

การกำหนดเวลาในชั้นทำแห่งทุติยภูมิของกระบวนกรทำแห่งแบบเยือกแข็งเพื่อควบคุมความขึ้น  
คงเหลือของเภสัชภัณฑ์รูปแบบยาฉีด



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาวิศวกรรมอุตสาหกรรม ภาควิชาวิศวกรรมอุตสาหกรรม  
คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2562  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Determination of Secondary Drying Time in Freeze Drying Process to Control Residual  
Moisture of Parenteral Pharmaceutical Products



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

Department of Industrial Engineering

FACULTY OF ENGINEERING

Chulalongkorn University

Academic Year 2019

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การกำหนดเวลาในชั้นทำแห่งทุติยภูมิของกระบวนการทำ แห่งแบบเยือกแข็งเพื่อควบคุมความชื้นคงเหลือของเภสัช ภัณฑ์รูปแบบยาฉีด
โดย	นายธราวิชญ์ สุภคิตสันต์
สาขาวิชา	วิศวกรรมอุตสาหการ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.โอฬาร กิตติธีรพรชัย

---

คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะวิศวกรรมศาสตร์  
(ศาสตราจารย์ ดร.สุพจน์ เตชวรสินสกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ ดร.วิภาวี ธรรมภรณ์พิลาศ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.โอฬาร กิตติธีรพรชัย)

..... กรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ ดร.อังศุมาลีน เสนจันทน์ไชย)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(รองศาสตราจารย์ ดร.เจริญชัย โขมพัตราภรณ์)

ธราวิชญ์ ศุภคติสันต์ : การกำหนดเวลาในขั้นทำแห้งทุติยภูมิของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งเพื่อควบคุมความชื้นคงเหลือของเภสัชภัณฑ์รูปแบบยาฉีด. (

Determination of Secondary Drying Time in Freeze Drying Process to Control Residual Moisture of Parenteral Pharmaceutical Products) อ.ที่

ปรึกษาหลัก : ผศ. ดร.โอฬาร กิตติธีรพรชัย

ในฐานะคุณสมบัติด้านคุณภาพที่สำคัญ ความชื้นคงเหลือของเภสัชภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งส่งผลโดยตรงต่อความคงตัวของผลิตภัณฑ์ อย่างไรก็ตามความแปรปรวนของความชื้นในแต่ละรอบการผลิตเกิดขึ้นเสมอเนื่องจากการตั้งสภาวะของขั้นทำแห้งทุติยภูมิคงที่โดยไม่พิจารณาลักษณะผลึกน้ำแข็งในขั้นเยือกแข็งที่แตกต่างกัน ดังนั้นผู้วิจัยจึงกำหนดแนวทางการหาค่าสภาวะที่เหมาะสมกับลักษณะผลึกน้ำแข็งในแต่ละรอบการผลิตจากความสัมพันธ์ระหว่างความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของขั้นทำแห้งทุติยภูมิและอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นถูกกำหนดโดยวิธีการความผิดพลาดตกค่าน้อยที่สุดระหว่างค่าอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ที่วัดได้จริงตลอดขั้นทำแห้งทุติยภูมิและค่าที่ได้จากการคำนวณโดยสมการทางคณิตศาสตร์ที่อธิบายอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ตลอดขั้นทำแห้งทุติยภูมิด้วยความชื้น ณ เริ่มต้น เพื่อนำเสนอแนวทางดังกล่าว ข้อมูลการทดลองกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งจำนวน 4 รอบการผลิตจากโรงงานเภสัชภัณฑ์กรณีศึกษาถูกใช้ในการหาค่าพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องและสร้างสมการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นด้วยอุณหภูมิที่เกิดผลึกของผลิตภัณฑ์ จากนั้นประสิทธิภาพของสมการทำนายถูกประเมินด้วยชุดข้อมูลทดลอง ผลการประเมินยืนยันว่าสมการดังกล่าวสามารถใช้ทำนายความชื้นเริ่มต้นของขั้นทำแห้งทุติยภูมิจากอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งระหว่าง  $-12.9^{\circ}\text{C}$  และ  $-4.0^{\circ}\text{C}$  ได้ และนำไปสู่แนวทางการปรับเวลาของขั้นทำแห้งทุติยภูมิในแต่ละรอบการผลิต เพื่อนำไปประยุกต์ใช้เพื่อควบคุมความชื้นคงเหลือของเภสัชภัณฑ์รูปแบบยาฉีดที่ผลิตด้วยกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งในระดับอุตสาหกรรมต่อไป

สาขาวิชา วิศวกรรมอุตสาหการ

ลายมือชื่อนิสิต .....

ปีการศึกษา 2562

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

# # 6070213521 : MAJOR INDUSTRIAL ENGINEERING

KEYWORD: Lyophilization, Nucleation Temperature, Secondary Drying Time,  
Residual moisture, Prediction

Tharavich Supakatisant : Determination of Secondary Drying Time in  
Freeze Drying Process to Control Residual Moisture of Parenteral  
Pharmaceutical Products. Advisor: Asst. Prof. Oran Kittithreerapronchai

As one of the critical quality attributes, the residual moisture of freeze-dried pharmaceutical products directly affects the stability of products. Nevertheless, the fluctuation of residual moisture in each batch is common because of the static setting of related parameters, regardless of the stochastic nature of ice nucleation. Therefore, we proposed the approach to design appropriate secondary drying processing condition for each batch based on the relationship between initial moisture and ice nucleation temperature of the product. The secondary drying initial moisture was determined by minimizing the residual error between the product temperature measured during secondary drying and calculated by extended mathematical equation describing the product temperature at any specification during secondary drying as a function of its initial moisture. To facilitate the approach, four training batches from a case study pharmaceutical factory were conducted to determine related parameters and the prediction model of secondary drying initial moisture from ice nucleation temperature. The efficiency of this model was validated by a testing batch. The validation results confirm that this model is capable of predicting initial moisture from nucleation temperature within a range of  $-12.9^{\circ}\text{C}$  and  $-4.0^{\circ}\text{C}$  and leads to secondary drying cycle time adjusting approach to further applied to control residual moisture of lyophilized pharmaceutical product in industrial-scale freeze

Field of Study: Industrial Engineering Student's Signature .....

Academic Year: 2019 Advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

ในการศึกษาวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ ผศ.ดร.โอฬาร กิตติธีรพรชัย อาจารย์ที่ปรึกษา และ อ.ภญ.ดร.นฤพร สุตินทวิบูลย์ และ ผศ.ภญ. ดร.จิตติมา ชัชวาลสายสินธ์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่กรุณาให้คำปรึกษาแนะนำและช่วยตรวจสอบแก้ไขข้อบกพร่องของวิทยานิพนธ์นี้ ตลอดจนให้ความรู้และข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อโครงการนี้

ขอขอบคุณบริษัท ไบโอดีป จำกัด ที่ให้ความสนับสนุนด้านวัสดุและข้อมูลในวิทยานิพนธ์ รวมถึงแนวทางและคำแนะนำที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อวิทยานิพนธ์นี้

ธราวิชญ์ ศุภคิตสันต์



## สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูป.....	ฎ
สารบัญตัวแปร.....	0
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง.....	2
1.2 ที่มาและความสำคัญของปัญหา.....	5
1.2.1 คุณภาพของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง.....	5
1.2.2 การวิเคราะห์สาเหตุของปัญหาความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ของโรงงานกรณีศึกษา.....	8
1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย.....	10
1.4 ขอบเขตของงานวิจัย.....	10
1.5 ผลที่ได้รับ.....	10
1.6 ประโยชน์ที่ได้รับ.....	11
1.7 ขั้นตอนและวิธีการดำเนินงานวิจัย.....	11
บทที่ 2 ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	12
2.1 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง (Freeze-drying).....	12

2.1.1	สภาวะของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง .....	14
2.1.2	เครื่องมือที่ใช้สำหรับกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง .....	16
2.1.3	ปรากฏการณ์การเกิดผลึกน้ำแข็งในชั้นเยือกแข็ง .....	17
2.1.4	การถ่ายเทความร้อนของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง .....	18
2.2	งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการออกแบบกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง .....	20
2.2.1	การออกแบบชั้นเยือกแข็งของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง .....	20
2.2.2	การออกแบบชั้นทำแห้งปฐมภูมิของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง .....	22
2.2.3	การออกแบบชั้นทำแห้งทุติยภูมิของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง .....	26
บทที่ 3	โรงงานกรณีศึกษา.....	28
3.1	โครงสร้างองค์กร .....	29
3.2	ประเภทของผลิตภัณฑ์ .....	30
3.3	การผลิตผลิตภัณฑ์ด้วยกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งของโรงงานกรณีศึกษา .....	34
3.3.1	กระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ .....	34
3.3.2	การควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ .....	36
บทที่ 4	แนวทางการศึกษา .....	39
4.1	แนวทางการกำหนดเวลาของชั้นทำแห้งทุติยภูมิ .....	40
4.2	ขั้นตอนการวิจัย .....	43
บทที่ 5	การทดลองเพื่อเก็บข้อมูลของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง.....	45
5.1	รายละเอียดของการทดลอง .....	45
5.2	ข้อมูลที่ได้จากการทดลอง .....	48
5.2.1	การวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้จากการทดลอง .....	50
บทที่ 6	การประมาณหาค่าพารามิเตอร์ของข้อมูลกลุ่มทดลอง .....	68
6.1	การประมาณหาค่าความชันความชัน ณ จุดเริ่มต้นของชั้นทำแห้งทุติยภูมิ .....	68
6.1.1	การพัฒนาสมการทางคณิตศาสตร์สำหรับวิธีการประมาณหาค่าความชัน .....	70



6.1.2 ผลการประมาณหาค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์.....	78
6.1.2.1 การกำหนดความยาวของช่วงของอนุกรมของผลิตภัณฑ์.....	81
6.1.2.2 การกำหนดค่าคาดการณ์ของความขึ้น ณ จุดเริ่มต้น.....	86
6.2 การหาค่าอนุกรมที่เกิดผลึกน้ำแข็งของข้อมูลชุดทดลอง .....	94
บทที่ 7 การทำนายค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นโดยอนุกรมที่เกิดผลึกน้ำแข็ง .....	96
7.1 การสร้างสมการทำนายค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้น .....	96
7.1.1 สมการทำนายค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นก่อนตัดข้อมูล Outliers.....	98
7.1.2 สมการทำนายค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นหลังตัดข้อมูล Outliers .....	100
7.2 การทดสอบประสิทธิภาพของสมการทำนายค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้น.....	103
7.2.1 การทดสอบประสิทธิภาพด้วยชุดข้อมูลกลุ่มทดลอง .....	103
7.2.2 การทดสอบประสิทธิภาพด้วยชุดข้อมูลกลุ่มทดสอบ .....	105
7.3 การทดสอบผลของการเลือกชุดข้อมูลทดลองต่อประสิทธิภาพการทำนาย .....	118
บทที่ 8 การกำหนดเวลาของขั้นทำแท่งทุติยภูมิ .....	129
8.1 แนวทางการกำหนดเวลาของขั้นทำแท่งทุติยภูมิ .....	129
8.2 การทดลองกำหนดเวลาของขั้นทำแท่งทุติยภูมิที่เหมาะสม.....	131
บทที่ 9 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ .....	135
9.1 สรุปผลการวิจัย.....	135
9.2 ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะของงานวิจัย .....	138
บรรณานุกรม.....	140
ประวัติผู้เขียน.....	146

## สารบัญตาราง

### หน้า

ตารางที่ 1.1	เปรียบเทียบคุณลักษณะที่ต่างกันของยาชีววัตถุและยาเคมี .....	2
ตารางที่ 2.1	สรุปงานวิจัยที่เกี่ยวข้องในกลุ่ม Off-Line Optimization ของขั้นทำแห่งปฐมภูมิ .....	24
ตารางที่ 2.2	สรุปงานวิจัยที่เกี่ยวข้องในกลุ่ม Off-Line Optimization ของขั้นทำแห่งทุติยภูมิ .....	27
ตารางที่ 5.1	สถานะของกระบวนการทำแห่งแบบเยือกแข็ง.....	46
ตารางที่ 5.2	ค่าความขึ้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ที่วัดข้อมูลอุณหภูมิในแต่ละรอบการผลิต.....	65
ตารางที่ 5.3	วัตถุประสงค์ของการใช้ข้อมูลกลุ่มทดลองและข้อมูลกลุ่มทดสอบ.....	66
ตารางที่ 6.1	ค่าคาดการณ์ของตัวแปรในสมการสำหรับคำนวณอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ .....	76
ตารางที่ 6.2	การเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในขั้นทำแห่งทุติยภูมิ .....	82
ตารางที่ 6.3	ค่าของปัจจัยนำเข้าสู่สำหรับทดสอบผลของความยาวของช่วงของอุณหภูมิ .....	83
ตารางที่ 6.4	เปรียบเทียบผลลัพธ์ของการประมาณค่าของแต่ละช่วงของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ .....	85
ตารางที่ 6.5	ผลของค่าคาดการณ์ของความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นต่อการประมาณค่าความขึ้น .....	87
ตารางที่ 6.6	ผลการประมาณค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของข้อมูลอุณหภูมิในแต่ละตำแหน่ง .....	93
ตารางที่ 6.7	ค่าอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งของข้อมูลอุณหภูมิในแต่ละตำแหน่งของข้อมูลกลุ่มทดลอง .....	95
ตารางที่ 7.1	เปรียบเทียบสมการทำนายต้นแบบและสมการทำนายปรับปรุง.....	103
ตารางที่ 7.2	ผลการทำนายค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของข้อมูลอุณหภูมิในแต่ละตำแหน่ง .....	104
ตารางที่ 7.3	ค่าอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งของข้อมูลอุณหภูมิในแต่ละตำแหน่งของข้อมูลกลุ่มทดสอบ .....	107
ตารางที่ 7.4	ผลการทำนายค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของข้อมูลกลุ่มทดสอบ .....	109
ตารางที่ 7.5	ผลการคำนวณค่าความขึ้นคงเหลือจากข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ .....	110
ตารางที่ 7.6	ผลการทดสอบประสิทธิภาพของสมการทำนายค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้น.....	117

ตารางที่ 7.7 การกำหนดชุดข้อมูลเพื่อทดสอบผลของการเลือกชุดข้อมูลต่อประสิทธิภาพการทำนาย .....	121
ตารางที่ 7.8 ผลลัพธ์ของการสร้างสมการทำนายของการทดสอบผลของการเลือกชุดข้อมูล .....	124
ตารางที่ 7.9 ผลการทำนายค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของการทดสอบผลของการเลือกชุดข้อมูล ....	125
ตารางที่ 7.10 การเปรียบเทียบค่าความขึ้นคงเหลือของการทดสอบผลของการเลือกชุดข้อมูล .....	126
ตารางที่ 8.1 ผลการทำนายค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของข้อมูลทั้งหมด .....	131
ตารางที่ 8.2 ผลการคำนวณเวลาที่เหมาะสมของขั้นทำแห่งทุกติยภูมิของข้อมูลในแต่ละตำแหน่ง ....	132
ตารางที่ 8.3 เวลาของขั้นทำแห่งทุกติยภูมิที่เหมาะสมสำหรับแต่ละรอบการผลิต.....	133



## สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 1.1 สัดส่วนยาในแต่ละรูปแบบที่ผลิตในปี พ.ศ. 2560.....	1
รูปที่ 1.2 ความสัมพันธ์ของสภาวะในขั้นตอนย่อยของกระบวนการกับกลไกการกำจัดน้ำ .....	3
รูปที่ 1.3 ข้อมูลการตรวจสอบคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตในปี พ.ศ. 2559 .....	6
รูปที่ 1.4 ข้อมูลการกระจายค่าความชื้นคงเหลือของกลุ่มตัวอย่าง ในช่วงปี พ.ศ. 2558 และ 2559... ..	7
รูปที่ 1.5 สาเหตุของปัญหาความชื้นคงเหลือของโรงงานกรณีศึกษา .....	9
รูปที่ 2.1 ความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์และปรากฏการณ์การเกิดผลึกน้ำแข็ง .....	17
รูปที่ 2.2 การจัดกลุ่มของผลิตภัณฑ์ตามกลไกการถ่ายเทความร้อน .....	19
รูปที่ 2.3 พื้นที่ออกแบบของอุณหภูมิและความดันของระบบต่ออุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ .....	22
รูปที่ 3.1 แผนผังโครงสร้างองค์กรของโรงงานกรณีศึกษา .....	29
รูปที่ 3.2 โครงสร้างของหน่วยงานฝ่ายผลิตตามประเภทของผลิตภัณฑ์ .....	31
รูปที่ 3.3 แผนภูมิการไหลของการผลิตผลิตภัณฑ์ด้วยกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งของ .....	35
รูปที่ 4.1 แนวทางในการแก้ไขปัญหาความชื้นคงเหลือของโรงงานกรณีศึกษา.....	40
รูปที่ 4.2 แนวทางการปรับเวลาของขั้นทำแห้งทุติยภูมิ.....	41
รูปที่ 4.3 ขั้นตอนการวิจัยเพื่อสร้างแนวทางการกำหนดเวลาของขั้นทำแห้งทุติยภูมิ .....	43
รูปที่ 5.1 เครื่องมือทำแห้งแบบเยือกแข็ง รุ่น LYO-0.5 m <sup>2</sup> ยี่ห้อ Tofflon .....	46
รูปที่ 5.2 การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิและความดันของระบบตามสภาวะของกระบวนการ .....	47
รูปที่ 5.3 ตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ที่เก็บข้อมูลในแต่ละรอบการผลิต.....	48
รูปที่ 5.4 เครื่องมือ Volumetric Karl Fischer Titrator รุ่น V30 ยี่ห้อ Mettler Toledo.....	50
รูปที่ 5.5 อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็งของรอบการผลิตที่ 1 .....	51
รูปที่ 5.6 อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็งของรอบการผลิตที่ 2 .....	51
รูปที่ 5.7 อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็งของรอบการผลิตที่ 3 .....	52

