การแยกเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน.....	74
บทที่ 5 สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ.....	75
5.1 สรุปผลการทดลอง.....	75
5.2 ข้อเสนอแนะ	76
รายการอ้างอิง	77
ภาคผนวก.....	80
การคำนวณอัตราส่วนของสาร	81
การคำนวณ Percent Deacetylation (%DDA).....	83
การคำนวณค่าการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคโตซาน	84
ขนาดและสัดส่วนของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร.....	86
ขนาดและสัดส่วนของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร.....	87
การคำนวณความเร็วรอบในการปั่นกวนในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร	88
ระบบกรองเมมเบรน.....	91
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	92

สารบัญรูป

รูปที่ 1	กระบวนการ deacetylation เปลี่ยนโคตินเป็นโคโตซาน	4
รูปที่ 2	โครงสร้างและขนาดของไซโคลเด็กซ์ทริน	5
รูปที่ 3	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของกรดฟอร์มิกกับ ร้อยละการเชื่อมกัน ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโตซาน	8
รูปที่ 4	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินละลายในกรดซิ ตริกกับร้อยละการเชื่อมกันของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโตซาน	8
รูปที่ 5	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยากับ ร้อยละการเชื่อมกันของ เบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโตซาน.....	9
รูปที่ 6	การสังเคราะห์โพลีอินซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทริน.....	10
รูปที่ 7	การสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมโคโตซาน.....	10
รูปที่ 8	การสังเคราะห์ควอเทอไนซ์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมโคโตซาน	10
รูปที่ 9	แสดงสัดส่วนของเครื่องปฏิกรณ์มาตรฐาน	12
รูปที่ 10	กราฟการขยายขนาดกำลังต่อปริมาตร.....	15
รูปที่ 11	กราฟแสดงผลของความเร็วยกในการปั่นกวกับร้อยละผลได้ของปาล์มเอสเตอร์ ที่ ชนิดใบกวต่างๆ.....	28
รูปที่ 12	กราฟแสดงร้อยละผลได้ที่เวลาต่างๆของถังกวขนาด 2 ลิตร (ปริมาตรสาร 1.5 ลิตร) และ 75 ลิตร (ปริมาตรสาร 50 ลิตร).....	28
รูปที่ 13	แผนภาพการขยายขนาดการผลิตไบโอเอทานอล	29
รูปที่ 14	แผนภาพไดอะไลซิส	30
รูปที่ 15	แผนภาพการเคลื่อนที่ของสารผ่านเมมเบรน	31
รูปที่ 16	แผนภาพแสดงระดับการกรองของเมมเบรน	32
รูปที่ 17	ประสิทธิภาพของเมมเบรนในการแยกสีที่อุณหภูมิเข้าต่างๆ ที่ความเข้มข้น 100 ppm ความดัน 1 บาร์.....	33

รูปที่ 18 ประสิทธิภาพของเมมเบรนในการแยกสีที่ความเข้มข้นของสีต่างๆ ที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความดัน 1 บาร์	34
รูปที่ 19 ประสิทธิภาพของเมมเบรนในการแยกสีที่ pH ต่างๆ ที่ความเข้มข้น 100 ppm อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความดัน 1 บาร์	34
รูปที่ 20 ประสิทธิภาพของเมมเบรนในการเกิดตะกอนในระดับห้องปฏิบัติการ	35
รูปที่ 21 ประสิทธิภาพของเมมเบรนในการเกิดตะกอนในระดับ pilot	35
รูปที่ 22 เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 250 มิลลิลิตร	38
รูปที่ 23 เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร	39
รูปที่ 24 เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร	40
รูปที่ 25 สเปกตรัมเอ็นเอ็มอาร์ของโคโตซาน	46
รูปที่ 26 สเปกตรัมเอ็นเอ็มอาร์ของไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโตซาน	48
รูปที่ 27 แสดงร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคลโตซาน (%DS) ที่จำนวนโมลของโกลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์และอัตราส่วนจำนวนโมลของโคโตซาน และพาราโกลูอินซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทรินต่างๆ (โคโตซาน 5.28 มิลลิโมล อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยา 95 องศาเซลเซียส เวลาการทำปฏิกิริยา 24 ชั่วโมง)	49
รูปที่ 28 แสดงร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคลโตซาน (%DS) ที่จำนวนโมลของโกลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์และอัตราส่วนจำนวนโมลของโคโตซาน และพาราโกลูอินซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทรินต่างๆ เทียบกับค่าร้อยละการแทนที่ของ เบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคลโตซานตามทฤษฎี	50
รูปที่ 29 แสดงร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคลโตซาน (%DS) ที่อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยาต่างๆ	52
รูปที่ 30 สเปกตรัมเอ็นเอ็มอาร์ (ก) ของแข็งสีขาวภายในเครื่องปฏิกรณ์หลังทำปฏิกิริยาต่ำกว่า 80 องศาเซลเซียส (ข) พาราโกลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน	53
รูปที่ 31 แสดงร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคลโตซาน (%DS) ที่อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยาต่างๆ	54
รูปที่ 32 แสดงร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคลโตซาน (%DS) ที่เวลาการเกิดปฏิกิริยาต่างๆ	55

รูปที่ 33 แสดงปริมาณโพลีอินซัลโฟโฟนิกที่เกิดขึ้นหลังจากที่พาราโพลีอินซัลโฟนิลไฮโคลเด็กซ์ทริน 4.65 มิลลิโมลทำปฏิกิริยากับน้ำ ที่อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยาต่างๆ.....	57
รูปที่ 34 แสดงร้อยละการแทนที่ของเบต้าไฮโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่โคโตซาน (%DS) กับเวลา การเกิดปฏิกิริยา ที่ความเร็วรอบในการปั่นกวนต่างๆ	60
รูปที่ 35 แสดงการกระจายตัวของอนุหุมิในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร ที่ความเร็วรอบการปั่น กวน 200 – 300 รอบต่อนาที	61
รูปที่ 36 จำลองลักษณะการปั่นกวนในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร ที่ความเร็วรอบการปั่นกวน 500 – 600 รอบต่อนาที.....	61
รูปที่ 37 แสดงร้อยละการแทนที่ของเบต้าไฮโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่โคโตซาน (%DS) กับเวลา การเกิดปฏิกิริยาในระดับห้องปฏิบัติการ เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร และเครื่องปฏิกริยา 10 ลิตรที่ความเร็วรอบต่างๆ	66
รูปที่ 38 สเปกตรัมเอ็นเอ็มอาร์ (ก) เบต้าไฮโคลเด็กซ์ทริน (ข) ของแข็งสีขาวภายในเครื่อง ปฏิกรณ์หลังทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 95 องศาเซลเซียส.....	66
รูปที่ 39 กระบวนการแยกสารด้วยเทคนิคไดอะไลซิส.....	67
รูปที่ 40 กระบวนการแยกสารภายหลังการสังเคราะห์ไฮโคลเด็กซ์ทริน เชื่อมกับโคโตซานด้วย เทคนิคไดอะไลซิส.....	68
รูปที่ 41 แสดงแผนภาพการกรองด้วยระบบเมมเบรน (ก) ทั้งระบบ (ข) เมมเบรน	70
รูปที่ 42 แสดงปริมาณ pH ของผลิตภัณฑ์ในสายรีเทนเททหลังจากการกรองด้วยระบบเมมเบรน ที่เวลาต่างๆ โดยที่.....	72
รูปที่ 43 แสดงความเข้มข้นของกรดและ pH ของผลิตภัณฑ์ในสายรีเทนเททหลังจากการกรอง ด้วยระบบเมมเบรนที่ความดันขาเข้า 2 บาร์ เปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์หลังจากผ่านเทคนิคไดอะไลซิส	73
รูปที่ 44 แสดงร้อยละการแทนที่ของเบต้าไฮโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่โคโตซาน (%DS) ของ ผลิตภัณฑ์ในสายรีเทนเททหลังจากการกรองด้วยระบบเมมเบรน ที่ความดันขาเข้า 1 บาร์.....	74
รูปที่ 45 แสดงสัดส่วนของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร	86
รูปที่ 46 แสดงสัดส่วนของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร	87
รูปที่ 47 แสดงแผนผังระบบการกรองเมมเบรน.....	91

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	ลักษณะโดยทั่วไปของไซโคลเด็กซ์ทริน	6
ตารางที่ 2	สรุปความค่าเอ็มพีริคอลลและค่าเชิงทฤษฎี (n) ระหว่างความสัมพันธ์ของความเร็วรอบในการปั่นกววนและเส้นผ่าศูนย์กลางของใบกววน ที่อัตราส่วนการขยายขนาดต่างๆ	26
ตารางที่ 3	แสดงความสัมพันธ์ของความเร็วยรอบการปั่นกววนระหว่างเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร และ 15 ลิตร โดยที่เส้นผ่าศูนย์กลางใบกววนของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร (D_1) มีค่าเท่ากับ 5 เซนติเมตรและเส้นผ่าศูนย์กลางใบกววนของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร (D_2) มีค่าเท่ากับ 10 เซนติเมตร	64
ตารางที่ 4	แสดงปริมาณสารโคโคซานและพาราโทลูอินซิลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน ที่อัตราส่วนโดยโมลของโคโคซานต่อพาราโทลูอินซิลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน 1 : 0.88.....	82

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญ

โคโตซาน เป็นพอลิเมอร์ธรรมชาติซึ่งผลิตได้ที่ได้จากกระบวนการ alkaline deacetylation จากไคติน มีคุณสมบัติที่ดีคือ เป็นพอลิเมอร์จากธรรมชาติที่มีความหนืดสูง สามารถเข้ากันได้ดีกับร่างกาย ย่อยสลายได้ มีความเป็นพิษต่ำ สามารถต้านเชื้อแบคทีเรียและยับยั้งการไหลของเลือดได้ นอกจากนี้คุณสมบัติที่น่าสนใจของโคโตซานคือ ความสามารถในการเกาะติดกับเซลล์ได้ดี (mucoadhesive) โดยเฉพาะเซลล์เนื้อเยื่ออ่อน ช่วยเพิ่มการดูดซึมของโมเลกุลขนาดเล็กและยาที่เป็นเปปไทด์หรือโปรตีนผ่าน nasal mucosa ของสัตว์และคนได้ดี ซึ่งในปัจจุบันได้มีการนำโคโตซานมาใช้ประโยชน์ในหลายๆด้าน เช่น การบำบัดน้ำ รักษาแผล ทางารแพทย์และเภสัชกรรม เป็นต้น

เบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน (β -cyclodextrin) ประกอบด้วย 7 กลุ่มของวงแหวน Glucopyranoses โครงสร้างภายในของไซโคลเด็กซ์ทรินจะประกอบด้วยหมู่ที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) และภายนอกจะมีความชอบน้ำสูง (hydrophilic) ทำให้สารที่ต้องการเก็บกักที่มีความไม่ชอบน้ำสูงสามารถแทรกตัวอยู่ในโพรงภายในได้ ปัจจุบันได้มีการนำเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินมาใช้ในการเก็บกักยาในอุตสาหกรรมยา สารก่อกลิ่นรสในอุตสาหกรรมอาหาร ข้อดีของสารประกอบเชิงซ้อนจากเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินที่นิยมนำมาใช้ในหลายอุตสาหกรรม คือสามารถช่วยเพิ่มการละลายของสารที่ต้องการเก็บกักได้ดีขึ้น ช่วยลดการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันและปฏิกิริยากับเอนไซม์ ลดการเสื่อมสลายจากแสงและความร้อน ลดการระเหยและระเหิดของสารได้ นอกจากนี้สารประกอบที่เกิดขึ้นสามารถช่วยลดกลิ่นและรสที่ไม่ต้องการ ลดโอกาสในการสัมผัสกับความชื้นได้ รวมไปถึงความสามารถในการปลดปล่อยกลิ่นและรส ได้ นอกจากนี้ข้อดีของการใช้เบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินซึ่งเป็นสารที่ได้รับการพัฒนาจากแป่งดัดแปลงโดยใช้เอนไซม์คือ สามารถผลิตได้ในปริมาณมากในระดับอุตสาหกรรมได้ ไม่มีความเป็นพิษ ไม่ถูกย่อยสลายได้ง่าย

ด้วยคุณสมบัติของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินในการเก็บกักสารออกฤทธิ์ชีวภาพ ร่วมกับคุณสมบัติที่ดีของโคโคซานดั่งกล่าวข้างต้น ทำให้การสังเคราะห์เบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโคซานจึงเป็นการรวมเอาสารที่มีคุณสมบัติที่ดีมาพัฒนาเพื่อเป็นตัวพาในระบบการขนส่งสารระดับเซลล์ การดูดซึมสารรวมถึงการนำพาสารผ่านไปยังเยื่อเมือกอีกด้วย ซึ่งนักวิจัยหลายท่านได้ทำการศึกษาการสังเคราะห์เบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโคซาน Prabaharan และ Jayakumar(2009) [1] ทดสอบการสังเคราะห์เพื่อทำฝัาพันแผลสำหรับประยุกต์ใช้ทางด้านวิศวกรรมเนื้อเยื่อ Warayuth และคณะ (2012) [2] ได้ทดสอบสังเคราะห์เพื่อใช้สำหรับนำพาสารอินทรีย์ รวมถึง Zeting และคณะ (2013) [3] ได้ทดสอบการสังเคราะห์เบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโคซานให้เป็นตัวพาระดับอนุภาคนาโนเพื่อควบคุมการปลดปล่อยของยา

อย่างไรก็ตาม การสังเคราะห์ดังกล่าวยังคงจำกัดอยู่ในห้องปฏิบัติการเท่านั้น ฉะนั้นเพื่อพัฒนาขยายกำลังผลิตเพื่อใช้ในระดับอุตสาหกรรม การศึกษากระบวนการขยายขนาดการสังเคราะห์ดังกล่าวจึงนับเป็นเป็นสิ่งสำคัญ โดยในงานวิจัยนี้จะศึกษากระบวนการขยายขนาดการสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมโคโคซาน ซึ่งสามารถเป็นแนวทางในพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ดูแลในช่องปากที่มีสมบัติการยึดเกาะเยื่อเมือกและชะลอการปลดปล่อยสารสำคัญได้

1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

- ศึกษาผลกระทบของสภาวะในการสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโคซานในระดับห้องปฏิบัติการ
- ศึกษาผลกระทบของการขยายขนาดในการสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโคซานในระดับ pilot

1.3 ขอบเขตงานวิจัย

1.3.1 การสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโคซานในห้องปฏิบัติการ ขนาด 250 มิลลิลิตร

- ศึกษาผลกระทบของจำนวนโมลของโคโคซาน 5.28 มิลลิโมลต่อพาราโทลูอินซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทริน 1.5-5.4 มิลลิโมล
- ศึกษาผลกระทบของอุณหภูมิในการเกิดปฏิกิริยาที่ อุณหภูมิ 75-100 องศาเซลเซียส
- ศึกษาผลกระทบของเวลาในการทำปฏิกิริยาที่ 16-48 ชั่วโมง

1.3.2 การสังเคราะห์ไฮโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานในเครื่องปฏิกรณ์ ขนาด 2 ลิตร

- ศึกษาผลกระทบจากการปั่นกววนด้วยใบพัดที่ความเร็วรอบ 200 - 600 รอบต่อนาที โดยอาศัยสภาวะที่เหมาะสมในการเกิดปฏิกิริยาจากการสังเคราะห์ไฮโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานในห้องปฏิบัติการ ขนาด 250 มิลลิลิตร

1.3.3 การสังเคราะห์ไฮโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานในเครื่องปฏิกรณ์ ขนาด 10 ลิตร

- ศึกษาผลกระทบของตัวแปรในการขยายขนาด ดังต่อไปนี้ กำลังต่อปริมาตร ความเร็วปลายใบกววนและสัมประสิทธิ์การถ่ายเทความร้อน โดยอาศัยสภาวะที่เหมาะสมในการเกิดปฏิกิริยาจากการสังเคราะห์ไฮโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานในห้องปฏิบัติการ ขนาด 250 มิลลิลิตร

1.3.4 การขยายขนาดการแยกสารให้บริสุทธิ์

- ทดสอบการนำระบบเมมเบรนมาใช้ในการแยกสารทดแทนเทคนิคไดอะไลซิสในระดับห้องปฏิบัติการ

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

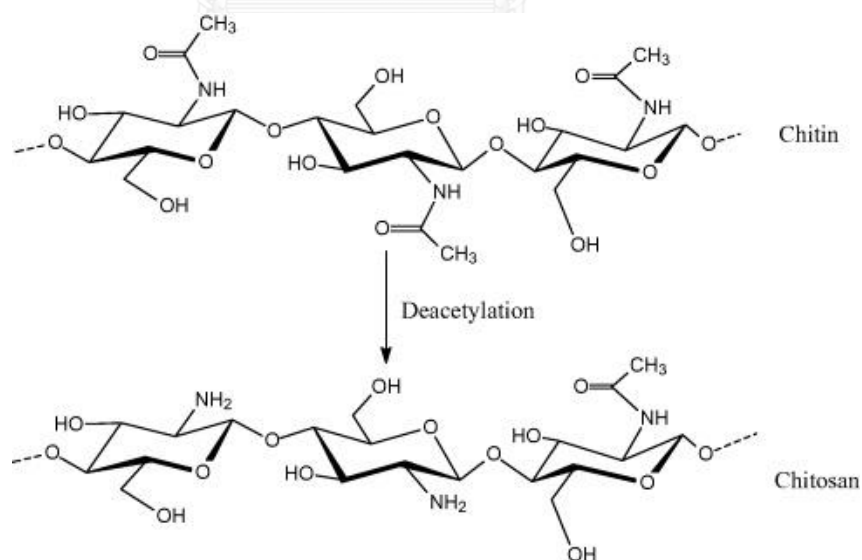
- เพื่อทราบผลกระทบของสภาวะในการสังเคราะห์ไฮโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซาน
- เพื่อเป็นแนวทางในการขยายขนาดการสังเคราะห์ไฮโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานในระดับอุตสาหกรรม

บทที่ 2

ทฤษฎีและเอกสารงานวิจัย

2.1 ไคโตซาน

ไคโตซาน (chitosan) เป็นสารอนุพันธ์ของไคติน (chitin) ที่พบในสัตว์ที่มีกระดองแข็งและขาเป็นปล้อง อาทิ กุ้ง กั้ง และปู เป็นต้น โดยผ่านกระบวนการ alkaline deacetylation ซึ่งเป็นการกำจัดเอามูอะซิติดอก ทำให้โมเลกุลมีขนาดเล็กลง ไคโตซานมีคุณสมบัติที่ดีหลายประการ คือ มีความสามารถในการเข้ากันได้ดีกับเนื้อเยื่อ (biocompatible) ย่อยสลายได้ง่าย (biodegradable) ไม่มีความเป็นพิษ (non-toxic properties) มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อราและแบคทีเรีย นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติในการเกาะติดกับเซลล์ได้ดี (mucoadhesive) โดยเฉพาะเซลล์เนื้อเยื่ออ่อน (mucus cells) ช่วยเพิ่มการดูดซึมของโมเลกุลขนาดเล็กและยาที่เป็นเปปไทด์หรือโปรตีนผ่าน nasal mucosa ของสัตว์และคนได้ดี ซึ่งในปัจจุบันได้มีการทำไคโตซานมาใช้ประโยชน์ในหลายๆด้าน เช่น ด้านการแพทย์ ใช้ทำผ้าก๊อต ใช้ทำเส้นไหมสำหรับเย็บแผล ใช้ทำผิวหนังเทียม ด้านการเกษตร ใช้ทำปุ๋ยชีวภาพ ด้านอุตสาหกรรม ใช้ทำเส้นใยเพื่อเสริมความแข็งแรง ด้านสิ่งแวดล้อม ใช้ดักคราบไขมันและโลหะหนักจากโรงงานอุตสาหกรรม ด้านเครื่องสำอาง ใช้เป็นสารพื้นฐานในลิปสติก แชมพู เป็นต้น [4]

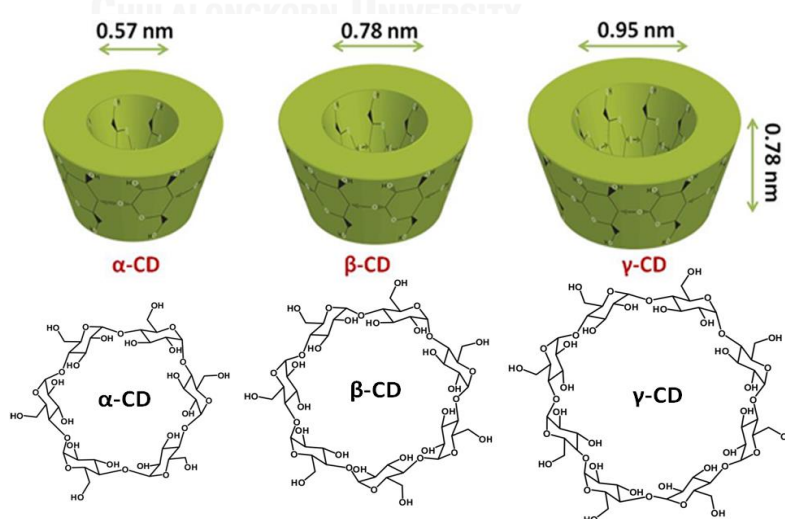


รูปที่ 1 กระบวนการ deacetylation เปลี่ยนไคตินเป็นไคโตซาน [5]

การลดลงของหมู่อะซิติลหรือเรียกว่า deacetylation การลดลงของ N-acetyl glucosamine ย่อมเป็นการเพิ่ม glucosamine ในปริมาณเท่ากัน การจัดระดับของ deacetylation มีค่าร้อยละหรือเรียกว่า Percent Deacetylation (%DDA) ไคโตซาน จะมีหน่วยย่อยของ glucosamine มากกว่า 60% ขึ้นไป คือมีการกำจัดหมู่อะซิติลออกไป 60 % นั่นเอง เมื่อพอลิเมอร์มีค่า % DDA มากกว่า 60% จะมีการกระจายตัวของหมู่อะมิโนของ glucosamine ทำให้มีความสามารถในการรับโปรตอน จึงช่วยเพิ่มการละลายของพอลิเมอร์นั่นเอง เพราะฉะนั้นไคตินจึงละลายยากหรือไม่ค่อยละลายเลยเนื่องจากมีหน่วยย่อยของอนุพันธ์น้ำตาลคือ N-acetyl glucosamine ในขณะที่ไคโตซานจะไม่ละลายน้ำแต่สามารถได้ในกรดอินทรีย์ สารละลายของไคโตซานจะมีความข้นเหนียว ยืดหยุ่นได้เล็กน้อย โดยที่ไคโตซานที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงจะมีสายยาวและสารละลายจะมีความหนืดมากกว่าไคโตซานที่มีน้ำหนักน้อยกว่า [4]

2.2 ไซโคลเด็กซ์ทริน

ไซโคลเด็กซ์ทริน (cyclodextrin) เป็น cyclic oligosaccharides ที่ประกอบไปด้วยหน่วยของ glucopyranose เชื่อมต่อกันด้วยพันธะ α -(1,4) glucosidic linkage ไซโคลเด็กซ์ทรินมีรูปร่างคล้ายโดนัทดังรูปที่ 2 ซึ่งประกอบไปด้วยหมู่ฟังก์ชัน hydroxyl ของหมู่ glucose โดยหมู่ hydroxyl ซึ่งอยู่ที่ C-2 C-3 และ C-6 จะอยู่ด้านนอกวงแหวนทำให้ภายนอกโพรงมีคุณสมบัติชอบน้ำ (hydrophilic) ในขณะที่ภายในโพรงมีคุณสมบัติไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) สูตรโมเลกุลของไซโคลเด็กซ์ทริน คือ $(C_6H_{10}O_5)_n$ โดยแบ่งออกเป็น 3 ชนิดคือ แอลฟา(α) เบต้า(β) และแกมมา(γ) ซึ่งมีคุณสมบัติแตกต่างกันดังตารางที่ 1



รูปที่ 2 โครงสร้างและขนาดของไซโคลเด็กซ์ทริน [6]

ตารางที่ 1 ลักษณะโดยทั่วไปของไซโคลเด็กซ์ทริน [7]

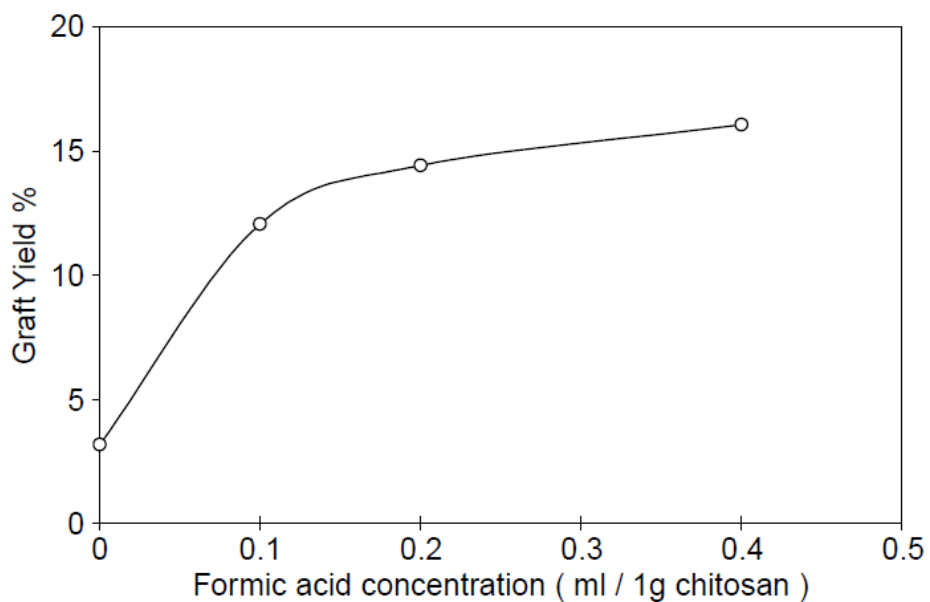
คุณสมบัติ	แอลฟา ไซโคลเด็กซ์ทริน	เบต้า ไซโคลเด็กซ์ทริน	แกมมา ไซโคลเด็กซ์ทริน
สูตรเคมี	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35} \cdot H_2O$	$C_{48}H_{80}O_{40} \cdot H_2O$
จำนวน glucose unit	6	7	8
น้ำหนักโมเลกุล	972	1135	1297
จุดหลอมเหลว	>278 °C	290-300 °C	>300 °C
ความสามารถในการละลายน้ำ (กรัม/100มิลลิลิตรที่ 25°C)	14.5	1.85	23.2
เส้นผ่านศูนย์กลางโพรง (Å)	4.7-5.3	6.0-6.5	7.5-8.3
ความลึกของโพรง (Å)	7.9 ± 0.1	7.9 ± 0.1	7.9 ± 0.1
ปริมาตรของโพรง (Å)	174	262	472
pK _a	12.33	12.20	12.08

เบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน (β -cyclodextrin) ประกอบด้วย 7 กลุ่มของวงแหวน Glucopyranoses โครงสร้างภายในของไซโคลเด็กซ์ทรินจะประกอบด้วยหมู่ที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) และภายนอกจะมีความชอบน้ำสูง (hydrophilic) ทำให้สารที่ต้องการเก็บกักที่มีความไม่ชอบน้ำสูงสามารถแทรกตัวอยู่ในโพรงภายในได้ ปัจจุบันได้มีการนำเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินมาใช้ในการเก็บกักยาในอุตสาหกรรมยา สารก่อกลิ่นรสในอุตสาหกรรมอาหาร ข้อดีของสารประกอบเชิงซ้อนจากเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินที่นิยมนำมาใช้ในหลายอุตสาหกรรม คือสามารถช่วยเพิ่มการละลายของสารที่ต้องการเก็บกักได้ดีขึ้น ช่วยลดการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันและปฏิกิริยากับเอนไซม์ ลดการเสื่อมสลายจากแสงและความร้อน ลดการระเหยและระเหิดของสารได้ นอกจากนี้สารประกอบที่เกิดขึ้นสามารถช่วยลดกลิ่นและรสที่ไม่ต้องการ ลดโอกาสในการสัมผัสกับความชื้นได้ รวมไปถึงความสามารถในการปลดปล่อยกลิ่นและรส ได้ นอกจากนี้ข้อดีของการใช้เบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินซึ่งเป็นสารที่ได้รับการพัฒนาจากแปรงตัดแปลงโดยใช้เอนไซม์คือ สามารถผลิตได้ในปริมาณมากในระดับอุตสาหกรรมได้ ไม่มีความเป็นพิษ ไม่ถูกย่อยสลายได้ง่าย [8]

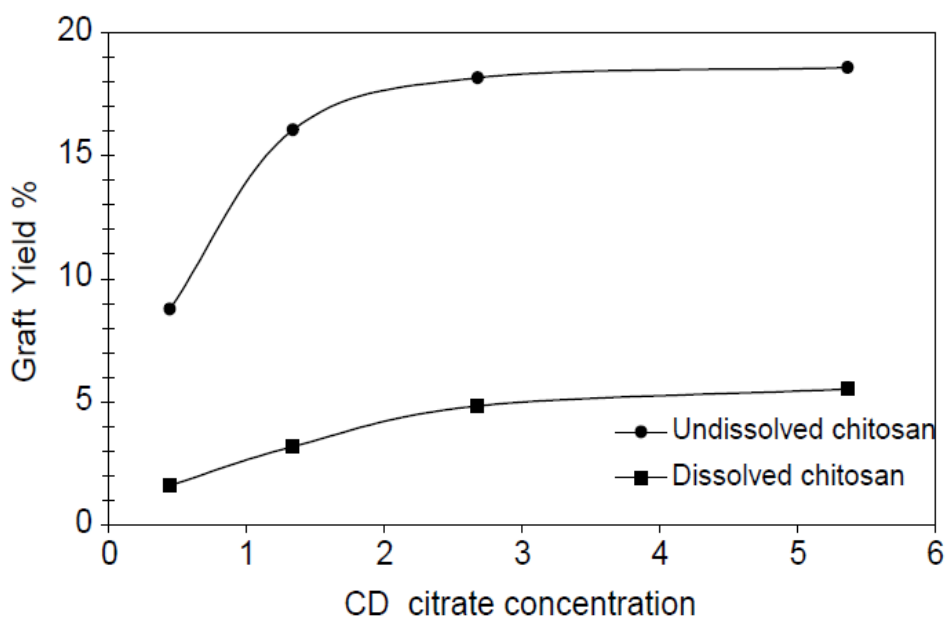
2.3 การสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซาน

ด้วยคุณสมบัติของไซโคลเด็กซ์ทรินที่มีความสามารถเก็บกักสาร ควบคุมการละลายของสารที่ต้องการกักเก็บได้ดีร่วมกับคุณสมบัติที่ดีของไคโตซานไม่ว่าจะเป็นในแง่ความสามารถในการเข้ากันได้ดีกับเนื้อเยื่อ ย่อยสลายได้ง่าย ไม่มีความเป็นพิษ มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อราและแบคทีเรีย นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติในการเกาะติดกับเซลล์ได้ดีอีกด้วย ทำให้การสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมไคโตซานเป็นที่น่าสนใจในการสังเคราะห์เพื่อเป็นตัวยาโดยเฉพาะอย่างยิ่งในด้านเภสัชกรรม

Khaled El-Tahlawy และคณะ (2006) [9] ได้ศึกษาการเตรียมเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานโดยใช้ไคโตซานละลายในกรดฟอร์มิกที่ความเข้มข้น 0-0.4 มิลลิตรต่อ 1 กรัมของไคโตซาน ทำปฏิกิริยากับเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินซีเตรทที่ความเข้มข้นต่างกัน ศึกษาผลกระทบจากอุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยาที่ 80-140 องศาเซลเซียส โดยทำปฏิกิริยากันเป็นเวลา 3 ชั่วโมง พบว่าเมื่อความเข้มข้นของกรดฟอร์มิก มากขึ้นส่งผลให้ร้อยละการเชื่อมกันของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานเพิ่มมากขึ้นดังแสดงในรูปที่ 3 เนื่องจากไคโตซานสามารถละลายได้มากขึ้น ทำให้มีพื้นผิวสัมผัสของโมเลกุลสามารถทำปฏิกิริยาได้มากขึ้น และเมื่อความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินซีเตรทเพิ่มขึ้น ร้อยละการเชื่อมกันของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานก็เพิ่มมากขึ้นดังแสดงในรูปที่ 4

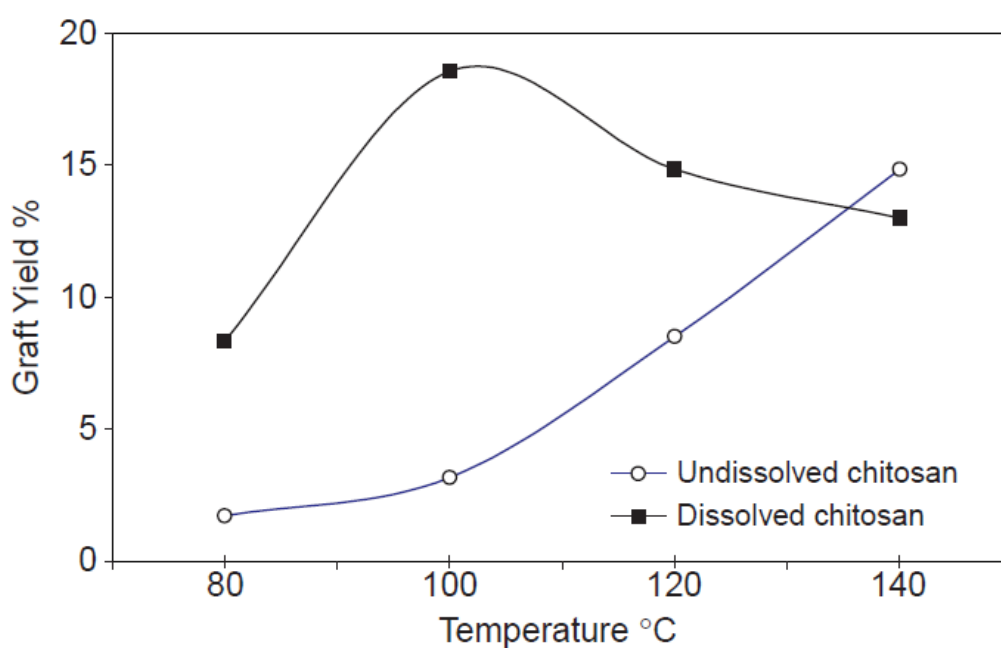


รูปที่ 3 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของกรดฟอร์มิกกับร้อยละการเชื่อมกันของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซาน [9]



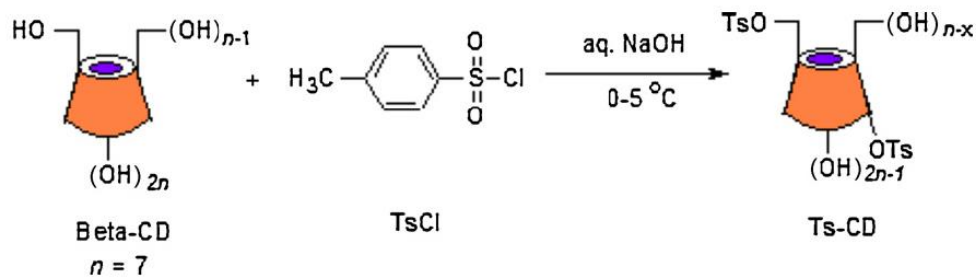
รูปที่ 4 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินละลายในกรดซิตริกกับร้อยละการเชื่อมกันของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซาน [9]

Khalel El-Tahlawy และคณะ (2006) [9] ได้ศึกษาตัวทำละลายของไคโตซานพบว่าในกรณีที่ไม้ได้ใช้กรดละลาย เมื่ออุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยาเพิ่มขึ้น ร้อยละการเชื่อมกันของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้นการควบแน่นมีประสิทธิภาพสูงขึ้นรวมถึงโมเลกุลมีการชนกันมากขึ้นทำให้เกิดปฏิกิริยาได้ดี ในขณะที่กรณีที่ใช้กรดเป็นตัวทำละลายไคโตซาน ร้อยละการเชื่อมกันของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานเพิ่มขึ้นจนถึงค่าหนึ่งและลดลงดังแสดงในรูปที่ 5 เนื่องจากเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้นมากกว่า 100 องศาเซลเซียสไคโตซานมีการแตกตัวทำให้ปฏิกิริยาเกิดได้น้อยลง

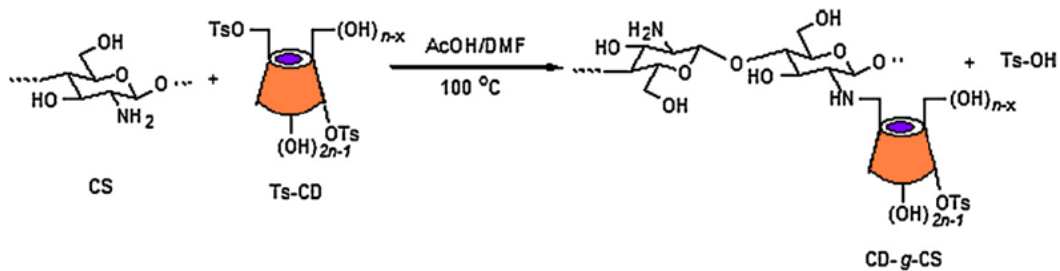


รูปที่ 5 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยากับ ร้อยละการเชื่อมกันของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซาน [9]

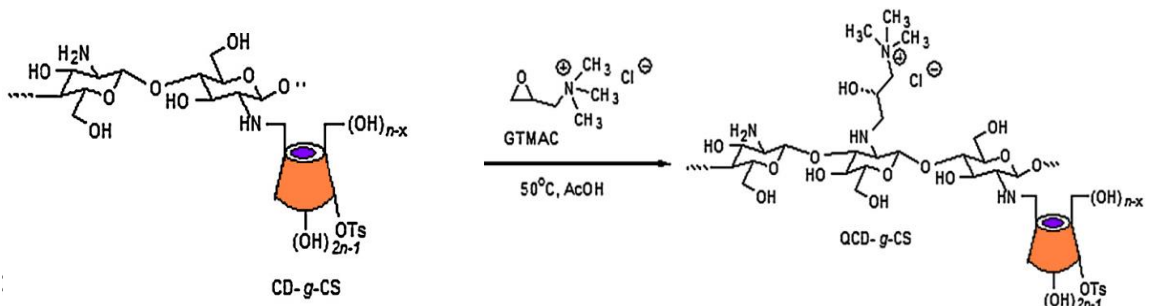
Gonil และคณะ (2011) [10] ทำการสังเคราะห์โพลูอินซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทริน (TsCD) จากเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินและพาราโพลูอินซัลโฟนิลคลอไรด์ (TsCl) ดังรูปที่ 6 จากนั้นใช้ไคโตซาน ทำปฏิกิริยาโพลูอินซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทริน ที่จำนวนโมล 2.1-5.5 มิลลิโมล ใช้เวลาการเกิดปฏิกิริยา 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยา 100 องศาเซลเซียส พบว่าเมื่อจำนวนโมลของโพลูอินซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทรินเพิ่มมากขึ้น ร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซไคโตซาน (The degree of N-substitution, DS) ก็เพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้ยังได้ทำการเพิ่มความสามารถในการละลายน้ำของอนุพันธ์นี้โดยการทำปฏิกิริยาควอเทอไนเซชัน (quaternization) เพื่อให้ได้อนุพันธ์ควอเทอไนซ์เบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซาน (QCD-g-CS) การสังเคราะห์แสดงดังรูปที่ 8 ซึ่งร้อยละควอเทอไนเซชัน (The degree of quaternization, DQ) จะลดลงเมื่อร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซไคโตซานมากขึ้น



รูปที่ 6 การสังเคราะห์โพลูอินซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทริน [10]



รูปที่ 7 การสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมไคโตซาน [10]



รูปที่ 8 การสังเคราะห์ควอเทอไนซ์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมไคโตซาน [10]

Warayuth และคณะ (2011) [11] ได้สังเคราะห์ควอเทอโนซีไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมโคโตซาน โดยอ้างอิงวิธีการสังเคราะห์จาก Gonil และคณะ (2011) [10] เพื่อศึกษาคุณสมบัติการเกาะติดกับ เซลล์ได้ดี (mucoadhesive) และความเป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxicity) ซึ่งพบว่าการยึดเกาะติดกับ เซลล์เพิ่มขึ้นเมื่อร้อยละควอเทอโนเซชันมากขึ้น เนื่องจากการสังเคราะห์ควอเทอโนเซชันเป็นการเพิ่ม ประจุบวกให้กับอนุพันธ์ซึ่งจะสามารถจับกับประจุลบในกรดเซียลิก (sialic) ในเยื่อเมือกได้ดี กล่าวคือ การยึดเกาะติดกับเซลล์เพิ่มขึ้นเมื่อร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคโตซาน น้อยลง ในส่วนของความเป็นพิษต่อเซลล์เพิ่มขึ้นเมื่อร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบน สายไซโคโตซานเพิ่มขึ้นอันเนื่องมาจากปรากฏการณ์ self-aggregate ของควอเทอโนซีไซโคลเด็กซ์- ทรินเชื่อมโคโตซานในน้ำ

Warayuth และคณะ (2012) [2] สังเคราะห์ควอเทอโนซีไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมโคโตซานกับ ยูจีนอล (eugenol) เพื่อทดสอบประสิทธิภาพของตัวพา โดยศึกษาประสิทธิภาพในการกักเก็บยูจีนอล (EG entrapment efficiency, %EE) และคุณสมบัติการเกาะติดกับเซลล์ได้ดี (mucoadhesive) โดยพบว่าที่ร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคโตซานเท่ากับ 11 ± 2 มีประสิทธิภาพในการกักเก็บยูจีนอลและมีการเกาะติดกับเซลล์ได้ดีที่สุด

นักวิจัยหลายท่านได้ทำการศึกษาการสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมโคโตซาน รวมถึง ทดสอบประสิทธิภาพในการนำมาใช้เป็นตัวพากับสารชนิดต่างๆ อย่างไรก็ตามการสังเคราะห์ดังกล่าว ยังคงจำกัดอยู่ในห้องปฏิบัติการเท่านั้น ฉะนั้นเพื่อพัฒนาขยายกำลังผลิตเพื่อใช้ในระดับอุตสาหกรรม การศึกษากระบวนการขยายขนาดการสังเคราะห์ดังกล่าวจึงนับเป็นเป็นสิ่งสำคัญ

กระบวนการขยายขนาด (scale up) คือกระบวนการศึกษาการขยายขนาดจากระดับเล็กหรือระดับห้องปฏิบัติการสู่กระบวนการผลิตในขนาดใหญ่ขึ้นไม่ว่าจะเป็นในระดับ pilot หรืออุตสาหกรรม โดยมีวัตถุประสงค์หลักคือเพื่อเพิ่มการผลิตจากระดับห้องปฏิบัติการเพื่อจำหน่ายในเชิงพาณิชย์ ซึ่งในกระบวนการทางเคมี จำเป็นจะต้องมีการศึกษาผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นได้ไม่ว่าจะเป็นจากคุณภาพของสารตั้งต้นที่อาจต้องใช้คุณภาพที่แตกต่างกันออกไปเมื่อนำมาผลิตในระดับอุตสาหกรรม การถ่ายเทความร้อนที่อาจไม่เพียงพอจากการขยายขนาดเครื่องปฏิกรณ์ การควบคุมอุณหภูมิที่ยากลำบากขึ้นเมื่อปริมาณสารมากขึ้น หรือการปั่นกววนที่อาจไม่ทั่วถึงเมื่อเปลี่ยนจากการใช้เครื่องปั่นกววนในห้องปฏิบัติการมาเป็นการปั่นกววนด้วยใบพัด เป็นต้น

อย่างไรก็ตามในกระบวนการขยายขนาด เราไม่สามารถที่จะขยายขนาดได้ตามสัดส่วนทางเรขาคณิตได้โดยตรง ทั้งนี้เพราะอาจเกิดปัญหาในแง่ของการถ่ายเทความร้อน หรือการกระจายตัวของสารตั้งต้นจากการปั่นกววนที่ไม่เหมาะสม ทำให้ผลิตภัณฑ์ที่เราได้มีคุณภาพไม่เท่ากับในระดับห้องปฏิบัติการ ทั้งนี้จึงจำเป็นต้องมีอัตราส่วนในการขยายขนาด โดยอัตราส่วนเหล่านี้จะเป็นวัตถุประสงค์ในการขยายขนาดนั่นเอง

การคำนวณอัตราการขยายขนาดของถังกวน พิจารณาจากถังกวนแบบมาตรฐานที่ความสูงมีค่าเท่ากับเส้นผ่าศูนย์กลางของถัง ปริมาตรของถังกวนใบที่ 1 จะเท่ากับ

$$V_1 = \left(\frac{\pi D_{t1}^2}{4}\right) H_1 = \left(\frac{\pi D_{t1}^3}{4}\right) \quad (1)$$

โดยที่ V_1 คือ ปริมาตรของถังกวนใบที่ 1

D_{t1} คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของถังกวนใบที่ 1

H_1 คือ ความสูงของถังกวนใบที่ 1

ในทำนองเดียวกัน ปริมาตรของถังกวนใบที่ 2 จะเท่ากับ

$$V_2 = \left(\frac{\pi D_{t2}^2}{4}\right) H_2 = \left(\frac{\pi D_{t2}^3}{4}\right) \quad (2)$$

โดยที่ V_2 คือ ปริมาตรของถังกวนใบที่ 2

D_{t2} คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของถังกวนใบที่ 2

H_2 คือ ความสูงของถังกวนใบที่ 2

เมื่อนำสมการที่ (2) หารสมการที่ (1) จะได้ตั้งสมการ

$$\frac{V_2}{V_1} = \frac{\left(\frac{\pi D_2^3}{4}\right)}{\left(\frac{\pi D_1^3}{4}\right)} = \left(\frac{D_2^3}{D_1^3}\right) \quad (3)$$

เมื่อพิจารณาจากความคล้ายคลึงกันทางเรขาคณิต อัตราส่วนการขยายขนาด (R)

$$R \propto N^c D^d$$

โดยที่ N คือ ความเร็วรอบของใบกวน

D คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวน

อัตราส่วนการขยายขนาดนี้สามารถอธิบายได้จากกำลังต่อปริมาตรสัดส่วนกับความเร็วยรอบใบกวนและเส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวน

$$\frac{P}{V} \propto N^a D^b$$

เมื่อจัดรูปสมการใหม่จะได้ว่า

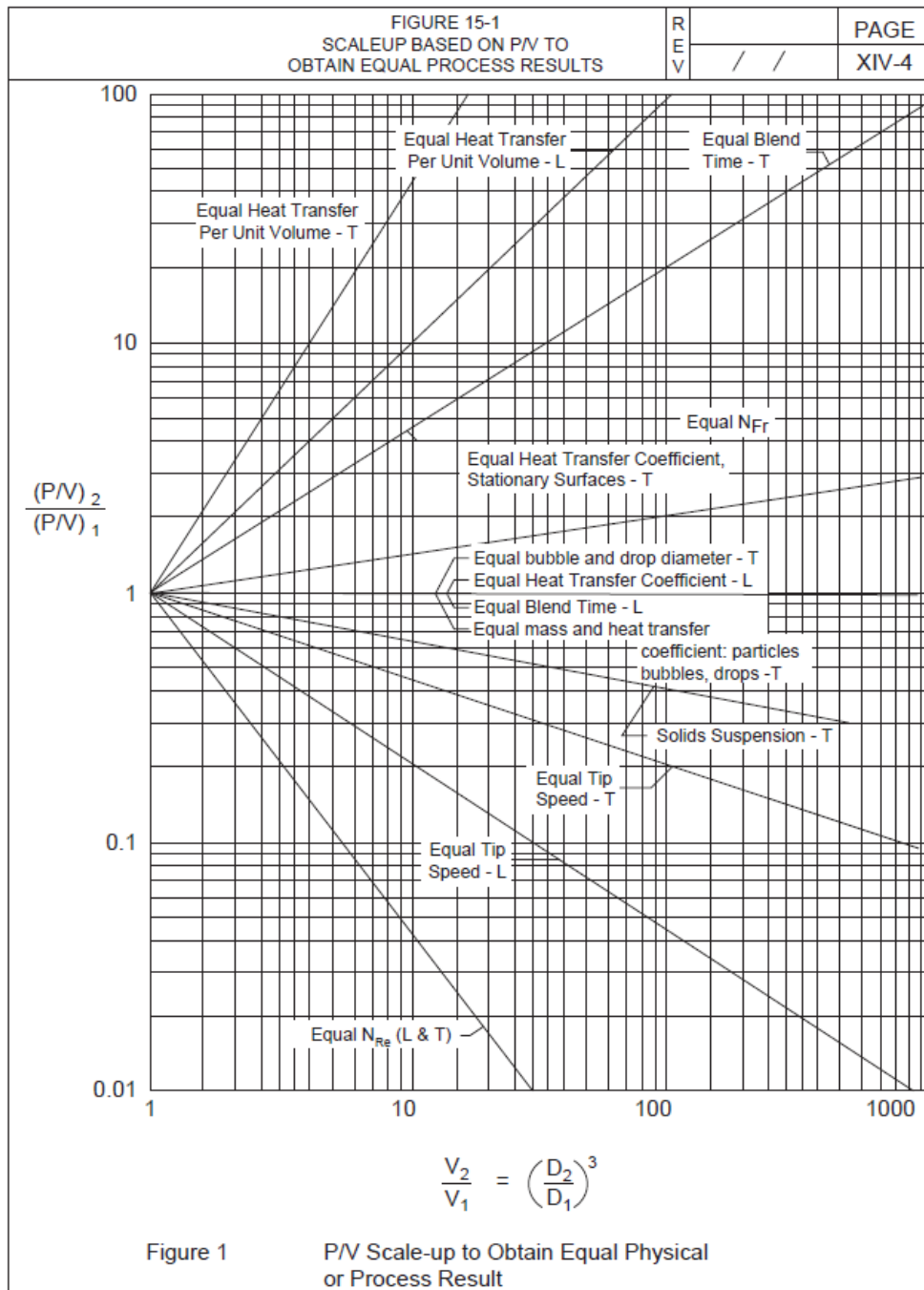
$$N \propto \left(\frac{P}{V}\right)^{\frac{1}{a}} / D^{\frac{b}{a}}$$

$$R \propto \left(\frac{P}{V}\right)^{\frac{c}{a}} / D^{\frac{b-ad}{c}}$$

$$R \propto \left(\frac{P}{V}\right)^{\frac{c}{a}} / V^{-\frac{b-ad}{c}}$$

$$\frac{(P/V)_2}{(P/V)_1} = \left(\frac{V_2}{V_1}\right)^{\frac{b-ad}{c}} \quad (4)$$

ความสัมพันธ์ระหว่าง $\frac{(P/V)_2}{(P/V)_1}$ และ $\left(\frac{V_2}{V_1}\right)$ แสดงดังรูปที่ 9



รูปที่ 10 กราฟการขยายขนาดกำลังต่อปริมาตร [13]

การคำนวณหาอัตราส่วนการขยายขนาด สามารถจากผังการหาอัตราส่วนการขยายขนาด กำลังการปั่นกวต่อปริมาตรดังรูปที่ 9 โดยเลือกเป้าหมายให้ค่าใดค่าหนึ่งในการปั่นกวของถังกว ขนาดเล็กและถังกวขนาดใหญ่มีค่าเท่ากันดังนี้

1. อัตราการถ่ายเทความร้อนต่อปริมาตรของถังกวนมีค่าเท่ากัน ในสภาวะปั่นป่วน (Equal Heat Transfer per unit volume-Turbulent)
2. อัตราการถ่ายเทความร้อนต่อปริมาตรของถังกวนมีค่าเท่ากัน ในสภาวะราบเรียบ (Equal Heat Transfer per unit volume- Laminar)
3. เวลาของการปั่นกวนของถังกวนมีค่าเท่ากัน ในสภาวะปั่นป่วน (Equal Blend Time-Turbulent)
4. ค่าตัวเลขฟรูดของถังกวนมีค่าเท่ากัน (Equal N_{Fr})
5. สัมประสิทธิ์การถ่ายเทความร้อนบนพื้นผิวนิ่งของถังกวนมีค่าเท่ากัน ในสภาวะปั่นป่วน (Equal Heat Transfer Coefficient- Turbulent)
6. เส้นผ่านศูนย์กลางของฟองน้ำและหยดน้ำเท่ากันของถังกวนมีค่าเท่ากัน ในสภาวะปั่นป่วน (Equal bubble and drop diameter- Turbulent)
7. สัมประสิทธิ์การถ่ายเทความร้อนของถังกวนมีค่าเท่ากัน ในสภาวะราบเรียบ (Equal Heat Transfer Coefficient- Laminar)
8. เวลาของการปั่นกวนของถังกวนมีค่าเท่ากัน ในสภาวะราบเรียบ (Equal Blend Time-Laminar)
9. สัมประสิทธิ์ถ่ายเทความร้อนและอัตราการถ่ายเทมวลสารของถังกวนมีค่าเท่ากันในสภาวะปั่นป่วน (Equal mass and heat Transfer Coefficient- Turbulent)
10. การกระจายตัวอนุภาคของของแข็งของถังกวนมีค่าเท่ากันในสภาวะปั่นป่วน (Equal Solid Suspension- Turbulent)
11. ความเร็วในการหมุนปลายใบกวนของถังกวนมีค่าเท่ากัน ในสภาวะปั่นป่วน (Equal Tip Speed - Turbulent)
12. ความเร็วในการหมุนปลายใบกวนของถังกวนมีค่าเท่ากัน ในสภาวะราบเรียบ (Equal Tip Speed- Laminar)
13. ค่าตัวเลขเรย์โนลของถังกวนมีค่าเท่ากัน ในสภาวะราบเรียบและปั่นป่วน (Equal N_{Re} - Laminar and Turbulent)

สมการความสัมพันธ์ของอัตราส่วนในการขยายขนาด

1. ค่าตัวเลขเรย์โนลด์ของถังกวนมีค่าเท่ากัน

ตัวเลขเรย์โนลด์ (Reynolds number) เป็นตัวเลขที่ใช้อธิบายลักษณะการไหลของของเหลวที่แตกต่างกัน โดยอยู่ในรูปของอัตราส่วนของแรงเฉื่อยต่อแรงจากความหนืด ซึ่งสามารถเขียนความสัมพันธ์ได้ดังสมการ

$$Re = \frac{\rho v D_p}{\mu} = \frac{\rho D^2 N}{\mu}$$

โดยที่ Re คือ ตัวเลขเรย์โนลด์ (Reynolds number)

ρ คือ ความหนาแน่นของของไหล (กิโลกรัมต่อลูกบาศก์เมตร)

v คือ ความเร็วในการไหล (เมตรต่อวินาที)

D_p คือ เส้นผ่าศูนย์กลางภายในของท่อ (เมตร)

D คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวน (เมตร)

N คือ ความเร็วรอบของใบกวน (รอบต่อวินาที)

μ คือ ความหนืดของของไหล (กิโลกรัมต่อเมตรวินาที)

เมื่อกำหนดให้ตัวเลขเรย์โนลด์ของถังกวนมีค่าเท่ากันจะสามารถเขียนได้ดังนี้

$$Re_1 = Re_2$$

$$\frac{\rho_1 D_1^2 N_1}{\mu_1} = \frac{\rho_2 D_2^2 N_2}{\mu_2}$$

โดยที่ Re_1, Re_2 คือ ตัวเลขเรย์โนลด์ของถังกวนใบที่ 1 และ 2

ρ_1, ρ_2 คือ ความหนาแน่นของของไหลในถังกวนใบที่ 1 และ 2 (กิโลกรัมต่อลูกบาศก์เมตร)

D_1, D_2 คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวนใบที่ 1 และ 2 (เมตร)

N_1, N_2 คือ ความเร็วรอบของใบกวนของถังกวนใบที่ 1 และ 2 (รอบต่อวินาที)

μ_1, μ_2 คือ ความหนืดของของไหล (กิโลกรัมต่อเมตรวินาที)

สำหรับสารภายในถังกวนใบที่ 1 และ 2 เป็นสารชนิดเดียวกัน

$$\rho_1 = \rho_2$$

$$\mu_1 = \mu_2$$

จะได้ว่า

$$D_1^2 N_1 = D_2^2 N_2$$

จัดรูปสมการใหม่จะได้

$$N_2 = N_1 \frac{D_1^2}{D_2^2} = N_1 \left(\frac{D_1}{D_2} \right)^2$$



2. ค่าตัวเลขฟรูดของถังกวนมีค่าเท่ากัน

ตัวเลขฟรูด คือ อัตราส่วนของแรงเนื่องจากความเฉื่อยกับแรงโน้มถ่วงของโลก ซึ่งสามารถเขียนความสัมพันธ์ได้ดังสมการ

$$Fr = \frac{DN^2}{g}$$

โดยที่ Fr คือ ตัวเลขฟรูด (Froude number)
 D คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวน (เมตร)
 N คือ ความเร็วรอบของใบกวน (รอบต่อนาที)
 g คือ ค่าแรงโน้มถ่วงของโลก (เมตรต่อตารางวินาที)

เมื่อกำหนดให้ตัวเลขฟรูดของถังกวนมีค่าเท่ากันจะสามารถเขียนได้ดังนี้

$$Fr_1 = Fr_2$$

$$\frac{D_1 N_1^2}{g} = \frac{D_2 N_2^2}{g}$$

โดยที่ Fr_1, Fr_2 คือ ตัวเลขฟรูดของถังกวนใบที่ 1 และ 2
 D_1, D_2 คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวนใบที่ 1 และ 2 (เมตร)
 N_1, N_2 คือ ความเร็วรอบของใบกวนของถังกวนใบที่ 1 และ 2 (รอบต่อนาที)

เนื่องจากแรงโน้มถ่วงของโลกมีค่าเท่ากัน จะได้ว่า

$$D_1 N_1^2 = D_2 N_2^2$$

จัดรูปสมการใหม่จะได้

$$N_2 = N_1 \left(\frac{D_1}{D_2} \right)^{1/2}$$

3. ความเร็วในการหมุนปลายใบกวนของถังกวนมีค่าเท่ากัน

ความเร็วปลายใบกวนจากการกวนในแนวแกนซีต้า (θ) สามารถเขียนความสัมพันธ์ได้ดังสมการ

$$v = \omega R = \omega \frac{D}{2}$$

โดยที่ v คือ ความเร็วปลายใบกวน

ω คือ ความเร็วเชิงมุมในการกวน

R คือ รัศมีของใบกวน

D คือ เส้นผ่าศูนย์กลางกลางกายของใบกวน (เมตร)

เมื่อกำหนดให้ความเร็วในการหมุนปลายใบกวนของถังกวนมีค่าเท่ากันสามารถเขียนได้ดังนี้

$$v_1 = v_2$$

$$\omega_1 \frac{D_1}{2} = \omega_2 \frac{D_2}{2}$$

โดยที่ ω_1, ω_2 คือ ความเร็วเชิงมุมในการกวนของถังกวนใบที่ 1 และ 2

D_1, D_2 คือ เส้นผ่าศูนย์กลางกลางของใบกวนใบที่ 1 และ 2 (เมตร)

เมื่อความเร็วเชิงมุม $\omega = 2\pi N$ โดยที่ N คือ ความเร็วรอบใบกวนของถังกวน จะได้ว่า

$$2\pi N_1 \frac{D_1}{2} = 2\pi N_2 \frac{D_2}{2}$$

$$N_1 D_1 = N_2 D_2$$

$$N_2 = N_1 \left(\frac{D_1}{D_2} \right)^1$$

4. เวลาของการปั่นกววนของถังกวนมีค่าเท่ากัน

เวลาของการปั่นกววนมีความสัมพันธ์กับจำนวนรอบในการกววนที่ทำให้การปั่นกววนสมบูรณ์ (mixing time factor) ดังนี้

$$f_T = Nt_m$$

โดยที่ f_T คือ mixing time factor (รอบ)