รูปที่ 5.8	อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็งของรอบการผลิตที่ 4 .....	52
รูปที่ 5.9	อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็งของรอบการผลิตที่ 5 .....	53
รูปที่ 5.10	อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิของรอบการผลิตที่ 1 .....	54
รูปที่ 5.11	อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิของรอบการผลิตที่ 2 .....	55
รูปที่ 5.12	อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิของรอบการผลิตที่ 3 .....	55
รูปที่ 5.13	อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิของรอบการผลิตที่ 4 .....	56
รูปที่ 5.14	อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิของรอบการผลิตที่ 5 .....	56
รูปที่ 5.15	อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิของรอบการผลิตที่ 1 หลังทำความสะอาด..	58
รูปที่ 5.16	อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิของรอบการผลิตที่ 2 หลังทำความสะอาด..	58
รูปที่ 5.17	อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิของรอบการผลิตที่ 3 หลังทำความสะอาด..	59
รูปที่ 5.18	อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิของรอบการผลิตที่ 4 หลังทำความสะอาด..	59
รูปที่ 5.19	อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิของรอบการผลิตที่ 5 หลังทำความสะอาด..	60
รูปที่ 5.20	เปรียบเทียบค่าความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ในแต่ละตำแหน่งของทุกรอบการผลิต ....	61
รูปที่ 5.21	ผลการทดสอบสมมติฐานเกี่ยวกับค่าเฉลี่ยของค่าความชื้นคงเหลือตามตำแหน่ง.....	62
รูปที่ 5.22	เปรียบเทียบค่าความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ในแต่ละรอบการผลิต .....	63
รูปที่ 5.23	ผลการทดสอบสมมติฐานเกี่ยวกับค่าเฉลี่ยของค่าความชื้นคงเหลือในแต่ละรอบการผลิต	64
รูปที่ 6.1	อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิที่คำนวณด้วยค่าคาดการณ์ของตัวแปร .....	77
รูปที่ 6.2	ขั้นตอนในการประมาณหาค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น .....	78
รูปที่ 6.3	ผลการประมาณค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์ในเบื้องต้น .....	81
รูปที่ 6.4	ผลของความยาวของช่วงของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ต่อการประมาณค่าความชื้น .....	84
รูปที่ 6.5	การเปลี่ยนแปลงของค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นตามจำนวนครั้งที่สุ่มค่าของวิธีการ.....	86
รูปที่ 6.6	ผลของค่าคาดการณ์ของค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นต่อการประมาณค่าของข้อมูลกลุ่มทดลอง .....	88
รูปที่ 6.7	การเปลี่ยนค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นในแต่ละค่าคาดการณ์ตามจำนวนครั้งที่สุ่มค่า.....	89

รูปที่ 6.8 การเปลี่ยนค่าคงที่ในการระเหยของน้ำฝลิกในแต่ละค่าคาดการณ์ตามจำนวนครั้งที่สุ่มค่า.	91
รูปที่ 6.9 แนวทางการกำหนดค่าคาดการณ์ของค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นด้วยค่าความชื้นคงเหลือ ..	91
รูปที่ 6.10 ตำแหน่งของอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งในอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ของข้อมูลกลุ่มทดลอง .	94
รูปที่ 7.1 แผนภาพการกระจายของค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นและอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็ง .....	97
รูปที่ 7.2 ผลการทดสอบสมมุติฐานค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของสมการทำนาย .....	99
รูปที่ 7.3 ความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิที่เกิดผลึกและค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นหลังตัดค่าผิดปกติ	101
รูปที่ 7.4 ผลการทดสอบสมมุติฐานค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของสมการทำนายที่ไม่มีค่า outlier	102
รูปที่ 7.5 ผลการทดสอบสมมุติฐานเกี่ยวกับค่าเฉลี่ยของค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น .....	105
รูปที่ 7.6 ขั้นตอนการทดสอบประสิทธิภาพด้วยข้อมูลชุดทดสอบ .....	106
รูปที่ 7.7 อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็งของข้อมูลชุดทดสอบ .....	108
รูปที่ 7.8 แนวทางในการเลือกวิธีทดสอบทางสถิติของข้อมูลค่าความชื้นคงเหลือในแต่ละตำแหน่ง	111
รูปที่ 7.9 ผลการทดสอบสมมุติฐานเกี่ยวกับความแปรปรวนของข้อมูลอุณหภูมิตำแหน่งที่ 2 .....	112
รูปที่ 7.10 ผลการทดสอบสมมุติฐานเกี่ยวกับค่าเฉลี่ยของข้อมูลอุณหภูมิตำแหน่งที่ 2 .....	113
รูปที่ 7.11 ผลการทดสอบสมมุติฐานเกี่ยวกับความแปรปรวนของข้อมูลอุณหภูมิตำแหน่งที่ 3 .....	114
รูปที่ 7.12 ผลการทดสอบสมมุติฐานเกี่ยวกับค่าเฉลี่ยของข้อมูลอุณหภูมิตำแหน่งที่ 3 .....	115
รูปที่ 7.13 ผลการทดสอบสมมุติฐานเกี่ยวกับความแปรปรวนของข้อมูลอุณหภูมิตำแหน่งที่ 4 .....	116
รูปที่ 7.14 ผลการทดสอบสมมุติฐานเกี่ยวกับค่าเฉลี่ยของข้อมูลอุณหภูมิตำแหน่งที่ 4 .....	116
รูปที่ 7.15 ผลของค่าคาดการณ์ของค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นต่อการประมาณค่าของข้อมูลทดสอบ .....	119
รูปที่ 7.16 การเปรียบเทียบข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิ .....	120
รูปที่ 7.17 การสร้างสมการทำนายด้วยการเลือกข้อมูลชุดทดลองครั้งที่ 1 .....	122
รูปที่ 7.18 การสร้างสมการทำนายด้วยการเลือกข้อมูลชุดทดลองครั้งที่ 2 .....	122
รูปที่ 7.19 การสร้างสมการทำนายด้วยการเลือกข้อมูลชุดทดลองครั้งที่ 3 .....	123
รูปที่ 7.20 การสร้างสมการทำนายด้วยการเลือกข้อมูลชุดทดลองครั้งที่ 4 .....	123

รูปที่ 8.1 แนวทางการกำหนดเวลาของชั้นทำแห่งทุติยภูมิให้เหมาะสมกับแต่ละรอบการผลิต.....	129
รูปที่ 8.2 เปรียบเทียบค่าความขึ้นคงเหลือของวิธีการกำหนดเวลาของชั้นทำแห่งทุติยภูมิทั้ง 2 วิธี.	134
รูปที่ 9.1 แนวทางในการกำหนดเวลาที่เหมาะสมของแต่ละรอบการผลิต.....	136



## สารบัญตัวแปร

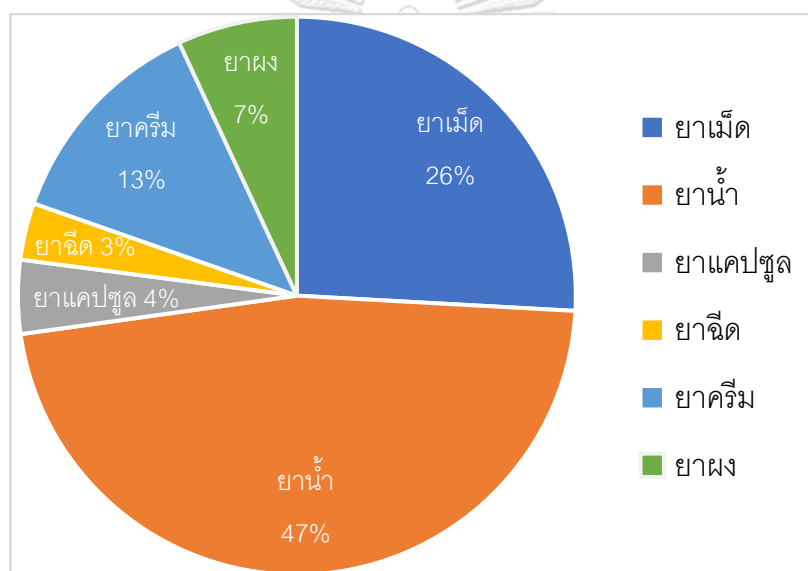
$A_v$	ค่าพื้นที่หน้าตัดของไวแอล, $m^2$
$C_{p,p}$	ค่าความร้อนจำเพาะของผลิตภัณฑ์, $J Kg^{-1}K^{-1}$
$C_s^0$	ค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่, $kg_{water}kg_{dried}^{-1} product$
$C_s^{0,est}$	ค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่ประมาณค่าได้, $kg_{water}kg_{dried}^{-1} product$
$C_s^{0,exp}$	ค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่ควรเป็น, $kg_{water}kg_{dried}^{-1} product$
$C_s^{0,prd}$	ค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่ทำนายได้, $kg_{water}kg_{dried}^{-1} product$
$C_s^t$	ค่าความชื้นคงเหลือ, $kg_{water}kg_{dried}^{-1} product$
$C_s^{t,cal}$	ค่าความชื้นคงเหลือที่คำนวณได้, $kg_{water}kg_{dried}^{-1} product$
$C_s^{t,mea}$	ค่าความชื้นคงเหลือที่วัดได้จริง, $kg_{water}kg_{dried}^{-1} product$
$\Delta H_{des}$	ค่าความร้อนที่ใช้ในการระเหยน้ำผลึก, $J kg_{water}^{-1}$
$K_v$	ค่าสัมประสิทธิ์ในการถ่ายเทความร้อน, $W K^{-1}m^{-2}$
$k_d$	ค่าคงที่ในการระเหยของน้ำผลึก, $kg_{dried}^{-1} product s^{-1}m^{-2}$
$m_d$	มวลของผลิตภัณฑ์แห้ง, $kg_{dried} product$
$\Delta t$	ผลต่างของเวลา, s
$t^{sec}$	เวลาของชั้นทำแห้งทุติยภูมิ, s
$T_{fluid}$	อุณหภูมิของระบบ, K
$T_N$	อุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งของผลิตภัณฑ์, $^{\circ}C$
$T_p^{cal}$	อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ที่คำนวณได้, K
$T_p^{mea}$	อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ที่วัดได้จริง, K



## บทที่ 1

### บทนำ

ในปัจจุบัน อุตสาหกรรมการผลิตยาโรครักษาโรคในประเทศไทยจัดเป็นอุตสาหกรรมชั้นปลายหรืออุตสาหกรรมที่มุ่งเน้นการผลิตยาสำเร็จรูปเป็นหลัก [1] ผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่ผลิตมีหลายรูปแบบตามความเหมาะสมในการใช้ของผู้ป่วย ได้แก่ ยาเม็ด ยาน้ำ ยาครีม ยาฉีด ยาแคปซูล และยาผง โดยปริมาณของยาที่ผลิตในแต่ละรูปแบบของปี พ.ศ. 2560 แสดงอยู่ในรูปที่ 1.1



CHULALONGKORN UNIVERSITY

รูปที่ 1.1 สัดส่วนยาในแต่ละรูปแบบที่ผลิตในปี พ.ศ. 2560

แผนภูมิวงกลมแสดงว่ารูปแบบของยาน้ำและยาเม็ดเป็นรูปแบบที่นิยมและมีการผลิตทั้งสิ้น 27,321.26 ตัน หรือคิดเป็นร้อยละ 72.8 ของปริมาณยาทั้งหมด

อย่างไรก็ตามความสนใจในการผลิตยาในรูปแบบยาฉีดโดยเฉพาะยาฉีดในรูปแบบผงแห้งมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของความต้องการผลิตยาชีววัตถุภายในประเทศอันเกิดจากการที่อายุของสิทธิบัตรยาชีววัตถุประเภทโปรตีนใกล้เคียงหมดลงในอนาคตอันใกล้ [2] กระบวนการ

ผลิตยาชีววัตถุจะมีความแตกต่างจากกระบวนการผลิตยาเคมีทั่วไป เนื่องจากคุณลักษณะที่ต่างกักันดังแสดงในตารางที่ 1.1 [3] ยาชีววัตถุส่วนมากต้องถูกผลิตเป็นยาฉีดเท่านั้นเพราะตัวยาสำคัญไม่สามารถที่จะถูกดูดซึมผ่านทางเดินอาหารหรือทางผิวหนังได้ [4] นอกจากนั้นยาชีววัตถุยังมีปัญหาด้านความคงตัวที่เกิดจากการเสื่อมสภาพของตัวยาสำคัญเมื่อถูกผลิตเป็นยาฉีดในรูปของสารละลาย [5] ทำให้กระบวนการผลิตมักจะมีการเพิ่มกระบวนการทำแห้งเข้าไปเพื่อเพิ่มความคงตัวของยาชีววัตถุ โดยกระบวนการที่เป็นที่นิยมได้แก่ กระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง [6]

ตารางที่ 1.1 เปรียบเทียบคุณลักษณะที่ต่างกันของยาชีววัตถุและยาเคมี

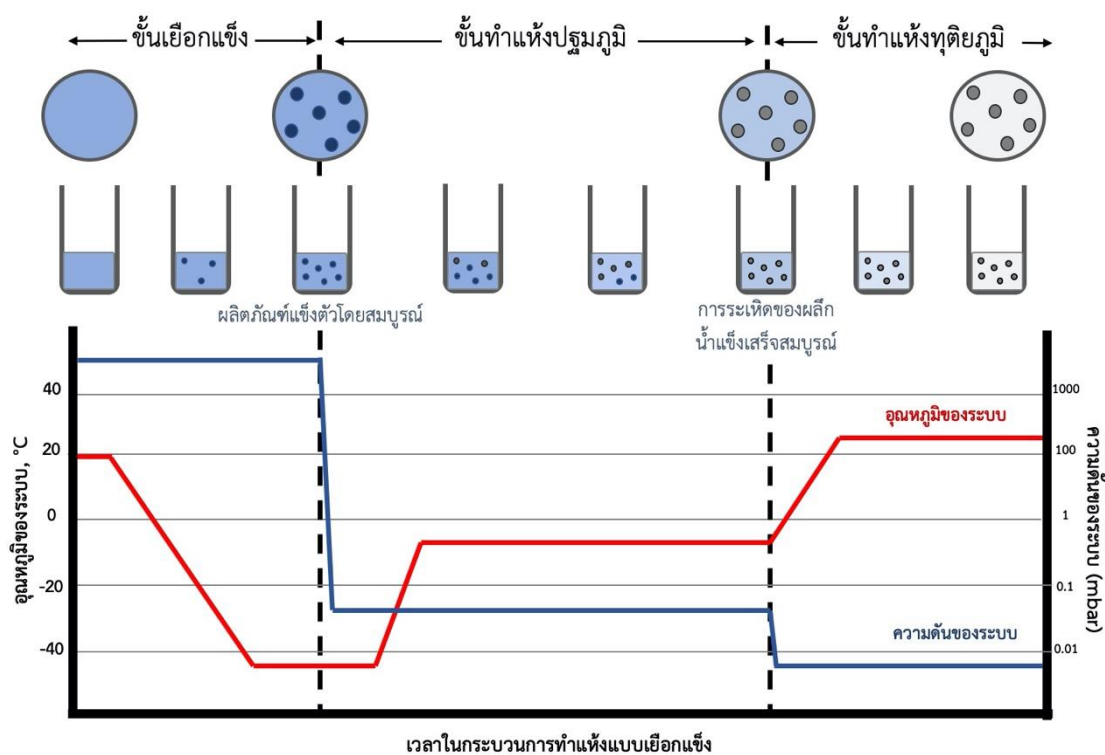
	ยาชีววัตถุ	ยาเคมี
องค์ประกอบหลัก	โปรตีน	สารเคมี
กระบวนการผลิต	เซลล์สิ่งมีชีวิตโดยเทคนิคดีเอ็นเอสายผสม	การสังเคราะห์ทางเคมี
รูปแบบยาเตรียม	ยาฉีดเท่านั้น	ทุกรูปแบบ
ความคงตัว	ต่ำ	สูง

### 1.1 ความสำคัญของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง

กระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งเป็นเทคนิคที่สามารถกำจัดน้ำหรือของเหลวออกจากผลิตภัณฑ์ได้โดยการใช้อุณหภูมิต่ำร่วมกับความดันสูง การใช้อุณหภูมิต่ำทำให้กระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งมีข้อดีที่สามารถลดการสลายตัวของตัวยาสำคัญเนื่องจากความร้อนได้ อีกทั้งกระบวนการสามารถทำแห้งสารละลายที่บรรจุอยู่ในบรรจุภัณฑ์ได้ ทำให้มีข้อดีที่สามารถลดขั้นตอน

ในการจัดการกับผงของผลิตภัณฑ์และช่วยคงสภาพปราศจากเชื้อของยาฉีดได้ดีกว่ากระบวนการทำแห้งรูปแบบอื่น [7]

การกำจัดน้ำของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งอาศัยการระเหิดของน้ำแข็งเป็นหลัก [7] กลไกในการกำจัดน้ำของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งสามารถถูกแบ่งออกได้เป็น 3 ขั้นตอนย่อยตามสถานะของกระบวนการได้เป็น ขั้นตอนเยือกแข็ง ขั้นตอนทำแห้งปฐมภูมิ และขั้นตอนทำแห้งทุติยภูมิ



รูปที่ 1.2 ความสัมพันธ์ของสถานะในขั้นตอนย่อยของกระบวนการกับกลไกการกำจัดน้ำ

รูปที่ 1.2 แสดงความสัมพันธ์ของสถานะของกระบวนการได้แก่ อุณหภูมิของชั้นวางและความ

ดันของระบบกับกลไกการกำจัดน้ำในแต่ละขั้นตอน โดยมีรายละเอียดดังนี้ [7]

- **ขั้นเยือกแข็ง (Freezing)** เป็นขั้นตอนที่มีการลดอุณหภูมิของชิ้นวางลง แต่ความดันของระบบคงที่เพื่อแยกน้ำออกจากตัวยาสำคัญโดยเปลี่ยนสถานะของน้ำและตัวยาสำคัญให้อยู่ในรูปของน้ำแข็งและของแข็งตามลำดับ
- **ขั้นทำแห้งปฐมภูมิ (Primary Drying)** เป็นขั้นตอนที่มีการลดความดันและเพิ่มอุณหภูมิของระบบ เพื่อทำให้เกิดการระเหิดของผลึกน้ำแข็งที่เกิดขึ้นในขั้นเยือกแข็งออกจากผลิตภัณฑ์
- **ขั้นทำแห้งทุติยภูมิ (Secondary Drying)** เป็นขั้นตอนที่มีการลดความดันและเพิ่มอุณหภูมิของระบบจากขั้นทำแห้งปฐมภูมิ เพื่อกำจัดน้ำที่หลงเหลืออยู่ในผลิตภัณฑ์จนได้ปริมาณความชื้นคงเหลือที่ต้องการ

ด้วยเหตุนี้เอง คุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งจะขึ้นกับการออกแบบสภาวะของกระบวนการเป็นปัจจัยสำคัญ ยกตัวอย่างเช่น การกำหนดระดับของความดันที่ไม่เหมาะสมในขั้นทำแห้งปฐมภูมิอาจทำให้เกิดการละลายแทนการระเหิดของผลึกน้ำแข็งส่งผลให้ลักษณะของผลิตภัณฑ์ที่ได้ไม่สมบูรณ์ [7] ด้วยเหตุนี้เองสภาวะของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งจึงจำเป็นต้องผ่านการออกแบบและทดสอบก่อนเริ่มกระบวนการผลิตจริงเพื่อให้คุณภาพของผลิตภัณฑ์เป็นไปตามที่กำหนดไว้ รายละเอียดเพิ่มเติมของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งจะกล่าวโดยละเอียดในบทที่ 2

อย่างไรก็ตามด้วยกลไกการกำจัดน้ำออกจากผลิตภัณฑ์และเครื่องมือที่ใช้ในกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งมีความซับซ้อนมากกว่ากระบวนการทำแห้งรูปแบบอื่น ส่งผลให้กระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งมีจุดด้อยที่คุณภาพของผลิตภัณฑ์มีความแปรปรวนค่อนข้างสูง ดังเช่น ปัญหาที่พบในโรงงานกรณีศึกษา