N คือ ความเร็วรอบของใบกวน (รอบต่อนาที)

t_m คือ เวลาที่ใช้ในการปั่นกววน (นาที)

เมื่อกำหนดให้เวลาของการปั่นกววนของถังกวนมีค่าเท่ากันจะสามารถเขียนได้ดังนี้

$$f_{T1} = f_{T2}$$

$$N_1 t_{m1} = N_2 t_{m2}$$

$$N_1 = N_2$$

โดยที่ f_{T1} , f_{T2} คือ mixing time factor ของถังกวนใบที่ 1 และ 2 (รอบ)

N_1 , N_2 คือ ความเร็วรอบของใบกวนของถังกวนใบที่ 1 และ 2 (รอบต่อนาที)

t_{m1} , t_{m2} คือ เวลาที่ใช้ในการปั่นกววนของถังกวนใบที่ 1 และ 2 (นาที)

5. อัตราการถ่ายเทความร้อนต่อปริมาตรของถังกวนมีค่าเท่ากัน

อัตราการถ่ายเทความร้อนภายในถังกวนจะพิจารณาการถ่ายเทความร้อนเนื่องจากการเคลื่อนที่ของของไหลหรือการพาความร้อน ซึ่งพลังงานของการพาความร้อนสามารถอธิบายได้ด้วยสมการ

$$Q = hA\Delta T$$

โดยที่ Q คือ พลังงานของการพาความร้อน

h คือ สัมประสิทธิ์การพาความร้อนที่ผิวสัมผัสระหว่างของไหลกับวัตถุ (heat transfer coefficient) (วัตต์ต่อตารางเมตร องศาเซลเซียส)

A คือ พื้นที่ผิวของวัตถุที่สัมผัสกับของไหล (ตารางเมตร)

ΔT คือ ผลต่างของอุณหภูมิ (องศาเซลเซียส)

ตัวเลขนัสเซลส์ (Nusselt number) คือตัวแปรไร้มิติของค่าสัมประสิทธิ์การถ่ายเทความร้อน จะเป็นฟังก์ชันของตัวเลขเรย์โนลด์ (Reynolds number) และตัวเลขพรันด์เทิล (Prandtl number) ดังนี้

$$Nu = f(Re, Pr)$$

ซึ่งจะพบว่าค่าสัมประสิทธิ์การพาความร้อนจะแปรผันความเร็วรอบในการปั่นกวนและเส้นผ่าศูนย์กลางของถังกวน $h \propto N^x D^{x/2}$

เมื่อกำหนดให้อัตราการถ่ายเทความร้อนต่อปริมาตรของถังกวนมีค่าเท่ากันจะสามารถเขียนได้ดังนี้

$$\frac{Q_1}{V_1} = \frac{Q_2}{V_2}$$

$$\frac{h_1 A_1 \Delta T}{V_1} = \frac{h_2 A_2 \Delta T}{V_2}$$

เมื่อพื้นที่ผิวของวัตถุที่สัมผัสกับของไหลมีค่าเท่ากับ $A = \pi D_t^2$ ปริมาตรของถังกวนมีค่าเท่ากับ $V = \pi \frac{D_t^3}{4}$ และในถังกวนมาตรฐานเส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวนจะมีสัดส่วนตามขนาดของถังกวน $D_t \propto D$ จะได้ว่า

$$\frac{h_1 \pi D_1^2 \Delta T}{\pi \frac{D_1^3}{4}} = \frac{h_2 \pi D_2^2 \Delta T}{\pi \frac{D_2^3}{4}}$$

$$\frac{h_1}{D_1} = \frac{h_2}{D_2}$$

เมื่อค่าสัมประสิทธิ์การถ่ายเทความร้อนมีความสัมพันธ์ดัง $h \propto N^x D^{x/2}$ จะได้ว่า

$$\frac{N_1^x D_1^{\frac{x}{2}}}{D_1} = \frac{N_2^x D_2^{\frac{x}{2}}}{D_2}$$

$$\left(\frac{D_1}{D_2}\right)^{\frac{x}{2}-1} = \left(\frac{N_2}{N_1}\right)^x$$

$$\left(\frac{D_1}{D_2}\right)^{-x} = \left(\frac{N_2}{N_1}\right)^x$$

$$N_2 = N_1 \left(\frac{D_1}{D_2}\right)^{-1}$$

โดยที่ h_1, h_2 คือ สัมประสิทธิ์การพาความร้อนที่ผิวสัมผัสระหว่างของไหลกับวัตถุของถัง
 กวนใบที่ 1 และ 2 (heat transfer coefficient) (วัดต่อตารางเมตร องศา
 เซลเซียส) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

N_1, N_2 คือ ความเร็วรอบของใบกวนของถังกวนใบที่ 1 และ 2 (รอบต่อนาที)

D_1, D_2 คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวนใบที่ 1 และ 2 (เมตร)

6. สัมประสิทธิ์การถ่ายเทความร้อนของถังกวนมีค่าเท่ากัน

เมื่อกำหนดให้สัมประสิทธิ์การถ่ายเทความร้อนของถังกวนมีค่าเท่ากันจะสามารถเขียนได้ดังนี้

$$h_1 = h_2$$

ค่าสัมประสิทธิ์การพาความร้อนจะแปรผันความเร็วรอบในการปั่นกวนและเส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวน $h \propto N^x D^{x/2}$ จะได้ว่า

$$N_1^x D_1^{x/2} = N_2^x D_2^{x/2}$$

$$N_1^x \left(\frac{D_1}{D_2}\right)^{x/2} = N_2^x$$

$$N_2 = N_1 \left(\frac{D_1}{D_2}\right)^{1/2}$$

โดยที่ h_1, h_2 คือ สัมประสิทธิ์การพาความร้อนที่ผิวสัมผัสระหว่างของไหลกับวัตถุของถังกวนใบที่ 1 และ 2 (heat transfer coefficient) (วัตต์ต่อตารางเมตร องศาเซลเซียส)

N_1, N_2 คือ ความเร็วรอบของใบกวนของถังกวนใบที่ 1 และ 2 (รอบต่อนาที)

D_1, D_2 คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวนใบที่ 1 และ 2 (เมตร)

7. กำลังต่อปริมาตรหรืออัตราการถ่ายเทมวลมีค่าเท่ากัน

ตัวเลขกำลัง (Power number) เป็นตัวเลขไร้มิติที่แสดงความสัมพันธ์ของแรงต้าน (resistance force) และ แรงเฉื่อย (inertia force) ซึ่งมีความสัมพันธ์ดังสมการ

$$N_p = \frac{P}{\rho N^3 D^5}$$

โดยที่ N_p คือ ตัวเลขกำลัง (power number)

P คือ กำลัง (วัตต์)

ρ คือ ความหนาแน่นของของไหล (กิโลกรัมต่อลูกบาศก์เมตร)

D คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวน (เมตร)

N คือ ความเร็วรอบของใบกวน (รอบต่อนาที)

เมื่อกำหนดให้ตัวเลขกำลังมีค่าเท่ากัน จะได้

$$N_{p1} = N_{p2}$$

$$\frac{P_1}{\rho N_1^3 D_1^5} = \frac{P_2}{\rho N_2^3 D_2^5}$$

สำหรับสารภายในถังกวนใบที่ 1 และ 2 เป็นสารชนิดเดียวกัน

$$\rho_1 = \rho_2$$

จะได้

$$\frac{P_2}{P_1} = \left(\frac{N_2}{N_1}\right)^3 \left(\frac{D_2}{D_1}\right)^5$$

$$\frac{P_2/V_2}{P_1/V_1} = \left(\frac{N_2}{N_1}\right)^3 \left(\frac{D_2}{D_1}\right)^5$$

ปริมาตรของถังกวนมีค่าเท่ากับ $V = \pi \frac{D_t^3}{4}$ และในถังกวนมาตรฐานเส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวนจะมีสัดส่วนตามขนาดของถังกวน $D_t \propto D$ จะได้ว่า

$$\frac{N_2}{N_1} = \left(\frac{D_1}{D_2}\right)^{\frac{2}{3}}$$

$$N_2 = N_1 \left(\frac{D_1}{D_2}\right)^{\frac{2}{3}}$$

จากความสัมพันธ์ของตัวแปรในการขยายขนาด สามารถเขียนสมการทั่วไปในการคำนวณความเร็วรอบในเครื่องปฏิกรณ์ได้ดังนี้

$$\frac{N_2}{N_1} = \left(\frac{D_1}{D_2}\right)^n$$

โดยที่ N_1, N_2 คือ ความเร็วรอบของใบกวนของถังกวนใบที่ 1 และ 2 (รอบต่อนาที)

D_1, D_2 คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวนใบที่ 1 และ 2 (เมตร)

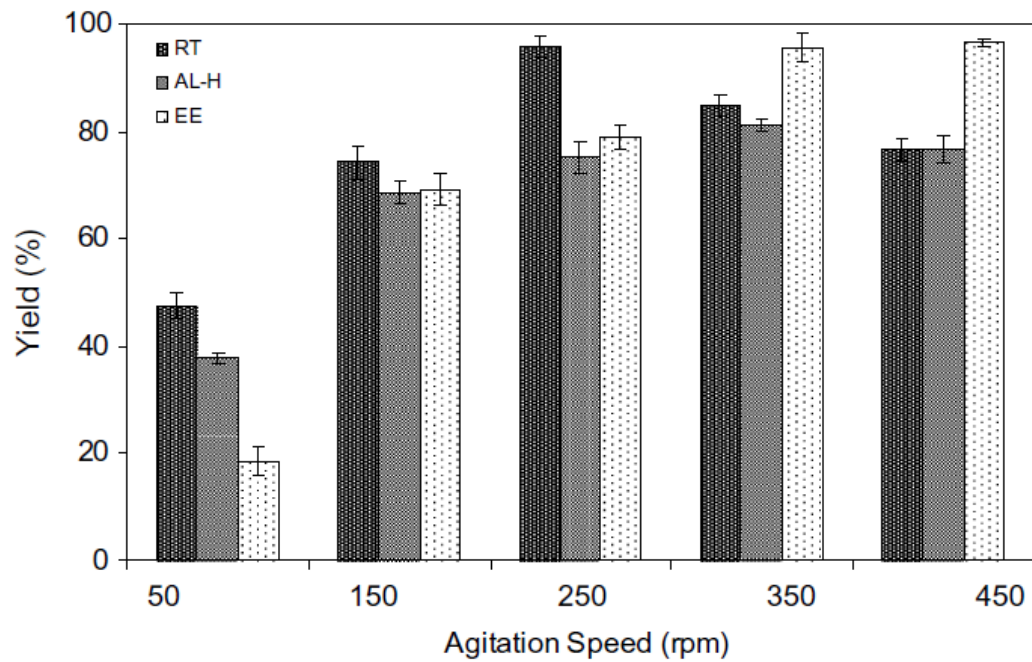
n คือ ค่าเอ็มพิริคอลและค่าเชิงทฤษฎี

ตารางที่ 2 สรุปความค่าเอ็มพิริคอลและค่าเชิงทฤษฎี (n) ระหว่างความสัมพันธ์ของความเร็วรอบในการปั่นกวนและเส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวน ที่อัตราส่วนการขยายขนาดต่างๆ

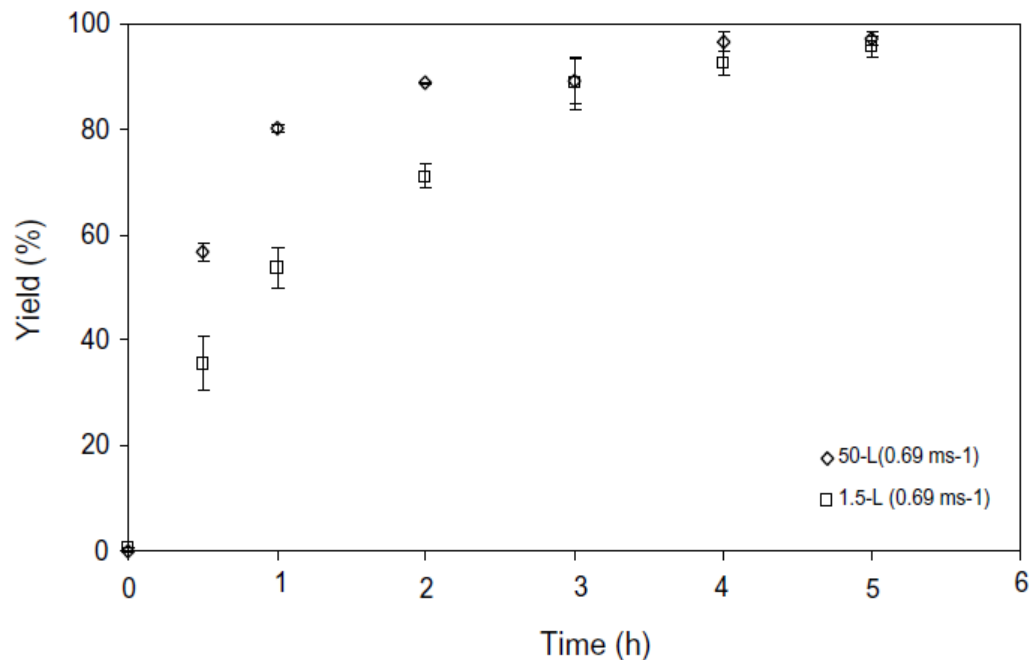
อัตราส่วนการขยายขนาด	ค่าเอ็มพิริคอลและค่าเชิงทฤษฎี, n
1. ค่าตัวเลขเรย์โนลด์	2
2. ค่าตัวเลขฟรูด	1/2
3. ความเร็วการหมุนปลายใบกวน	1
4. เวลาของการปั่นกวน	0
5. อัตราการถ่ายเทความร้อนต่อปริมาตรของถังกวน	-1
6. สัมประสิทธิ์การถ่ายเทความร้อนของถังกวน	1/2
7. กำลังต่อปริมาตรของถังกวน หรืออัตราการถ่ายเทมวล	2/3

Keng และคณะ (2008) [14] ได้ศึกษาการขยายขนาดการสังเคราะห์ปาล์มเอสเทอร์โดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาไลเปสจากระดับห้องปฏิบัติการ ขยายขึ้นเป็น 2 ลิตรและ 75 ลิตรตามลำดับ โดยเริ่มต้นจากการหาสภาวะที่เหมาะสมในห้องปฏิบัติการ นำมาศึกษาผลของความเร็วรอบในการปั่นกววนตั้งแต่ 50-450 รอบต่อนาทีและชนิดของใบกววน 3 ชนิด ได้แก่ ใบกววนแบบรัชตัน (6-blade disc Rushton turbine, RT) ใบกววนแบบเอแอลไฮโดรฟอยล์ (AL-hydrofoil turbine, AL-H) และใบกววนแบบหูช้าง (2-bladed elephant ear turbine, EE) พบว่าเมื่อเพิ่มความเร็วรอบในการปั่นกววนทำให้ร้อยละผลได้ของปาล์มเอสเทอร์ในทุกชนิดใบกววนมีค่าเพิ่มขึ้นดังรูปที่ 11 เนื่องจากการเพิ่มพื้นที่ผิวสัมผัสระหว่างซบสเตรตและเอนไซม์ ผลการทดลองพบว่าการใช้ใบกววนแบบรัชตันที่ความเร็วรอบ 250 รอบต่อนาที มีร้อยละผลได้มากที่สุดจึงนำความเร็วรอบนี้มาใช้อ้างอิงในการขยายขนาด ซึ่ง Keng และคณะ ได้ขยายขนาดเป็น 75 ลิตร โดยกำหนดให้ความเร็ว-ปลายใบกววนมีค่าคงที่ พบว่ามีค่าร้อยละผลได้มีค่าใกล้เคียงกับที่ 2 ลิตรแต่มีค่าอัตราการผลิตที่เร็วกว่าดังรูปที่ 12 ทั้งนี้เนื่องจากในถังกววน 75 ลิตรมีจำนวนใบพัดมากขึ้นทำให้เกิดปฏิกิริยาได้เร็วขึ้นนั่นเอง



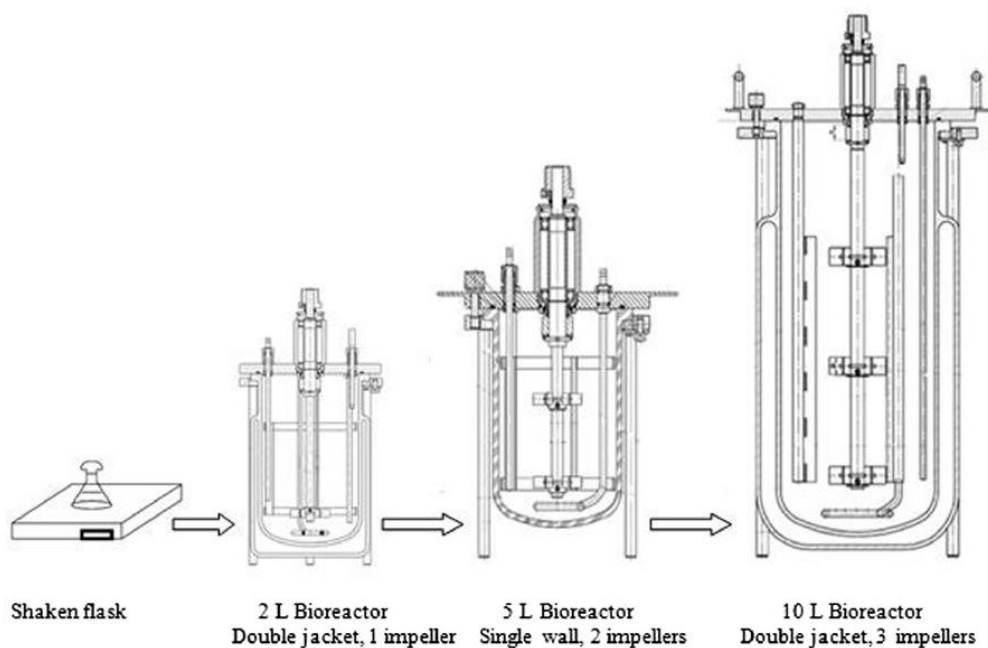


รูปที่ 11 กราฟแสดงผลของความเร็วยกในการปั่นกวนกับร้อยละผลได้ของปาล์มเอสเทอร์ ที่ชนิดใบกวนต่างๆ (RT แทนใบกวนแบบรัชตัน AL-H แทนใบกวนแบบเอแอล ไฮโดรฟรอย และ EE แทนใบกวนแบบหูช้าง) [14]



รูปที่ 12 กราฟแสดงร้อยละผลได้ที่เวลาต่างๆของถังกวนขนาด 2 ลิตร (ปริมาตรสาร 1.5 ลิตร) และ 75 ลิตร (ปริมาตรสาร 50 ลิตร) [14]

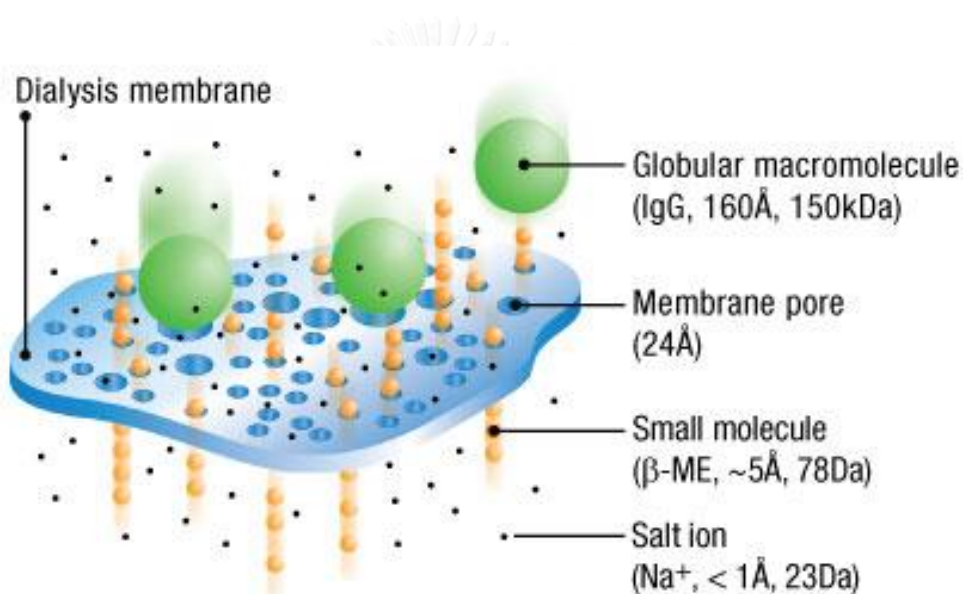
Esra และคณะ (2013) [15] ได้ศึกษาการขยายขนาดการผลิตไบโอเอทานอลจากระดับห้องปฏิบัติการขยายขึ้นเป็น 2 ลิตร 5 ลิตร และ 10 ลิตรตามลำดับ ดังรูปที่ 13 โดยเริ่มต้นจากการหาสภาวะที่เหมาะสมในการผลิตไบโอเอทานอลในระดับห้องปฏิบัติการ ซึ่ง Esra และคณะ พบว่าสภาวะที่เหมาะสมคือสภาวะที่ตัวเลขของเหลวมีเฟสเดียวกัน ซึ่งค่าที่สามารถบอกสภาวะของเฟสนั้นได้คือค่าตัวเลขเฟส (phase number) จากนั้นจึงขยายขนาดโดยการขยายขนาดการผลิตไบโอเอทานอลนี้ คำนึงถึงเชื้อจุลินทรีย์ที่อยู่ในถังกวนเป็นหลัก เชื้อจุลินทรีย์เหล่านี้มีความไวทั้งด้านกายภาพและทางเคมี จึงกำหนดให้ความเร็วของใบพัดมีค่าคงที่ในการขยายขนาด อย่างไรก็ตามจากระดับห้องปฏิบัติการไปเป็น 2 ลิตร ใช้ค่าตัวเลขเรย์โนลเป็นอัตราส่วนการขยายขนาดเนื่องจากการผลิตในระดับห้องปฏิบัติการใช้เครื่องกวนแม่เหล็กในการสังเคราะห์ไม่สามารถคำนวณหาความเร็วปลายใบกวนได้



รูปที่ 13 แผนภาพการขยายขนาดการผลิตไบโอเอทานอล [15]

2.5 ไดอะไลซิส

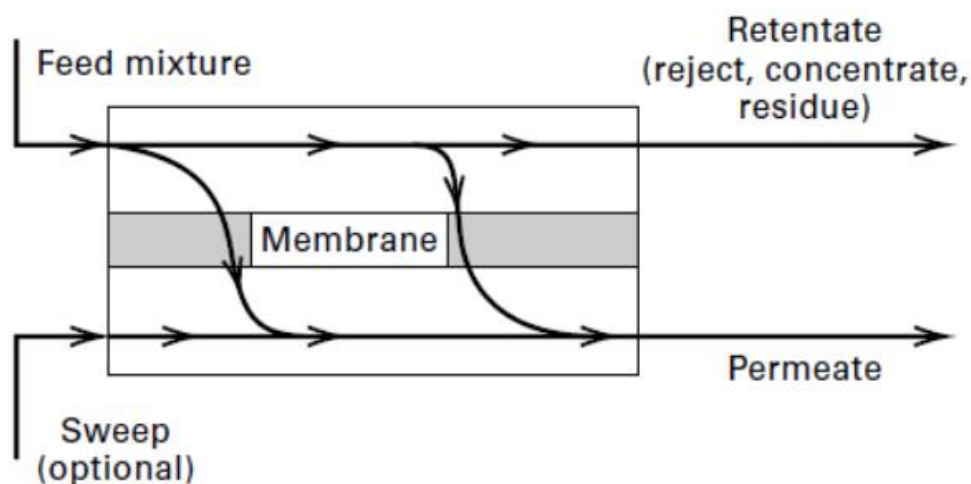
ไดอะไลซิส (dialysis) เป็นเทคนิคในการแยกสารในระดับห้องปฏิบัติการ โดยใช้หลักการแพร่จากบริเวณที่มีความเข้มข้นสูงไปยังบริเวณที่มีความเข้มข้นของสารต่ำกว่า โดยตัวที่สามารถผ่านเยื่อเลือกผ่านนี้ได้จะขึ้นอยู่กับขนาดรูพรุนของเยื่อเลือกผ่าน (Molecular weight cut off) หากมีขนาดโมเลกุลที่เล็กกว่าขนาดรูพรุนของเยื่อเลือกผ่านจะสามารถแพร่ผ่านเยื่อเลือกผ่านได้ ในขณะที่หากมีขนาดโมเลกุลที่ใหญ่กว่าขนาดรูพรุนของเยื่อเลือกผ่านก็จะไม่สามารถผ่านได้ ดังรูปที่ 14 ในปัจจุบันไดอะไลซิสถูกนำมาใช้ในด้านต่างๆ เช่น การกำจัดเกลือ (desalting) การทำให้สารบริสุทธิ์ และการบำบัดเลือด เป็นต้น



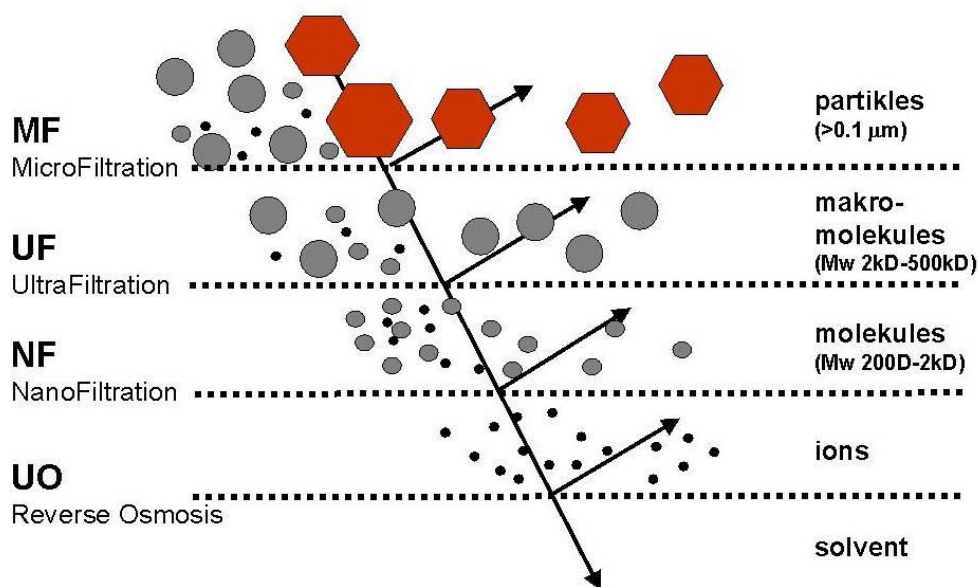
รูปที่ 14 แผนภาพไดอะไลซิส [16]

2.6 เมมเบรน

เมมเบรน (membrane) คือเยื่อเลือกผ่านชนิดหนึ่งที่ใช้ในการแยกสารที่มีส่วนประกอบหลายชนิดออกจากกัน โดยใช้ความดันเป็นแรงขับ (driving force) เพื่อแยกองค์ประกอบในของเหลวโดยผ่านแผ่นเมมเบรนเป็น 2 ส่วนคือ ส่วนที่ถูกกักกันด้วยเมมเบรน เรียกว่ารีเทนเทท (retentate) หรือสารละลายเข้มข้น (concentrate) และส่วนที่ประกอบด้วยโมเลกุลเล็กที่สามารถผ่านเมมเบรนได้คือเพอมีเอท (permeate) การกรองโดยใช้เมมเบรนแบ่งออกเป็นหลายระดับขึ้นอยู่กับขนาดรูพรุนของเมมเบรนที่ได้ ได้แก่ ระดับไมโครฟิลเตรชัน (microfiltration, MF) อัลตราฟิวเตรชัน (ultrafiltration, UF) นาโนฟิวเตรชัน (nanofiltration, NF) และออสโมซิสแบบผันกลับ (reverse osmosis, RO) [16]



รูปที่ 15 แผนภาพการเคลื่อนที่ของสารผ่านเมมเบรน [17]

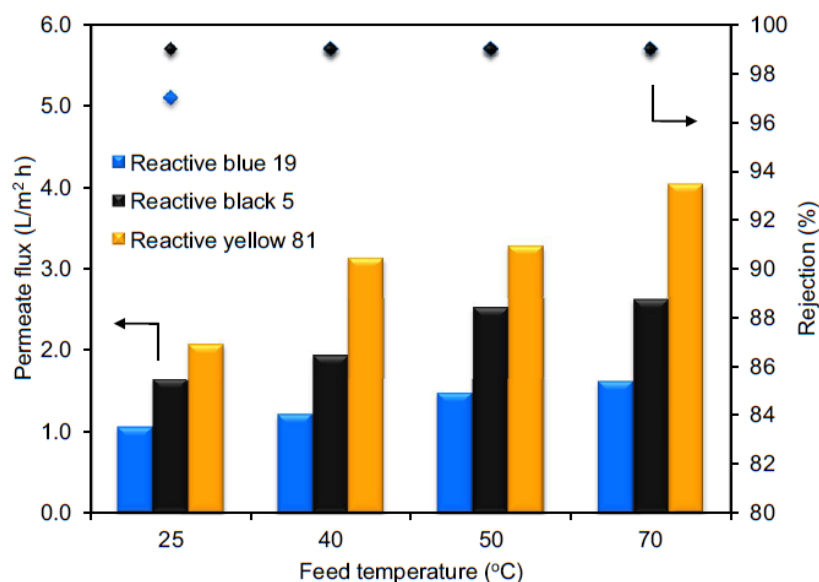


รูปที่ 16 แผนภาพแสดงระดับการกรองของเมมเบรน [18]

เมมเบรนแบบอัลตราฟิวเตรชัน (ultrafiltration, UF) คือ เมมเบรนที่มีขนาดของรูพรุนอยู่ที่ระหว่าง 1 นาโนเมตร (nm) ถึง 100 นาโนเมตร (nm) ใช้สำหรับกรองอนุภาคที่มีน้ำหนักโมเลกุลระหว่าง 300 ถึง 500,000 ดาลตัน (Dalton)