## 1.2 ที่มาและความสำคัญของปัญหา

โรงงานกรณีศึกษาเป็นโรงงานผลิตยาชั้นนำในประเทศและมีเทคโนโลยีในการผลิตที่ทันสมัย โดยเฉพาะอย่างยิ่งกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งที่มีเพียงไม่กี่โรงงานในประเทศ แต่ด้วยควมซับซ้อนของกระบวนการทำให้ในปัจจุบันโรงงานกรณีศึกษาประสบปัญหาด้านคุณภาพการผลิต ดังรายละเอียดต่อไปนี้

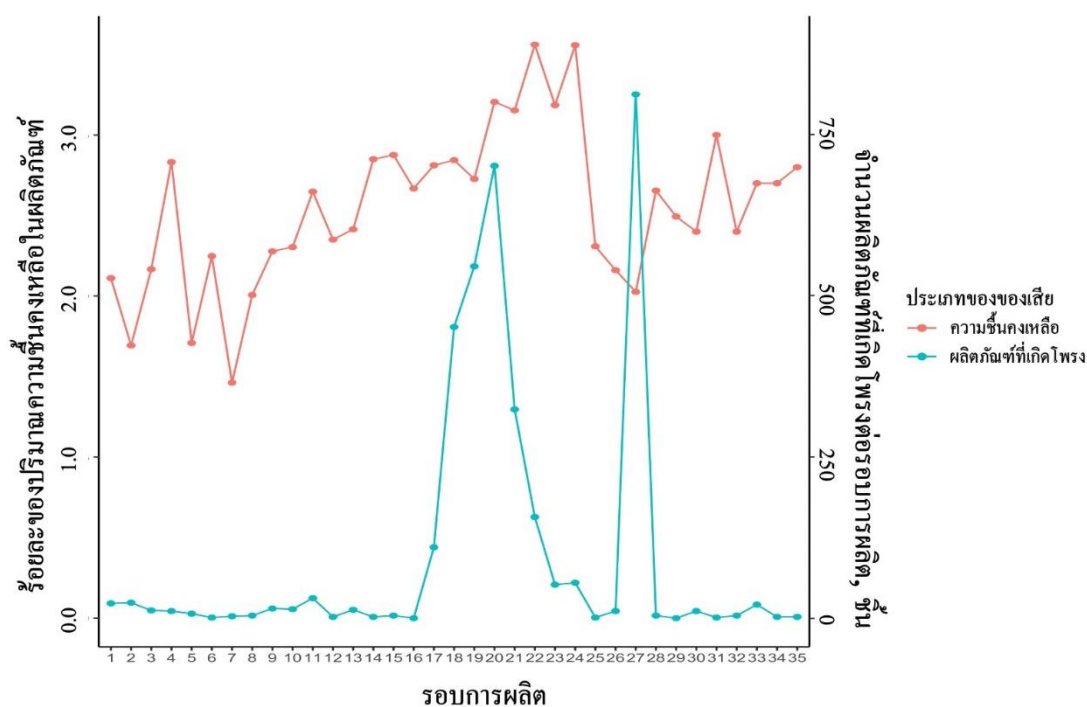
### 1.2.1 คุณภาพของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง

เพื่อควบคุมคุณภาพของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง โรงงานกรณีศึกษาได้กำหนดหัวข้อในการควบคุมคุณภาพไว้ 2 หัวข้อ ได้แก่

- ลักษณะภายนอกของผลิตภัณฑ์เป็นการตรวจสอบความสมบูรณ์ของการเกิดผลึกในชั้นเยือกแข็งและการระเหิดในชั้นทำแห้งปฐมภูมิ ผลิตภัณฑ์ทุกผลิตภัณฑ์ถูกตรวจสอบด้วยตาเพื่อคัดแยกผลิตภัณฑ์ที่เกิดโพรงในชั้นของแข็งและถูกรายงานเป็นจำนวนผลิตภัณฑ์ที่เกิดโพรงต่อรอบการผลิต
- ความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์เป็นการตรวจสอบความสมบูรณ์ของการระเหิดน้ำคงเหลือในชั้นทำแห้งทุติยภูมิ ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ถูกสุ่มเพื่อนำไปทดสอบหาค่าความชื้นคงเหลือและรายงานเป็นค่าความชื้นเฉลี่ยของผลิตภัณฑ์

ข้อมูลของจำนวนผลิตภัณฑ์ที่เกิดโพรงต่อรอบการผลิตและความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ที่

ผลิตในปี พ.ศ. 2559 แสดงในรูปที่ 1.3

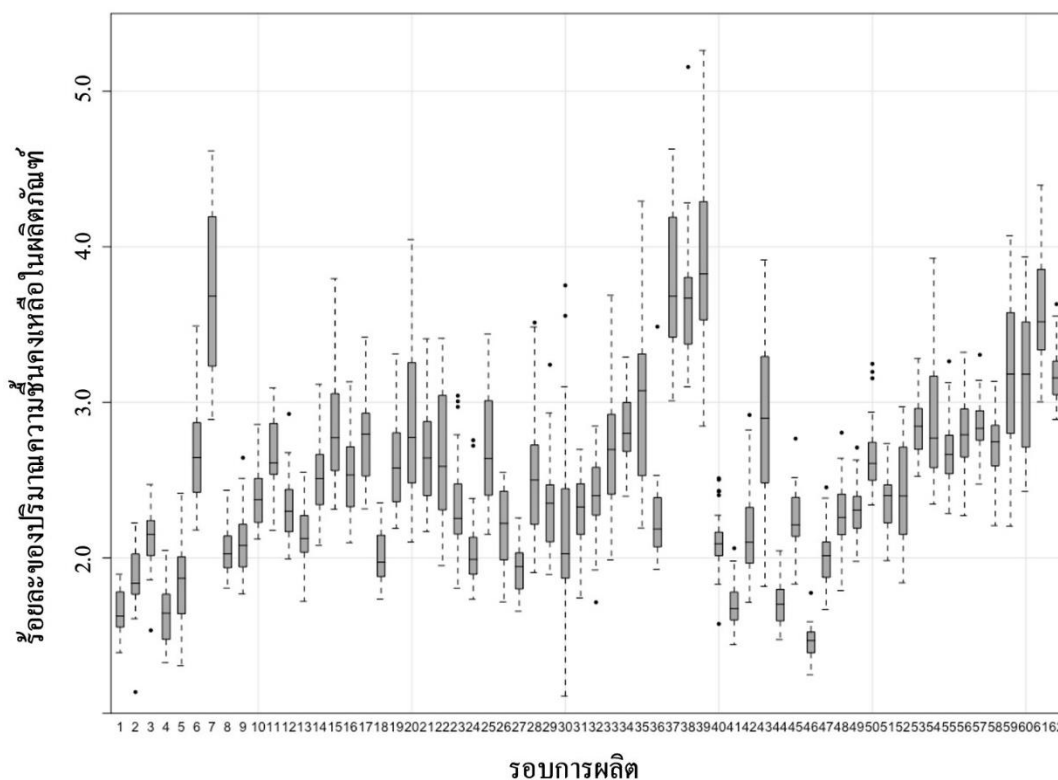


รูปที่ 1.3 ข้อมูลการตรวจสอบคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตในปี พ.ศ. 2559

ในรูปที่ 1.3 กระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งของโรงงานกรณีศึกษาประสบปัญหาเรื่องความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ เนื่องจากค่าความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ในแต่ละรอบการผลิตมีการกระจายตัวกว้างโดยมีส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 0.5 และมีค่าเฉลี่ยสูงสุดและต่ำสุดเท่ากับร้อยละ 3.56 และ 1.44 ตามลำดับ อีกทั้งยังมีความชื้นเฉลี่ยของรอบการผลิตจำนวนมากที่มีค่ามากเกินค่าเป้าหมายของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งของโรงงานกรณีศึกษา และแนวโน้มในการพบรอบการผลิตที่มีค่าเฉลี่ยของค่าความชื้นสูงกว่าค่าเป้าหมายยังคงพบได้ต่อเนื่อง

ขณะที่ด้านจำนวนผลิตภัณฑ์ที่เกิดโพรงต่อรอบการผลิตมีเพียง 9 รอบการผลิตจาก 35 รอบการผลิตเท่านั้น นอกจากนี้เมื่อตรวจสอบความต่อเนื่องของรอบการผลิตที่มีผลิตภัณฑ์ที่เกิดโพรงพบว่า มีผลิตภัณฑ์ที่เกิดโพรงในรอบการผลิตที่ 16 ถึง 24 และ 27 เท่านั้น ทำให้ทางผู้วิจัยคาดว่า

ปัญหาด้านผลิตภัณฑ์ที่เกิดโพรงของโรงงานกรณีศึกษาได้รับการแก้ไขแล้ว เนื่องจากรูปแบบการเกิดที่ไม่ได้ต่อเนื่อง



รูปที่ 1.4 ข้อมูลการกระจายค่าความขึ้นคงเหลือของกลุ่มตัวอย่าง ในช่วงปี พ.ศ. 2558 และ 2559

เพื่อยืนยันปัญหาด้านความขึ้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งของโรงงานกรณีศึกษา ผู้วิจัยนำข้อมูลปริมาณความขึ้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ของรอบการผลิตในช่วงปี พ.ศ. 2558 และ 2559 จำนวน 62 รอบการผลิต โดยในแต่ละรอบการผลิตมีจำนวนตัวอย่างเท่ากับ 30 ตัวอย่างต่อรอบการผลิตมาทำการคำนวณหาค่าความสามารถของกระบวนการ ( $C_{pu}$ ) รวมทั้งพิจารณาการกระจายของข้อมูลดังแสดงในรูปที่ 1.4 การวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าค่าความสามารถของกระบวนการมีค่าเท่ากับ  $-0.002$  เมื่อพิจารณาผลลัพธ์ร่วมกับแนวโน้มของการกระจายตัวของค่าความขึ้นคงเหลือที่มีการกระจายตัวกว้างและมีค่าเฉลี่ยที่มากกว่าความขึ้นเป้าหมาย หรือร้อยละ 2.5

### 1.2.2 การวิเคราะห์สาเหตุของปัญหาความขึ้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ของโรงงานการศึกษา

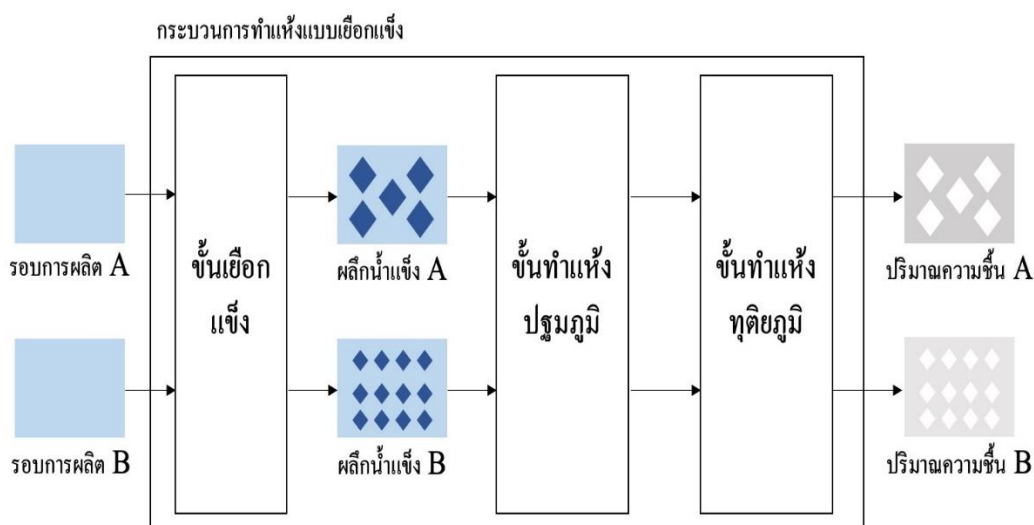
จากการศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง พบว่าความแปรปรวนของปริมาณความขึ้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์เกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ เนื่องมาจากความซับซ้อนของกระบวนการ ทั้งนี้ทางผู้วิจัยได้ทำการจัดกลุ่มของสาเหตุของปัญหาไว้เป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

- **สาเหตุจากความแปรปรวนของการถ่ายเทความร้อน** ความแปรปรวนของการถ่ายเทความร้อนระหว่างเครื่องมือและผลิตภัณฑ์ถือเป็นหนึ่งในสาเหตุสำคัญที่ทำให้ปริมาณความขึ้นคงเหลือของแต่ละผลิตภัณฑ์ไม่เท่ากัน ปัจจัยหลักที่ทำให้ผลิตภัณฑ์ได้รับปริมาณความร้อนไม่เท่ากัน ได้แก่ ตำแหน่งของผลิตภัณฑ์บนชั้นวาง [8, 9]
- **สาเหตุจากความแปรปรวนของการถ่ายเทมวล** ความแปรปรวนของอัตราการแห้งของแต่ละผลิตภัณฑ์ถือเป็นอีกหนึ่งสาเหตุสำคัญที่ทำให้ปริมาณความขึ้นคงเหลือของแต่ละผลิตภัณฑ์ไม่เท่ากัน ปัจจัยหลักที่ทำให้อัตราการแห้งของผลิตภัณฑ์ไม่เท่ากัน ได้แก่ ลักษณะของผลึกน้ำแข็งที่เกิดขึ้นภายในผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็ง [10, 11]

ในกรณีของโรงงานการศึกษา ทางผู้วิจัยตั้งสมมุติฐานว่าความแปรปรวนของการถ่ายเทมวลเป็นสาเหตุหลัก เนื่องมาจากลักษณะความแปรปรวนของค่าความขึ้นคงเหลือของโรงงานการศึกษาในรูปที่ 1.4 มีทั้งความแปรปรวนทั้งในแต่ละรอบการผลิตและระหว่างรอบการผลิต ทำให้มีความสอดคล้องกับความแปรปรวนที่มีสาเหตุมาจากการถ่ายเทมวลหรือลักษณะของผลึกน้ำแข็งที่เกิดขึ้นภายในผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็งมากกว่าการถ่ายเทความร้อนหรือตำแหน่งของผลิตภัณฑ์บนชั้นวาง

จากการวิเคราะห์ข้างต้นและการศึกษางานวิจัยและรายงานในเบื้องต้น รวมถึงขั้นตอนการปฏิบัติงานของโรงงานการศึกษา ทางผู้วิจัยจึงสรุปว่าสาเหตุของปัญหาความขึ้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ของโรงงานการศึกษาดังแสดงในรูปที่ 1.5





ในรูปที่ 1.5 สาเหตุของปัญหาความชื้นคงเหลือของโรงงานกรณีศึกษาเริ่มจากการที่ลักษณะของผลึกน้ำแข็งที่เกิดในขั้นเยือกแข็งมีความแตกต่างกันระหว่างรอบการผลิต A และรอบการผลิต B ทำให้พฤติกรรมทางกายภาพของผลึกน้ำแข็งในทั้งสองรอบการผลิตมีความแตกต่างกัน [12, 13] จากนั้นเมื่อผลึกน้ำแข็งทั้งสองรอบการผลิตได้รับปริมาณความร้อนที่เท่ากันจากการที่โรงงานกรณีศึกษาใช้สถานะมาตรฐานของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งทุกรอบการผลิตโดยไม่พิจารณาถึงลักษณะของผลึกน้ำแข็งที่เกิดขึ้นภายในผลึกน้ำแข็ง จึงส่งผลให้ปริมาณความชื้นคงเหลือของผลึกน้ำแข็งในทั้งสองรอบการผลิตมีความแตกต่างกันและเกิดเป็นปัญหาด้านความชื้นของผลึกน้ำแข็งที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งในโรงงานกรณีศึกษา

ด้วยเหตุนี้เองในงานวิจัยฉบับนี้ผู้วิจัยจึงเสนอแนวทางการในการควบคุมความชื้นคงเหลือของผลึกน้ำแข็งที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งของโรงงานกรณีศึกษาผ่านการออกแบบวิธีการกำหนดสถานะของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งให้เหมาะสมกับลักษณะของผลึกน้ำแข็งในแต่ละรอบการผลิต ผู้วิจัยมุ่งไปที่การออกแบบเวลาในขั้นทำแห้งทุติยภูมิเป็นหลัก เนื่องจากเป็น

สภาวะที่ส่งผลต่อปริมาณความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ [14] และการปรับเวลาในแต่ละรอบการผลิตไม่ส่งผลให้ลักษณะภายนอกของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตแตกต่างไปจากทะเบียนตำรับยา [15]

### 1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

ออกแบบวิธีการกำหนดเวลาในขั้นทำแห้งทุติยภูมิของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งให้เหมาะสมกับผลิตภัณฑ์ในแต่ละรอบการผลิต เพื่อให้ได้ค่าเฉลี่ยของปริมาณความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ตามเป้าหมาย

### 1.4 ขอบเขตของงานวิจัย

- การเปลี่ยนแปลงในงานวิจัยต้องไม่ส่งผลกระทบต่อทะเบียนตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้
- ปริมาณความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์จะพิจารณาขณะที่ผลิตภัณฑ์ออกจากกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งเท่านั้น
- การเปลี่ยนแปลงในงานวิจัยต้องไม่ส่งผลกระทบต่อเครื่องจักรที่ใช้ในกระบวนการผลิต
- เครื่องทำแห้งแบบเยือกแข็งที่ใช้ในงานวิจัยคือ เครื่องทำแห้งแบบเยือกแข็งระดับห้องปฏิบัติการ รุ่น Tofflon LYO-0.5 เท่านั้น

### 1.5 ผลที่ได้รับ

- แนวทางการกำหนดเวลาในขั้นทำแห้งทุติยภูมิของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งของผลิตภัณฑ์ในแต่ละรอบการผลิตตามลักษณะของผลิตภัณฑ์น้ำแข็งที่เกิดขึ้น
- ปริมาณความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ในแต่ละรอบการผลิตมีค่าน้อยกว่าค่าเป้าหมาย

## 1.6 ประโยชน์ที่ได้รับ

- สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับผลิตภัณฑ์ชนิดอื่นที่ผลิตโดยกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งได้
- สามารถขยายผลไปยังเครื่องทำแห้งแบบเยือกแข็งในระดับอุตสาหกรรมได้

## 1.7 ขั้นตอนและวิธีการดำเนินงานวิจัย

- ระบุปัญหาของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งของโรงงานกรณีศึกษา
  - ศึกษาข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ผ่านการทำแห้งแบบเยือกแข็งและวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อทำการระบุประเด็นปัญหา
  - สรุประเบียบปัญหาของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งของโรงงานกรณีศึกษา
  - กำหนดวัตถุประสงค์ของงานวิจัย ขอบเขตของงานวิจัย และขั้นตอนการดำเนินงาน
- ศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้อง
- วางแผนการทดลองและแผนการเก็บข้อมูลเพื่อนำมาสร้างแบบจำลอง
- ทำการทดลองเพื่อเก็บข้อมูลมาสร้างแบบจำลอง
- ทำการตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง
- วิเคราะห์และสรุปผลการวิจัย
- จัดทำรูปเล่มวิทยานิพนธ์
- นำเสนองานวิจัย และส่งเล่มวิทยานิพนธ์

## บทที่ 2

### ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ทฤษฎีและงานวิจัยที่กล่าวถึงในงานวิจัยฉบับนี้จะมุ่งเน้นเพื่อศึกษาเกี่ยวกับการออกแบบสภาวะของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง โดยในส่วนของทฤษฎีกล่าวถึงพื้นฐานและประเด็นที่ควรพิจารณาในการออกแบบสภาวะของกระบวนการ ส่วนของงานวิจัยกล่าวถึงงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการออกแบบสภาวะของชั้นต่าง ๆ ของกระบวนการ

#### 2.1 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง (Freeze-drying)

กระบวนการทำแห้งแบบเยือกถูกนำมาใช้ในกระบวนการผลิตยาเพื่อเพิ่มความคงตัวและอายุการใช้งานของยาโดยเฉพาะอย่างยิ่งยาในรูปแบบยาฉีดหรือยาชีววัตถุ [7, 16, 17] เนื่องมาจากรูปแบบยาทั้ง 2 ประเภทเป็นรูปแบบยาที่มักจะไม่คงตัวเมื่ออยู่ในรูปของสารละลาย และ/หรือสลายตัวเมื่ออยู่ในสภาวะที่อุณหภูมิสูง ทำให้ไม่สามารถใช้กระบวนการทำแห้งประเภทอื่นที่ต้องอาศัยอุณหภูมิสูงในการกำจัดน้ำออกจากผลิตภัณฑ์ได้

กระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งมีกลไกในการกำจัดน้ำออกจากผลิตภัณฑ์โดยเริ่มจากการเปลี่ยนน้ำให้กลายเป็นน้ำแข็ง ตามด้วยการระเหิดน้ำแข็งออกจากผลิตภัณฑ์และการคายความชื้นที่หลงเหลือออกจากผลิตภัณฑ์ในรูปของไอน้ำ [16, 18] กระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งเป็นกระบวนการที่ประกอบด้วยขั้นตอนย่อย 3 ขั้นตอนตามกลไกในการกำจัดน้ำออกจากผลิตภัณฑ์ได้แก่ ชั้นเยือกแข็ง ชั้นทำแห้งปฐมภูมิ และชั้นทำแห้งทุติยภูมิ [7] โดยมีรายละเอียดดังนี้

- ชั้นเยือกแข็งเป็นช่วงของกระบวนการที่เปลี่ยนน้ำภายในผลิตรกัณฑ์ให้กลายเป็นน้ำแข็ง สารละลายในผลิตรกัณฑ์จะถูกแยกออกเป็นสองส่วน คือ ส่วนที่เป็นผลึกน้ำแข็งและส่วนที่เป็นชั้นของแข็งของตัวถูกละลายกระจายปะปนกันทั่วผลิตรกัณฑ์ [11] ดังนั้นเพื่อให้การแยกตัวของน้ำออกจากผลิตรกัณฑ์เกิดขึ้น อุณหภูมิของระบบจะถูกปรับลงไปในระดับที่ต่ำมาก โดยทั่วไปจะปรับให้ต่ำกว่าอุณหภูมิที่เกิดการแข็งตัวของตัวถูกละลาย [7] เมื่อผลิตรกัณฑ์เกิดการกลายเป็นของแข็งอย่างสมบูรณ์ กระบวนการจะเข้าสู่ขั้นทำแห้งปฐมภูมิต่อไป
- ชั้นทำแห้งปฐมภูมิเป็นช่วงของกระบวนการที่เกิดการระเหิดของผลึกน้ำแข็งออกจากผลิตรกัณฑ์ การระเหิดของผลึกน้ำแข็งจะเริ่มจากผลึกน้ำแข็งบริเวณผิวด้านบนของผลิตรกัณฑ์ก่อน จากนั้นจึงค่อย ๆ เกิดการระเหิดของผลึกน้ำแข็งไล่ลงไปจนถึงบริเวณส่วนด้านล่างของผลิตรกัณฑ์ การระเหิดของผลึกน้ำแข็งจะต้องเกิดควบคู่กับการถ่ายเทไอน้ำออกจากผลิตรกัณฑ์ ดังนั้นจึงทำให้ผลึกน้ำแข็งบริเวณผิวด้านบนของผลิตรกัณฑ์ที่สัมผัสกับอากาศเท่านั้นที่สามารถเกิดการระเหิด การระเหิดของผลึกน้ำแข็งบริเวณผิวด้านบนจะทำให้เกิดโพรงในชั้นของผลิตรกัณฑ์ ส่งผลให้เกิดการระเหิดของผลึกบริเวณชั้นถัดไปต่อไปได้ [7] เมื่อผลึกน้ำแข็งระเหิดออกจากผลิตรกัณฑ์อย่างสมบูรณ์ กระบวนการจะเข้าสู่ขั้นทำแห้งทุติยภูมิต่อไป
- ชั้นทำแห้งทุติยภูมิเป็นช่วงของกระบวนการที่เกิดการคายความชื้นที่ชั้นของแข็งของผลิตรกัณฑ์ดูดซับไว้ออกจากผลิตรกัณฑ์ การคายความชื้นของผลิตรกัณฑ์เกิดจากการระเหยออกของน้ำจากบริเวณพื้นผิวสัมผัสของชั้นโพรงในผลิตรกัณฑ์ที่เกิดในชั้นทำแห้งปฐมภูมิ [14] เนื่องจากการคายความชื้นออกจากผลิตรกัณฑ์จะต้องใช้พลังงานความร้อนมากกว่าการระเหิดของผลึกน้ำแข็ง อุณหภูมิของระบบต้องถูกเพิ่มขึ้นจากชั้นทำแห้งปฐมภูมิ [7]

เมื่อปริมาณความชื้นคงเหลืออยู่ในระดับที่ต้องการ จึงถือเป็นจุดยุติของกระบวนการทำ  
แห้งแบบเยือกแข็ง

### 2.1.1 สภาวะของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง

สภาวะของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งคือการออกแบบและควบคุมอุณหภูมิและความ  
ดันของระบบในแต่ละขั้นตอนของกระบวนการให้สอดคล้องกับกลไกการกำจัดน้ำ หลักการทั่วไปใน  
การกำหนดสภาวะของกระบวนการมีดังนี้

“ลดอุณหภูมิของระบบเพื่อแช่แข็งผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็ง ลดความดันและเพิ่มอุณหภูมิของ  
ระบบเพื่อระเหิดผลึกน้ำแข็งในชั้นทำแห้งปฐมภูมิ และเพิ่มอุณหภูมิของระบบเพื่อคายความชื้นออก  
จากผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิ” [7, 16, 19, 20]

อย่างไรก็ตามการกำหนดสภาวะของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งต้องมีการพิจารณา  
รายละเอียดต่าง ๆ ที่ส่งผลถึงกระบวนการและคุณภาพของผลิตภัณฑ์สุดท้ายที่ได้ดังนี้

- ชั้นเยือกแข็ง: การกำหนดสภาวะของชั้นเยือกแข็งมีความสำคัญต่อความสำเร็จของการ  
เกิดผลึกน้ำแข็ง ลักษณะของผลึก และความคงตัวของตัวยาสำคัญในผลิตภัณฑ์ [10]  
ผลึกน้ำแข็งจะเกิดได้อย่างสมบูรณ์เมื่ออุณหภูมิของระบบต่ำกว่าอุณหภูมิที่เกิดผลึกของ  
ตัวถูกละลาย ( $T_g$  หรือ  $T_{eu}$ ) ของผลิตภัณฑ์และเวลาในชั้นเยือกแข็งเพียงพอ ลักษณะ  
ของผลึกและความคงตัวของตัวยาสำคัญจะขึ้นกับอัตราเร็วในการลดอุณหภูมิของระบบ

อัตราเร็วในการลดอุณหภูมิต่ำจะช่วยให้ลักษณะของผลึกมีขนาดใหญ่ซึ่งจะทำให้  
อัตราการแห้งของผลิตภัณฑ์สูง แต่จะเพิ่มความเสี่ยงการสลายตัวของตัวยาสำคัญ [7]  
ดังนั้นในการกำหนดสภาวะของชั้นเยือกแข็งให้สมบูรณ์จะต้องมีการพิจารณาถึง  
องค์ประกอบหลัก 3 ประเด็นได้แก่ อัตราเร็วในการลดอุณหภูมิ (Cooling Rate)

อุณหภูมิเป้าหมาย (Freezing Temperature) และเวลาในชั้นเยือกแข็ง (Freezing Time)

- **ชั้นทำแห้งปฐมภูมิ:** การกำหนดสถานะของชั้นทำแห้งปฐมภูมิมีความสำคัญต่อความสมบูรณ์ของการเกิดการระเหิดของผลึกน้ำแข็ง [7] การระเหิดของผลึกน้ำแข็งออกจากผลิตภัณฑ์จะเกิดขึ้นได้ในสถานะที่อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ต่ำกว่าอุณหภูมียุบตัว (Collapse Temperature) ของผลิตภัณฑ์ อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ที่สูงเกินอุณหภูมียุบตัวจะส่งผลให้เกิดการละลายของผลึกน้ำแข็งและการยุบตัวภายในชั้นผลิตภัณฑ์ [16] แต่ในทางกลับกันอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ที่ต่ำเกินไปจะส่งผลให้เกิดการระเหิดของผลึกน้ำแข็งเกิดได้ช้าและจุดยุติของกระบวนการระเหิดของน้ำแข็งเกิดช้ากว่าปกติ [16] หลักการที่นิยมใช้ในการกำหนดสถานะของชั้นทำแห้งปฐมภูมิได้แก่ กำหนดอุณหภูมิและความดันของระบบ เพื่อให้อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์เท่ากับอุณหภูมิเป้าหมาย และเวลาของชั้นตอนให้มากกว่าจุดยุติของชั้นทำแห้งปฐมภูมิ
- **ชั้นทำแห้งทุติยภูมิ:** การกำหนดสถานะของชั้นทำแห้งทุติยภูมิมีความสำคัญต่ออัตราการคายความชื้นและปริมาณความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ [7] เนื่องจากอัตราการคายความชื้นของผลิตภัณฑ์ขึ้นอยู่กับอุณหภูมิของระบบเป็นหลัก [14] การกำหนดสถานะของชั้นทำแห้งทุติยภูมิจะเน้นที่การกำหนดอุณหภูมิของระบบให้สูงมากที่สุดเพื่อให้ปริมาณความชื้นของผลิตภัณฑ์เท่ากับค่าเป้าหมายได้อย่างรวดเร็ว แต่ไม่สูงเกินไปจนทำให้เกิดการสลายตัวของผลิตภัณฑ์ สำหรับปริมาณความชื้นคงเหลือผลิตภัณฑ์จะขึ้นอยู่กับข้อกำหนดเวลาที่ใช้ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิ ดังนั้นในการกำหนดสถานะของชั้นทำแห้งทุติยภูมิให้สมบูรณ์จะต้องมีการพิจารณาถึงองค์ประกอบหลัก 2 ประเด็นได้ อุณหภูมิของระบบและเวลาที่ใช้ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิ

### 2.1.2 เครื่องมือที่ใช้สำหรับกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง

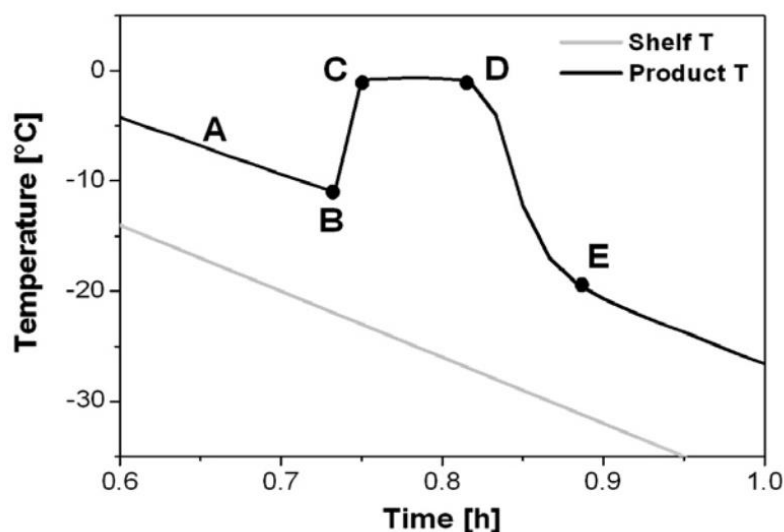
เครื่องมือที่ใช้สำหรับกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งมีอยู่หลายรูปแบบ แต่รูปแบบที่ได้รับความนิยมมากที่สุดในอุตสาหกรรมยาคือ เครื่องทำแห้งแบบเยือกแข็งชนิดถาด (Tray Type Freeze Dryer) เนื่องจากเป็นเครื่องที่ทำให้ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีปริมาณความชื้นหลงเหลืออยู่น้อยที่สุด [9] องค์ประกอบสำคัญของเครื่องทำแห้งแบบเยือกแข็งชนิดถาด โดยแต่ละองค์ประกอบจะมีรายละเอียดดังนี้

- **ตู้ Chamber:** ตู้สุญญากาศสำหรับควบคุมสถานะของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งให้เป็นไปตามที่ออกแบบไว้ วัสดุของตู้จะทำมาจากสแตนเลสสตีลโดยผนังด้านในของตู้จะถูกขัดจนเรียบและผนังด้านนอกของตู้จะถูกหุ้มด้วยฉนวนกันความร้อน เพื่อให้ตู้สามารถรักษาสถานะของอุณหภูมิและความดันได้ตลอดจนจบกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง [9]
- **ชั้นวาง:** ชั้นวางจะอยู่ภายในตู้ Chamber เพื่อวางผลิตภัณฑ์ที่จะนำมาผ่านกระบวนการ ชั้นวางของเครื่องมือทำแห้งแบบเยือกแข็งถือว่ามีความสำคัญต่อการควบคุมอุณหภูมิของระบบ เนื่องจากภายในชั้นวางจะมีช่องกลวงให้ระบบของเหลวที่ทำหน้าที่ควบคุมอุณหภูมิของกระบวนการไหลผ่าน ทำให้เกิดการแลกเปลี่ยนความร้อนระหว่างระบบและผลิตภัณฑ์ [9]
- **ระบบของเหลว:** ระบบของเหลวทำหน้าที่เป็นตัวควบคุมอุณหภูมิของระบบ ส่วนประกอบของระบบของเหลวจะประกอบไปด้วย ของเหลว (Silicone Oil) ระบบแลกเปลี่ยนความร้อนและความเย็นแก่ของเหลว และปั๊มเพื่อให้เกิดการหมุนเวียนของเหลวในชั้นวางได้



- คอนเดนเซอร์ (Condenser): คอนเดนเซอร์ทำหน้าที่ในการดักจับไอของของเหลวที่ออกมาจากผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งปฐมภูมิและชั้นทำแห้งทุติยภูมิ และเปลี่ยนให้อยู่ในรูปของเหลว เพื่อไม่ให้กลับเข้าผลิตภัณฑ์ได้
- ระบบหล่อเย็น: ระบบหล่อเย็นทำหน้าที่หลักอยู่ 2 อย่างคือ การให้ความเย็นแก่ระบบของเหลว และการให้ความเย็นแก่คอนเดนเซอร์
- ระบบดูดอากาศ: ระบบดูดอากาศทำหน้าที่ในการควบคุมความดันของระบบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในชั้นทำแห้งปฐมภูมิและชั้นทำแห้งทุติยภูมิ

### 2.1.3 ปรัชญาการเกิดผลึกน้ำแข็งในชั้นเยือกแข็ง



รูปที่ 2.1 ความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์และปรัชญาการเกิดผลึกน้ำแข็ง

ปรัชญาการเกิดผลึกน้ำแข็งภายในผลิตภัณฑ์สามารถที่จะถูกอธิบายได้จากอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็ง [10] ดังแสดงในรูปที่ 2.1 การเกิดผลึกน้ำแข็งจะเริ่มจากการที่อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ลดต่ำกว่า 0 องศาเซลเซียสหรืออยู่ในสภาวะที่เรียกว่า Supercooling (A) สภาวะ Supercooling จะทำให้โมเลกุลของน้ำเริ่มเกาะกันเป็นผลึกน้ำแข็ง แต่ผลึกน้ำแข็งที่เกิดขึ้นนี้ยังมี

ความแข็งแรงไม่เพียงพอ ทำให้ผลึกน้ำแข็งจะยังไม่เกิดขึ้น จนกระทั่งอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ลดลง จนถึงระดับที่ทำให้ผลึกที่เกิดขึ้นมีความแข็งแรงพอ ทำให้ผลึกน้ำแข็งแรกเริ่มเกิดขึ้นในผลิตภัณฑ์ (B) การเกิดผลึกน้ำแข็งขึ้นในผลิตภัณฑ์เป็นปฏิกิริยาคายความร้อน ดังนั้นอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์จะพุ่งสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว (C) จากนั้นอุณหภูมิจะคงที่จนกระทั่งผลึกน้ำแข็งเกิดขึ้นอย่างสมบูรณ์ (D) ทำให้ อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ลดลงจนเท่ากับอุณหภูมิกัด (E) จึงถือว่าสิ้นสุดปรากฏการณ์การเกิดผลึก น้ำแข็งภายในผลิตภัณฑ์ ปรากฏการณ์การเกิดผลึกน้ำแข็งมีแนวโน้มที่จะแตกต่างกันไปในผลิตภัณฑ์ ในแต่ละผลิตภัณฑ์ ทำให้ลักษณะของผลึกน้ำแข็งที่เกิดขึ้นมีลักษณะที่แตกต่างกันได้ [10, 11, 21]

#### 2.1.4 การถ่ายเทความร้อนของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง

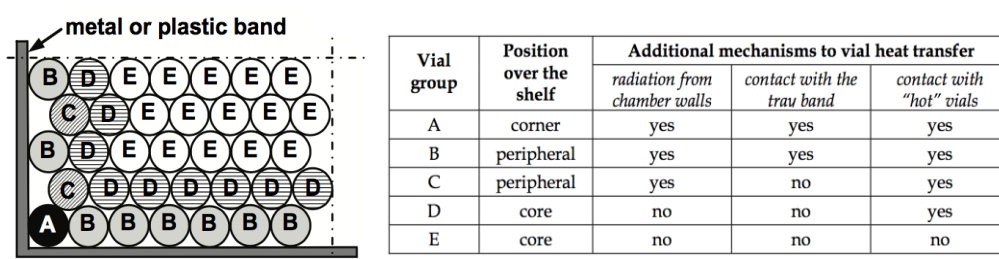
การถ่ายเทความร้อนของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งเริ่มต้นจากการถ่ายเทความร้อนจากระบบของเหลวไปจนถึงบริเวณที่เกิดการระเหิดของผลึกน้ำแข็งหรือเกิดการคายความชื้นออกจาก ผลิตภัณฑ์ [8] การถ่ายเทความร้อนจะต้องเกิดทั้งหมด 3 ครั้งหลัก ได้แก่ การถ่ายเทความร้อนระหว่างของเหลวและชั้นวางผลิตภัณฑ์ การถ่ายเทความร้อนระหว่างชั้นวางผลิตภัณฑ์และผลิตภัณฑ์ และการถ่ายเทความร้อนภายในผลิตภัณฑ์ อย่างไรก็ตามการถ่ายเทความร้อนระหว่างชั้นวาง ผลิตภัณฑ์และผลิตภัณฑ์ถือว่ามีค่าสำคัญมากที่สุด [22] ทำให้ในการพิจารณาการถ่ายเทความร้อนของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งจะเน้นในการพิจารณาการถ่ายเทความร้อนระหว่างชั้นวาง ผลิตภัณฑ์และผลิตภัณฑ์เป็นหลัก