ข้อดีของกระบวนการเมมเบรนคือ เป็นการแยกขนาดตามขนาดโมเลกุล ทำให้สามารถดำเนินการที่อุณหภูมิปกติได้ จึงเหมาะสมสำหรับการแยกสารที่อาจเสื่อมสภาพเพราะความร้อนได้ สามารถแยกสารละลายโดยไม่ต้องใช้สารเคมีในกระบวนการแปรรูป สามารถกำจัดสิ่งเจือปนได้หมด ใช้พลังงานในการแยกค่อนข้างต่ำ เพราะสามารถแยกได้โดยไม่ต้องมีการเปลี่ยนแปลงเฟสของสาร นอกจากนี้ยังสามารถขยายขนาดจากระดับต้นเป็นระดับอุตสาหกรรมได้ง่าย เนื่องจากมีลักษณะการติดตั้งเป็นชุดสามารถนำหน่วยย่อยมาประกอบเพิ่มได้ง่าย ในปัจจุบันมีการนำเมมเบรนมาประยุกต์ใช้ในหลายๆด้าน เช่น การบำบัดน้ำ การแยกเกลือออกจากน้ำทะเล การทำให้เข้มข้นในการผลิตภัณฑ์นม และการผลิตน้ำผลไม้เข้มข้น เป็นต้น

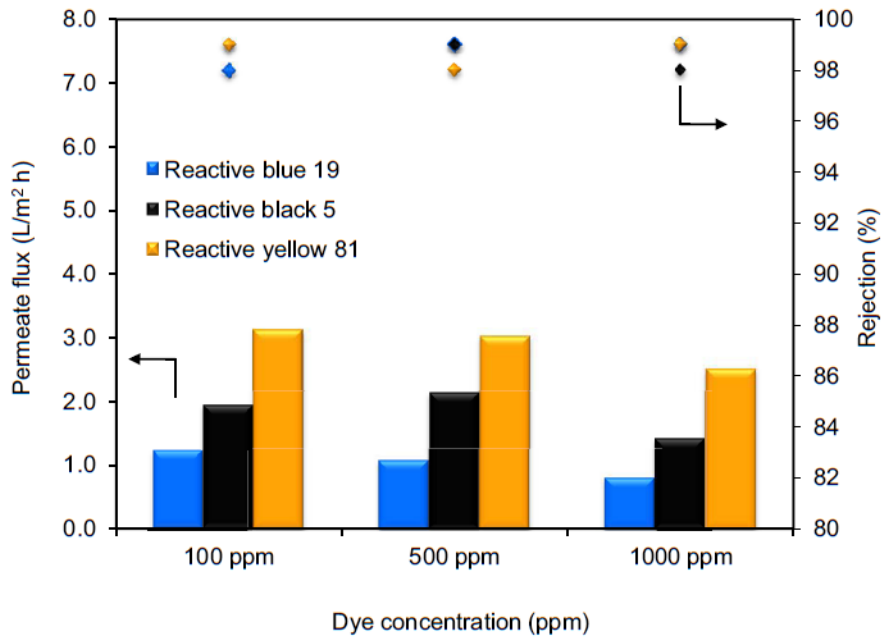
Yee Kang Ong และคณะ (2014) [19] ศึกษาการขยายขนาดการกรองด้วยเมมเบรนเพื่อบำบัดน้ำเสียจากอุตสาหกรรมผ้า โดยใช้เมมเบรนระดับนาโนฟิลเตรชัน (nanofiltration, NF) แบบ Hollow fiber ในระดับห้องปฏิบัติการใช้เมมเบรนขนาดพื้นที่สัมผัส 120 ตารางเซนติเมตร ใช้สีน้ำเงิน reactive blue 19, สีดำ reactive black 15 และ สีเหลือง reactive yellow 81 เป็นต้นแบบของน้ำเสียจากโรงงานอุตสาหกรรมผ้า โดยศึกษาผลกระทบจากอุณหภูมิ ความเข้มข้น pH และการเกิดตะกอน (fouling) พบว่าเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น อัตราการไหลของเพอมีเอท (permeate) หรือส่วนที่ผ่านเมมเบรนได้มีค่าสูงขึ้นเนื่องจากความหนืดของสารลดลง สัมประสิทธิ์การถ่ายโอนมวลเพิ่มมากขึ้น ส่วนของร้อยละการแยกสีมีค่าค่อนข้างคงที่ และที่อุณหภูมิเดียวกันสีเหลืองมีอัตราการไหลของเพอมีเอทสูงสุด อันเนื่องมาจากขนาดของมวลโมเลกุลของสีเหลืองมากที่สุด ตามมาด้วยสีดำ และสีน้ำเงินตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 17



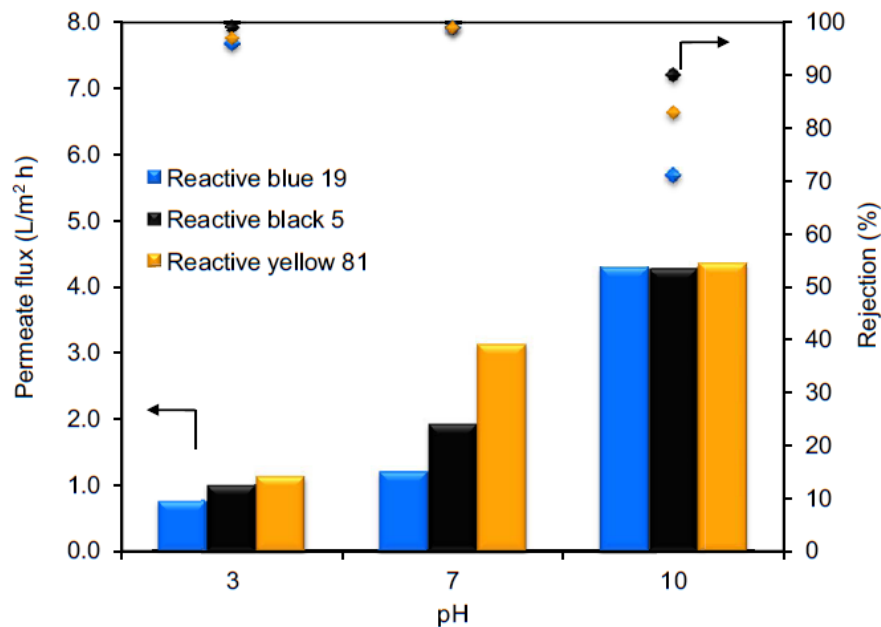
รูปที่ 17 ประสิทธิภาพของเมมเบรนในการแยกสีที่อุณหภูมิเข้าต่างๆ ที่ความเข้มข้นสี 100 ppm ความดัน 1 บาร์ [19]

เมื่อความเข้มข้นของสีเพิ่มขึ้นอัตราการไหลของเพอมีเอทลดลง ดังแสดงในรูปที่ 18 เนื่องจากความเข้มข้นของสีทำให้เกิดตะกอนภายในเมมเบรนส่งผลให้การไหลของสายเพอมีเอทลดน้อยลง และเมื่อค่า pH ของสารที่ป้อนเข้ามีสถานะเป็นด่าง (pH=10) พบว่าค่าอัตราการไหลของเพอมีเอทเพิ่มขึ้น แต่ในขณะเดียวกันร้อยละการแยกสีก็มีค่าลดลงด้วย เนื่องจากหมู่เอไมด์ในเมมเบรนเกิดไฮโดรไลซิสในสถานะด่างทำให้รู (pore) ของเมมเบรนขยายส่งผลให้ประสิทธิภาพในการกำจัดสีลดลง

ในขณะเดียวกันในสภาวะที่เป็นกรด (pH=3) อัตราการไหลของเพอมีเอทลดลง คาดว่าเนื่องมาจากการดูดซับของประจุบวกจากสภาวะกรดจากประจุลบบนพื้นผิวของเมมเบรน ดังรูปที่ 19

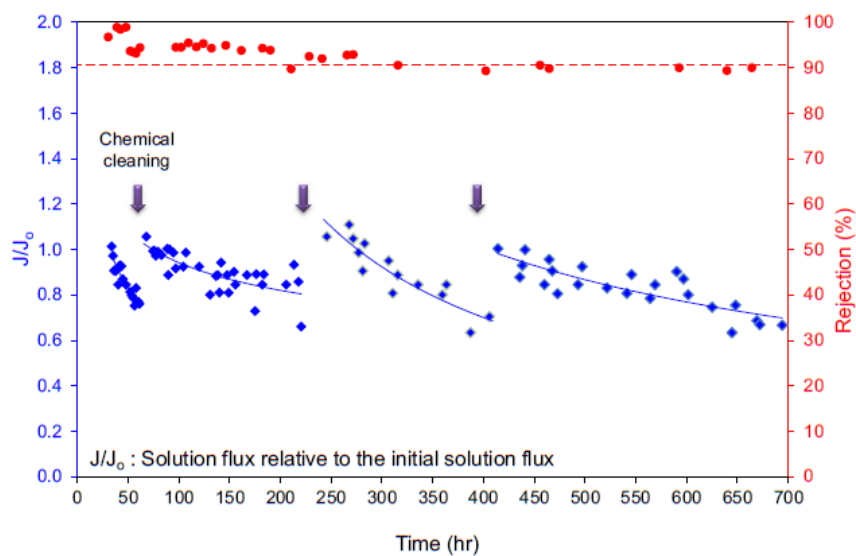


รูปที่ 18 ประสิทธิภาพของเมมเบรนในการแยกสีที่ความเข้มข้นของสีต่างๆ ที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความดัน 1 บาร์ [19]

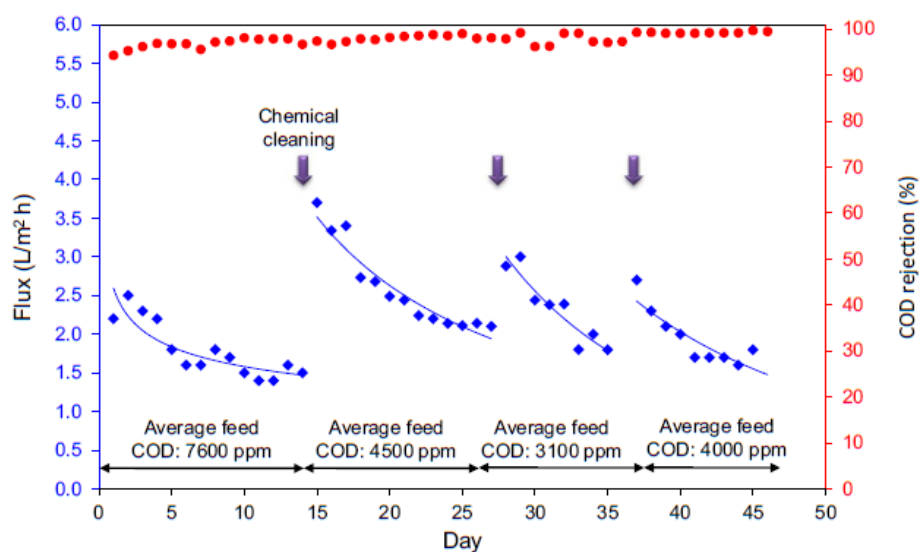


รูปที่ 19 ประสิทธิภาพของเมมเบรนในการแยกสีที่ pH ต่างๆ ที่ความเข้มข้นสี 100 ppm อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความดัน 1 บาร์ [19]

เมื่อใช้งานเมมเบรนเป็นระยะเวลานานย่อมเกิดตะกอน อันเนื่องมาจากการอุดตันของรูภายในเมมเบรน หรือการดูดซึมระหว่างสารกับเมมเบรนได้ ผลให้ประสิทธิภาพในการแยกสารที่เราต้องการเป็นไปได้ยากขึ้น อีกทั้งยังใช้พลังงานเพิ่มขึ้นในการดำเนินการแยกอีกด้วย Yee Kang Ong และคณะจึงได้ศึกษาการเกิดตะกอนภายในเมมเบรนและพบว่าเมมเบรนในระดับห้องปฏิบัติการควรมีการทำความสะอาดด้วยสารเคมีทุกๆ 150 ชั่วโมงการใช้งาน และทุกๆ 10-15 วันการใช้งาน เมื่อใช้เมมเบรนในระดับ pilot ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับปริมาณน้ำเสียในป้อนเข้าในระบบ ดังรูปที่ 20 และ 21 ตามลำดับ



รูปที่ 20 ประสิทธิภาพของเมมเบรนในการเกิดตะกอนในระดับห้องปฏิบัติการ [19]



รูปที่ 21 ประสิทธิภาพของเมมเบรนในการเกิดตะกอนในระดับ pilot [19]

บทที่ 3

ขั้นตอนการดำเนินงาน

3.1 สารเคมีและอุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลอง

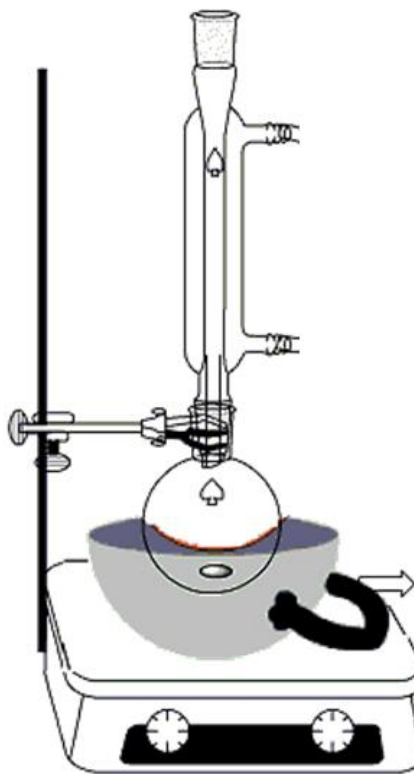
3.1.1 สารเคมี

1. ไคโตซาน (chitosan) น้ำหนักโมเลกุล 22 กิโลดาลตัน บริษัท Bio 21 จำกัด ประเทศไทย
2. เบต้า-ไซโคลเด็กซ์ทริน (beta-cyclodextrin) บริษัท Wacker Chemical AG ประเทศเยอรมัน
3. พาราโทลูอินซัลโฟนิลคลอไรด์ (p-toluenesulfonyl chloride) บริษัท Sigma Aldich ประเทศสหรัฐอเมริกา
4. โซเดียมไฮดรอกไซด์ (sodium hydroxide) AR grade บริษัท Sigma Aldich ประเทศสหรัฐอเมริกา
5. กรดไฮโดรคลอริก (hydrochloric acid) เข้มข้น 37 %โดยปริมาตร บริษัท Sigma Aldich ประเทศสหรัฐอเมริกา
6. กรดอะซิติก (acetic acid) บริษัท Sigma Aldich ประเทศสหรัฐอเมริกา
7. เอ็น,เอ็น-ไดเมทิลฟอร์มามาไมด์ (N,N-dimethylformamide) บริษัท Sigma Aldich ประเทศสหรัฐอเมริกา
8. ดิวเทอเรียมออกไซด์ (deuterium oxide) 99.9 atom % D บริษัท Sigma Aldich ประเทศสหรัฐอเมริกา
9. กรดอะซิติก-ดีโฟร์ (acetic acid-d₄, CD₃COOD) 99.5 atom % D บริษัท Sigma Aldich ประเทศสหรัฐอเมริกา
10. ไดเมทิลฟอกไซด์-ดีซิก (DMSO-d₆) บริษัท Cambridge Isotope Laboratories ประเทศสหรัฐอเมริกา
11. โซเดียมอะซิเตท (sodium acetate) บริษัท Sigma Aldich ประเทศสหรัฐอเมริกา
12. น้ำปราศจากไอออน (deionized water)

3.1.2 อุปกรณ์

1. เครื่องปั่นกวนสาร Magnetic stirrer regulator hotplate รุ่น Heidolph MR 3001 บริษัท ITS (Thailand) Co., Ltd ประเทศไทย
2. เครื่องทำแห้งแบบแช่แข็ง (freeze dryer) รุ่น CRYODOS 8 บริษัท Telstar ประเทศสเปน
3. เครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโกปี (nuclear magnetic resonance, NMR) รุ่น ADVANCE AV 500 MHz บริษัท Bruker ประเทศสวิตเซอร์แลนด์
4. เครื่องไตเตรทอัตโนมัติ รุ่น T50 (T50 Titrator) บริษัท Mettler Toledo ประเทศสหรัฐอเมริกา
5. เครื่องวิเคราะห์หาความชื้น รุ่น HR83 Halogen บริษัท Mettler Toledo ประเทศสหรัฐอเมริกา
6. เมมเบรนมีรูพรุนของมวลโมเลกุล 3,500 ดาลตัน แบบ spiral wound พื้นที่สัมผัส 2.4 ตารางเมตร บริษัท TriSep Corporation
7. ปั๊มสุญญากาศความดัน Vacuum-Pumpsystem รุ่น PC 510 บริษัท Vacuubrand GmbH ประเทศเยอรมัน
8. เครื่องควบคุมอุณหภูมิ อ่างน้ำมันวน (Circulating bath) Julabo รุ่น F32 บริษัท Julabo GmbH ประเทศเยอรมัน
9. เครื่องทำน้ำหล่อเย็นแบบระบบไหลวน (Circulate chiller) รุ่น Julabo F33 บริษัท Julabo GmbH ประเทศเยอรมัน

10. เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 250 มิลลิลิตร



รูปที่ 22 เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 250 มิลลิลิตร [20]

เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 250 มิลลิลิตร ประกอบด้วย Round bottom flask ขนาด 250 มิลลิลิตร ต่อแบบรีฟลักซ์ (reflux) กับเครื่องควบแน่น (condenser) ให้ควบคุมอุณหภูมิด้วยเครื่องปั่นกวนสาร Magnetic stirrer regulator hotplate โดยให้ความร้อนผ่านอ่างน้ำมัน (oil bath)

11. เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร (Atlas Jacketed Reactor System) บริษัท Syrris ประเทศอังกฤษ



รูปที่ 23 เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร [21]

เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร ประกอบไปด้วย Jacketed Reactor ขนาด 2 ลิตร เส้นผ่าศูนย์กลางภายใน 10.2 เซนติเมตร ไบควมมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 5 เซนติเมตร ระบบสามารถควบคุมความเร็วรอบของการปั่นกวนสูงสุด 800 รอบต่อนาที ควบคุมอุณหภูมิด้วยอ่างน้ำมันวน (Circulating bath)

12. เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร บริษัท พี.ที. ไฮเอนทิฟิค จำกัด ประเทศไทย



รูปที่ 24 เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร

เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร ถังกวนทำจากเหล็กกล้าไร้สนิม (stainless steel) เกรด 316 เส้นผ่าศูนย์กลางภายใน 21.6 เซนติเมตร ใบกวนแบบพิชเบลต (pitch blade) มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 10 เซนติเมตร ระบบสามารถควบคุมความเร็วรอบของการปั่นกวนในช่วง 100 – 500 รอบต่อนาที

3.2 ขั้นตอนการทดลอง

3.2.1 การสังเคราะห์พาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไฮโคลเด็กซ์ทริน

1. ละลายเบต้าไฮโคลเด็กซ์ทริน 600 กรัมในโซเดียมไฮดรอกไซด์ความเข้มข้นร้อยละ 1.4 โดยมวล ปริมาตร 7.5 ลิตร
2. ชั่งพาราโทลูอินซัลโฟนิลคลอไรด์ 100.8 กรัม
3. นำสารละลายเบต้าไฮโคลเด็กซ์ทรินทำปฏิกิริยากับพาราโทลูอินซัลโฟนิลคลอไรด์ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร ควบคุมอุณหภูมิที่ 15 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 5 ชั่วโมง
4. นำสารละลายในข้อ 3 กรองด้วยฟิวเตอร์พูนขนาดรูพรุน 10-16 ไมโครเมตร โดยใช้ปั๊มความดันสุญญากาศในการกรอง
5. นำสารละลายที่ได้มาปรับ pH ด้วยกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น จากนั้นทิ้งไว้ให้สารตกตะกอน
6. นำสารที่ได้มาล้างความเป็นกรดด้วยน้ำปราศจากไอออน และทำการกรองร้อนผ่านกระดาษกรอง จากนั้นทิ้งไว้ให้ตกตะกอนอีกครั้ง
7. นำตะกอนที่ได้มากรอง และนำเข้าสู่อบ จนกระทั่งตะกอนที่ได้แห้งสนิท

3.2.2 การสังเคราะห์ไฮโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโตซานในห้องปฏิบัติการ ขนาด 250 มิลลิลิตร

1. ชั่งโคโตซาน 1 กรัม (5.28 มิลลิโมล) ละลายในกรดอะซิติก (1 เปอร์เซ็นต์โดยปริมาตรต่อปริมาตร) ปริมาตร 80 มิลลิลิตร
2. ชั่งพาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไฮโคลเด็กซ์ทริน 3-7 กรัม (1.5-5.4 มิลลิโมล) ละลายในเอ็น, เอ็น-ไดเมทิลฟอร์มมาไมด์
3. นำสารละลายโคโตซานข้อ 1 และสารละลายพาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไฮโคลเด็กซ์ทรินข้อ 2 ผสมและปั่นกวนที่อุณหภูมิ 75-100 องศาเซลเซียส (reflux) เป็นเวลา 16-48 ชั่วโมง
4. นำสารละลายในข้อ 3 ทำให้บริสุทธิ์โดยวิธีการไดอะไลซิส (dialysis) ด้วยถุงไดอะไลซิสที่มีรูพรุนของมวลโมเลกุล 3,500 ดาลตัน ในน้ำกลั่น เปลี่ยนน้ำทุกๆ 24 ชั่วโมง เป็นเวลา 3 วัน
5. นำสารละลายในข้อ 4 ทำให้แห้งโดยการระเหิดแห้ง (freeze-dried) ที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส ภายใต้ความดัน 0.1 มิลลิบาร์

3.2.3 การสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานในเครื่องปฏิกรณ์ ขนาด 2 ลิตร

1. ชั่งไคโตซาน 15 กรัม (79.12 มิลลิโมล) ละลายในกรดอะซิติก (1 เปอร์เซ็นต์โดยปริมาตร ต่อปริมาตร) ปริมาตร 1,200 มิลลิลิตร
2. ชั่งพาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน ละลายในเอ็น, เอ็น-ไดเมทิลฟอร์มมาไมด์ โดยอ้างอิงสัดส่วนที่เหมาะสมจากการศึกษาการสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานในห้องปฏิบัติการ ขนาด 250 มิลลิลิตร
3. นำสารละลายไคโตซานข้อ 1 และสารละลายพาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินข้อ 2 ผสมและ ปั่นกวนโดยอ้างอิงสภาวะที่เหมาะสมจากการศึกษาการสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานในห้องปฏิบัติการ ขนาด 250 มิลลิลิตร ที่ความเร็วรอบการปั่นกวน 200 – 600 รอบต่อนาที
4. นำสารละลายในข้อ 3 ทำให้บริสุทธิ์โดยวิธีการไดอะไลซิส (dialysis) ด้วยถุงไดอะไลซิสที่มีรูพรุนของมวลโมเลกุล 3,500 กรัมต่อโมล ในน้ำกลั่น เปลี่ยนน้ำทุกๆ 24 ชั่วโมง เป็นเวลา 3 วัน
5. นำสารละลายในข้อ 4 ทำให้แห้งโดยการระเหิดแห้ง (freeze-dried) ที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส ภายใต้อัตราความดัน 0.1 มิลลิบาร์

3.2.4 การสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานในเครื่องปฏิกรณ์ ขนาด 10 ลิตร

1. ชั่งไคโตซาน 75 กรัม (395.96 มิลลิโมล) ละลายในกรดอะซิติก (1 เปอร์เซ็นต์โดยปริมาตร ต่อปริมาตร) ปริมาตร 6 ลิตร
2. ชั่งพาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน ละลายในเอ็น, เอ็น-ไดเมทิลฟอร์มมาไมด์ (N,N-dimethylformamide, DMF) โดยอ้างอิงสัดส่วนที่เหมาะสมจากการศึกษาการสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานในห้องปฏิบัติการ ขนาด 250 มิลลิลิตร
3. นำสารละลายไคโตซานข้อ 1 และสารละลายพาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินในข้อ 2 ผสมและปั่นกวนโดยอ้างอิงสภาวะที่เหมาะสมจากการศึกษาการสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานในห้องปฏิบัติการ ขนาด 250 มิลลิลิตร
4. นำสารละลายในข้อ 3 ทำให้บริสุทธิ์โดยใช้การกรองด้วยเมมเบรนมีรูพรุนของมวลโมเลกุล 3,500 ดาลตัน
5. นำสารละลายในข้อ 4 ทำให้แห้งโดยการระเหิดแห้ง (freeze-dried) ที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส ภายใต้อัตราความดัน 0.1 มิลลิบาร์

3.3 การวิเคราะห์การแทนที่ของหมู่พาราโทลูอินซิลโฟนิล

1. ชั่งพาราโทลูอินซิลโฟนิลเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน 10 มิลลิกรัม ละลายด้วยไดเมทิลฟอกไซด์-ดีซิก (DMSO-d₆) 0.5 มิลลิลิตร
2. นำสารละลายข้อ 1 วิเคราะห์โปรตอนเอ็นเอ็มอาร์ ด้วยเครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโกปี และสามารถคำนวณการแทนที่ของหมู่พาราโทลูอินซิลโฟนิล ดังสมการ

$$DT = \frac{\left(\frac{Ar}{4}\right)}{\left(\frac{H2 - H3}{14}\right)}$$

โดยที่	DT	แทนการแทนที่ของหมู่พาราโทลูอินซิลโฟนิล
	Ar	แทนอินทิเกรตพื้นที่ใต้กราฟ ที่ตำแหน่ง 7.8 - 7.4 ppm
	H2-H3	แทนอินทิเกรตพื้นที่ใต้กราฟ ที่ตำแหน่ง 5.9 - 3.2 ppm

3.4 การวิเคราะห์ Percent Deacetylation (%DDA)

1. ชั่งโคโคซาน 10 มิลลิกรัม ละลายด้วยดิวเทอเรียมออกไซด์ (D₂O) 0.5 มิลลิลิตร (เติม CD₃COOD เล็กน้อยในกรณีที่ไม่ละลาย)
2. นำสารละลายข้อ 1 วิเคราะห์โปรตอนเอ็นเอ็มอาร์ ด้วยเครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโกปี และสามารถคำนวณ Percent Deacetylation (%DDA) ดังสมการ

$$DDA (\%) = \frac{H2CS}{\left\{\left(\frac{NHAc}{3}\right) + H2CS\right\}} \times 100$$

โดยที่	DDA (%)	แทน Percent Deacetylation
	H2CS	แทนอินทิเกรตพื้นที่ใต้กราฟ ที่ตำแหน่ง 3 ppm
	NHAc	แทนอินทิเกรตพื้นที่ใต้กราฟ ที่ตำแหน่ง 1.9 ppm

3.5 การวิเคราะห์การแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคโตซาน

1. ชั่งเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคโตซาน 10 มิลลิกรัม ละลายด้วยดีวเทอเรียมออกไซด์ (D_2O) 0.5 มิลลิลิตร
2. นำสารละลายข้อ 1 วิเคราะห์โปรตอนเอ็นเอ็มอาร์ ด้วยเครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโกปี และสามารถคำนวณร้อยละการแทนที่ของพาราโทลูอินซัลโฟนิลในเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน ดังสมการ

$$DS (\%) = \frac{\left(\frac{H1CD}{7}\right)}{\left\{\left(\frac{NHAc}{3}\right) + H2CS\right\}} \times 100$$

เมื่อ DS (%) แทนร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคโตซาน

H1CD แทนอินทิเกรตพื้นที่ใต้กราฟ ที่ตำแหน่ง 4.9 ppm

NHAc แทนอินทิเกรตพื้นที่ใต้กราฟ ที่ตำแหน่ง 1.9 ppm

H2CS แทนอินทิเกรตพื้นที่ใต้กราฟ ที่ตำแหน่ง 3 ppm

บทที่ 4

ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง

การสังเคราะห์เบต้าไฮโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซาน แบ่งการทดลองออกเป็น 2 ส่วนหลัก คือ ส่วนการเกิดปฏิกิริยาของการสังเคราะห์และส่วนการแยกสารให้บริสุทธิ์ ซึ่งในงานวิจัยนี้เน้นในส่วนของการสังเคราะห์เป็นหลัก โดยศึกษาผลของการสังเคราะห์อันได้แก่ อัตราส่วนจำนวนโมลของไคโตซานต่อพาราโทลูอินซัลโฟนิลาไฮโคลเด็กซ์ทริน อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยา และเวลาที่ใช้ในการเกิดปฏิกิริยา ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 250 มิลลิลิตร จากนั้นขยายขนาดเป็น 2 ลิตรและ 10 ลิตร ตามลำดับ ส่วนการแยกสารให้บริสุทธิ์ ในระดับห้องปฏิบัติการใช้ถุงเยื่อเลือกผ่าน (dialysis bag) ที่มีขนาดรูพรุน เท่ากับ 3,500 ดาลตัน เพื่อจำกัดขนาดสารที่สามารถแพร่ผ่านได้ ซึ่งทำการทดสอบการขยายขนาดโดยการประยุกต์ใช้เมมเบรนชนิดอัลตราฟิลเตรชัน (ultrafiltration)

4.1 การเกิดปฏิกิริยาการสังเคราะห์เบต้าไฮโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซาน

ไคโตซาน คือสารอนุพันธ์ของไคตินที่ผ่านกระบวนการ deacetylation หรือการลดหมู่ N-acetyl glucosamine ซึ่งค่า Percent Deacetylation (%DDA) จะเป็นตัวบ่งชี้การลดลงของหมู่อะซิติลและยังเป็นตัวจำแนกความเป็นไคติน-ไคโตซานอีกด้วย ซึ่งสามารถวิเคราะห์ได้จากเครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโกปี (nuclear magnetic resonance, NMR) และคำนวณ Percent Deacetylation (%DDA) ดังสมการ