การถ่ายเทความร้อนระหว่างชั้นวางผลิตภัณฑ์และผลิตภัณฑ์ประกอบด้วยกลไกในการถ่ายเท ความร้อนหลักอยู่ 3 กลไกได้แก่ การนำความร้อน การนำความร้อนจะเป็นการถ่ายเทความร้อนผ่าน โมเลกุลของของแข็งที่สัมผัสกัน โดยบริเวณที่เกิดการนำความร้อนได้แก่บรรจุภัณฑ์สัมผัสกับชั้นวาง หรือบริเวณที่บรรจุภัณฑ์สัมผัสกับบรรจุภัณฑ์ข้างเคียง [8] กลไกถัดมาได้แก่ การพาความร้อน การพา

ความร้อนจะเป็นการถ่ายเทความร้อนระหว่างโมเลกุลของอากาศและของแข็ง โมเลกุลของอากาศ หมายถึงโมเลกุลของอากาศที่ถูกกักไว้บริเวณช่องว่างระหว่างบรรจุภัณฑ์และชั้นวางของผลิตภัณฑ์เป็นหลัก กลไกสุดท้าย ได้แก่การแผ่รังสีความร้อนจากชั้นโลหะของเครื่องมือและผลิตภัณฑ์

ปัจจัยที่จะส่งผลกระทบต่อกลไกการถ่ายเทความร้อนระหว่างชั้นวางผลิตภัณฑ์และผลิตภัณฑ์ที่สามารถที่จะถูกแบ่งออกได้ดังนี้

- สภาวะของกระบวนการ: อุณหภูมิของระบบจะส่งผลกระทบต่อปริมาณความร้อนทั้งหมดที่จะถูกถ่ายเทจากชั้นวางเข้าสู่ผลิตภัณฑ์ แต่จะไม่ได้ส่งผลกระทบต่อกลไกการถ่ายเทความร้อน ขณะที่ความดันของระบบจะเป็นสภาวะของกระบวนการที่ส่งผลกระทบต่อกลไกการถ่ายเทความร้อน โดยเฉพาะกลไกการพาความร้อน [8]
- ตำแหน่งของผลิตภัณฑ์บนชั้นวางผลิตภัณฑ์: ตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ส่งผลต่อการถ่ายเทความร้อนเนื่องจากผลิตภัณฑ์ที่อยู่ในตำแหน่งที่แตกต่างกันจะได้รับความร้อนจากกลไกในการถ่ายเทความร้อนไม่เท่ากัน ผลิตภัณฑ์ที่วางอยู่บริเวณขอบของชั้นวางจะได้รับความร้อนมากกว่าตำแหน่งอื่นจากกลไกการแผ่รังสีจากผนังบริเวณด้านข้างของเครื่องมือ ขณะที่ผลิตภัณฑ์ที่วางอยู่ด้านในจะได้รับจากการนำและพาความร้อนเท่านั้น ทำให้สามารถจัดกลุ่มของผลิตภัณฑ์ตามตำแหน่งการวางบนชั้นวางและกลไกการถ่ายเทความร้อนออกเป็น 5 กลุ่ม [8] ดังรูปที่ 2.2



รูปที่ 2.2 การจัดกลุ่มของผลิตภัณฑ์ตามกลไกการถ่ายเทความร้อน

- ลักษณะและรูปร่างของบรรจุภัณฑ์: รูปร่างของบรรจุภัณฑ์จะส่งผลต่อกลไกการพาความร้อน เนื่องจากกลไกส่วนนี้ขึ้นกับปริมาณของอากาศที่ถูกกักอยู่ที่ช่องว่างระหว่างบรรจุภัณฑ์และผิวของชั้นวางผลิตภัณฑ์ [8] ทำให้การเปลี่ยนรูปร่างของบรรจุภัณฑ์จะส่งผลต่อปริมาณของอากาศที่ถูกกักไว้และส่งผลต่อการถ่ายเทความร้อนระหว่างชั้นวางและผลิตภัณฑ์

## 2.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการออกแบบกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการออกแบบสภาวะของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งสามารถที่จะถูกแบ่งออกเป็นกลุ่มตามขั้นตอนย่อยของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ การออกแบบขั้นเยือกแข็ง การออกแบบขั้นทำแห้งปฐมภูมิ และการออกแบบขั้นทุติยภูมิ รายละเอียดของงานวิจัยที่เกี่ยวข้องในแต่ละกลุ่มมีดังนี้

### 2.2.1 การออกแบบขั้นเยือกแข็งของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการออกแบบขั้นเยือกแข็งจะเกี่ยวข้องกับการควบคุมปรากฏการณ์การเกิดผลึกน้ำแข็ง เพื่อให้ลักษณะของผลึกน้ำแข็งที่เกิดขึ้นมีความสม่ำเสมอทั้งด้านขนาดและการกระจายของขนาดของผลึกน้ำแข็ง [10] วิธีที่ใช้ในการควบคุมการเกิดผลึกน้ำแข็งจะมีดังนี้

- วิธีที่ควบคุมการเกิดผลึกน้ำแข็งโดยอาศัยการปรับค่าอุณหภูมิของระบบ: วิธีในกลุ่มนี้จะ เป็นวิธีที่นิยมใช้ทั่วไป เนื่องจากเป็นวิธีการที่สามารถทำได้ง่ายและไม่ต้องอาศัย เครื่องมือที่ซับซ้อน เช่น วิธี Supercooling หรือวิธี Annealing เป็นต้น วิธี supercooling เป็นวิธีที่ทำโดยการเพิ่มขึ้นในการลดอุณหภูมิของระบบในขั้นเยือกแข็ง อีกหนึ่งขั้น การอุณหภูมิของขั้นเยือกแข็งจะเริ่มลดจากอุณหภูมิห้องสู่อุณหภูมิต่ำกว่า

แต่การลดอุณหภูมิของวิธี Supercooling จะเริ่มลดอุณหภูมิจากอุณหภูมิห้องแล้วมาพักที่อุณหภูมิ -5 หรือ -10 องศาเซลเซียส จากนั้นจึงลดไปสู่อุณหภูมิเป้าหมาย ทำให้สามารถช่วยควบคุมการเกิดผลึกน้ำแข็งให้สม่ำเสมอขึ้นได้ [7] วิธี Annealing เป็นวิธีที่อาศัยการเพิ่มอุณหภูมิของระบบหลังจากที่ผลึกเกิดขึ้นแล้ว การเพิ่มอุณหภูมิของระบบจะต้องเพิ่มให้สูงกว่าอุณหภูมิสภาพแก้วของผลิตภัณฑ์เพื่อทำให้เกิดปรากฏการณ์ Ostwald Ripening ที่จะทำให้ผลึกน้ำแข็งโตขึ้นและมีการกระจายของขนาดแคบลง [23] วิธีในกลุ่มนี้มีข้อดีที่สามารถนำไปปรับใช้กับระดับอุตสาหกรรมได้ แต่ยังมีข้อจำกัดที่ประสิทธิภาพในการควบคุมผลึกน้ำแข็งต่ำ [10] ทำให้ต้องอาศัยวิธีอื่นควบคู่ด้วย

- วิธีที่ควบคุมการเกิดผลึกน้ำแข็งโดยอาศัยปัจจัยภายนอกมาเหนี่ยวนำ: วิธีในกลุ่มนี้จะ เป็นวิธีที่ต้องการการดัดแปลงเครื่องมือสำหรับติดตั้งปัจจัยภายนอกที่จะมาเหนี่ยวนำให้เกิดผลึกน้ำแข็ง เพื่อควบคุมลักษณะของผลึกให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น [10] ปัจจัยภายนอกที่เริ่มมีการศึกษาวิจัยจะมีดังนี้
  - การใช้แก๊สไนโตรเจนในการเหนี่ยวนำของวิธี Ice Frog Technique [24]
  - การใช้กระแสไฟฟ้าในการเหนี่ยวนำของวิธี Electrofreezing [25]
  - การใช้ความดันต่ำในการเหนี่ยวนำของวิธี Vacuum-Induced Surface Freezing [26]
  - การเติมสารลงในสูตรตำรับของผลิตภัณฑ์ในการเหนี่ยวนำของวิธี Addition of Ice Nucleating Agent [27]

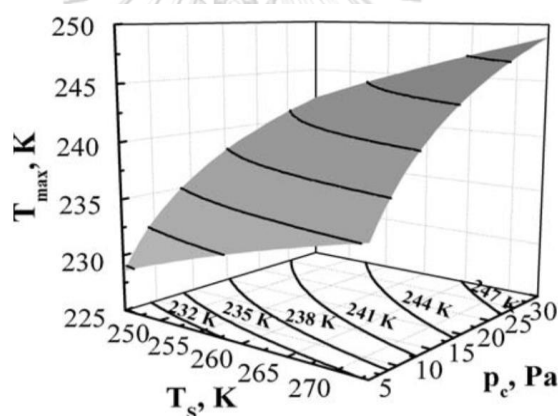
ถึงแม้ว่าวิธีการข้างต้นมีแนวโน้มจากงานวิจัยว่าสามารถที่จะคุมการเกิดผลึกน้ำแข็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่วิธีการในกลุ่มนี้จะมีข้อจำกัดในการใช้งานในระดับอุตสาหกรรม

## 2.2.2 การออกแบบชิ้นทำแห้งปฐุมภูมิของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการออกแบบสภาวะของชิ้นทำแห้งปฐุมภูมิจะสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มตามลักษณะการปรับค่าพารามิเตอร์ ได้แก่ กลุ่มวิธี Off-Line Optimization และกลุ่มวิธี In-Line Optimization รายละเอียดของงานวิจัยในแต่ละกลุ่มจะมีรายละเอียดดังนี้

- วิธี Off-Line Optimization ของชิ้นทำแห้งปฐุมภูมิ: กลุ่มวิธี Off-line Optimization เป็นวิธีที่นำสมการทางคณิตศาสตร์มาสร้างแบบจำลองของชิ้นทำแห้งปฐุมภูมิ เพื่อใช้ในการคำนวณสภาวะของชิ้นทำแห้งปฐุมภูมิผ่านการสร้างพื้นที่ออกแบบดังแสดงในรูปที่

2.3 [28]



รูปที่ 2.3 พื้นที่ออกแบบของอุณหภูมิและความดันของระบบต่ออุณหภูมิของผลิตภัณฑ์

รูปที่ 2.3 แสดงพื้นที่ออกแบบระหว่างอุณหภูมิและความดันของระบบเพื่อใช้ในการเลือกคู่ของสภาวะที่จากการพิจารณาอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ที่ได้ แนวทางในการออกแบบสภาวะของชิ้นทำแห้งปฐุมภูมิด้วยวิธี Off-line Optimization แสดงอยู่ใน

## ตารางที่ 2.1 ตามรายละเอียดดังนี้

แบบจำลองของกระบวนการเริ่มถูกนำมาใช้ในการสร้างพื้นที่ออกแบบของชั้นทำ  
แห่งปฐมภูมิในปี 2010 งานวิจัยของ Giodano และคณะ [28] นำแบบจำลองของ  
กระบวนการแบบ mono-dimensional [29] มาใช้สร้างพื้นที่ออกแบบเพื่อเลือกสถานะของ  
กระบวนการที่ให้ผลลัพธ์ตามที่ต้องการ งานวิจัยของ Fissore และคณะ [30] ได้มีการ  
ปรับปรุงขั้นตอนที่ถูกเสนอโดย Giodano [28] โดยเปลี่ยนวิธีการคำนวณค่าความต้านทาน  
ในการถ่ายเทมวลในสมการทางคณิตศาสตร์ ค่าความต้านทานถูกปรับจากค่าคงที่เป็นตัวแปร  
ที่มีความสัมพันธ์กับความหนาของชั้นผลิตภัณฑ์แห้ง ความแตกต่างในจุดนี้เองทำให้วิธีของ  
Fissore สามารถที่จะกำหนดสถานะของกระบวนการได้ซับซ้อนและสอดคล้องกับพฤติกรรม  
การแห้งจริงของผลิตภัณฑ์มากยิ่งขึ้น งานวิจัยของ Pisano และคณะ [31] นำความแตกต่าง  
ของกลไกการถ่ายเทความร้อนของผลิตภัณฑ์ตามตำแหน่งบนชั้นวางมาใช้ในการกำหนดกลุ่ม  
ผลิตภัณฑ์ ความแตกต่างของกลุ่มผลิตภัณฑ์จะถูกแสดงโดยความแตกต่างของค่าสัมประสิทธิ์  
การถ่ายเทความร้อนที่ใช้ในสมการทางคณิตศาสตร์ ด้วยเหตุนี้เองทำให้งานวิจัยของ Pisano  
สามารถที่จะสร้างพื้นที่ออกแบบให้จำเพาะกับกลุ่มผลิตภัณฑ์ตามตำแหน่งของผลิตภัณฑ์บน  
ชั้นวาง งานวิจัยของ Bosca และคณะ [32] ได้นำความไม่แน่นอนของค่าพารามิเตอร์ของ  
สมการทางคณิตศาสตร์ ได้แก่ ค่าสัมประสิทธิ์การถ่ายเทความร้อนและค่าความต้านทานการ  
ถ่ายเทมวล มาใช้ในการคำนวณการกระจายความน่าจะเป็นของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ค่า  
ความน่าจะเป็นของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์จะถูกนำไปคำนวณเป็นค่าความเสี่ยงของ  
กระบวนการ จากนั้นจึงนำค่าความเสี่ยงของกระบวนการที่ได้ไปทำการออกแบบสถานะของ  
กระบวนการต่อไป

ตารางที่ 2.1 สรุปงานวิจัยที่เกี่ยวข้องในกลุ่ม Off-Line Optimization ของขั้นตอนทำแท่งปฐมภูมิ

งานวิจัย, ปี	วิธีการสร้างพื้นที่ออกแบบ	ปัจจัยที่ส่งผลต่อผลลัพธ์ ของพื้นที่ออกแบบ
Giordano [28], 2011	สร้างพื้นที่ออกแบบระหว่างค่าความดันและ อุณหภูมิของระบบต่อค่าอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ โดยอาศัยการจำลองกระบวนการด้วยสมการ คณิตศาสตร์	
Fissore [30], 2011	สร้างพื้นที่ออกแบบโดยการนำวิธีของ Giordano [28] มาดัดแปลงเพิ่มเติมโดยทำให้พื้นที่ออกแบบ สามารถที่จะเปลี่ยนแปลงตามช่วงเวลาของขั้นตอน ทำแท่งปฐมภูมิได้	○ ความหนาของชั้น แท่งของผลิตภัณฑ์
Pisano [31], 2013	สร้างพื้นที่ออกแบบโดยการนำวิธีของ Fissore [30] มาดัดแปลงเพิ่มเติมโดยเพิ่มความแตกต่างของ ตำแหน่งผลิตภัณฑ์บนชั้นวางได้	○ ตำแหน่งของ ผลิตภัณฑ์บนชั้น วาง
Bosca [32], 2015	สร้างพื้นที่ออกแบบโดยนำวิธีของ Fissore . [30] มาดัดแปลงเพิ่มเติม โดยการนำการคำนวณค่า ความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์มาใช้ ทำให้มีข้อดีว่าการ ใช้ค่าเฉลี่ยในการทำนายเนื่องจากลดความเสี่ยงที่ ค่าอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์จะสูงเกินกว่าค่าสูงสุดได้	○ ความไม่แน่นอน ของค่าพารามิเตอร์



- วิธี In-Line Optimization ของชิ้นทำแห่งปฐมภูมิ

วิธี In-Line Optimization เป็นวิธีที่นำระบบหรือเครื่องมือที่สามารถใช้วัดค่าพารามิเตอร์ของกระบวนการมาทำการติดตามคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ [33] การติดตามคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ทำให้กลุ่มวิธี In-Line Optimization สามารถที่จะนำมาใช้ในเลือกสถานะที่ทำให้คุณลักษณะของผลิตภัณฑ์เข้าใกล้ค่าเป้าหมายมากที่สุด [33]

งานวิจัยในกลุ่ม In-Line Optimization จะใช้วิธี Pressure Rise Test (PRT) เป็นเทคนิคหลักในการวัดค่าพารามิเตอร์ของผลิตภัณฑ์ [34] วิธี PRT วัดความแตกต่างของความดันในระบบที่เพิ่มสูงขึ้นจากการปิดวาล์วท่อที่เชื่อมระหว่างตู้ chamber และคอนเดนเซอร์ ขณะที่กระบวนการยังดำเนินอยู่ [34] งานวิจัยของ Tang และคณะ [35] ได้เสนอ “Smart Freeze Dryer™” ที่ใช้วิธี PRT มาประยุกต์ร่วมกับเทคนิค Manometric Temperature Measurement (MTM) เพื่อแปลงค่าความดันที่วัดได้เป็นค่าพารามิเตอร์ของกระบวนการ อย่างไรก็ตามเนื่องจากเทคนิค MTM มีข้อจำกัดที่ความสามารถในการทำนายต่ำ [34] ทำให้มีงานวิจัยที่นำเสนอเทคนิคต่าง ๆ เพื่อใช้ทดแทน ได้แก่ เทคนิค Dynamic Parameter Estimation ที่ใช้ในวิธี Lyodriver™ ของ Pisano และคณะ [36] และเทคนิค Model Predictive Control Technique ของ Todorov และคณะ [37]

งานวิจัยบางส่วนในกลุ่ม In-Line Optimization มีการนำวิธีอื่นมาใช้แทนวิธี PRT เพื่อลดจุดด้อยของวิธีที่ไม่สามารถที่จะวัดค่าได้ต่อเนื่อง [34] งานวิจัยของ Fissore และคณะ [38] เสนอวิธีการวัดโดยการใส่อุปกรณ์วัดอุณหภูมิลงไปในผลิตภัณฑ์เพื่อวัดอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์แทนวิธี PRT อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ที่วัดได้จะถูกนำมาคำนวณร่วมกับเทคนิคต่าง ๆ อาทิเช่น Kalman Filter ในการประมาณค่าพารามิเตอร์ของกระบวนการต่อไป

### 2.2.3 การออกแบบชิ้นทำแห้งทุติยภูมิของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง

การออกแบบชิ้นทำแห้งทุติยภูมิของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งจะเป็นรูปแบบของการลองผิดลองถูกกับอุณหภูมิของระบบและเวลาที่ใช้เพื่อให้ได้ปริมาณความชื้นของผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ งานวิจัยเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่เกี่ยวข้องกับการออกแบบชิ้นทำแห้งทุติยภูมิและมีเฉพาะงานวิจัยในกลุ่ม Off-Line Optimization เท่านั้น [39, 40] งานวิจัยในกลุ่ม Off-Line Optimization ของชิ้นทำแห้งทุติยภูมิจะแตกต่างกับชิ้นทำแห้งปฐมภูมิที่สมการทางคณิตศาสตร์ของกลไกถ่ายเทมวล กลไกการถ่ายเทมวลของชิ้นทำแห้งปฐมภูมิคือการแพร่ผ่านของไอน้ำผ่านโพรงในชั้นผลิตภัณฑ์แห้ง [22] ขณะที่กลไกการถ่ายเทมวลของชิ้นทำแห้งทุติยภูมิคือการคายความชื้นออกจากชั้นผลิตภัณฑ์ [14]

งานวิจัยในกลุ่ม Off-Line Optimization ของชิ้นทำแห้งทุติยภูมิจะแตกต่างกันที่สมการการถ่ายเทมวลที่นำมาใช้อธิบายกลไกการคายความชื้นออกจากผลิตภัณฑ์ดังแสดงใน งานวิจัยของ Pisano และคณะ [39] อธิบายกลไกการคายความชื้นด้วยสมการปฏิกิริยาอันดับที่หนึ่งระหว่างอัตราการคายความชื้นและปริมาณความชื้นคงเหลือ งานวิจัยของ Kodama และคณะ [40] อธิบายกลไกการคายความชื้นด้วย modified Fick's Second Law งานวิจัยทั้ง 2 งานวิจัยสามารถสร้างแบบจำลองของกระบวนการและมีความเป็นไปได้ในการใช้ทดแทนการออกแบบสถานะของกระบวนการด้วยการลองผิดลองถูก [39, 40] อย่างไรก็ตามปัจจัยหลักที่ส่งผลต่อการคำนวณของแบบจำลองได้แก่ ค่าปริมาณความชื้นเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์ ทำให้ในการนำงานวิจัยไปประยุกต์ใช้จะต้องพิจารณาหาวิธีที่หาค่าปริมาณความชื้นเริ่มต้นที่เหมาะสมมาใช้ควบคู่ด้วย

ตารางที่ 2.2 สรุปงานวิจัยที่เกี่ยวข้องในกลุ่ม Off-Line Optimization ของชั้นทำแห้งทุติยภูมิ

งานวิจัย, ปี	วิธีการสร้างพื้นที่ออกแบบ	กลไกการคายความชื้นออกจากผลิตภัณฑ์
Pisano [39], 2012	สร้างพื้นที่ออกแบบระหว่างค่าอุณหภูมิของระบบและเวลาที่ใช้ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิต่อปริมาณ ความชื้นของผลิตภัณฑ์	สมการปฏิกิริยาอันดับที่หนึ่งระหว่างอัตราการคายความชื้นและปริมาณความชื้นคงเหลือ
Kodama [40], 2014	สร้างพื้นที่ออกแบบระหว่างค่าอุณหภูมิของระบบและเวลาที่ใช้ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิต่อปริมาณ ความชื้นของผลิตภัณฑ์	สมการแสดงกลไกการคายความชื้น modified Fick's Second Law

## บทที่ 3

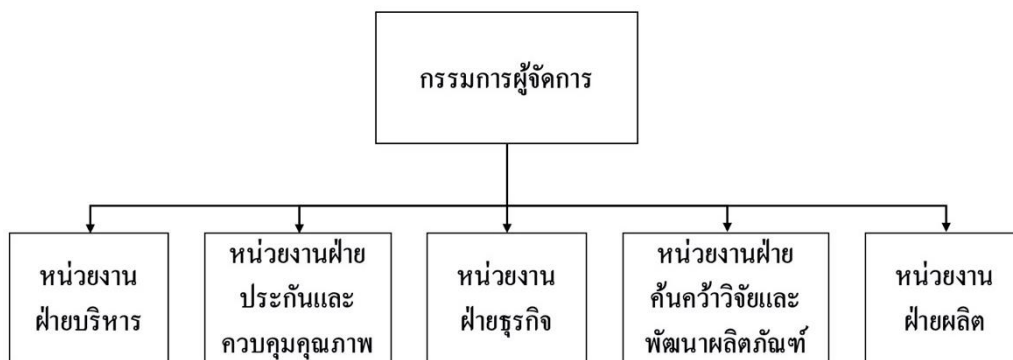
### โรงงานกรณีศึกษา

โรงงานกรณีศึกษาเป็นหนึ่งในโรงงานผลิตยาชั้นนำของประเทศไทย ตั้งอยู่ในนิคมอุตสาหกรรมบางปู จังหวัดสมุทรปราการ โรงงานกรณีศึกษาประกอบธุรกิจโดยมุ่งเน้นมาตรฐานคุณภาพของผลิตภัณฑ์เป็นหลัก โรงงานกรณีศึกษามีธุรกิจหลักคือการพัฒนาสูตรตำรับและการรับจ้างผลิตผลิตภัณฑ์ รูปแบบผลิตภัณฑ์ที่โรงงานกรณีศึกษาสามารถทำการผลิตมีหลากหลายรูปแบบ

โรงงานกรณีศึกษามีคู่ค้าทั้งภายในและภายนอกประเทศ เช่น เยอรมัน ญี่ปุ่น อิตาลี มาเลเซีย สิงคโปร์ ฟิลิปปินส์ และศรีลังกา ทำให้กระบวนการผลิตและระบบประกันคุณภาพต้องได้รับมาตรฐานระดับสากล มาตรฐานด้านคุณภาพที่โรงงานกรณีศึกษาได้รับการรับรองจากหน่วยงานระดับโลกมีหลากหลายได้แก่

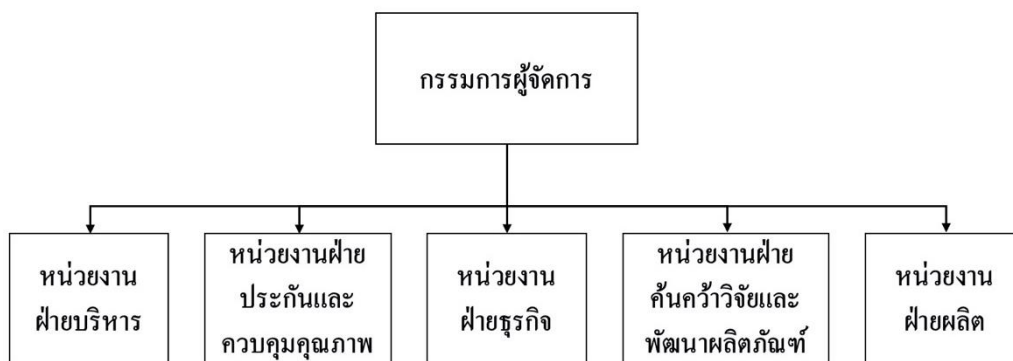
- มาตรฐาน PIC/S GMP (ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2552)
- มาตรฐาน EU GMP
- มาตรฐาน ISO/IEC 17025
- มาตรฐาน ISO 9001:2008
- มาตรฐาน ISO 14001:2015
- มาตรฐาน OHSAS 18001:2007
- รางวัลหน่วยงานคุณภาพจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

### 3.1 โครงสร้างองค์กร



รูปที่ 3.1 แผนผังโครงสร้างองค์กรของโรงงานกรณีศึกษา

โรงงานกรณีศึกษาประกอบไปด้วย 5 หน่วยงานหลัก ได้แก่ หน่วยงานฝ่ายบริหาร หน่วยงานฝ่ายธุรกิจ หน่วยงานฝ่ายผลิต หน่วยงานฝ่ายประกันและควบคุมคุณภาพ และหน่วยงานฝ่ายค้นคว้าวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ ทั้ง 5 หน่วยงานสังกัดอยู่ใต้กรรมการผู้จัดการดังแสดงใน



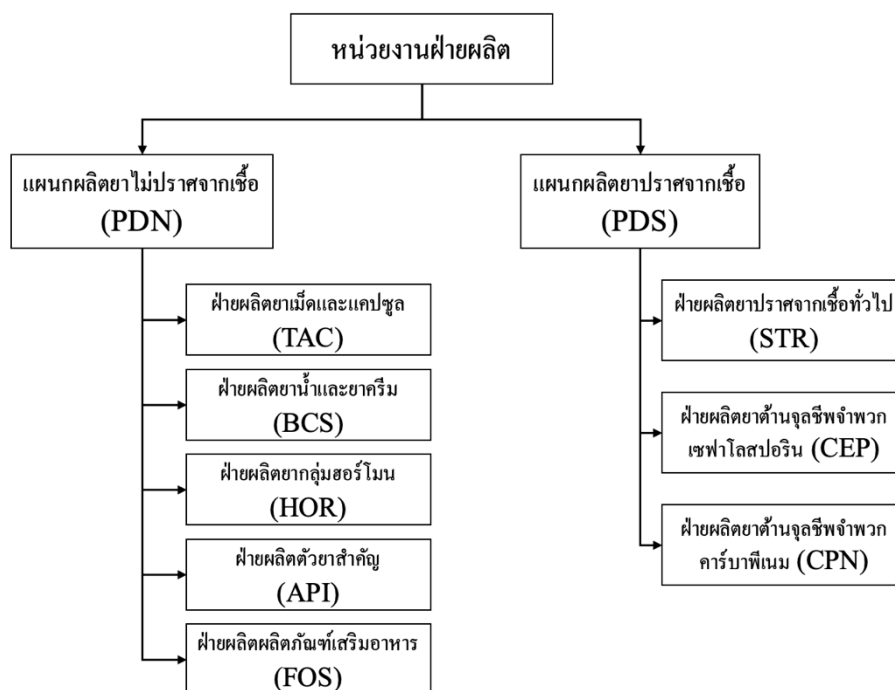
รูปที่ 3.1 และแต่ละหน่วยงานจะมีหน้าที่ดังนี้

- หน่วยงานฝ่ายบริหารทำหน้าที่ในการดูแลบัญชีของบริษัท คลังสินค้าทั้งหมด และทรัพยากรบุคคล

- หน่วยงานฝ่ายธุรกิจทำหน้าที่ในการดูแลการวางแผนการผลิต การจัดซื้อ การเพิ่มผลผลิต และการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์
- หน่วยงานฝ่ายผลิตทำหน้าที่ในการดูแลการผลิตของผลิตภัณฑ์ทุกรูปแบบ รวมถึงการซ่อมบำรุง และปรับปรุงสิ่งอำนวยความสะดวก
- หน่วยงานฝ่ายประกันและควบคุมคุณภาพทำหน้าที่ในการควบคุมและประกันคุณภาพของกระบวนการผลิตและผลิตภัณฑ์
- หน่วยงานฝ่ายค้นคว้าและพัฒนาผลิตภัณฑ์ทำหน้าที่ในการพัฒนาสูตรตำรับของผลิตภัณฑ์ชนิดใหม่ รวมถึงพัฒนาวิธีวิเคราะห์ของผลิตภัณฑ์

### 3.2 ประเภทของผลิตภัณฑ์

โรงงานกรณีศึกษามีการผลิตเภสัชภัณฑ์หลากหลายรูปแบบตั้งแต่ยาผง ยาเม็ด ยาแคปซูล ยา  
น้ำ ยาขี้ผึ้ง ยาครีม และยาปราศจากเชื้อ ผลิตภัณฑ์ทั้งหมดจะถูกผลิตภายใต้การดูแลของหน่วยงาน  
ฝ่ายผลิต หน่วยงานฝ่ายผลิตของโรงงานกรณีศึกษาจะถูกแบ่งออกตามแผนกย่อยตามประเภทของ  
ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตและกระบวนการผลิตดังรายละเอียดแสดงในรูปที่ 3.2



รูปที่ 3.2 โครงสร้างของหน่วยงานฝ่ายผลิตตามประเภทของผลิตภัณฑ์

- แผนกผลิตยาไม่ปราศจากเชื้อ (Production of Non-Sterile Product: PDN): ทำหน้าที่ผลิตผลิตภัณฑ์ในรูปแบบที่ไม่มีข้อกำหนดพิเศษด้านความปราศจากเชื้อของผลิตภัณฑ์ รูปแบบของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตในแผนกได้แก่ เม็ด แคปซูล น้ำ ครีม และขี้ผึ้ง
- หน่วยงานภายในแผนกรับผิดชอบดูแลผลิตภัณฑ์ตามประเภทและรูปแบบของผลิตภัณฑ์ ดังนี้
- ฝ้ายผลิตยาเม็ดและแคปซูล (Tablets and Capsules: TAC) ทำหน้าที่ผลิตผลิตภัณฑ์ประเภทยาในรูปแบบของแข็ง ได้แก่ ยาเม็ดและยาแคปซูล
- สายการผลิตของฝ้าย TAC ถูกแบ่งด้วยประเภทของเครื่องผสมและเครื่องตอก/เครื่องบรรจุแคปซูล ได้ออกเป็น 3 สายการผลิตหลักดังนี้

- สายเครื่องผสมแบบแรงเฉือนต่ำ (Low Shear Mixer) และเครื่องตอกสำหรับผลิตยาเม็ดที่สามารถตอกด้วยวิธี Direct Compression หรือยาเม็ดที่ตอกอัดด้วยวิธี Wet Granulation ที่มีขนาดการผลิตต่ำ
- สายเครื่องผสมแบบแรงเฉือนสูง (High Shear Mixer) และเครื่องตอกสำหรับผลิตยาเม็ดที่ต้องตอกอัดด้วยวิธี Wet Granulation ที่มีขนาดการผลิตสูง
- สายเครื่องผสมแบบแรงเฉือนต่ำ (Low Shear Mixer) และเครื่องบรรจุแคปซูลสำหรับผลิตยาแคปซูลทุกรูปแบบ
- ฝ่ายผลิตยาน้ำและยาครีม (Belcid Cream and Solution: BCS) ทำหน้าที่ผลิตผลิตภัณฑ์ประเภทยาในรูปแบบของเหลวและกึ่งของแข็งได้แก่ ยาน้ำ ยาน้ำแขวนตะกอน ยาขี้ผึ้ง และยาครีม สายการผลิตของฝ่าย BCS ถูกแบ่งด้วยรูปแบบของผลิตภัณฑ์ ได้ออกเป็น 2 สายการผลิตหลักได้แก่ สายการผลิตยาน้ำกับยาน้ำแขวนตะกอน และสายการผลิตยา กึ่งของแข็ง
- ฝ่ายผลิตยากลุ่มฮอร์โมน (Hormones: HOR) ทำหน้าที่ผลิตผลิตภัณฑ์ประเภทยาที่มีตัวยาสำคัญเป็นกลุ่มฮอร์โมนเพศ ได้แก่ ยาคุมกำเนิด และมีรูปแบบหลักของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้แก่ ยาเม็ด ฝ่าย HOR ถูกแยกออกจากฝ่าย TAC เพื่อให้สอดคล้องกับหลักเกณฑ์การผลิตที่ดี (Good Manufacturing Practice) ที่ต้องแยกสถานที่ผลิตยากลุ่มฮอร์โมนเพศออกจากยาประเภทอื่น
- ฝ่ายผลิตตัวยาสำคัญ (Active Pharmaceutical Ingredients: API) ทำหน้าที่ผลิตวัตถุดิบสำคัญออกฤทธิ์สำหรับการผลิตยา ผลผลิตดังกล่าวมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อใช้ในโรงงาน



- ฝ่ายผลิตผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร (Food supplements: FOS) ทำหน้าที่ผลิตผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร รูปแบบหลักของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้แก่ เม็ด แคปซูล หรือผง ฝ่าย FOS ถูกแยกออกมาจากฝ่าย TAC เพื่อให้สอดคล้องกับหลักเกณฑ์การผลิตที่ดี (Good Manufacturing Practice) ที่ต้องแยกสถานที่ผลิตยาและอาหารออกจากกัน
- แผนกผลิตยาปราศจากเชื้อ (Production of Sterile Product; PDS): ทำหน้าที่ในการผลิตผลิตภัณฑ์ที่ข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ระบุให้มีกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้ออยู่ในกระบวนการผลิต ประเภทของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตในแผนกนี้คือ ประเภทยาฉีด รูปแบบของผลิตภัณฑ์ยาฉีดที่ผลิตได้แก่ ยาฉีดแบบน้ำ ยาฉีดแบบผง ยาฉีดแบบผงแห้งที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง หน่วยงานภายในแผนกจะแบ่งกันดูแลผลิตภัณฑ์ตามประเภทและรูปแบบของผลิตภัณฑ์ดังนี้
  - ฝ่ายผลิตยาปราศจากเชื้อทั่วไป (Sterile: STR) ทำหน้าที่สำคัญในการผลิตผลิตภัณฑ์ประเภทยาฉีด รูปแบบของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้แก่ ยาฉีดแบบน้ำ ยาฉีดแบบผง ยาฉีดแบบผงแห้งที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง
  - ฝ่ายผลิตยาด้านจุลชีพจำพวกเซฟาโลสปอริน (Cephalosporin: CEP) ทำหน้าที่สำคัญในการผลิตผลิตภัณฑ์ประเภทยาฉีดที่มีตัวยาสำคัญจำพวกเซฟาโลสปอริน รูปแบบหลักของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้แก่ ยาฉีดแบบผง
  - ฝ่ายผลิตยาด้านจุลชีพจำพวกคาร์บาพีเนม (Carbapenem: CPN) ทำหน้าที่สำคัญในการผลิตผลิตภัณฑ์ประเภทยาฉีดที่มีตัวยาสำคัญจำพวกคาร์บาพีเนม รูปแบบหลักของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้แก่ ยาฉีดแบบผง

ประเภทของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตในโรงงานกรณีศึกษาที่กล่าวมาข้างต้นแสดงให้เห็นว่า โรงงานกรณีศึกษามีความสามารถในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาได้ทุกรูปแบบหลักที่มีการใช้อยู่ในปัจจุบัน นอกจากนี้โรงงานกรณีศึกษายังเป็นโรงงานแห่งแรกในประเทศไทยที่มีการนำกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งมาเพิ่มความคงตัวและอายุการใช้งานให้แก่ยาฉีด

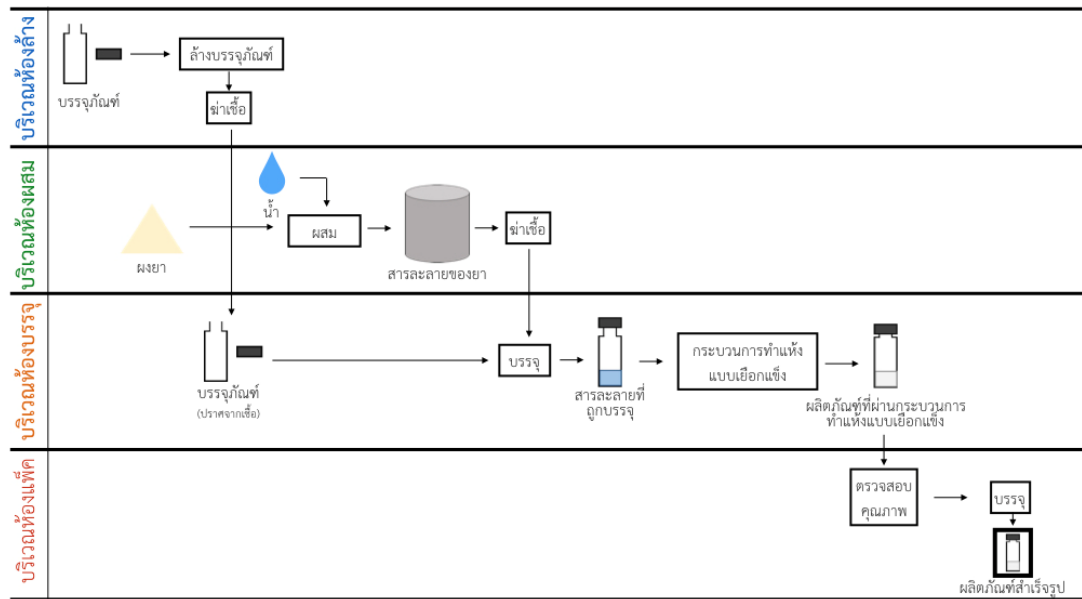
ด้วยจุดเด่นของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งและปัญหาที่เกิดขึ้นในโรงงานกรณีศึกษา วิทยานิพนธ์ฉบับนี้จึงมุ่งเน้นที่จะศึกษาเกี่ยวกับกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งของโรงงานกรณีศึกษาเพื่อพัฒนาคุณภาพของกระบวนการให้ดียิ่งขึ้น รายละเอียดของกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยาฉีดในรูปแบบผงแห้งด้วยกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งของโรงงานกรณีศึกษามีดังต่อไปนี้