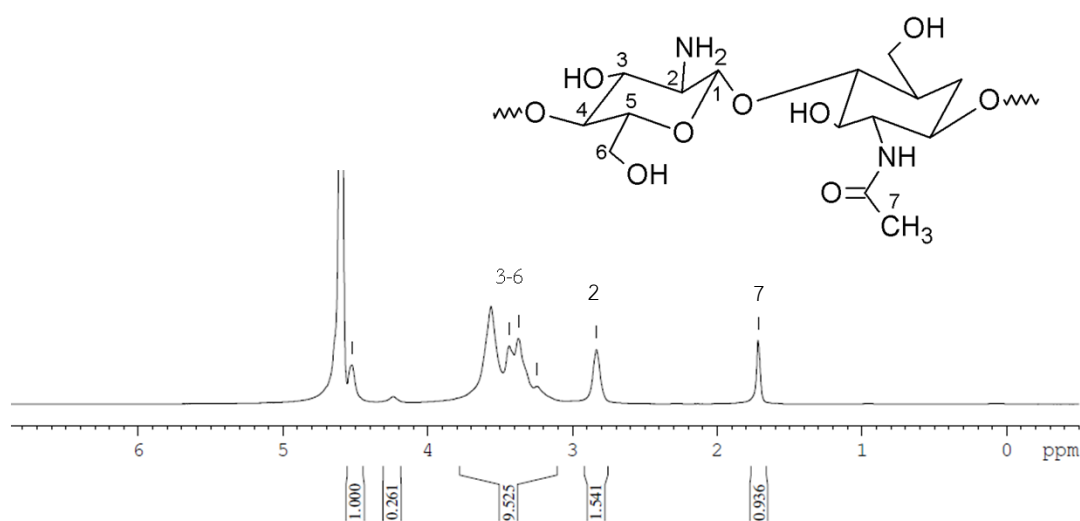
$$DDA (\%) = \frac{H2CS}{\left\{ \left(\frac{NHAc}{3} \right) + H2CS \right\}} \times 100$$

โดยที่ DDA (%) แทน Percent Deacetylation

H2CS แทนอินทิเกรตพื้นที่ใต้กราฟ ที่ตำแหน่ง 3 ppm

NHAc แทนอินทิเกรตพื้นที่ใต้กราฟ ที่ตำแหน่ง 1.9 ppm

รูปที่ 25 แสดงสเปกตรัมเอ็นเอ็มอาร์ของโคโตซานละลายในดิวเทอเรียมออกไซด์ (D_2O) และ CD_3COOD ซึ่ง δ ที่ 3.7-3.1 ppm แสดงโปรตอนไฮโดรเจนตำแหน่งที่ 3-6 ของโคโตซาน δ ที่ 3 ppm แสดงถึงโปรตอนไฮโดรเจนตำแหน่งที่ 2 ของ glucosamine (GlcN) ในโคโตซาน ในขณะที่ δ ที่ 1.9 ppm แสดงถึง N-acetyl glucosamine (GlcNAc) ในโคติน [10]



รูปที่ 25 สเปกตรัมเอ็นเอ็มอาร์ของโคโตซาน

เมื่อนำโคโตซานที่ใช้ในการทดลองมาวิเคราะห์หา Percent Deacetylation (%DDA) พบว่าโคโตซานที่ใช้ในการทดลองมีค่า Percent Deacetylation (%DDA) เท่ากับ 85 % ซึ่งมีความหมายว่ามีโมโนเมอร์โคโตซานอยู่ร้อยละ 85 นั่นเอง

การสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานในงานวิจัยนี้อ้างอิงวิธีการจาก Gonil และคณะ (2011) [10] โดยทำการสังเคราะห์โทลูอินซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทริน (TsCD) จากเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินและพาราโทลูอินซัลโฟนิลคลอไรด์ (TsCl) จากนั้นนำมาทำปฏิกิริยากับไคโตซาน วิเคราะห์ร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่ไคโตซาน (The degree of N-substitution, DS) ด้วยเครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโกปี (nuclear magnetic resonance, NMR)

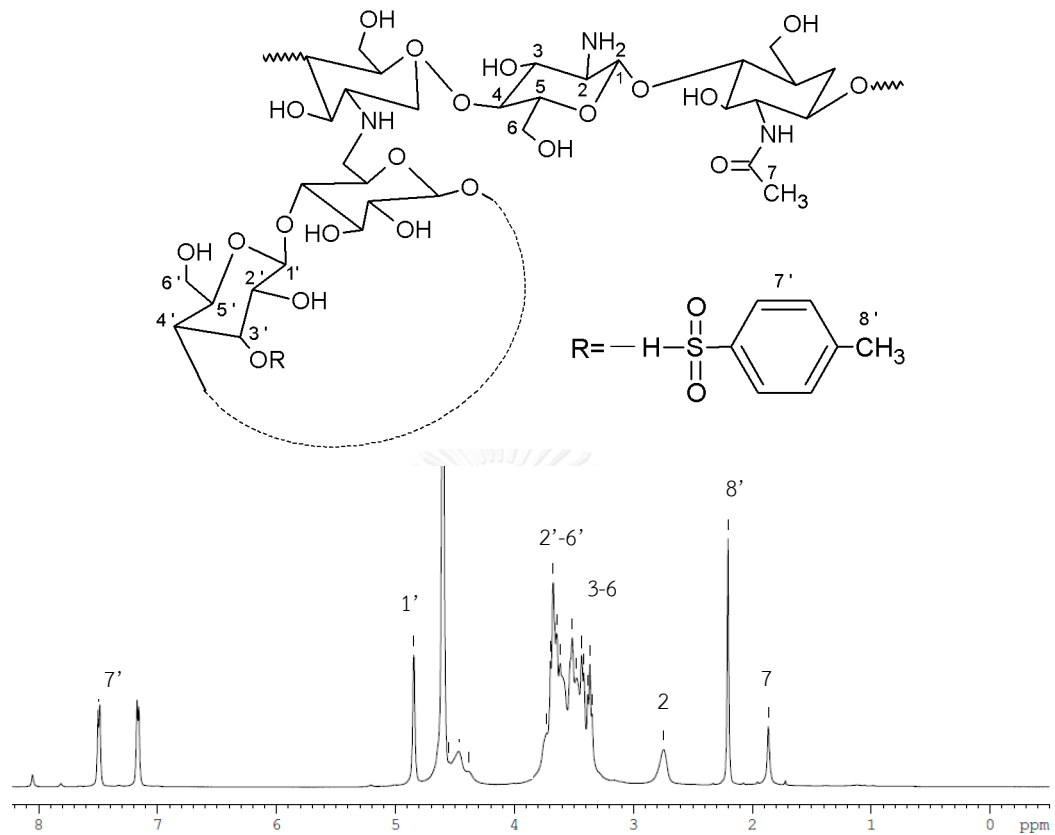
$$DS (\%) = \frac{\left(\frac{H1CD}{7}\right)}{\left\{\left(\frac{NHAc}{3}\right) + H2CS\right\}} \times 100$$

โดยที่ DS (%) แทน ร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่ไคโตซาน

H1CD แทน อินทิเกรตพื้นที่ใต้กราฟ ที่ตำแหน่ง 4.9 ppm

NHAc แทน อินทิเกรตพื้นที่ใต้กราฟ ที่ตำแหน่ง 1.9 ppm

H2CS แทน อินทิเกรตพื้นที่ใต้กราฟ ที่ตำแหน่ง 3 ppm



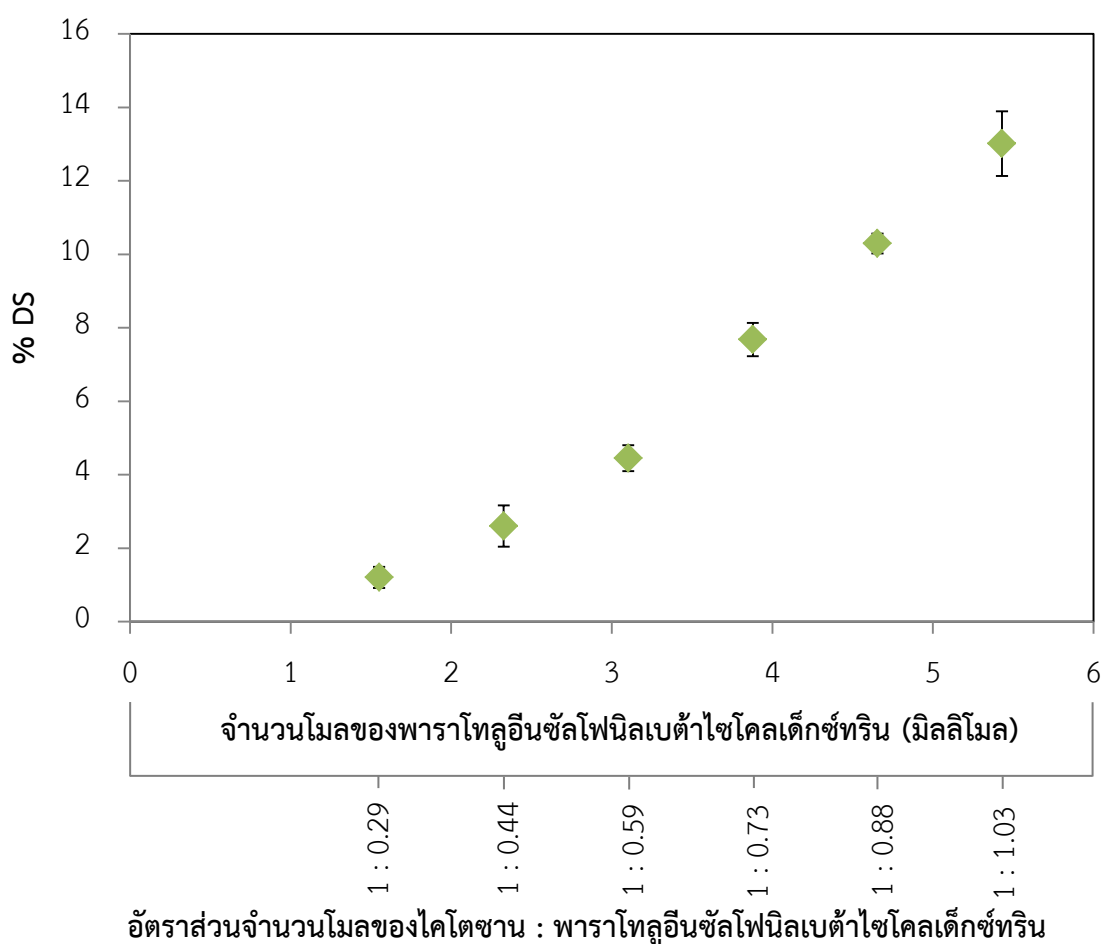
รูปที่ 26 สเปกตรัมเอ็นเอ็มอาร์ของไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโตซาน

รูปที่ 26 แสดงสเปกตรัมเอ็นเอ็มอาร์ของไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโตซานละลายในดีเอทรีมออกไซด์ (D_2O) โปรตอนไฮโดรเจนของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินตำแหน่งที่ 1 และตำแหน่งที่ 2-6 แสดงสัญญาณ δ ที่ 4.9 ppm และ 3.9-3.4 ppm ตามลำดับ ในขณะที่ δ ที่ 3.7-3.1 แสดงโปรตอนไฮโดรเจนตำแหน่งที่ 3-6 ของโคโตซาน δ ที่ 3 ppm แสดงถึงโปรตอนไฮโดรเจนตำแหน่งที่ 2 ของ glucosamine (GlcN) ในโคโตซานในขณะที่ δ ที่ 1.9 ppm แสดงถึง N-acetyl glucosamine (GlcNAc) ในโคติน ส่วน δ ที่ 7.4-7.0 ppm และ 2.1 ppm แสดงโปรตอนไฮโดรเจนอะโรมาติกและโปรตอนเมทิลของพาราโทลูอินซัลโฟนิล [10]

4.1.1 การสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานในห้องปฏิบัติการ ขนาด 250 มิลลิลิตร

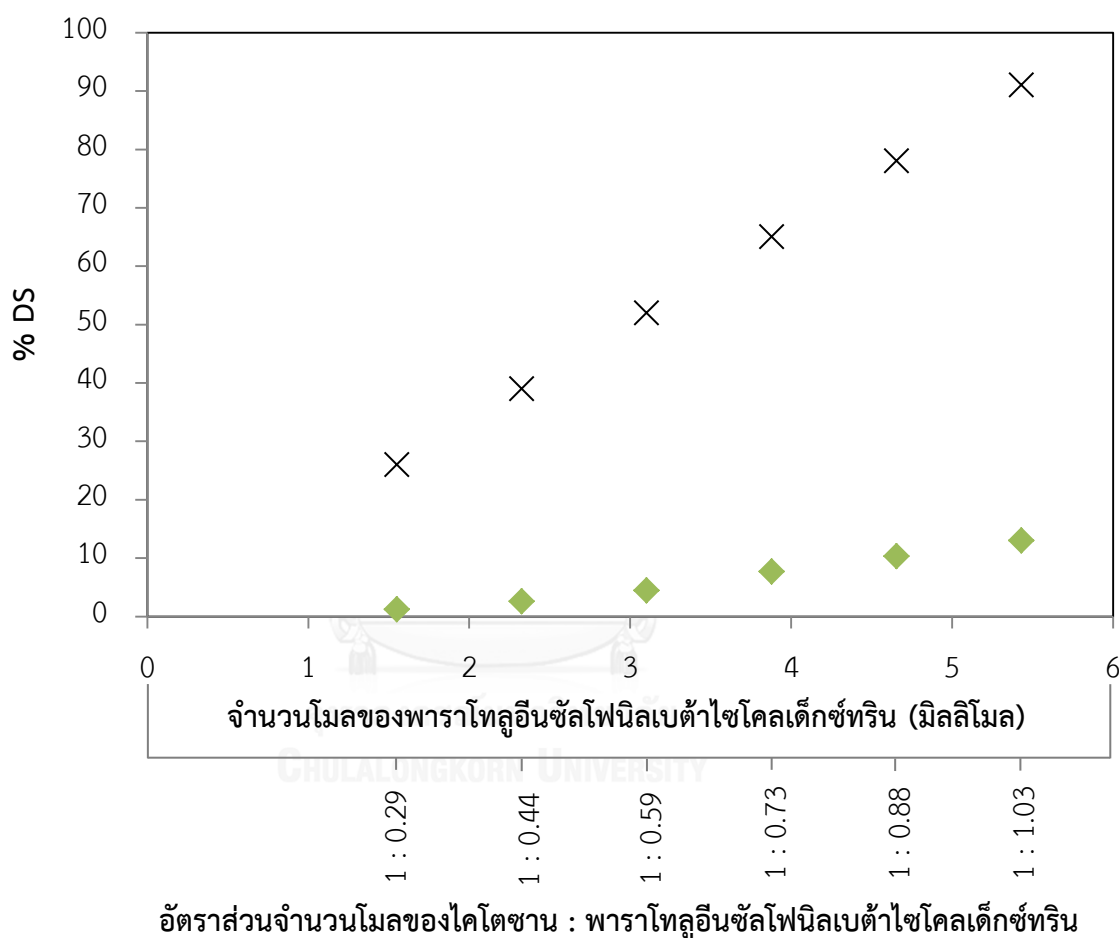
4.1.1.1 ผลของอัตราส่วนจำนวนโมลไคโตซานต่อพาราโกลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน

เมื่อนำไคโตซาน 1 กรัม (5.28 มิลลิโมล) มาทำปฏิกิริยากับพาราโกลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินที่จำนวนโมลต่างๆ ที่อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยา 95 องศาเซลเซียส เวลาการเกิดปฏิกิริยา 24 ชั่วโมง พบว่าการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซไคโตซานมีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อจำนวนโมลของพาราโกลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินเพิ่มขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 27 เนื่องจากมีจำนวนโมเลกุลของพาราโกลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินทำให้มีโอกาสในการเกิดปฏิกิริยาได้ดีขึ้น ซึ่งผลการทดลองสอดคล้องกับ Gonil และคณะ (2011) [10] และ Khaled El-Tahlawy และคณะ (2006) [9]



รูปที่ 27 แสดงร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซไคโตซาน (%DS) ที่จำนวนโมลของโกลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์และอัตราส่วนจำนวนโมลของไคโตซาน และพาราโกลูอินซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทรินต่างๆ (ไคโตซาน 5.28 มิลลิโมล อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยา 95 องศาเซลเซียส เวลาการทำปฏิกิริยา 24 ชั่วโมง)

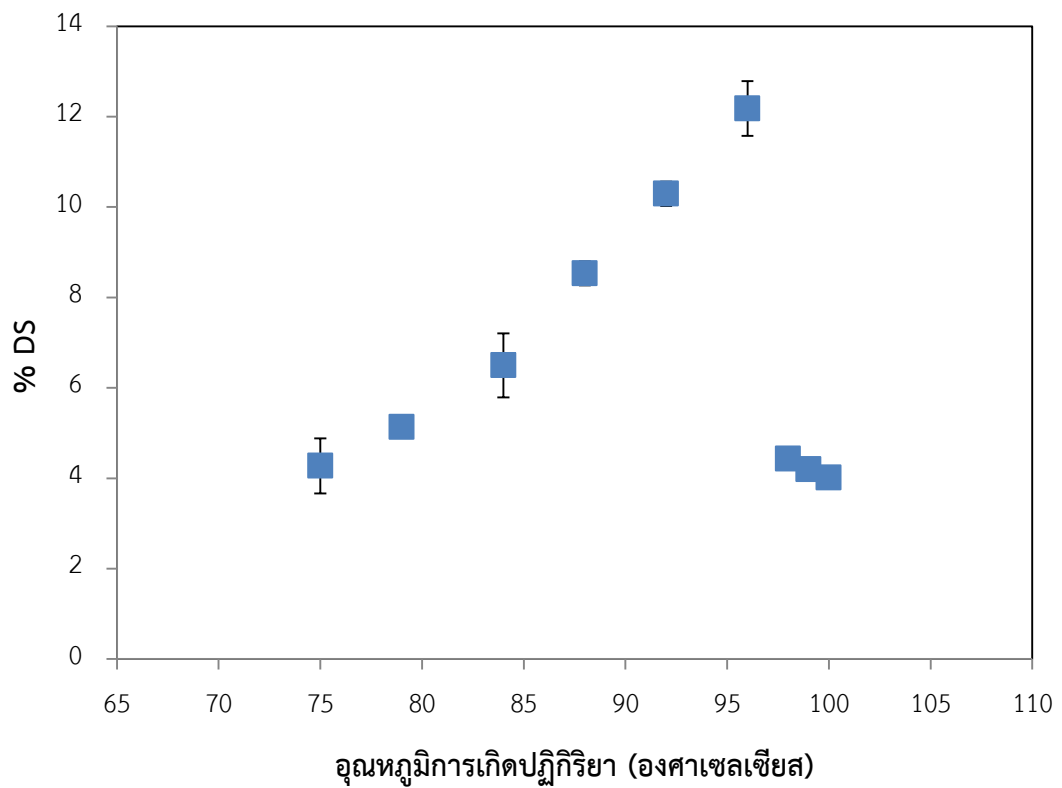
อย่างไรก็ตามร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคโตซานมีค่าน้อยกว่าค่าทางทฤษฎีดังแสดงในรูปที่ 28 เนื่องจากการที่อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยา 95 องศาเซลเซียส พาราโทลูอินซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทรินสามารถเกิดการแตกตัวกับน้ำเป็นโทลูอินซัลโฟนิกได้ ส่งผลให้โอกาสในการเกิดปฏิกิริยาระหว่างพาราโทลูอินซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทรินมีค่าน้อยลง โดยการแตกตัวกับน้ำดังกล่าวจะอธิบายในหัวข้อที่ 4.1.1.4



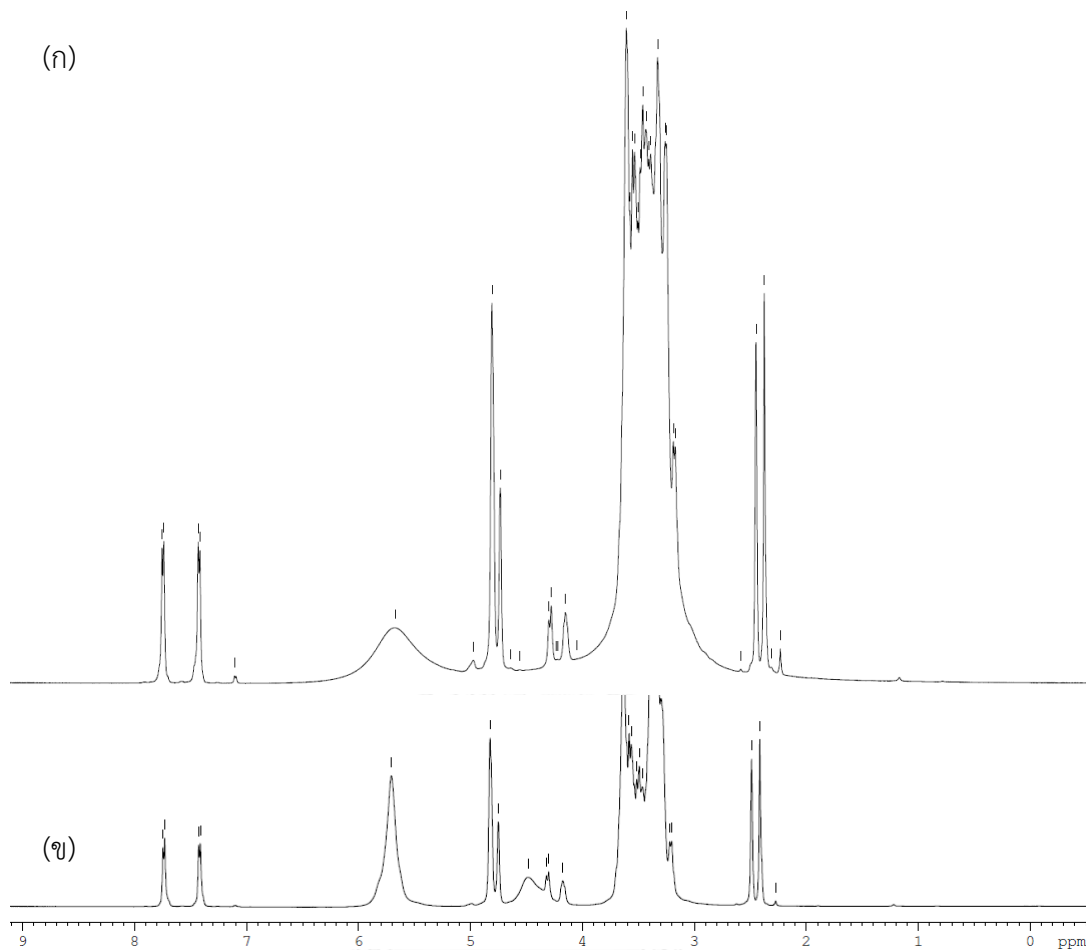
รูปที่ 28 แสดงร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคโตซาน (%DS) ที่จำนวนโมลของโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์และอัตราส่วนจำนวนโมลของไซโคโตซาน และพาราโทลูอินซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทรินต่างๆ เทียบกับค่าร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคโตซานตามทฤษฎี โดยที่ × แทนค่าตามทฤษฎี
 ◆ แทนค่าจากการทดลอง (ไซโคโตซาน 5.28 มิลลิโมล
 อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยา 95 องศาเซลเซียส เวลาการทำปฏิกิริยา 24 ชั่วโมง)

4.1.1.2 ผลของอุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยา

เมื่อนำโคโตซาน 1 กรัม (5.28 มิลลิโมล) มาทำปฏิกิริยากับพาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน 4.65 มิลลิโมล ที่อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยา 75-100 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง พบว่าในช่วงอุณหภูมิ 75 – 95 องศาเซลเซียส การแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่โคโตซานมีค่าเพิ่มขึ้นเมื่ออุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยาเพิ่มขึ้น (รูปที่ 29) เนื่องจากการที่อุณหภูมิสูงขึ้นทำให้มีการกระจายตัวของโมเลกุลได้ดี จึงมีโอกาที่จะทำปฏิกิริยากันได้ดี อีกทั้งที่อุณหภูมิสูง การควบแน่นมีประสิทธิภาพมากขึ้นทำให้การแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่โคโตซานมีค่าสูง อย่างไรก็ตามที่อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยาต่ำกว่า 80 องศาเซลเซียสพบว่ามีพาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินที่ไม่เกิดปฏิกิริยาหลงเหลืออยู่ ยืนยันด้วยสเปกตรัมจากนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโกปี ดังรูปที่ 30 อย่างไรก็ตามเมื่ออุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยาสูงมากกว่า 95 องศาเซลเซียส พบว่าการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่โคโตซานมีค่าลดลงอย่างเห็นได้ชัด ทั้งนี้เนื่องมาจากที่อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยามากกว่า 95 องศาเซลเซียส จำเป็นต้องให้ความร้อนที่อ่างน้ำมันมากกว่า 110 องศาเซลเซียส ซึ่งส่งผลให้โคโตซานเสื่อมสภาพ มีการแตกตัว [22] อีกทั้งยังมีสีของสารมีการเปลี่ยนแปลงเป็นสีน้ำตาลเข้ม ทั้งนี้เนื่องจากการสัมผัสกับอุณหภูมิสูงที่พื้นผิวสัมผัสของเครื่องปฏิกรณ์

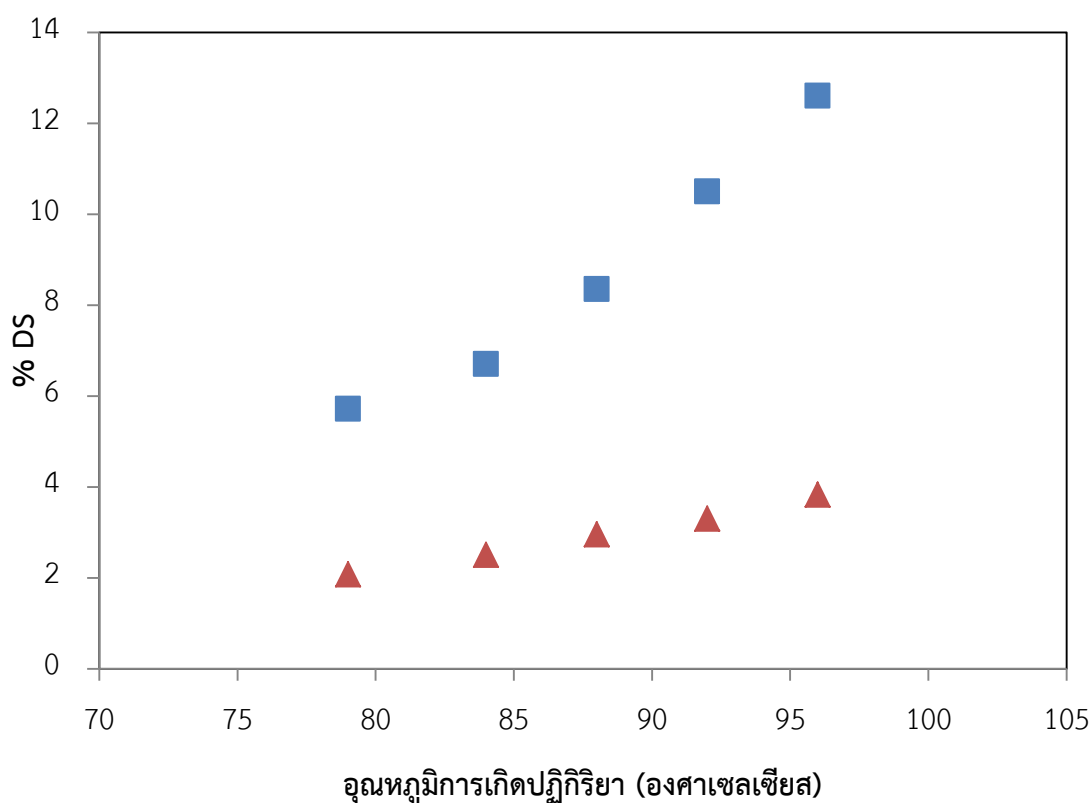


รูปที่ 29 แสดงร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่โคโตซาน (%DS) ที่อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยาต่างๆ (โคโตซาน 5.28 มิลลิโมล พาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน 4.65 มิลลิโมล เวลาการทำปฏิกิริยา 24 ชั่วโมง)



รูปที่ 30 สเปกตรัมเอ็นเอ็มอาร์ (ก) ของแข็งสีขาวภายในเครื่องปฏิกรณ์หลังทำปฏิกิริยาต่ำกว่า 80 องศาเซลเซียส (ข) พาราโทลูอินซิลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน

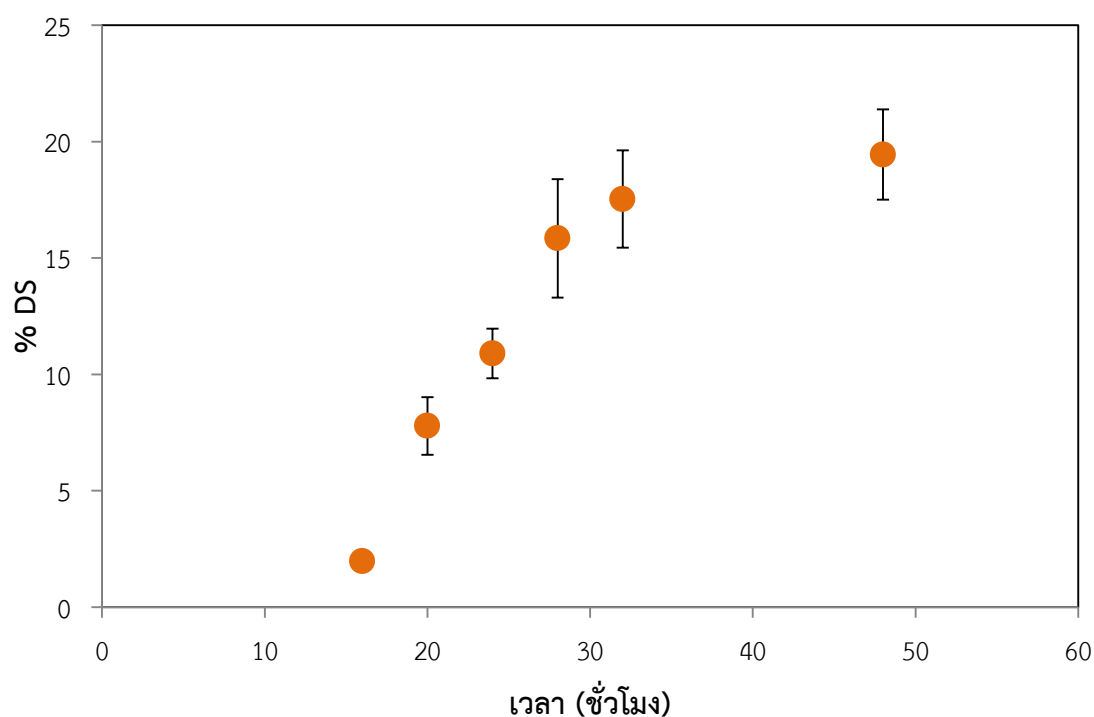
เมื่อนำโคโคซาน 1 กรัม (5.28 มิลลิโมล) ทำปฏิกิริยากับพาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน 2.75 มิลลิโมล ที่อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยา 78-96 องศาเซลเซียส พบว่ามีแนวโน้มเดียวกับที่พาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน 4.65 มิลลิโมล คือการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคโคซานมีค่าลดลงเมื่ออุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยาลดลง ดังรูปที่ 31 อย่างไรก็ตามที่การแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคโคซานที่จำนวนพาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน 2.75 มิลลิโมล มีอัตราการเพิ่มขึ้นน้อยกว่าเนื่องจากจำนวนโมลของพาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินที่สามารถทำปฏิกิริยาได้น้อยกว่า