### 3.3 การผลิตผลิตภัณฑ์ด้วยกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งของโรงงานกรณีศึกษา

กระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยาฉีดในรูปแบบผงแห้งด้วยกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งของโรงงานกรณีศึกษามีกระบวนการผลิตที่คล้ายคลึงกับผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อทั่วไปโดยมีกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์และการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ดังต่อไปนี้

#### 3.3.1 กระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์

กระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยาฉีดในรูปแบบผงแห้งด้วยกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งของโรงงานกรณีศึกษามีการเพิ่มขึ้นตอนทำแห้งแบบเยือกแข็งไว้หลังขั้นบรรจุผลิตภัณฑ์ แผนภูมิการไหลของกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยาฉีดในรูปแบบผงแห้งด้วยกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งแสดงอยู่ในรูปที่ 3.3



รูปที่ 3.3 แผนภูมิการไหลของการผลิตผลิตภัณฑ์ด้วยกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งของ

ในรูปที่ 3.3 กระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยาฉีดในรูปผงแห้งที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งของโรงงานกรณีศึกษาประกอบด้วยพื้นที่การทำงาน 4 พื้นที่ที่เกี่ยวข้องกัน ได้แก่ บริเวณห้องล้าง บริเวณห้องผสม บริเวณห้องบรรจุ และบริเวณห้องแพ็ค บริเวณการทำงานแต่ละบริเวณจะมีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิตดังนี้

- บริเวณห้องล้างมีวัตถุประสงค์เพื่อทำความสะอาดบรรจุภัณฑ์และฆ่าเชื้อบรรจุภัณฑ์ ก่อนที่จะส่งเข้าบริเวณห้องบรรจุตามลำดับ การทำความสะอาดบรรจุภัณฑ์ทำโดยน้ำบริสุทธิ์ (Purified Water) และน้ำสำหรับยาฉีด (Water for Injection) การฆ่าเชื้อผลิตภัณฑ์ทำโดยอาศัยความร้อนแห้งจากเครื่องอบหรือความร้อนชื้นจากเครื่องนี้
- บริเวณห้องผสมมีวัตถุประสงค์เพื่อเตรียมสารละลายและทำให้สารละลายปราศจากเชื้อ ก่อนที่จะส่งเข้าบริเวณห้องบรรจุ การเตรียมสารละลายทำโดยการละลายผงยาด้วยน้ำสำหรับยาฉีดด้วยเครื่องปั่นผสมจนได้สารละลายใส จากนั้นทำให้สารละลายปราศจาก

เชื้อโดยการกรองผ่านแผ่นกรองที่มีรูกรองขนาด 0.22 ไมครอนเมตร เพื่อกรองเชื้อโรค และอนุภาคต่าง ๆ ออกจากสารละลาย

- บริเวณห้องบรรจุมีวัตถุประสงค์เพื่อบรรจุผลิตภัณฑ์ที่ปราศจากเชื้อลงในบรรจุภัณฑ์ที่ปราศจากเชื้อ ชั้นบรรจุจัดว่าเป็นชั้นที่มีความวิกฤติในการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์สูงสุด ทำให้การควบคุมภายในชั้นตอนตั้งแต่สถานที่ เครื่องมือ และบุคลากรจะเข้มงวดสูงมาก เมื่อบรรจุผลิตภัณฑ์ในรูปสารละลายลงในบรรจุภัณฑ์ ผลิตภัณฑ์จะถูกนำเข้าสู่เครื่องทำแห้งแบบเยือกแข็งเพื่อทำแห้งผลิตภัณฑ์ให้อยู่ในรูปของผงแห้งและส่งไปบริเวณห้องแพ็คต่อไป
- บริเวณห้องแพ็คมีวัตถุประสงค์เพื่อบรรจุตรวจสอบคุณภาพผลิตภัณฑ์ในเบื้องต้นและบรรจุผลิตภัณฑ์ที่คุณภาพผ่านเกณฑ์ลงในกล่องกระดาษ ผลิตภัณฑ์ที่ทำแห้งแล้วจะถูกส่งต่อไปที่คลังสินค้าเพื่อรอผลการวิเคราะห์คุณภาพจากฝ่ายรับประกันคุณภาพ ก่อนที่จะถูกปล่อยออกสู่ตลาด

การตรวจสอบและควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ในรูปแบบผงแห้งเป็นไปตามข้อกำหนดตั้งรายละเอียดในหัวข้อ 3.3.2

### 3.3.2 การควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์

หัวข้อในการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งของโรงงานกรณีศึกษาสามารถถูกแบ่งออกเป็นกลุ่มตามกระบวนการหรือปัจจัยที่เกี่ยวข้องได้ดังนี้

- กลุ่มหัวข้อที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพของการป้องกันการปนเปื้อนในกระบวนการผลิต ได้แก่ การทดสอบการปราศจากเชื้อ (Sterility test) การทดสอบการปราศจาก

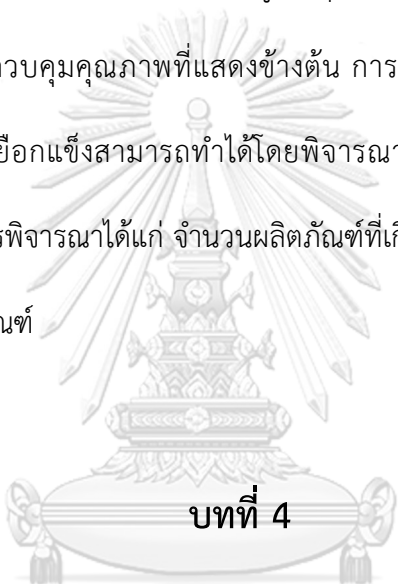
สารพิษจากเชื้อ (Endotoxin test) การทดสอบการปราศจากอนุภาคปนเปื้อน (Particulate matter) และการตรวจหาสารที่ใกล้เคียง (Related Substance)

- การทดสอบการปราศจากเชื้อและสารพิษจากเชื้อเกี่ยวข้องกับความคุณภาพของกระบวนการในการป้องกันการปนเปื้อนของเชื้อแบคทีเรียของกระบวนการผลิต ในกรณีที่ค่าการปนเปื้อนของเชื้อสูงกว่าค่ามาตรฐานที่กำหนดไว้ ผลิตภัณฑ์ในรอบการผลิตต้องถูกระงับการจำหน่ายและทำลาย
- การทดสอบการปราศจากอนุภาคปนเปื้อนเกี่ยวข้องกับความคุณภาพของกระบวนการในการป้องกันการปนเปื้อนของอนุภาคขนาดใหญ่ของกระบวนการผลิต การทดสอบในหัวข้อนี้ทำโดยนำผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้ทั้งหมดในรอบการผลิต มาทำการทดสอบด้วยสายตาและเครื่องตรวจ ผลิตภัณฑ์ที่พบอนุภาคปนเปื้อน จะถูกจำแนกเป็นของเสียและคัดแยกออกเมื่อตรวจพบ
- การตรวจหาสารที่ใกล้เคียงเกี่ยวข้องกับความคุณภาพของกระบวนการในการป้องกันการปนเปื้อนของสารที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับตัวยาสำคัญที่เกิดจากการสลายตัวระหว่างกระบวนการผลิต ในกรณีที่ค่าการปนเปื้อนของสารที่ใกล้เคียง สูงกว่าค่ามาตรฐานที่กำหนดไว้ ผลิตภัณฑ์ในรอบการผลิตต้องถูกระงับการจำหน่ายและทำลาย
- กลุ่มหัวข้อที่เกี่ยวข้องกับความคุณภาพของสูตรตำรับและกระบวนการผสมได้แก่ การวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญ (Assays) การวิเคราะห์เอกลักษณ์ของตัวยาสำคัญ (Identification) การตรวจความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาสำคัญ (Uniformity of Dosage unit) การตรวจหาความเป็นกรด-ด่างของผลิตภัณฑ์ (pH of Solution) และการตรวจสอบลักษณะของผลิตภัณฑ์ในรูปของสารละลาย (Constituted solution)

- การวิเคราะห์เอกลักษณ์ของตัวยาสำคัญและปริมาณตัวยาสำคัญ รวมถึงการตรวจความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาสำคัญเป็นการทดสอบเพื่อยืนยันว่าผงยาที่นำมาผสมในชั้นเตรียมสารละลายถูกต้องตามสูตรตำรับด้วยปริมาณหรือสัดส่วนที่ถูกต้อง ในกรณีที่ผลลัพธ์ในการพิสูจน์เอกลักษณ์ไม่ตรงกับชนิดของสารมาตรฐานหรือปริมาณตัวยาสำคัญน้อยกว่าเกณฑ์ที่กำหนดไว้ ผลิตภัณฑ์ในรอบการผลิตต้องถูกระงับการจำหน่ายและทำลาย
- การตรวจหาความเป็นกรด-ด่างของผลิตภัณฑ์และการตรวจสอบลักษณะของผลิตภัณฑ์ในรูปของสารละลายเป็นการทดสอบเพื่อยืนยันคุณภาพและลักษณะของผลิตภัณฑ์ เมื่อนำกลับไปละลายให้อยู่ในรูปของสารละลาย ในกรณีที่ความเป็นกรด-ด่าง หรือลักษณะของสารละลายไม่เป็นไปตามที่กำหนดไว้ ผลิตภัณฑ์ในรอบการผลิตต้องถูกระงับการจำหน่ายและทำลาย
- กลุ่มหัวข้อที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งได้แก่ การตรวจสอบลักษณะทางกายภาพของผลิตภัณฑ์ (Description) และปริมาณความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ (Residual Water Content)
  - ลักษณะทางกายภาพของผลิตภัณฑ์เกี่ยวข้องกับคุณภาพของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง การระเหิดของน้ำแข็งที่ไม่สมบูรณ์ในขั้นทำแห้งปฐมภูมิจะทำให้เกิดการยุบตัวลงของชั้นผลิตภัณฑ์ [7] ประเภทของเสียที่เกิดจากการยุบตัวของชั้นผลิตภัณฑ์ได้แก่ ของเสียประเภทผลิตภัณฑ์ที่เกิดโพรง ของเสียประเภทผลิตภัณฑ์ที่เกิดโพรงจะถูกตรวจสอบโดยใช้สายตาตรวจสอบลักษณะภายนอกของทุกผลิตภัณฑ์ในแต่ละรอบการผลิตและจะถูกคัดแยกออกเมื่อตรวจพบ

- ปริมาณความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์เกี่ยวข้องกับคุณภาพของกระบวนการ  
ทำแห้งแบบเยือกแข็ง การระเหยของน้ำผลึกที่ไม่สมบูรณ์ในขั้นทำแห้งทุติยภูมิ  
จะทำให้ปริมาณความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์สูงกว่าปกติ ปริมาณความชื้นจะ  
ส่งผลต่อความคงตัวและอายุการใช้ของผลิตภัณฑ์ [41] ปริมาณความชื้นของ  
ผลิตภัณฑ์ถูกทดสอบโดยการสุ่มตัวอย่างของผลิตภัณฑ์มาทำการตรวจหา  
ปริมาณความชื้นที่หลงเหลืออยู่ในกลุ่มตัวอย่าง

จากหัวข้อในการควบคุมคุณภาพที่แสดงข้างต้น การประเมินและพิจารณาคุณภาพของ  
กระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งสามารถทำได้โดยพิจารณาคุณภาพของผลิตภัณฑ์ หัวข้อของ  
คุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ควรพิจารณาได้แก่ จำนวนผลิตภัณฑ์ที่เกิดโพรงต่อรอบการผลิต และปริมาณ  
ความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์

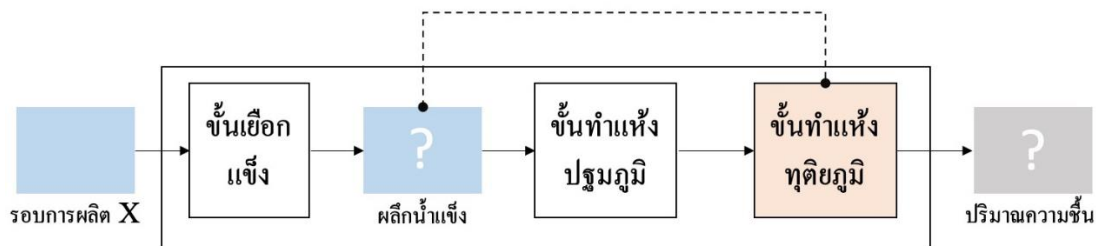


#### บทที่ 4

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

จากการวิเคราะห์ปัญหาด้านความชื้นของผลิตภัณฑ์ในหัวข้อ 1.2.1 และ 1.2.2 การศึกษา  
งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง รวมถึงขั้นตอนการปฏิบัติงานของโรงงานกรณีศึกษา ทางผู้วิจัยได้เสนอแนวทางใน  
การแก้ไขปัญหาความชื้นคงเหลือของโรงงานกรณีศึกษา ดังแสดงใน Error! Reference source n  
ot found.



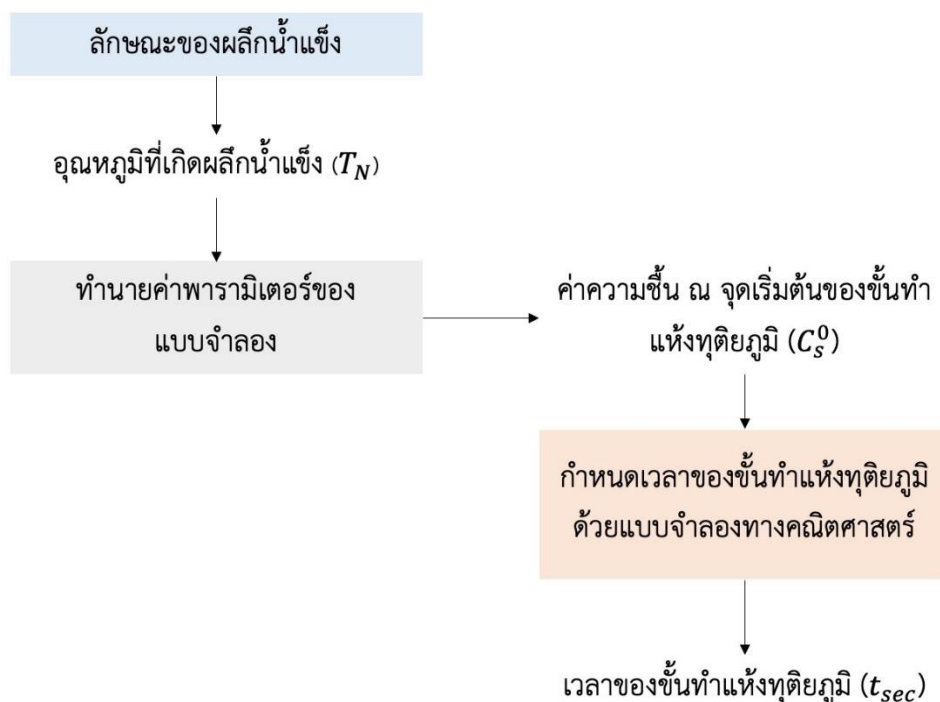
รูปที่ 4.1 แนวทางในการแก้ไขปัญหาความชื้นคงเหลือของโรงงานกรณีศึกษา

ใน Error! Reference source not found. เนื่องด้วยสาเหตุหลักของปัญหาความชื้นคงเหลือของโรงงานกรณีศึกษาคือ การกำหนดเวลาในขั้นทำแห้งทุติยภูมิเป็นค่าคงที่โดยไม่พิจารณา ลักษณะผลึกน้ำแข็งในขั้นเอือกแข็งที่แตกต่างกันในแต่ละรอบการผลิต ดังนั้นผู้วิจัยจึงเสนอแนวทางในการแก้ไขปัญหาด้วยการออกแบบแนวทางในการกำหนดเวลาในขั้นทำแห้งทุติยภูมิให้จำเพาะกับแต่ละรอบการผลิตโดยอาศัยลักษณะของผลึกน้ำแข็งเป็นตัวแปรสำคัญ ดังรายละเอียดต่อไปนี้

#### 4.1 แนวทางการกำหนดเวลาของขั้นทำแห้งทุติยภูมิ

แนวทางการกำหนดเวลาของขั้นทำแห้งทุติยภูมิให้สอดคล้องกับลักษณะของผลึกน้ำแข็งของผลิตภัณฑ์ในแต่ละรอบการผลิตแสดงในรูปที่ 4.2





รูปที่ 4.2 แนวทางการปรับเวลาของชั้นทำแท่งทุติยภูมิ

ในรูปที่ 4.2 แนวทางการปรับเวลาของชั้นทำแท่งทุติยภูมิที่เสนอในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นการประยุกต์ต่อจากวิธีการกำหนดสถานะของชั้นทำแท่งทุติยภูมิด้วยแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของชั้นทำแท่งทุติยภูมิที่เสนอในงานวิจัยของ Pisano และคณะ [39] แนวทางในวิทยานิพนธ์ถูกนำเสนอภายใต้สมมุติฐานว่า “ความแปรปรวนของลักษณะของผลึกน้ำแข็งที่เกิดขึ้นส่งผลต่อพฤติกรรมการแท่งของผลิตภัณฑ์ ทำให้เวลาของชั้นทำแท่งทุติยภูมิที่เหมาะสมกับผลิตภัณฑ์ในแต่ละรอบการผลิตแตกต่างกันออกไป”

ดังนั้นในการกำหนดสถานะที่เหมาะสมกับแต่ละรอบการผลิต ผู้วิจัยจึงนำลักษณะของผลึกน้ำแข็งมาหาความสัมพันธ์ร่วมกับค่าพารามิเตอร์ของแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ เพื่อประยุกต์ให้ร่วมกับแนวทางที่เสนอในงานวิจัยของ Pisano และคณะ [39] โดยมีองค์ประกอบหลักตามรายละเอียดดังต่อไปนี้