รูปที่ 31 แสดงร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคโคซาน (%DS) ที่อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยาต่างๆ ▲ แทนพาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน 2.75 มิลลิโมล ■ แทนพาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน 4.65 มิลลิโมล (โคโคซาน 5.28 มิลลิโมล เวลาการทำปฏิกิริยา 24 ชั่วโมง)

4.1.1.3 ผลของเวลาการเกิดปฏิกิริยา

เมื่อนำโคโคซาน 1 กรัม (5.28 มิลลิโมล) มาทำปฏิกิริยากับพาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน 4.65 มิลลิโมล อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยา 95 องศาเซลเซียส ที่เวลาการเกิดปฏิกิริยาต่างๆ พบว่าการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่โคโคซานมีค่าเพิ่มขึ้นตามเวลาที่เพิ่มมากขึ้น เนื่องจากโมเลกุลของพาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินมีโอกาสในการเกิดปฏิกิริยากับโคโคซานมากขึ้นหรือมี resident time มากขึ้นนั่นเอง อย่างไรก็ตามเมื่อเวลาผ่านไปนานกว่า 30 ชั่วโมง มีอัตราการเกิดปฏิกิริยาน้อยลง สังเกตได้จากการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่โคโคซานมีการเปลี่ยนแปลงน้อยที่เวลามากกว่า 30 ชั่วโมง ดังรูปที่ 32 ทั้งนี้เนื่องจาก โมเลกุลของพาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินที่สามารถเกิดปฏิกิริยาได้มีจำนวนน้อยลง นอกจากนี้ สีของผลิตภัณฑ์ก็มีค่าเพิ่มขึ้นตามเวลาการเกิดปฏิกิริยาที่เพิ่มขึ้นด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เวลามากกว่า 30 ชั่วโมง สีของผลิตภัณฑ์เปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลและกลายเป็นน้ำตาลเข้มเมื่อเวลาการเกิดปฏิกิริยาเท่ากับ 48 ชั่วโมง อันเนื่องมาจากความร้อนที่ได้รับอย่างต่อเนื่องของพื้นผิวสัมผัสระหว่างสารในเครื่องปฏิกรณ์และอ่างน้ำมันที่ให้ความร้อน

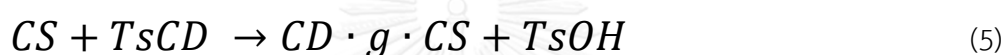


รูปที่ 32 แสดงร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่โคโคซาน (%DS)

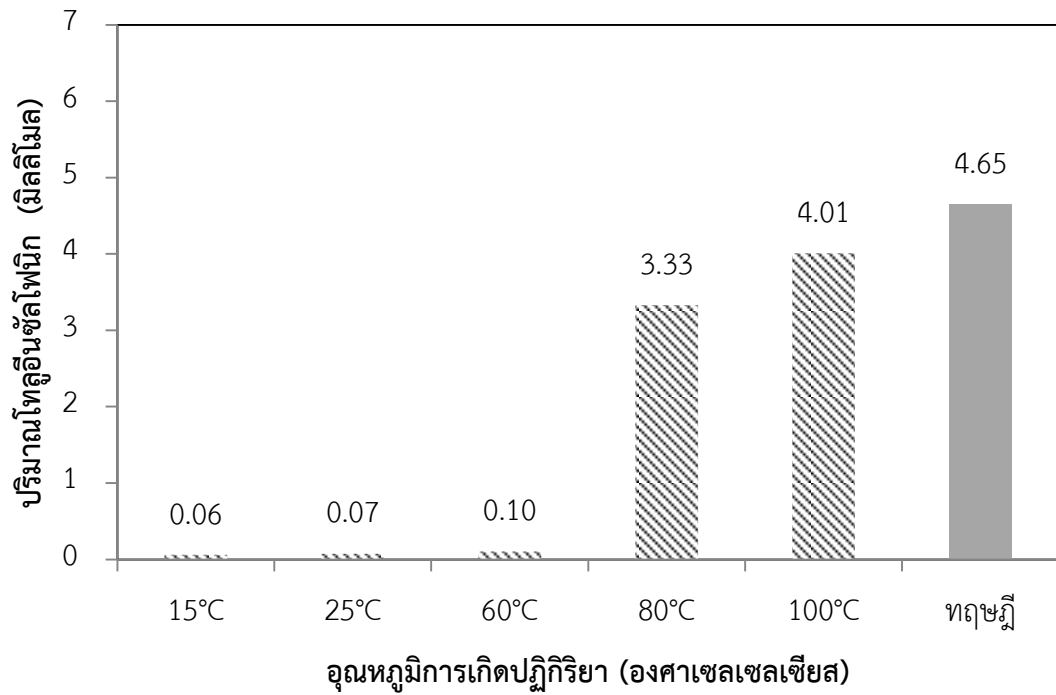
ที่เวลาการเกิดปฏิกิริยาต่างๆ (โคโคซาน 5.28 มิลลิโมล พาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน 4.65 มิลลิโมล อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยา 95 องศาเซลเซียส)

4.1.1.4 ผลของอุณหภูมิที่มีต่อการเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงของพาราโทลูอินซิลโฟนิลไฮโคลเด็กซ์ทรินเป็นโทลูอินซิลโฟนิล

การนำพาราโทลูอินซิลโฟนิลไฮโคลเด็กซ์ทริน (TsCD) มาทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิต่างๆพบว่าเมื่ออุณหภูมิมากขึ้น นอกจากที่จะสามารถทำปฏิกิริยากับไคโตซาน (CS) ได้ผลิตภัณฑ์คือไฮโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมไคโตซาน (CD-g-CS) และโทลูอินซิลโฟนิล (TsOH) ตามสมการที่ (5) แล้ว พาราโทลูอินซิลโฟนิลไฮโคลเด็กซ์ทรินเองยังสามารถเกิดการแตกตัวกับน้ำ (H₂O) ได้เป็นโทลูอินซิลโฟนิลตามสมการที่ (6) อีกด้วย เนื่องจากพาราโทลูอินซิลโฟนิลเป็น leaving group ที่ดีว่องไวในการเกิดปฏิกิริยามาก กล่าวคือในการเกิดปฏิกิริยาในเครื่องปฏิกรณ์นี้ พาราโทลูอินซิลโฟนิลไฮโคลเด็กซ์ทรินสามารถเกิดปฏิกิริยาได้ทั้งไคโตซานและน้ำซึ่งเป็นสารละลายในปฏิกิริยา



รูปที่ 33 แสดงปริมาณโทลูอินซิลโฟนิลที่เกิดขึ้นหลังจากที่พาราโทลูอินซิลโฟนิลไฮโคลเด็กซ์ทริน 4.65 มิลลิโมล ทำกับปฏิกิริยากับน้ำที่อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยาต่างๆ พบว่าเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้นปริมาณโทลูอินซิลโฟนิลมีค่ามากขึ้นแสดงให้เห็นว่ามีค่าพาราโทลูอินซิลโฟนิลไฮโคลเด็กซ์ทรินว่องไวในการเกิดปฏิกิริยาและแตกตัวได้ดีขึ้นที่อุณหภูมิสูง โดยที่อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยา 100 องศาเซลเซียส พาราโทลูอินซิลโฟนิลไฮโคลเด็กซ์ทรินสามารถเกิดปฏิกิริยากับน้ำได้เป็นโทลูอินซิลโฟนิลได้เกือบทั้งหมด นอกจากนี้ยังพบว่าปฏิกิริยาดังกล่าวเป็นปฏิกิริยาไปข้างหน้าเท่านั้น พิสูจน์ได้จากการที่ไม่พบพาราโทลูอินซิลโฟนิลไฮโคลเด็กซ์ทรินในระบบแล้ว พบเพียงเบต้าไฮโคลเด็กซ์ทรินเท่านั้น



รูปที่ 33 แสดงปริมาณโทลูอินซัลโฟนิคที่เกิดขึ้นหลังจากที่พาราโทลูอินซัลโฟนิลไฮโดรเจนเต็กรีน 4.65 มิลลิโมลทำปฏิกิริยากับน้ำ ที่อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยาต่างๆ

จากงานวิจัยของ Warayuth และคณะ (2011)(2012) [11] [2] ได้ศึกษาประสิทธิภาพของตัวพาไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมโคโคซานทั้งในแง่ของการยึดเกาะกับเซลล์ได้ดี ความเป็นพิษต่อเซลล์ และการกักเก็บสารพบว่าร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคโคซานเฉลี่ยเท่ากับ 11 ± 2 มีประสิทธิภาพในการกักเก็บยูจีนอลและมีการเกาะติดกับเซลล์ได้ดีที่สุด ซึ่งในผลการทดลองการสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโคซานในห้องปฏิบัติการ ขนาด 250 มิลลิลิตร พบว่าที่อัตราส่วนของโคโคซาน 1 กรัมกับพาราโทลูอินซิลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน 4.65 มิลลิโมล (อัตราส่วนโดยโมลของโคโคซานต่อพาราโทลูอินซิลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน 1 : 0.88) อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยา 95 องศาเซลเซียสโดยที่อุณหภูมิของสารให้ความร้อนต้องไม่เกิน 110 องศาเซลเซียส เวลาการทำปฏิกิริยา 24 ชั่วโมง จะสังเคราะห์ตัวพาไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมโคโคซานอยู่ในช่วงการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคโคซานดังกล่าว จึงกำหนดตัวแปรข้างต้นใช้ในการขยายขนาดการสังเคราะห์จากระดับห้องปฏิบัติการ 250 มิลลิลิตรเป็น 2 ลิตร

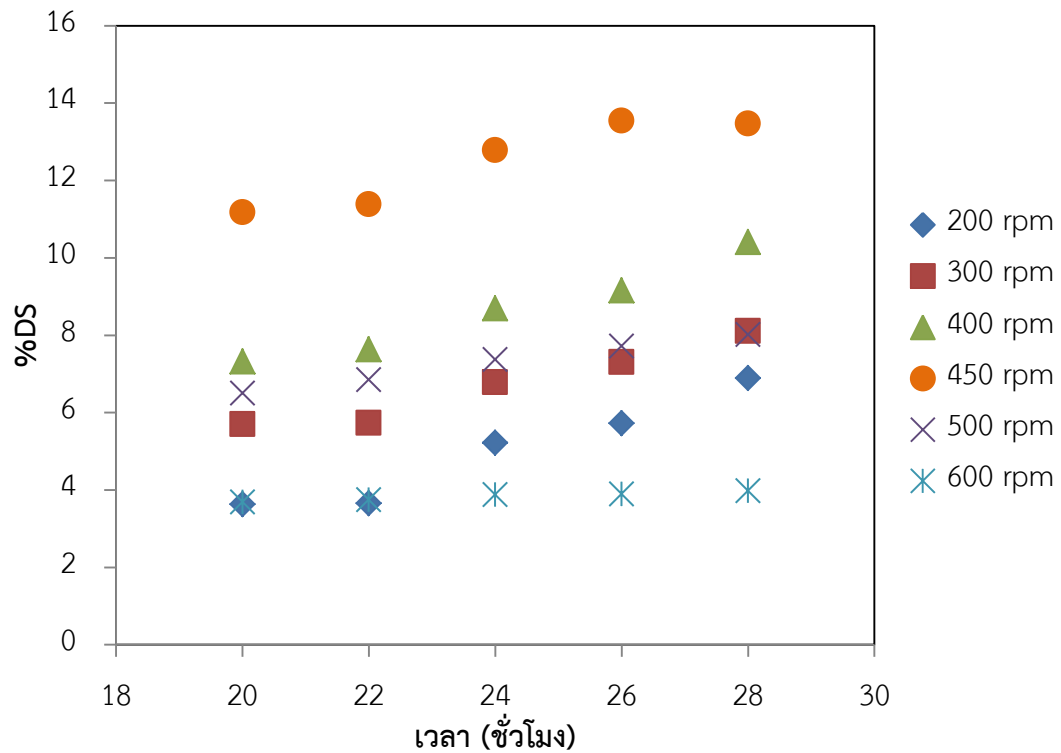


4.1.2 การสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโตซาน ขนาด 2 ลิตร

การสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโตซานในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร สังเคราะห์ในเครื่องปฏิกรณ์ที่มีสัดส่วนมาตรฐาน เส้นผ่าศูนย์กลางภายใน 10.2 เซนติเมตร ใบกวนมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 5 เซนติเมตร อัตราส่วนระยะใบกวนจากใต้ถึงกวนกับเส้นผ่าศูนย์กลางของถังกวนเท่ากับ 1 ต่อ 3 กำหนดสารภายในเครื่องปฏิกรณ์ 1.4 ลิตร

การขยายขนาดการสังเคราะห์จากระดับห้องปฏิบัติการ 250 มิลลิลิตร ขยายเป็น 2 ลิตร อ้างอิงสภาวะการสังเคราะห์ที่เหมาะสมจากระดับห้องปฏิบัติการคือใช้อัตราส่วนโดยโมลของโคโตซานต่อพาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน 1 : 0.88 อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยาอยู่ในช่วง 92-96 องศาเซลเซียสโดยที่อุณหภูมิของสารให้ความร้อนต้องไม่เกิน 110 องศาเซลเซียส เวลาการทำปฏิกิริยา 24 ชั่วโมง

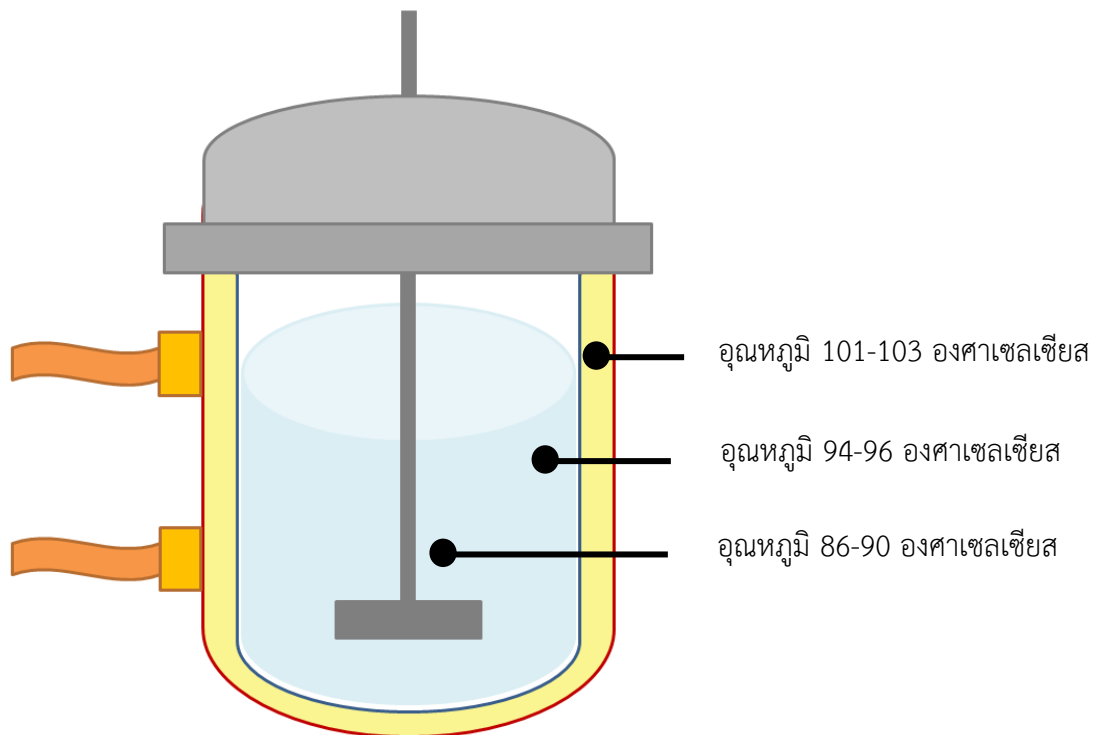
รูปที่ 34 แสดงแสดงร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคลโตซาน (%DS) กับเวลาการเกิดปฏิกิริยา ที่ความเร็วรอบในการปั่นกวน 200-600 รอบต่อนาที พบว่าในทุกความเร็วรอบในการปั่นกวนจะมีค่าการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคลโตซานเพิ่มขึ้นตามเวลาที่มากขึ้นเล็กน้อย โดยเฉลี่ยการเพิ่มขึ้นของการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคลโตซานในช่วงเวลาการเกิดปฏิกิริยา 20 -28 ชั่วโมง อยู่ในช่วง 1-2 ร้อยละ ซึ่งถือว่าเป็นค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ การแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคลโตซานมีค่าเพิ่มขึ้นตามความเร็วรอบในการปั่นกวนที่มากขึ้นในช่วงการปั่นกวน 200 - 450 รอบต่อนาที และมีค่าลดลงที่ความเร็วรอบ 500 และ 600 รอบต่อนาที โดยในช่วงการปั่นกวนน้อยๆ มีค่าการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคลโตซานต่ำเนื่องจากการปั่นกวนที่น้อยเกินไปส่งผลให้การกระจายตัวของอุณหภูมิไม่สม่ำเสมอ ดังแสดงในรูปที่ 35 ซึ่งส่งผลต่อการเกิดปฏิกิริยาที่น้อยลงนั่นเอง ในขณะที่เมื่อความเร็วรอบสูงกว่า 500 รอบต่อนาที ค่าการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคลโตซานต่ำลงเนื่องจากการเพิ่มความเร็วยังเป็นการเพิ่มแรงเฉือน (shear force) ซึ่งการเพิ่มแรงเฉือนที่มากเกินไปส่งผลให้ทำลายการเชื่อมต่อระหว่างพอลิเมอร์และตัวเชื่อมต่อได้ [23] นอกจากนี้การเพิ่มความเร็วยังเป็นการเพิ่มแรงกระทำให้กับของผสม ซึ่งควรจะทำให้เกิดการผสมได้ดีขึ้น แต่การไหลอย่างรุนแรงนี้กลับทำให้เกิดฟองอากาศภายในระบบซึ่งรบกวนการเชื่อมต่อกันของสายไซโคลโตซานและเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน



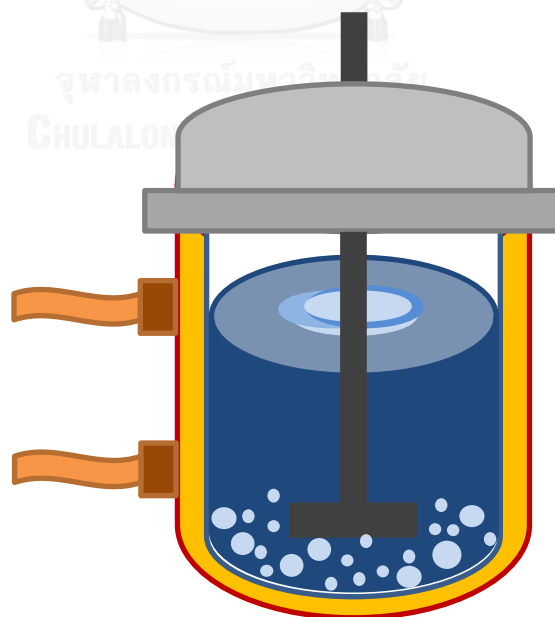
รูปที่ 34 แสดงร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคโตซาน (%DS)

กับเวลาการเกิดปฏิกิริยา ที่ความเร็วรอบในการปั่นกวนต่างๆ

โดยที่ ◆ แทนความเร็วรอบการปั่นกวน 200 รอบต่อนาที ■ แทนความเร็วรอบการปั่นกวน 300 รอบต่อนาที ▲ แทนความเร็วรอบการปั่นกวน 400 รอบต่อนาที ● แทนความเร็วรอบการปั่นกวน 450 รอบต่อนาที × แทนความเร็วรอบการปั่นกวน 500 รอบต่อนาที * แทนความเร็วรอบการปั่นกวน 600 รอบต่อนาที (ไซโคโตซาน 79.12 มิลลิโมล พาราโทลูอินซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทริน 69.75 มิลลิโมล อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยา 95 องศาเซลเซียส)



รูปที่ 35 แสดงการกระจายตัวของอุณหภูมิจนในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร
ที่ความเร็วรอบการปั่นกวน 200 – 300 รอบต่อนาที



รูปที่ 36 จำลองลักษณะการปั่นกวนในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร
ที่ความเร็วรอบการปั่นกวน 500 – 600 รอบต่อนาที

จากผลการทดลองการสังเคราะห์ไซโคลเต็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโตซานในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร แสดงให้เห็นว่า ค่าความเร็วรอบการปั่นกวนที่ 450 รอบต่อนาที ให้ร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเต็กซ์ทรินบนสายไซโคโตซาน 12 ± 2 ซึ่งอยู่ในช่วงที่มีประสิทธิภาพที่ดีสำหรับการนำไปใช้งานต่อไป [11] [2] จึงนำค่าความเร็วรอบในการปั่นกวน 450 รอบต่อนาที จากเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร ซึ่งมีขนาดใบกวนเท่ากับ 5 เซนติเมตร ใช้ในการศึกษาการขยายขนาดการสังเคราะห์ต่อไป



4.1.3 การสังเคราะห์ไฮโดรเด็คซ์ทรินเชื่อมกับโคโตซาน ขนาด 10 ลิตร

การสังเคราะห์ไฮโดรเด็คซ์ทรินเชื่อมกับโคโตซานในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร สังเคราะห์ในเครื่องปฏิกรณ์ที่มีสัดส่วนมาตรฐาน ถังกวนทำจากเหล็กกล้าไร้สนิม (stainless steel) เกรด 316 เส้นผ่าศูนย์กลางภายใน 21.6 เซนติเมตร ใบกวนแบบพิชเบลต (pitch blade) มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 10 เซนติเมตร อัตราส่วนระยะใบกวนจากใต้ถังกวนกับเส้นผ่าศูนย์กลางของถังกวนเท่ากับ 1 ต่อ 3 กำหนดสารภายในเครื่องปฏิกรณ์ 7 ลิตร

กระบวนการขยายขนาดเราไม่สามารถขยายขนาดได้ตามสัดส่วนทางเรขาคณิตได้โดยตรง เราใช้อัตราส่วนในการขยายขนาดเป็นวัตถุประสงค์ในการขยายขนาด ซึ่งความสัมพันธ์ของอัตราส่วนในการขยายขนาดจะแปรผันตามความเร็วรอบของใบกวนและเส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวน

$$R \propto N^c D^d$$

โดยที่ R คือ อัตราส่วนการขยายขนาด

N คือ ความเร็วรอบของใบกวน

D คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวน

หรือจัดอยู่ในรูปสมการ

$$\frac{N_2}{N_1} = \left(\frac{D_1}{D_2} \right)^n$$

โดยที่ N_1, N_2 คือ ความเร็วรอบของใบกวนของถังกวนใบที่ 1 และ 2 (รอบต่อนาที)

D_1, D_2 คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวนใบที่ 1 และ 2 (เมตร)

n คือ ค่าเอ็มพิริคอลและค่าเชิงทฤษฎี

ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ของความถี่รอบการปั่นกววนระหว่างเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตรและ 15 ลิตร โดยที่เส้นผ่าศูนย์กลางใบกววนของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร (D_1) มีค่าเท่ากับ 5 เซนติเมตร และเส้นผ่าศูนย์กลางใบกววนของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร (D_2) มีค่าเท่ากับ 10 เซนติเมตร

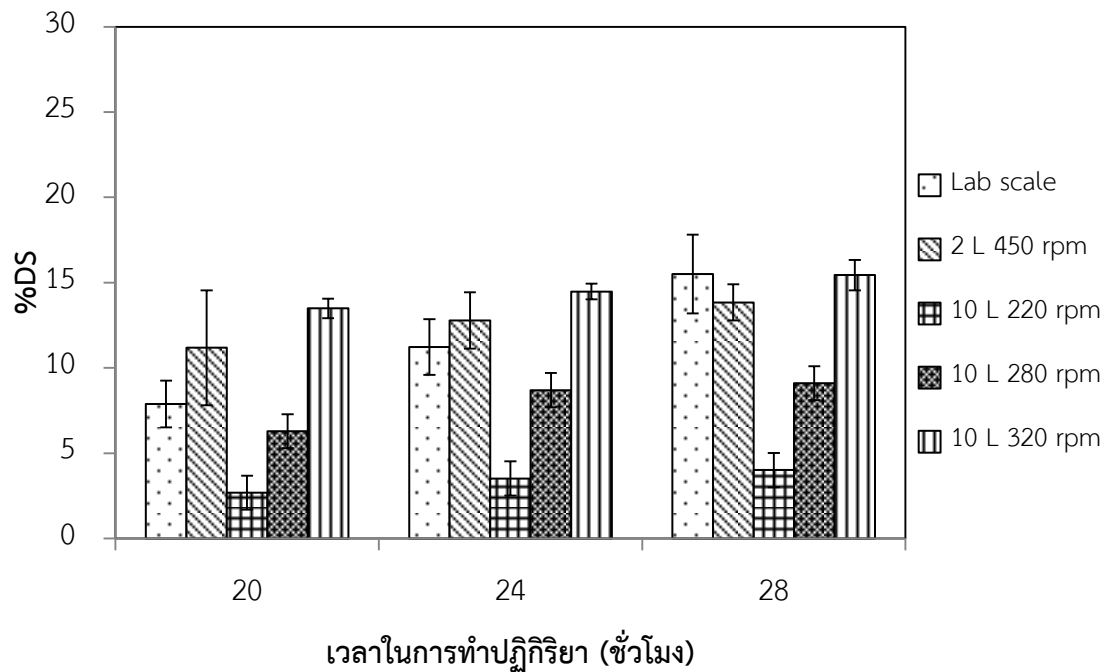
อัตราส่วนการขยายขนาด	ค่าเอ็มพีริคอลและค่าเชิงทฤษฎี, n	ความถี่รอบของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร (รอบต่อนาที), N_1	ความถี่รอบของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร (รอบต่อนาที), N_2
1. ความเร็วการหมุนปลายใบกววน	1	450	225
2. กำลังต่อปริมาตรของถังกววน	2/3	450	283.5
3. สัมประสิทธิ์การถ่ายเทความร้อนของถังกววน	1/2	450	318.2

จากผลการทดลองในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 250 มิลลิลิตร และ 2 ลิตร พบว่าอุณหภูมิและลักษณะการปั่นกววนเป็นตัวแปรสำคัญที่ส่งผลต่อการร่อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่โคโคซาน เพราะฉะนั้นในแง่ของการเลือกอัตราส่วนการขยายขนาดจึงเลือกให้สอดคล้องกล่าวคือความเร็วหมุนปลายใบกววนและกำลังต่อปริมาตรของถังกววนเป็นตัวแทนของการพยายามทำให้การเคลื่อนที่ของของเหลวในเครื่องปฏิกรณ์ขนาดใหญ่มีลักษณะเหมือนกับในเครื่องปฏิกรณ์ขนาดเล็ก ส่วนสัมประสิทธิ์การถ่ายเทความร้อนของถังกววนเป็นตัวแทนการพยายามทำให้อุณหภูมิจากการถ่ายเทความร้อนในเครื่องปฏิกรณ์ขนาดใหญ่มีการกระจายตัวเหมือนกับในเครื่องปฏิกรณ์ขนาดเล็ก

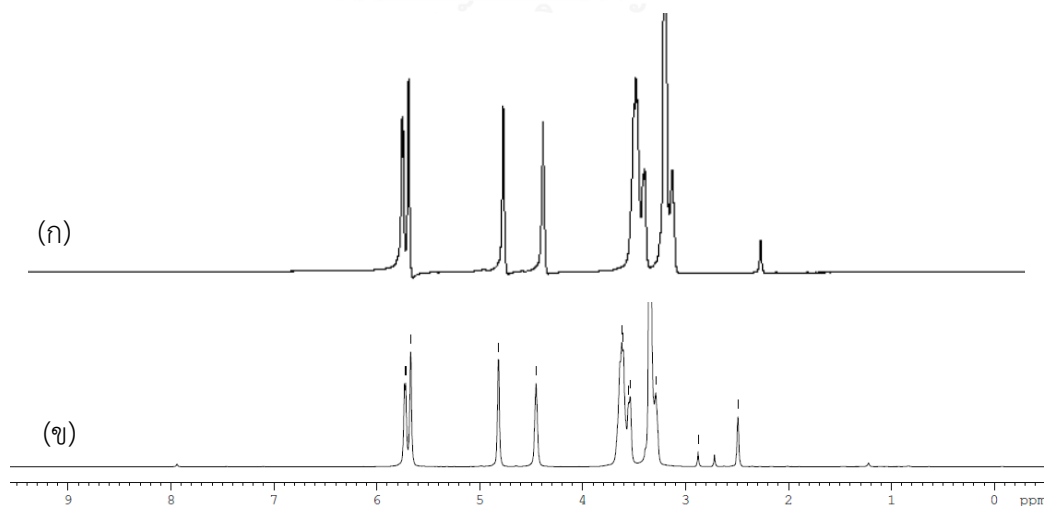
รูปที่ 37 แสดงร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่โคโตซาน กับเวลาการเกิดปฏิกิริยาในระดับห้องปฏิบัติการ เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร และเครื่องปฏิกิริยา 10 ลิตรที่ความเร็วรอบต่างๆ พบว่าการใช้สัมประสิทธิ์การถ่ายเทความร้อนของถังกวนเป็นอัตราส่วนในการขยายขนาด (ความเร็วรอบการปั่นกวน 320 รอบต่อนาที) ให้ร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่โคโตซานที่ใกล้เคียงกับในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตรและในระดับห้องปฏิบัติการ แสดงให้เห็นว่าการถ่ายเทความร้อนในเครื่องปฏิกรณ์ ถือเป็นตัวแปรสำคัญที่สุดในการขยายขนาดสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโตซาน โดยสัมประสิทธิ์การถ่ายเทความร้อนเท่ากันหมายถึงปริมาณความร้อนที่ให้ต่อระบบต่อพื้นที่ผิวสัมผัสมีค่าเท่ากัน ทั้งนี้ผลการทดลองในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร สอดคล้องกับในห้องปฏิบัติการและเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร ที่ว่าอุณหภูมิการสังเคราะห์และการกระจายตัวของอนุกรมในเครื่องปฏิกรณ์มีผลต่อการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่โคโตซานอีกด้วย

อย่างไรก็ตาม ในการสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโตซานในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร ยังยืนยันว่านอกจากพาราโทลูอินซิลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทรินจะทำปฏิกิริยากับโคโตซานได้เป็นไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโตซาน ดังสมการที่ (5) แล้ว พาราโทลูอินซิลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทรินยังสามารถแตกตัวกับน้ำได้เป็นโทลูอินซิลโฟนิล ดังสมการที่ (6) ด้วย พิสูจน์ได้จากของแข็งสีขาวที่ตกผลึกจำนวนมากหลังจากหยุดปฏิกิริยาแล้วซึ่งคือเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน ดังรูปที่ 38





รูปที่ 37 แสดงร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคโตซาน (%DS) กับเวลาการเกิดปฏิกิริยาในระดับห้องปฏิบัติการ เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร และเครื่องปฏิกรณ์ 10 ลิตรที่ความเร็วรอบต่างๆ

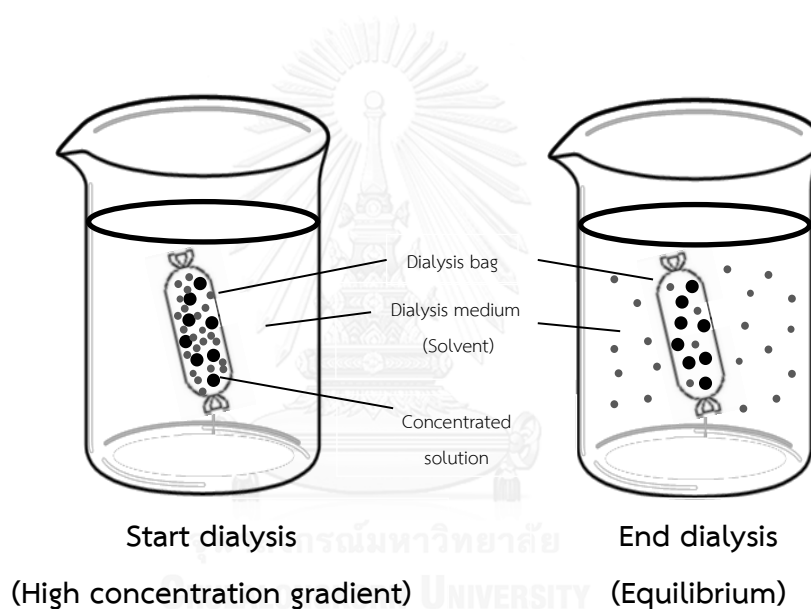


รูปที่ 38 สเปกตรัมเอ็นเอ็มอาร์ (ก) เบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน (ข) ของแข็งสีขาวภายในเครื่องปฏิกรณ์หลังทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 95 องศาเซลเซียส

4.2 การแยกสารให้บริสุทธิ์

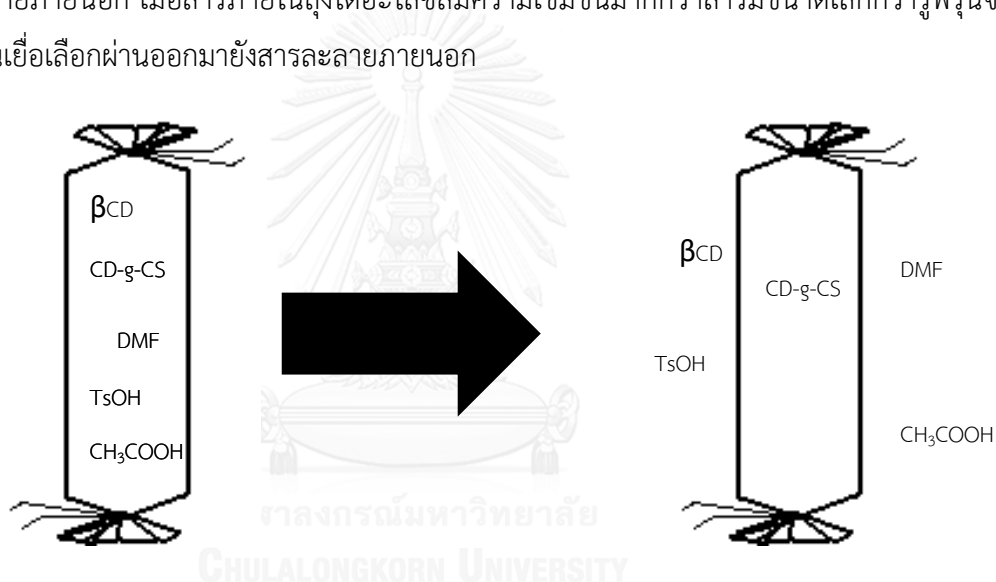
4.2.1 ระดับห้องปฏิบัติการ

ภายหลังเสร็จสิ้นการสังเคราะห์ไซโคลเต็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโตซานในเครื่องปฏิกรณ์ จำเป็นต้องมีการแยกไซโคลเต็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโตซานออกจากเบต้าไซโคลเต็กซ์ทรินที่ไม่เกิดปฏิกิริยา โทลูอินซัลโฟนิคซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ข้างเคียง รวมถึงสารละลายต่างๆไม่ว่าจะเป็นกรดอะซิติกและเอิน,เอิน-ไดเมทิลฟอร์มาไมด์ โดยในระดับห้องปฏิบัติการใช้เทคนิคไดอะไลซิส (dialysis) ซึ่งใช้หลักการแพร่จากบริเวณที่มีความเข้มข้นสูงไปยังบริเวณที่มีความเข้มข้นของสารต่ำกว่า ดังรูปที่ 39



รูปที่ 39 กระบวนการแยกสารด้วยเทคนิคไดอะไลซิส

การเคลื่อนที่ของสารผ่านถุงไดอะไลซิส (dialysis bag) ซึ่งเป็นผ่านเยื่อเลือกผ่านนี้ได้จะขึ้นอยู่กับขนาดรูพรุนของเยื่อเลือกผ่าน (Molecular weight cut off) สารที่มีมวลโมเลกุลที่ต่ำกว่าขนาดของรูพรุนก็จะสามารถเคลื่อนที่ผ่านไปได้ ในขณะที่สารที่มีมวลโมเลกุลที่สูงกว่าจะไม่สามารถผ่านได้ โดยในการทดลองนี้เลือกใช้ขนาดรูพรุนของถุงไดอะไลซิสที่ 3500 ดาลตัน ซึ่งเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินที่ไม่เกิดปฏิกิริยา โทลูอินซัลโฟนิคซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ข้างเคียง รวมถึงสารละลายต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นกรดอะซิติกและเอ็น,เอ็น-ไดเมทิลฟอร์มาไมด์ สามารถเคลื่อนที่ผ่านรูพรุนดังกล่าวได้ ในขณะที่ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการสังเคราะห์คือไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานไม่สามารถผ่านรูพรุนได้ จึงยังคงอยู่ภายในถุงไดอะไลซิส ดังแสดงในรูปที่ 40 การเคลื่อนที่ของสารผ่านเยื่อเลือกผ่านในเทคนิคไดอะไลซิสนี้อาศัยหลักความแตกต่างของความเข้มข้นของสารภายในถุงไดอะไลซิสและสารละลายภายนอก เมื่อสารภายในถุงไดอะไลซิสมีความเข้มข้นมากกว่าสารมีขนาดเล็กกว่ารูพรุนจึงแพร่ผ่านเยื่อเลือกผ่านออกมายังสารละลายภายนอก

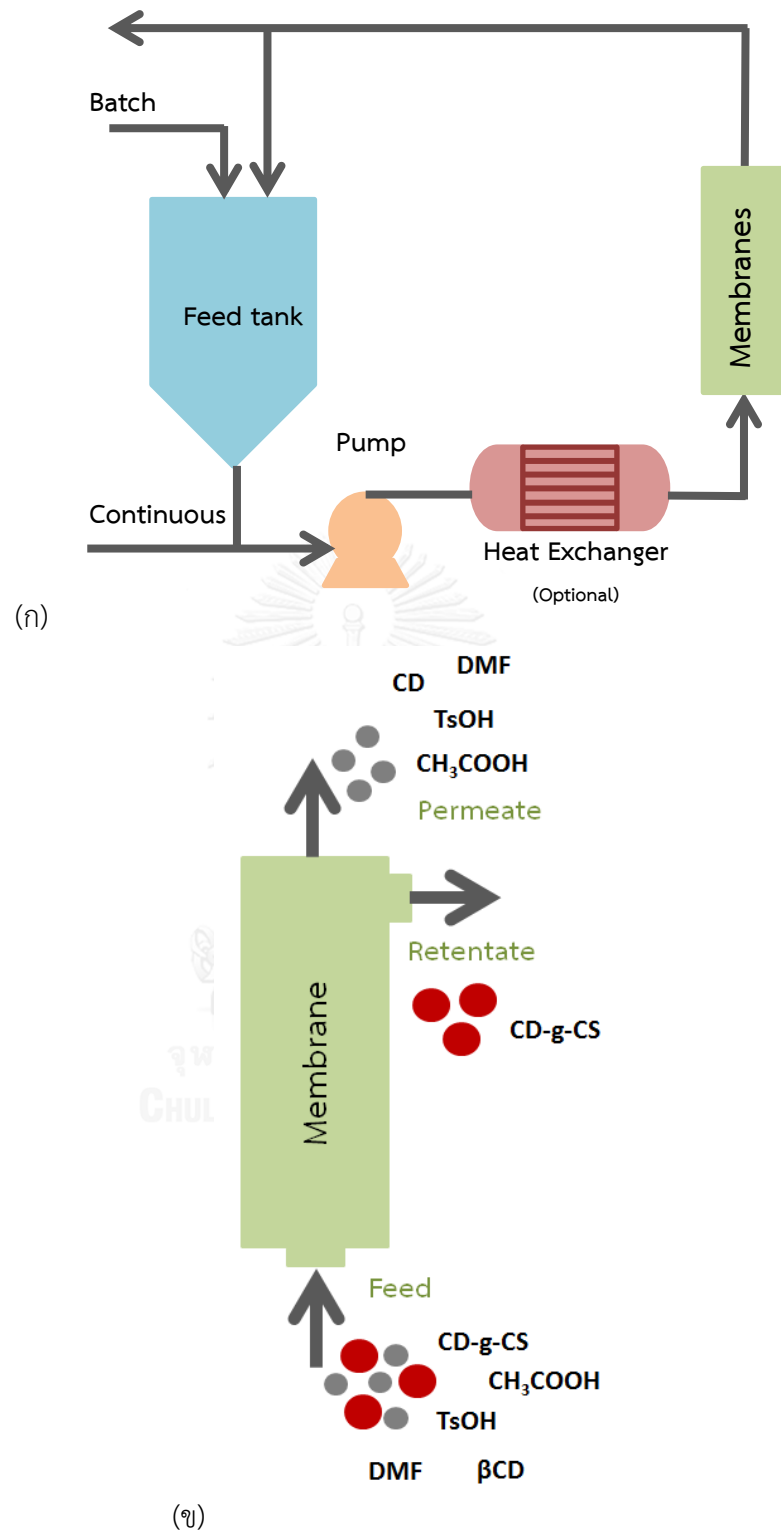


รูปที่ 40 กระบวนการแยกสารภายหลังการสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานด้วยเทคนิคไดอะไลซิส

4.2.1 ระดับ pilot

ในระดับอุตสาหกรรมไม่นิยมนำเทคนิคไดอะไลซิสมาใช้ในการแยกสารให้บริสุทธิ์ เนื่องจากมีความยุ่งยากเมื่อสารมีปริมาณมาก ในงานวิจัยนี้จึงได้ทดสอบการนำระบบเมมเบรนมาใช้ในการแยกสารให้บริสุทธิ์ ซึ่งหลักการของเมมเบรนคือการที่สารที่โมเลกุลขนาดเล็กกว่าสามารถผ่านเยื่อเลือกผ่านได้เช่นเดียวกับเทคนิคไดอะไลซิส แต่ใช้ความดันเป็นแรงขับ (driving force) สารที่สามารถผ่านรูพรุนของเมมเบรนได้จะเรียกว่าเพอมีเอท (permeate) ในขณะที่สารที่ไม่ผ่านรูพรุนเรียกว่ารีเทนเทท (retentate) ดังแสดงในรูปที่ 41 โดยที่ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโตซานซึ่งมีมวลโมเลกุลมากกว่าขนาดรูพรุน 3,500 ดาลตัน ไม่สามารถผ่านรูพรุนของเมมเบรนไปได้จะถูกกักกันอยู่ในสายรีเทนเทท ส่วนเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินที่ไม่เกิดปฏิกิริยา โทลูอินซัลโฟนิคซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ข้างเคียง รวมถึงสารละลายต่างๆไม่ว่าจะเป็นกรดอะซิติกและเอ็น,เอ็น-ไดเมทิลฟอร์มาไมด์จะสามารถผ่านรูพรุนของเมมเบรนไปได้อยู่ในสารเพอมีเอท





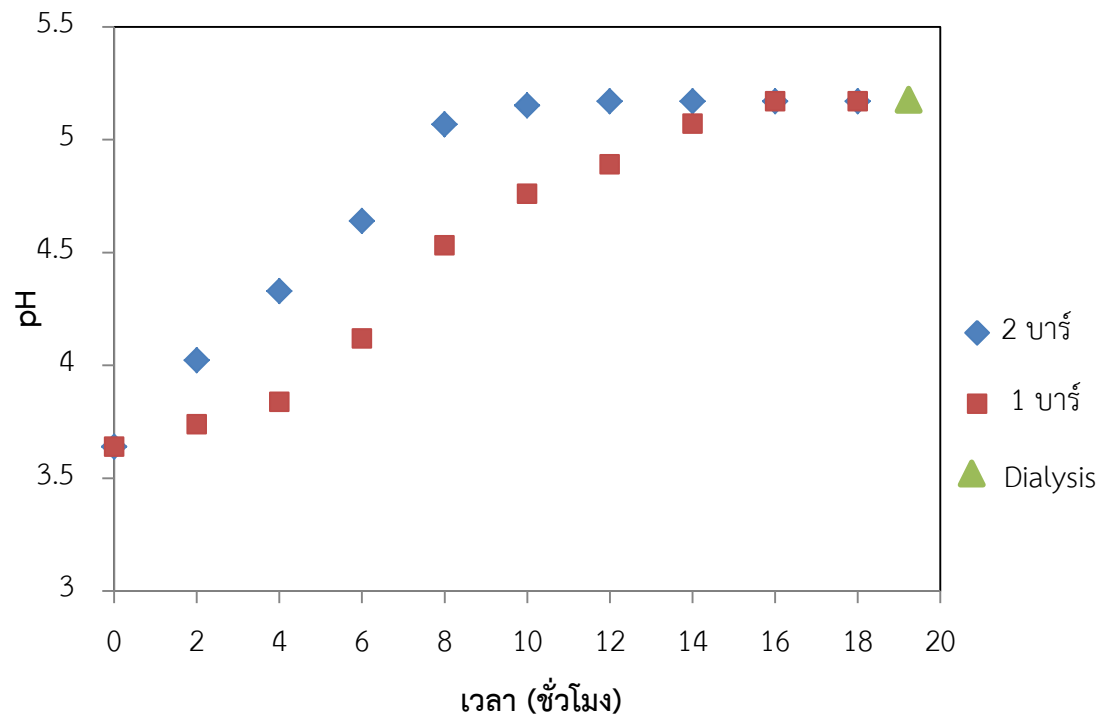
รูปที่ 41 แสดงแผนภาพการกรองด้วยระบบเมมเบรน (ก) ทั้งระบบ (ข) เมมเบรน

ในการแยกสารให้บริสุทธิ์ของผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการสังเคราะห์นี้แบ่งสารที่ต้องการกำจัดออกเป็น 2 ส่วนคือสารละลายอะซิติก กับโทลูอินซิลโฟนิคซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ข้างเคียงและเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินที่ไม่ทำปฏิกิริยา โดยส่วนของกรดอะซิติกและโทลูอินซิลโฟนิคใช้วิธีการไตเตรทหาปริมาณกรด ส่วนเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินใช้วิธีการวิเคราะห์โปรตอนเอ็นเอ็มอาร์ด้วยเครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ โดยในการทดลองนี้ผู้วิจัยเติมน้ำรักษาระดับสารในถังป้อนสารขาเข้าให้เท่ากับสารเริ่มต้นทุกๆ 30 นาที ทั้งนี้ น้ำที่เติมเข้าไปจะเป็นตัวนำพาสารที่ต้องการแยกออกมาในสายรีเทนเทท

4.2.1.1 การแยกกรดอะซิติกและโทลูอินซิลโฟนิค

4.2.1.1.1 สภาวะจำลอง

ในส่วนการแยกกรด ทำการเปรียบเทียบผลของความดันขาเข้าที่ 1 และ 2 บาร์ จำลองสภาวะกรดในผลิตภัณฑ์หลังจากทำปฏิกิริยาภายในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร ด้วยโคโตซาน 100 กรัม ในกรดอะซิติก 1 เปอร์เซ็นต์โดยปริมาตรต่อปริมาตร 8 ลิตร ซึ่งรูปที่ 42 แสดงแสดงปริมาณ pH ของผลิตภัณฑ์ในสายรีเทนเททหลังผ่านการกรองด้วยระบบเมมเบรนที่เวลาต่างๆ พบว่าทั้งความดันขาเข้า 1 บาร์และ 2 บาร์มีแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกันคือเมื่อเวลาเพิ่มขึ้น ค่า pH มีค่าเพิ่มขึ้นกล่าวคือมีความเข้มข้นของกรดลดลง อย่างไรก็ตามที่ความดัน 1 บาร์ pH มีอัตราการเพิ่มขึ้นที่ช้ากว่าที่ความดัน 2 บาร์และใช้เวลามากกว่า 15 ชั่วโมง pH จึงคงที่ ในขณะที่ที่ความดัน 2 บาร์ ใช้เวลาประมาณ 10 ชั่วโมง pH ก็คงที่ ทั้งนี้เนื่องจากการเพิ่มแรงดันขาเข้า ทำให้มีอัตราการถ่ายโอนมวลสารที่ดีขึ้น ส่งผลให้สารผ่านรูพรุนได้รวดเร็วและมากขึ้น ทำให้กรดซึ่งเป็นสารที่มีขนาดเล็กกว่ารูพรุนผ่านเมมเบรน ออกไปได้อย่างรวดเร็วนั่นเอง ส่วนสารในสายเพอมีเอทจะมีค่า pH อยู่ในช่วง 3-4 เนื่องจากมีกรดที่ผ่านรูพรุนของเมมเบรนมา อย่างไรก็ตามค่า pH ในสายเพอมีเอทจะเพิ่มขึ้นจนกระทั่งมีค่าเท่ากับสายรีเทนเททก็ต่อเมื่อไม่มีกรดในผลิตภัณฑ์แล้ว

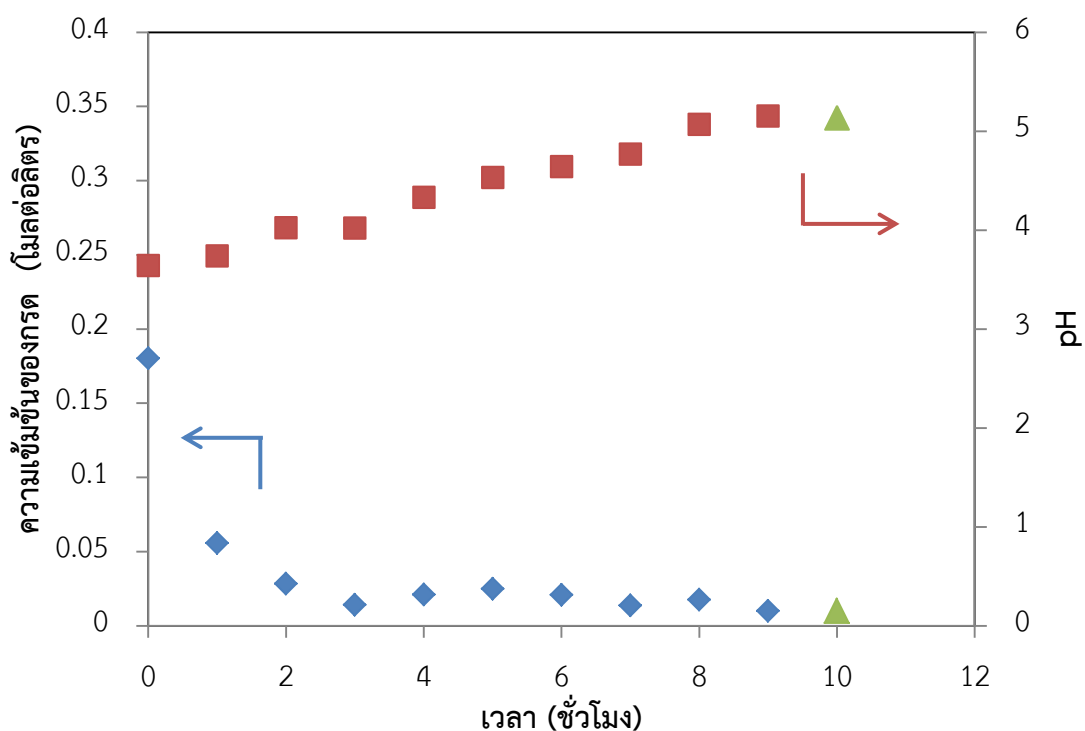


รูปที่ 42 แสดงปริมาณ pH ของผลิตภัณฑ์ในสายรีเทนเททหลังจากการกรองด้วยระบบเมมเบรนที่เวลาต่างๆ โดยที่ ■ แทนค่าที่ความดันขาเข้า 1 บาร์ และ ◆ แทนค่าที่ความดันขาเข้า 2 บาร์ ▲ แทนค่า pH ผลิตภัณฑ์หลังจากเทคนิคไดอะไลซิส 3 วัน

4.2.1.1.2 สภาวะจริง

ผลิตภัณฑ์จากการสังเคราะห์ไซโคลเต็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร พบว่ามีความเข้มข้นกรดเริ่มต้น 0.18 โมลต่อลิตร ค่า pH เท่ากับ 3.69 โดยความเข้มข้นกรดนี้เป็นความเข้มข้นรวมของกรดอะซิกซึ่งเป็นสารละลายและโทลูอินซัลโฟนิกซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ข้างเคียง

รูปที่ 43 แสดงปริมาณกรดและ pH ของผลิตภัณฑ์ในสายรีเทนเททหลังจากการกรองด้วยระบบเมมเบรนที่ความดันขาเข้า 2 บาร์ พบว่าปริมาณกรดลดลงอย่างรวดเร็วในช่วง 2 ชั่วโมงแรกและมีอัตราการลดลงน้อยลงจนกระทั่งคงที่ที่ชั่วโมงที่ 3 เป็นต้นไป ทั้งนี้เนื่องจากในช่วงแรกมีปริมาณกรดเยอะจึงมีโอกาสนในการเคลื่อนที่ผ่านรูพรุนได้ดี ทำให้ปริมาณกรดในสายรีเทนเททลดลงอย่างรวดเร็วเมื่อเวลาผ่านไปปริมาณกรदन้อยลงโอกาสในการเคลื่อนที่ผ่านรูพรุนจึงน้อยลงทำให้ปริมาณกรดในสายรีเทนเททลดลงช้าลงนั่นเอง

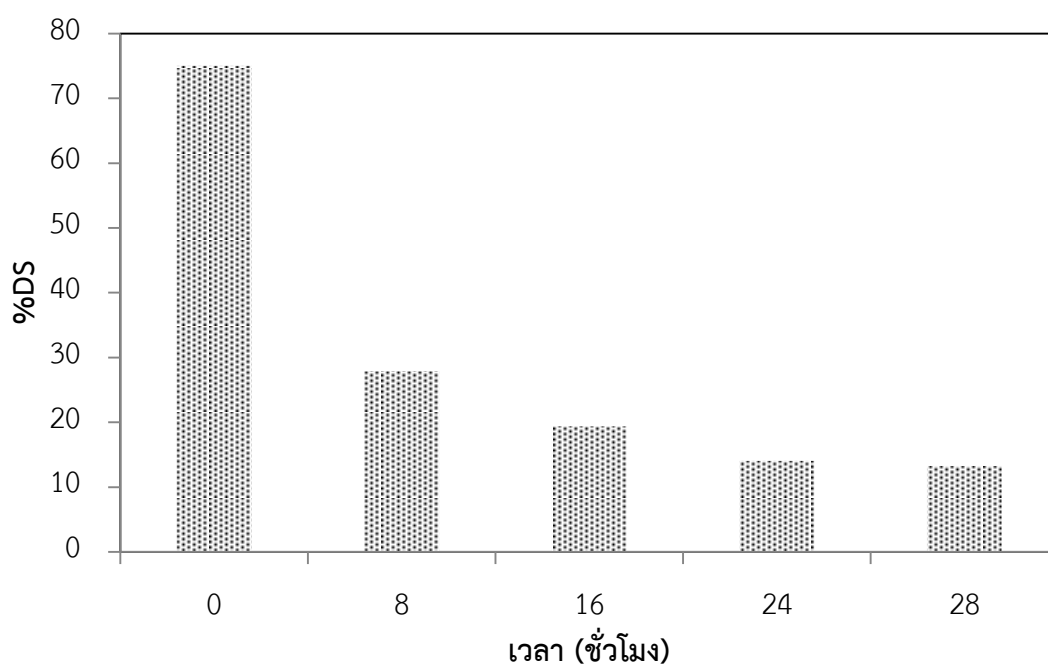


รูปที่ 43 แสดงความเข้มข้นของกรดและ pH ของผลิตภัณฑ์ในสายรีเทนเททหลังจากการกรองด้วยระบบเมมเบรนที่ความดันขาเข้า 2 บาร์ เปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์หลังผ่านเทคนิคไดอะไลซิส โดยที่ ■ แทนค่า pH ของผลิตภัณฑ์ในสายรีเทนเททหลังจากกรองด้วยระบบเมมเบรนที่เวลาต่างๆ ◆ แทนปริมาณกรดของผลิตภัณฑ์ในสายรีเทนเททหลังจากกรองด้วยระบบเมมเบรนที่เวลาต่างๆ และ ▲ แทนค่า pH และปริมาณกรดของผลิตภัณฑ์หลังผ่านเทคนิคไดอะไลซิส 3 วัน

4.2.1.1 การแยกเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน

การกำจัดเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินที่ไม่เกิดปฏิกิริยาแสดงอยู่ในรูปของร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่โคโตซาน เนื่องจากการวิเคราะห์ด้วยโปรตอนเอ็นเอ็มอาร์เป็นการวิเคราะห์ปริมาณโปรตอนทั้งหมดของสารนั้นๆ เพราะฉะนั้นเมื่อเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินที่ไม่เกิดปฏิกิริยายังคงอยู่ภายในระบบ โปรตอนเอ็นเอ็มอาร์ก็จะแสดงปริมาณโปรตอนของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินมากขึ้น ส่งผลให้ค่าร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่โคโตซานมีค่ามากขึ้นนั่นเอง

รูปที่ 44 แสดงร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่โคโตซาน ของผลิตภัณฑ์ในสายรีเทนเททหลังการกรองด้วยระบบเมมเบรน ที่ความดันขาเข้า 1 บาร์ เป็นเวลา 28 ชั่วโมง พบว่าเมื่อเวลาผ่านไป ร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่โคโตซานมีค่าลดลงจนกระทั่งคงที่ แสดงถึงการกรองด้วยระบบเมมเบรนสามารถแยกเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินที่ไม่เกิดปฏิกิริยาออกได้นั่นเอง



รูปที่ 44 แสดงร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่โคโตซาน (%DS) ของผลิตภัณฑ์ในสายรีเทนเททหลังการกรองด้วยระบบเมมเบรน ที่ความดันขาเข้า 1 บาร์

บทที่ 5

สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการทดลอง

การศึกษาผลกระทบในการสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานในระดับห้องปฏิบัติการถือเป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่งในการขยายขนาดการสังเคราะห์ โดยในงานวิจัยนี้พบว่าเมื่ออัตราส่วนจำนวนโมลของพาราโทลูอินซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทรินเพิ่มขึ้นส่งผลให้ร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่ไคโตซานมีค่าเพิ่มขึ้น เมื่ออุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยาสูงขึ้นส่งผลให้ร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่ไคโตซานมีค่าสูงขึ้น ในขณะที่เดียวกันที่อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยามากกว่า 95 องศาเซลเซียสส่งผลให้ร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่ไคโตซานมีค่าลดลงอย่างชัดเจนอันเนื่องมาจากการเสื่อมสภาพของสาร นอกจากนี้เมื่อเวลาการทำปฏิกิริยามากขึ้นร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่ไคโตซานมีค่ามากขึ้นเช่นกัน แต่ก็มีค่าค่อนข้างคงที่หลังจากเวลาผ่านไปมากกว่า 30 ชั่วโมง อย่างไรก็ตามอัตราการทำปฏิกิริยาระหว่างพาราโทลูอินซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทรินมีค่าลดลงที่เวลามากขึ้น อันเนื่องมาจากจำนวนโมลของพาราโทลูอินซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทรินมีจำนวนน้อยลง ซึ่งเป็นผลมาจากการเกิดปฏิกิริยาการแตกตัวของพาราโทลูอินซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทรินกับน้ำเป็นโทลูอินซัลโฟนิค

การขยายขนาดการสังเคราะห์จากระดับห้องปฏิบัติการเป็นระดับ 2 ลิตรในงานวิจัยนี้กำหนดวัตถุประสงค์ร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่ไคโตซานเท่ากับ 11 ± 2 ซึ่ง Warayuth และคณะ (2011)(2012) [2, 11] ได้ศึกษาว่าเหมาะสมในการทำไปใช้เป็นตัวพาสำหรับการกักเก็บสาร จึงใช้อัตราส่วนโดยโมลของไคโตซานต่อพาราโทลูอินซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทริน 1:0.88 อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยา 95 องศาเซลเซียสโดยที่อุณหภูมิของสารให้ความร้อนต้องไม่เกิน 110 องศาเซลเซียส เวลาการทำปฏิกิริยา 24 ชั่วโมง ในการขยายขนาดจากระดับห้องปฏิบัติการเป็นระดับ 2 ลิตร

การศึกษาผลของความเร็วรอบการปั่นกวนในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร พบว่าความเร็วรอบการปั่นกวน 450 รอบต่อนาทีให้ร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่ไคโตซานเท่ากับ 12 ± 2 โดยที่พบว่าความเร็วรอบที่น้อยเกินไปส่งผลต่อการกระจายตัวของอุณหภูมิภายในเครื่องปฏิกรณ์ ในขณะที่เดียวกันที่ความเร็วรอบมากเกินไปทำให้เกิดฟองอากาศซึ่งขัดขวางการเกิดปฏิกิริยาทำให้ร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่ไคโตซานมีค่าน้อย

การสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซานอ่อนไหวต่ออุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยา ทำให้สัมประสิทธิ์การถ่ายโอนความร้อนถือเป็นอัตราส่วนการขยายขนาดที่เหมาะสมที่สุดในการการขยายขนาดการสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับไคโตซาน จากเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตรสู่เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร

การประยุกต์ใช้ระบบกรองเมมเบรนเพื่อแยกสารให้บริสุทธิ์แทนเทคนิคไดอะไลซิสในห้องปฏิบัติการสามารถแยกทั้งสารละลายกรด ผลิตภัณฑ์ข้างเคียงและผลิตภัณฑ์ที่เหลืออยู่ในระบบได้

5.2 ข้อเสนอแนะ

ในการสังเคราะห์เบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซไคโตซานให้ได้ค่าร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซไคโตซานอยู่ในช่วงที่ต้องการ ต้องใช้ปริมาณพาราโทลูอีนซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทรินเกินกว่าค่าทฤษฎีมากเนื่องจากพาราโทลูอีนซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทรินสามารถแตกตัวในน้ำได้พร้อมๆกับทำปฏิกิริยากับไคโตซาน ทั้งนี้หากลดปริมาณน้ำในสารละลายลงได้อาจช่วยลดปริมาณการใช้พาราโทลูอีนซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทรินลงได้

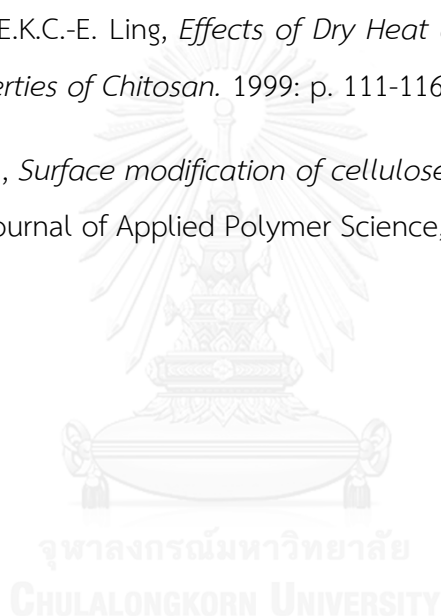
งานวิจัยนี้ได้ทดสอบการขยายขนาดการแยกสารให้บริสุทธิ์หลักจากการสังเคราะห์เบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซไคโตซานด้วยระบบกรองเมมเบรน พบว่าสามารถแยกทั้งสารละลายกรด ผลิตภัณฑ์ข้างเคียง และผลิตภัณฑ์ที่ยังคงเหลืออยู่ในระบบได้ อย่างไรก็ตามยังใช้เวลานานในการกรอง เพราะฉะนั้นเพื่อลดระยะเวลาในการกรองอาจจะทดลองนำเมมเบรนที่มี Molecular Weight Cut Off ขนาดใหญ่ขึ้นมาศึกษาและหาสภาวะที่เหมาะสมต่อไป

รายการอ้างอิง

1. Prabakaran, M. and R. Jayakumar, *Chitosan-graft-beta-cyclodextrin scaffolds with controlled drug release capability for tissue engineering applications*. Int J Biol Macromol, 2009. **44**(4): p. 320-5.
2. Sajomsang, W., et al., *Water-soluble beta-cyclodextrin grafted with chitosan and its inclusion complex as a mucoadhesive eugenol carrier*. Carbohydrate Polymers, 2012. **89**(2): p. 623-31.
3. Yuan, Z., et al., *Chitosan-graft-beta-cyclodextrin nanoparticles as a carrier for controlled drug release*. Int J Pharm, 2013. **446**(1-2): p. 191-8.
4. C. Peniche , W.A.-M.a.F.M.G., *Chitin and Chitosan: Major Sources, Properties and Applications*.
5. Dai Lam Tran, G.D.P., Xuan Phuc Nguyen, Dinh Hoang Vu, Ngoc Thinh Nguyen, Vinh Hoang Tran, Thi Thu Trang Mai, Hai Binh Nguyen, Quang Duong Le, Thi Ngoan Nguyen and Thi Cham Ba, *Some biomedical applications of chitosan-based hybrid nanomaterials*. Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology, 2011. **2**.
6. *Cyclodextrin [online]*. Accessed 14 April 2015. Available from <http://unam.bilkent.edu.tr/~uyar/Research.html>.
7. Szejtli, J., *Cyclodextrin Technology*. Kluwer Academic. 455.
8. Szejtli, J., *Past, present, and future of cyclodextrin*. Pure and Applied Chemistry, 2004. **76**: p. 1825-1845.

9. Eltahlawy, K., M. Gaffar, and S. Elrafie, *Novel method for preparation of β -cyclodextrin-grafted chitosan and its application*. Carbohydrate Polymers, 2006. **63**(3): p. 385-392.
10. Pattarapond, G., et al., *Novel quaternized chitosan containing β -cyclodextrin moiety: Synthesis, characterization and antimicrobial activity*. Carbohydrate Polymers, 2011. **83**(2): p. 905-913.
11. Sajomsang, W., et al., *Self-aggregates formation and mucoadhesive property of water-soluble beta-cyclodextrin grafted with chitosan*. Int J Biol Macromol, 2011. **48**(4): p. 589-95.
12. Steffe, J.F., *Rheological Methods in Food Process Engineering*. 1996.
13. James R. Couper, W.R.P., James R. Fair and Stanley M. Walas, *Chemical Process Equipment Selection and Design*. Third ed. 2012: Elsevier Inc.
14. Keng, P.S., et al., *Scale-up synthesis of lipase-catalyzed palm esters in stirred-tank reactor*. Bioresour Technol, 2008. **99**(14): p. 6097-104.
15. Imamoglu, E. and F.V. Sukan, *Scale-up and kinetic modeling for bioethanol production*. Bioresour Technol, 2013. **144**: p. 311-20.
16. Paul Haney, K.H.a.S.S., *Separation characteristics of dialysis membranes*. 2013.
17. J. D. Seader, E.J.H.a.D.K.R., *Separation Process Principles: Chemical and Biochemical Operations*. Third ed. 2011.
18. *Membrane technology [online]*. Accessed 10 April 2015. Available from <http://www.ps-prozesstechnik.com/en/membrane-technology.html>

19. Ong, Y.K., et al., *Nanofiltration hollow fiber membranes for textile wastewater treatment: Lab-scale and pilot-scale studies*. Chemical Engineering Science, 2014. **114**: p. 51-57.
20. *Round bottom with condenser [online]*. Accessed 27 November 2015. Available from <http://www.usetute.com.au/esters.html>.
21. *Atlas Jacketed Reactors [online]*. Accessed 27 November 2015. Available from <http://syrris.com/batch-products/atlas-jacketed-reactors/atlas-potassium>
22. Lim, L.Y. and E.K.C.-E. Ling, *Effects of Dry Heat and Saturated Steam on the Physical Properties of Chitosan*. 1999: p. 111-116.
23. Song, D., et al., *Surface modification of cellulose fibers by starch grafting with crosslinkers*. Journal of Applied Polymer Science, 2009. **113**(5): p. 3019-3026.





ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

การคำนวณอัตราส่วนของสาร

$$\begin{array}{r} \text{น้ำหนักโคโตซาน} \quad 1 \quad \text{กรัม} \\ \text{มีค่าเท่ากับ} \quad 0.85 \quad \times \quad 1 \quad \text{กรัม} = 0.00528 \text{ โมล} = 5.28 \text{ มิลลิโมล} \\ \hline 161 \quad \text{กรัมต่อโมล} \end{array}$$

$$\begin{array}{r} \text{น้ำหนักพาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไฮโคลดีกซ์ทริน} \quad 6 \text{ กรัม} \\ \text{มีค่าเท่ากับ} \quad 6 \text{ กรัม} = 0.00465 \text{ โมล} = 4.65 \text{ มิลลิโมล} \\ \hline 1289 \text{ กรัมต่อโมล} \end{array}$$

คิดเป็นอัตราส่วนโดยโมลของโคโตซานต่อพาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไฮโคลดีกซ์ทรินมีค่าเท่ากับ 1 : 0.88

เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร

$$\begin{array}{r} \text{น้ำหนักโคโตซาน} \quad 15 \quad \text{กรัม} \\ \text{มีค่าเท่ากับ} \quad 0.85 \quad \times \quad 15 \quad \text{กรัม} = 0.07919 \text{ โมล} = 79.19 \text{ มิลลิโมล} \\ \hline 161 \quad \text{กรัมต่อโมล} \end{array}$$

จาก อัตราส่วนโดยโมลของโคโตซานต่อพาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไฮโคลดีกซ์ทริน 1 : 0.88

เพราะฉะนั้นต้องใช้พาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไฮโคลดีกซ์ทริน $79.19 \times 0.88 = 69.69$ มิลลิโมล

คิดเป็นพาราโทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไฮโคลดีกซ์ทริน $69.69 \times 10^{-3} \text{ โมล} \times 1289 \text{ กรัมต่อโมล} = 90 \text{ กรัม}$

เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร

$$\begin{array}{r} \text{น้ำหนักโคโตซาน} \quad 75 \quad \text{กรัม} \\ \text{มีค่าเท่ากับ} \quad 0.85 \quad \times \quad 75 \quad \text{กรัม} = 0.39596 \text{ โมล} = 395.96 \text{ มิลลิโมล} \\ \hline 161 \quad \text{กรัมต่อโมล} \end{array}$$

จาก อัตราส่วนโดยโมลของไคโตซานต่อพาราไทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไฮโคลเด็กซ์ทริน 1 : 0.88

เพราะฉะนั้นต้องใช้พาราไทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไฮโคลเด็กซ์ทริน $395.96 \times 0.88 = 348.45$ มิลลิโมล คิดเป็นพาราไทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไฮโคลเด็กซ์ทริน 348.45×10^{-3} โมล $\times 1289$ กรัมต่อโมล = 450 กรัม

ตารางที่ 4 แสดงปริมาณสารไคโตซานและพาราไทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไฮโคลเด็กซ์ทริน ที่อัตราส่วนโดยโมลของไคโตซานต่อพาราไทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไฮโคลเด็กซ์ทริน 1 : 0.88

ขนาดเครื่อง ปฏิกรณ์	ไคโตซาน (กรัม)	พาราไทลูอินซัลโฟนิลเบต้าไฮโคลเด็กซ์ทริน (กรัม, มิลลิโมล)
250 มิลลิลิตร	1	6, 4.65
2 ลิตร	15	90, 69.77
10 ลิตร	75	450, 348.75



การคำนวณ Percent Deacetylation (%DDA)

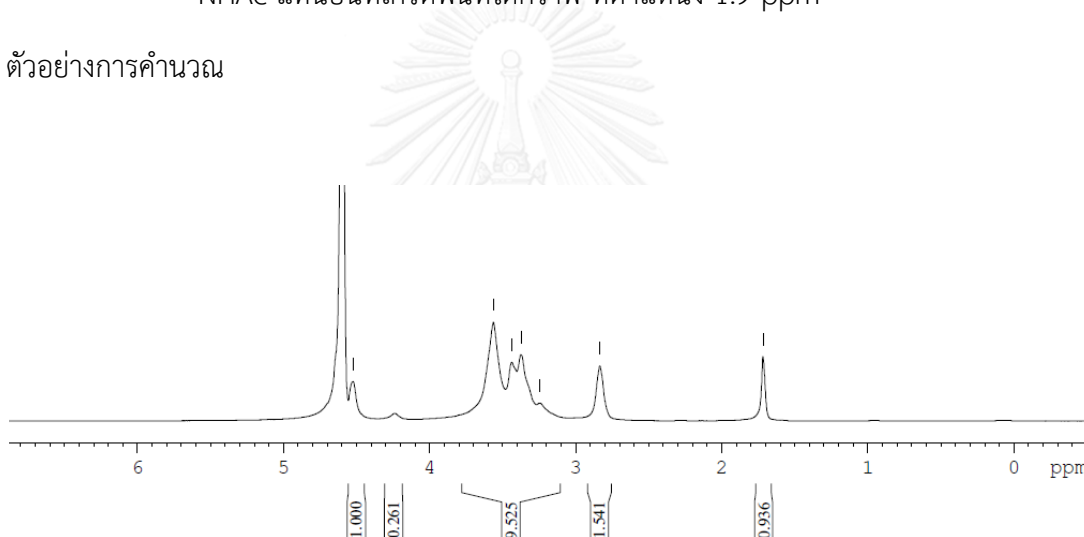
ค่า Percent Deacetylation (%DDA) คำนวณจากการวิเคราะห์โปรตอนเอ็นเอ็มอาร์ด้วยเครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตสโกปี และสามารถคำนวณดังสมการ

$$DDA (\%) = \frac{H2CS}{\left\{ \left(\frac{NHAc}{3} \right) + H2CS \right\}} \times 100$$

โดยที่ H2CS แทนอินทิเกรตพื้นที่ใต้กราฟ ที่ตำแหน่ง 3 ppm

NHAc แทนอินทิเกรตพื้นที่ใต้กราฟ ที่ตำแหน่ง 1.9 ppm

ตัวอย่างการคำนวณ



จากสเปกตรัมเอ็นเอ็มอาร์ด้านบนพบว่า

อินทิเกรตพื้นที่ใต้กราฟ ที่ตำแหน่ง 2.9 ppm (H2CS) มีค่าเท่ากับ 1.541

อินทิเกรตพื้นที่ใต้กราฟ ที่ตำแหน่ง 1.9 ppm (NHAc) มีค่าเท่ากับ 0.936

นำค่ามาแทนในสมการ จะได้

$$DDA (\%) = \frac{1.541}{\left\{ \left(\frac{0.936}{3} \right) + 1.541 \right\}} \times 100$$

$$DDA (\%) = 83.16$$

การคำนวณค่าการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคโตซาน

ค่าการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคโตซานคำนวณจากการวิเคราะห์โปรตอนเอ็นเอ็มอาร์ และสามารถคำนวณร้อยละการแทนที่ของพาราโทลูอินซิลโฟนิลในเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินดังสมการ

$$DS (\%) = \frac{\left(\frac{H1CD}{7}\right)}{\left\{\left(\frac{NHAc}{3}\right) + H2CS\right\}} \times 100$$

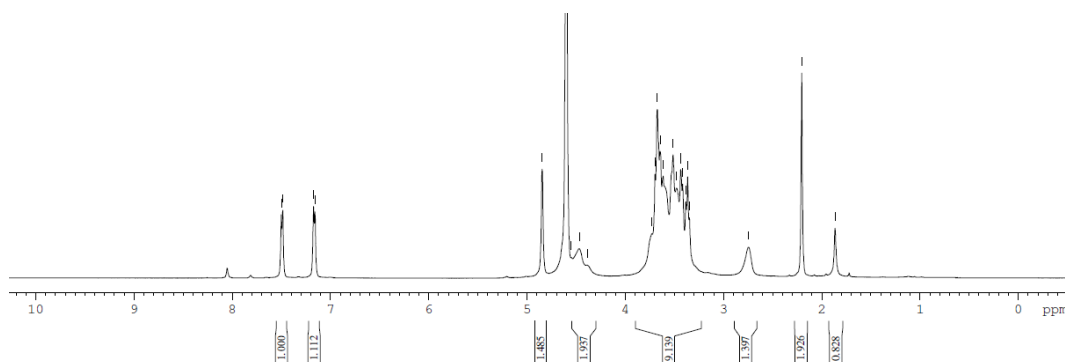
เมื่อ $DS (\%)$ คือ ร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายไซโคโตซาน

$H1CD$ คือ อินทิเกรตพื้นที่ได้กราฟ ที่ตำแหน่ง 4.9 ppm

$NHAc$ คือ อินทิเกรตพื้นที่ได้กราฟ ที่ตำแหน่ง 1.9 ppm

$H2CS$ คือ อินทิเกรตพื้นที่ได้กราฟ ที่ตำแหน่ง 3.0 ppm

ตัวอย่างการคำนวณ



จากสเปกตรัมเอ็นเอ็มอาร์ด้านบนพบว่า

อินทิเกรตพื้นที่ใต้กราฟ ที่ตำแหน่ง 4.9 ppm ($H1CD$) มีค่าเท่ากับ 1.485

อินทิเกรตพื้นที่ใต้กราฟ ที่ตำแหน่ง 1.9 ppm ($NHAc$) มีค่าเท่ากับ 0.828

อินทิเกรตพื้นที่ใต้กราฟ ที่ตำแหน่ง 3.0 ppm ($H2CS$) มีค่าเท่ากับ 1.397

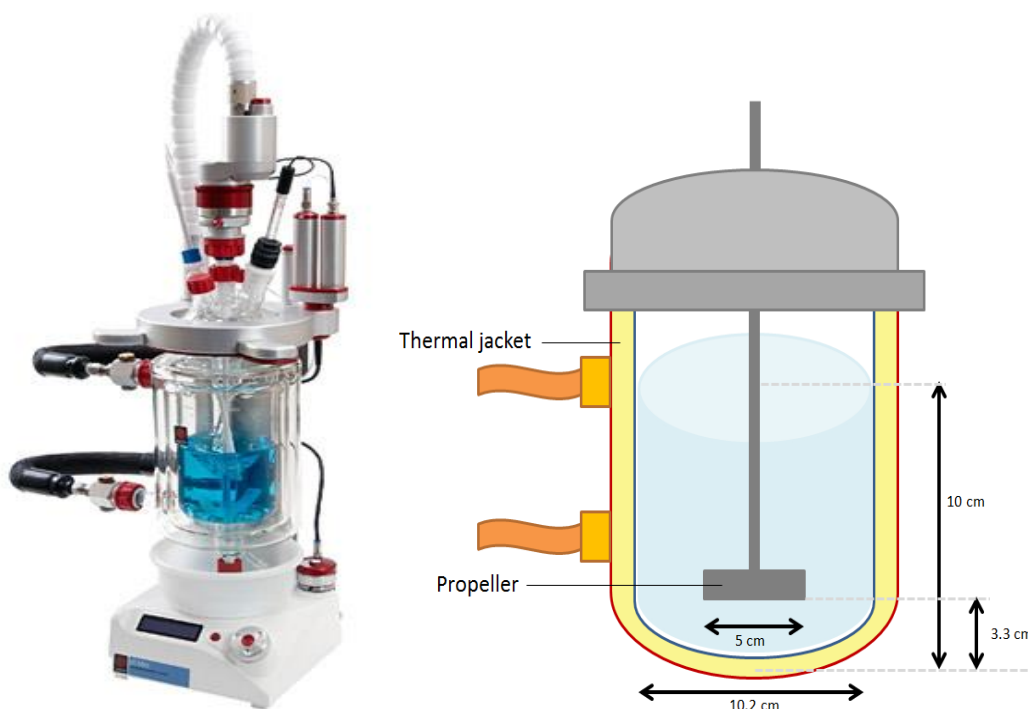
นำค่ามาแทนในสมการ จะได้

$$DS (\%) = \frac{\left(\frac{1.485}{7}\right)}{\left\{\left(\frac{0.828}{3}\right) + 1.397\right\}} \times 100$$

$$DS (\%) = 12.68$$

ขนาดและสัดส่วนของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร

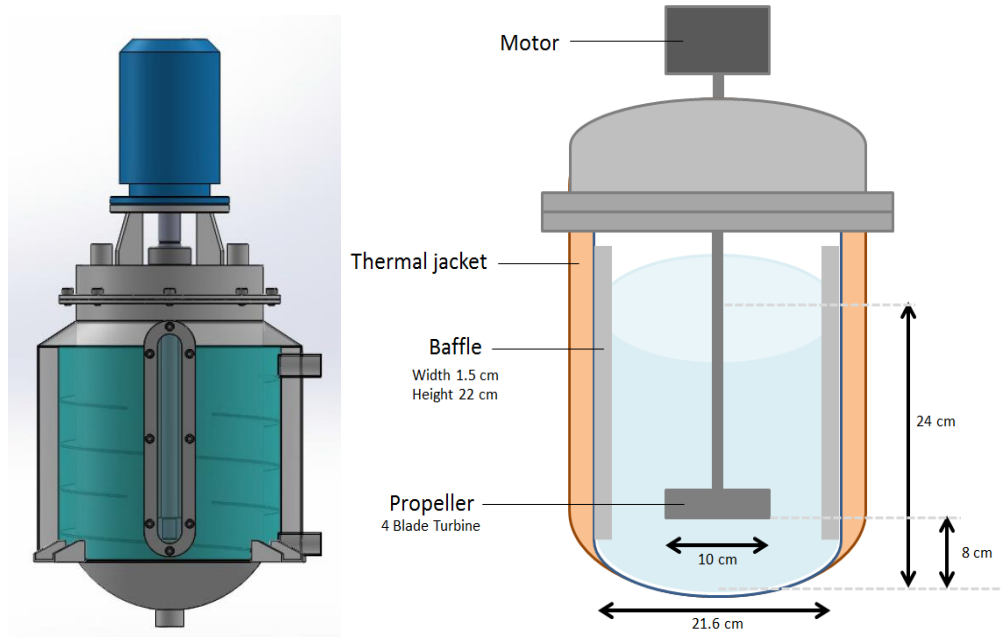
เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร ประกอบไปด้วย Jacketed Reactor ขนาด 2 ลิตร เส้นผ่าศูนย์กลางภายใน 10.2 เซนติเมตร ใบกวนมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 5 เซนติเมตร ระบบสามารถควบคุมความเร็วรอบของการปั่นกวนสูงสุด 800 รอบต่อนาที ควบคุมอุณหภูมิด้วยอ่างน้ำมันวน (Circulating bath)



รูปที่ 45 แสดงสัดส่วนของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร

ขนาดและสัดส่วนของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร

เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร ถึงกวนทำจากเหล็กกล้าไร้สนิม (stainless steel) เกรด 316 เส้นผ่าศูนย์กลางภายใน 21.6 เซนติเมตร มีบัพเฟิลกว้าง 1.5 เซนติเมตร ยาว 22 เซนติเมตร ใบกวนแบบพิชเบลต (pitch blade) มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 10 เซนติเมตร ระดับสารภายในเครื่องปฏิกรณ์ 24 เซนติเมตร ระยะใบพัดจาก ระบบสามารถควบคุมความเร็วรอบของการปั่นกวนในช่วง 100 – 500 รอบต่อนาที ให้ความร้อนด้วยน้ำมันร้อน (hot oil) แบบไหลเวียน



รูปที่ 46 แสดงสัดส่วนของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร

การคำนวณความเร็วรอบในการปั่นกวนในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร

การคำนวณอ้างอิงข้อมูลของขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวนในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร และ 10 ลิตร ซึ่งมีค่าเท่ากับ 5 และ 10 เซนติเมตร ตามลำดับ และอ้างอิงข้อมูลจากผลการทดลองจากเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตรคือค่าความเร็วรอบที่เหมาะสมเท่ากับ 450 รอบต่อนาที นำมาแทนค่าในสมการ

$$\frac{N_2}{N_1} = \left(\frac{D_1}{D_2}\right)^n$$

โดยที่ N_1 คือ ความเร็วรอบของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร ซึ่งมีค่าเท่ากับ 450 รอบต่อนาที

N_2 คือ ความเร็วรอบของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร (รอบต่อนาที)

D_1 คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร ซึ่งมีค่าเท่ากับ 5 เซนติเมตร

D_2 คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร ซึ่งมีค่าเท่ากับ 10 เซนติเมตร

n คือ ค่าเอ็มพีริคอลและค่าเชิงทฤษฎี

1. ค่าตัวเลขเรย์โนลด์ ($n=2$)

$$N_2 = N_1 \left(\frac{D_1}{D_2}\right)^2$$

$$N_2 = 450 \left(\frac{5}{10}\right)^2$$

$$N_2 = 112.5$$

2. ค่าตัวเลขฟรูด ($n=1/2$)

$$N_2 = N_1 \left(\frac{D_1}{D_2}\right)^{\frac{1}{2}}$$

$$N_2 = 450 \left(\frac{5}{10}\right)^{\frac{1}{2}}$$

$$N_2 = 318.2$$

3. ความเร็วการหมุนปลายใบกวน ($n=1$)

$$N_2 = N_1 \left(\frac{D_1}{D_2} \right)^1$$

$$N_2 = 450 \left(\frac{5}{10} \right)^1$$

$$N_2 = 225$$

4. เวลาของการปั่นกวน ($n=0$)

$$N_2 = N_1 \left(\frac{D_1}{D_2} \right)^0$$

$$N_2 = 450 \left(\frac{5}{10} \right)^0$$

$$N_2 = 450$$

5. อัตราการถ่ายเทความร้อนต่อปริมาตรของถังกวน ($n=-1$)

$$N_2 = N_1 \left(\frac{D_1}{D_2} \right)^{-1}$$

$$N_2 = 450 \left(\frac{5}{10} \right)^{-1}$$

$$N_2 = 900$$

6. สัมประสิทธิ์การถ่ายเทความร้อนของถังกวน ($n=1/2$)

$$N_2 = N_1 \left(\frac{D_1}{D_2} \right)^{\frac{1}{2}}$$

$$N_2 = 450 \left(\frac{5}{10} \right)^{\frac{1}{2}}$$

$$N_2 = 318.2$$

7. กำลังต่อปริมาตรของถังกวน หรืออัตราการถ่ายเทมวล ($n=2/3$)

$$N_2 = N_1 \left(\frac{D_1}{D_2} \right)^{\frac{2}{3}}$$

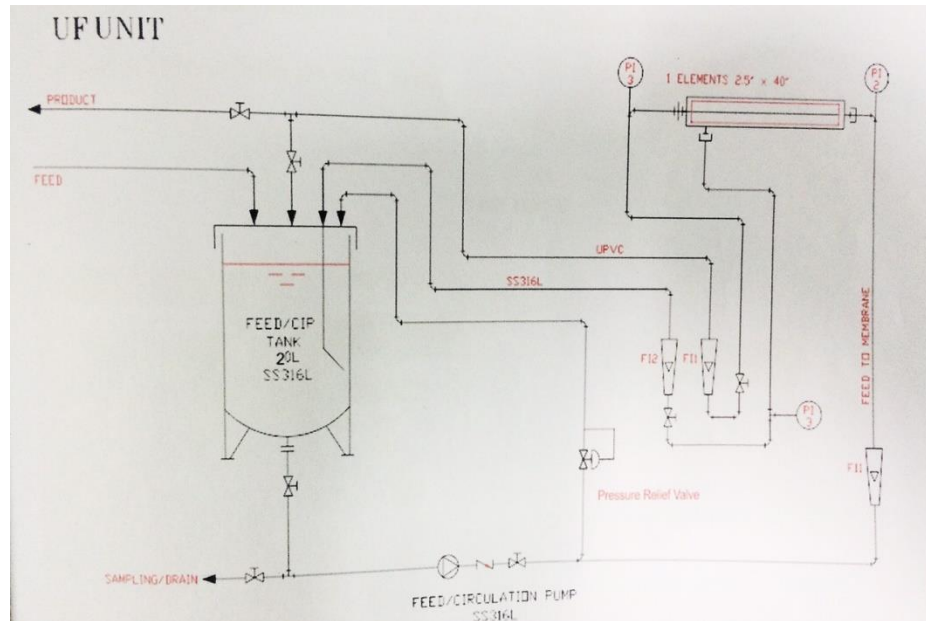
$$N_2 = 450 \left(\frac{5}{10} \right)^{\frac{2}{3}}$$

$$N_2 = 283.5$$



ระบบกรองเมมเบรน

ประกอบด้วยถังบรรจุน้ำขนาด 20 ลิตร ส่วนที่สัมผัสกับของเหลวทำจากเหล็กกล้าไร้สนิม (stainless steel) เกรด 316 เมมเบรนมีรูพรุนของมวลโมเลกุล 3,500 ดาลตัน แบบ spiral wound พื้นที่สัมผัส 2.4 ตารางเมตร



รูปที่ 47 แสดงแผนผังระบบการกรองเมมเบรน

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวนารินทร์ ไพบูลย์ เกิดเมื่อวันที่ 31 ตุลาคม พ.ศ. 2533 สำเร็จการศึกษา
ระดับมัธยมจากโรงเรียนพระหฤทัยนนทบุรี สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรีวิทยาศาสตร์บัณฑิต
สาขาวิชาเคมีวิศวกรรม (เคมีเทคนิค) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2555 และเข้า
ศึกษาต่อในระดับปริญญาโทบริหารธุรกิจ ในสาขาวิศวกรรมเคมี คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์
มหาวิทยาลัย ในภาคการศึกษาปลาย ปีการศึกษา 2556