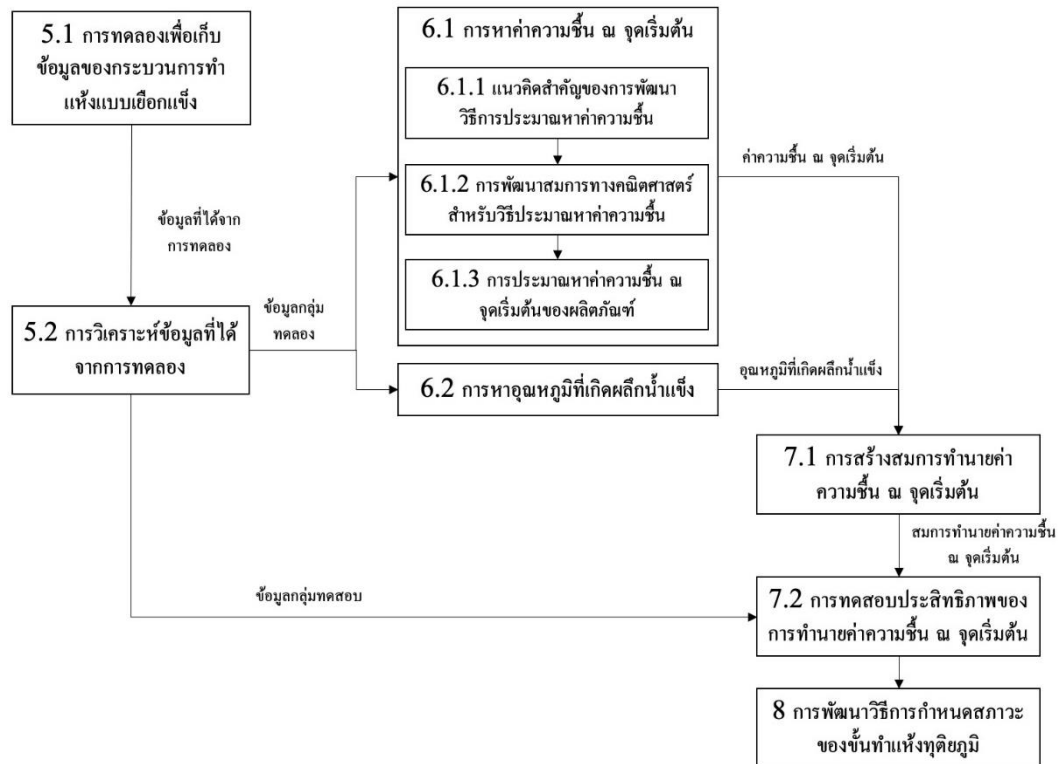
- **การทำนายค่าพารามิเตอร์ของแบบจำลอง** เป็นการนำค่าพารามิเตอร์ที่เป็นตัวแทนของลักษณะของผลึกน้ำแข็งที่เกิดขึ้นมาทำนายค่าพารามิเตอร์ที่เป็นตัวแทนของพฤติกรรมกรรมการแห่งของผลึกภัณฑ์ โดยผู้วิจัยเลือกค่าพารามิเตอร์ทั้งสองไว้ดังนี้
  - ค่าพารามิเตอร์ที่เป็นตัวแทนของพฤติกรรมกรรมการแห่งของผลึกภัณฑ์ได้แก่ ค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของชั้นทำแห้งทุติยภูมิ เนื่องจากเป็นค่าที่มีความแปรปรวนระหว่างรอบการผลิตสูงและเป็นปัจจัยหลักที่มีอิทธิพลต่อการคำนวณค่าความชื้นคงเหลือของผลึกภัณฑ์ [39, 40]
  - ค่าพารามิเตอร์ที่เป็นตัวแทนของลักษณะของผลึกน้ำแข็งได้แก่ ค่าอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งของผลึกภัณฑ์ เนื่องจากเป็นค่าที่สามารถวัดได้ด้วยเครื่องมือที่มีในโรงงานกรณีศึกษาและสามารถนำมาสร้างความสัมพันธ์กับตัวแปรอื่นในกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งได้ [42, 43]
- **การกำหนดเวลาของชั้นทำแห้งทุติยภูมิ** เป็นการนำค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่ทำนายได้มาใช้ร่วมกับแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของชั้นทำแห้งทุติยภูมิ เพื่อคำนวณผลของสภาวะต่อค่าความชื้นคงเหลือและปรับค่าของสภาวะของชั้นทำแห้งทุติยภูมิให้ได้ค่าความชื้นคงเหลือตามที่ต้องการ

หลังจากอธิบายแนวคิดหลักในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้แล้ว ในส่วนถัดไปจะกล่าวถึงขั้นตอนการวิจัยเพื่อสร้างแนวทางการกำหนดเวลาของชั้นทำแห้งทุติยภูมิ

## 4.2 ขั้นตอนการวิจัย

ขั้นตอนการวิจัยเพื่อสร้างแนวทางการกำหนดเวลาของชั้นทำแห่งทุติยภูมิสามารถสรุปได้ดัง

แสดงอยู่ในรูปที่ 4.3



รูปที่ 4.3 ขั้นตอนการวิจัยเพื่อสร้างแนวทางการกำหนดเวลาของชั้นทำแห่งทุติยภูมิ

ในรูปที่ 4.3 ขั้นตอนการวิจัยเริ่มต้นจากการทดลองเพื่อเก็บข้อมูลของกระบวนการทำแห่งแบบเยือกแข็งเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ได้จากการทดลอง จากนั้นผู้วิจัยจึงทำการวิเคราะห์ข้อมูลตามสมมุติฐานที่กำหนดขึ้นในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ เพื่อเป็นการยืนยันความเป็นไปได้ในการดำเนินงานวิจัย เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้จากการทดลองเรียบร้อยแล้ว ทางผู้วิจัยจึงดำเนินการสร้างแนวทางการกำหนดสถานะของชั้นทำแห่งทุติยภูมิตามขั้นตอนหลักดังนี้

1. การประมาณค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์: ในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยนำเสนอวิธีการประมาณค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์ด้วยอนุกรมของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห่งทุติยภูมิร่วมกับการใช้สมการทางคณิตศาสตร์ในการคำนวณ รายละเอียดของการประมาณค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์ อธิบายเพิ่มเติมอยู่ในหัวข้อที่ 6.1
2. การประมาณค่าอนุกรมที่เกิดผลึกน้ำแข็ง: ในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยอาศัยการพิจารณาจากข้อมูลอนุกรมของผลึกน้ำแข็งตามแนวทางที่เสนอในงานวิจัยของ Mockus และคณะ [42] รายละเอียดของการประมาณค่าอนุกรมที่เกิดผลึกน้ำแข็งอธิบายเพิ่มเติมอยู่ในหัวข้อที่ 6.2
3. การสร้างสมการทำนายค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์: ในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ทางผู้วิจัยอาศัยการสร้างความสัมพันธ์ระหว่างอนุกรมที่เกิดผลึกน้ำแข็งและค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์ รายละเอียดของการสร้างสมการทำนายและการทดสอบประสิทธิภาพของสมการทำนายอธิบายเพิ่มเติมอยู่ในบทที่ 7
4. การพัฒนาวิธีการกำหนดเวลาของชั้นทำแห่งทุติยภูมิ เมื่อได้สมการทำนายค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์ ทางผู้วิจัยจึงนำสมการดังกล่าวไปประยุกต์ใช้ร่วมกับแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ เพื่อเสนอแนวทางแผนการกำหนดเวลาของชั้นทำแห่งทุติยภูมิ รายละเอียดของการกำหนดเวลาของชั้นทำแห่งทุติยภูมิอธิบายเพิ่มเติมอยู่ในบทที่ 8

## บทที่ 5

### การทดลองเพื่อเก็บข้อมูลของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง

เนื่องจากค่าใช้จ่ายและระยะเวลาที่ใช้ในการทดลอง ผู้วิจัยได้ปรึกษากับผู้บริหารของโรงงาน ธรณีศึกษาและทดลองเก็บข้อมูลทั้งสิ้น 5 รอบการผลิตซึ่งจะถูกแบ่งแบบสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มทดลอง (4 รอบการผลิต) และกลุ่มทดสอบ (1 รอบการผลิต) โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

#### 5.1 รายละเอียดของการทดลอง

ในแต่ละรอบของการทดลอง ผู้วิจัยใช้วัตถุดิบ กระบวนการเตรียมสารละลายตัวอย่าง และกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งคงที่ที่ถูกรอบการผลิตตามรายละเอียดดังนี้

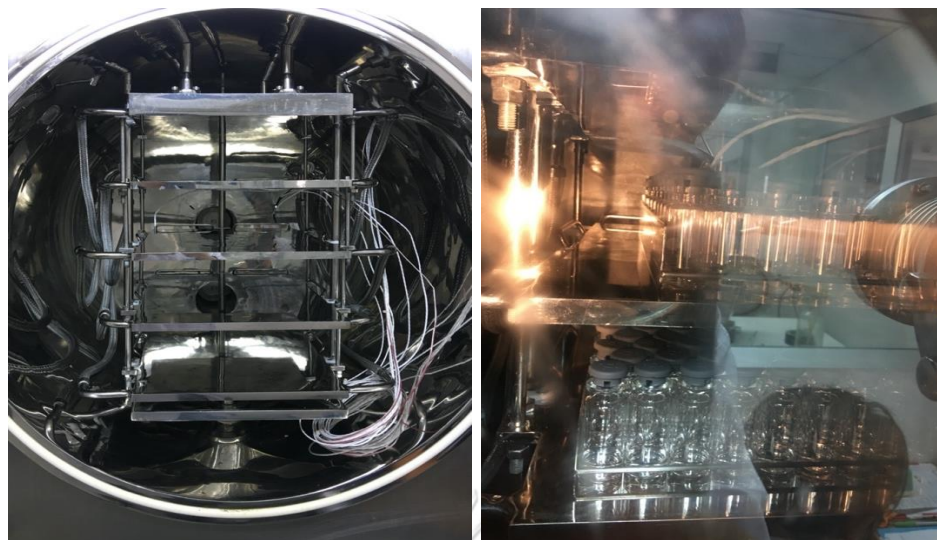
- วัตถุดิบและกระบวนการเตรียมสารละลายตัวอย่าง

น้ำสำหรับยาฉีด (Water for Injection) ผงตัวยาสำคัญ Omeprazole Sodium (Pharmaceutical grade, USP) ไวแอลแก้ว (Glass Vial) ประเภท 1 (ปริมาตร 10 มล.) และจุกยางสีเทา (เส้นผ่าศูนย์กลางขนาด 20 มม.) ได้รับมาจากโรงงานธรณีศึกษา

สำหรับการเตรียมสารละลายตัวอย่าง สารละลายตัวอย่างถูกเตรียมโดยผสมผงตัวยาสำคัญกับน้ำสำหรับยาฉีดจนได้สารละลายที่มีความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนัก จากนั้นสารละลายที่ได้จึงถูกบรรจุลงในไวแอลและปิดจุกด้วยจุกยางที่ตำแหน่งกึ่งปิด

- กระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง

กระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ทำในเครื่องทำแห้งแบบเยือกแข็งระดับห้องปฏิบัติการ (Lab-scale) รุ่น LYO-0.5 m<sup>2</sup> ยี่ห้อ ToFFlon ดังแสดงในรูปที่ 5.1



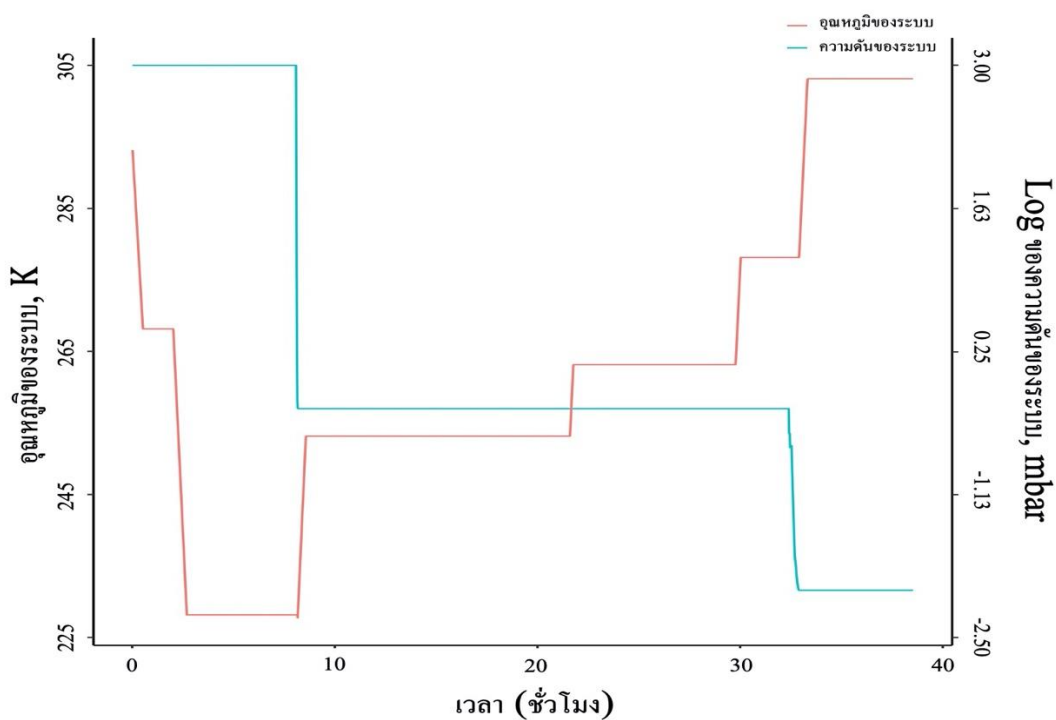
รูปที่ 5.1 เครื่องมือทำแห้งแบบเยือกแข็ง รุ่น LYO-0.5 m<sup>2</sup> ยี่ห้อ Tofflon

ในรูปที่ 5.1 สารละลายตัวอย่างทั้งหมด 848 ไวแอลถูกนำเข้าสู่เครื่องทำแห้งแบบเยือกแข็งโดยเรียงผลิตภัณฑ์ชั้นละ 212 ไวแอล แบ่งออกเป็น 4 ชั้นวาง เมื่อจัดเรียงผลิตภัณฑ์เข้าสู่เครื่องทำแห้งแบบเยือกแข็งเสร็จเรียบร้อยแล้ว ผู้วิจัยจึงเริ่มกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งตามสถานะของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งที่แสดงอยู่ในตารางที่ 5.1

ตารางที่ 5.1 สถานะของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง

ขั้นของกระบวนการ	อุณหภูมิของระบบ (°C)	อุณหภูมิของระบบ (K)	ความดันของระบบ (mbar)	เวลา (ชั่วโมง)
ชั้นเยือกแข็ง (1)	-5	268.15	1000	1.5
ชั้นเยือกแข็ง (2)	-45	228.15	1000	5
ชั้นทำแห้งปฐมภูมิ (1)	-20	253.15	0.5	13
ชั้นทำแห้งปฐมภูมิ (2)	-10	263.15	0.5	8
ชั้นทำแห้งปฐมภูมิ (3)	5	278.15	0.5	2.75
ชั้นทำแห้งทุติยภูมิ	30	303.15	0	5

ในตารางที่ 5.1 สภาวะของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งแบ่งออกเป็น 6 ขั้นตอนย่อยตามการกำหนดอุณหภูมิและความดันของระบบ การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิและความดันของระบบในแต่ละขั้นตอนแสดงอยู่ในรูปที่ 5.2

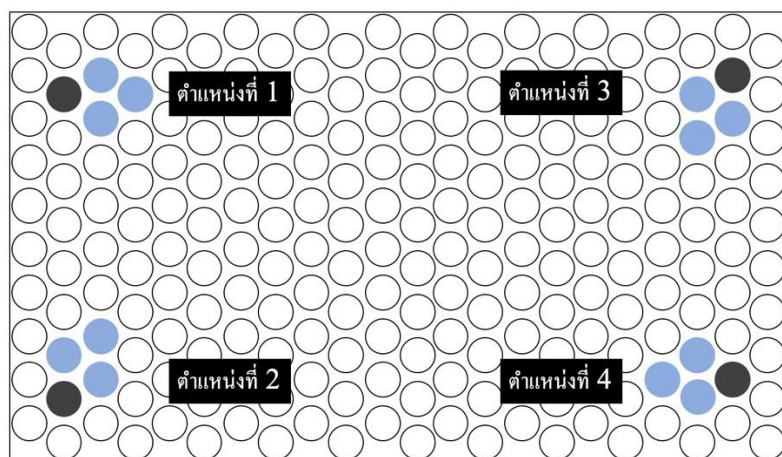


รูปที่ 5.2 การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิและความดันของระบบตามสภาวะของกระบวนการ

ในรูปที่ 5.2 การเปลี่ยนแปลงของสภาวะของกระบวนการเริ่มจากการลดอุณหภูมิของระบบในชั้นเยือกแข็งจากอุณหภูมิห้องลงเหลือ 268.15 K และ 228.15 K ตามลำดับ เมื่อครบตามเวลาที่กำหนด ผู้วิจัยจึงทำการลดความดันของระบบลงและปรับเพิ่มอุณหภูมิของระบบเป็น 253.15 K 263.15 K และ 278.15 K ตามลำดับ เพื่อเข้าสู่ขั้นทำแห้งปฐมภูมิ จากนั้นจึงเข้าสู่ขั้นทำแห้งทุติยภูมิโดยการปรับลดความดันของระบบและเพิ่มอุณหภูมิของระบบเป็น 303.15 K

## 5.2 ข้อมูลที่ได้จากการทดลอง

ในงานวิจัยฉบับนี้ ผู้วิจัยได้มีการเก็บข้อมูลเพื่อนำไปใช้ในการสร้างวิธีกำหนดสถานะของกระบวนการและทดสอบประสิทธิภาพของวิธีการตามตำแหน่งบนชั้นวาง ดังแสดงในรูปที่ 5.3



รูปที่ 5.3 ตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ที่เก็บข้อมูลในแต่ละรอบการผลิต

ในรูปที่ 5.3 ตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ที่ถูกเก็บข้อมูลมีจำนวน 4 ตำแหน่งต่อรอบการผลิต โดยในแต่ละตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ ผู้วิจัยเก็บข้อมูลทั้งหมด 2 ประเภทได้แก่ ข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ และข้อมูลความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ ตามรายละเอียดดังต่อไปนี้

- ข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์

อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ตลอดช่วงของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งถูกวัดโดยการใส่อุปกรณ์วัดอุณหภูมิลงไปในพื้นที่ผลิตภัณฑ์ ในแต่ละรอบการผลิตอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ถูกวัดทุก 60 วินาทีตั้งแต่เริ่มกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งจนสิ้นสุดกระบวนการ ตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ที่ถูกวัดอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในแต่ละรอบการผลิตแสดงอยู่ในจุดสีเทาในรูปที่



ในรูปที่ 5.3 เนื่องด้วยข้อจำกัดของจำนวนและความยาวสายวัดของอุปกรณ์วัดอุณหภูมิผลิตภัณฑ์ ผลิตภัณฑ์จึงถูกวัดข้อมูลอุณหภูมิผลิตภัณฑ์ทั้งหมด 4 ไวลต์ต่อรอบการผลิตโดยกำหนดตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ที่วัดอุณหภูมิคือ บริเวณ 4 มุมของชั้นวางผลิตภัณฑ์ชั้นที่ 2 และต้องไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ที่อยู่แฉวนอกสุด เพื่อให้ผลิตภัณฑ์ที่วัดมีพฤติกรรมการแห้งไม่แตกต่างจากผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่ในชั้นวาง [8]

- ข้อมูลความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์

ข้อมูลค่าความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ถูกวัดเมื่อสิ้นสุดกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งและเพื่อให้ค่าความชื้นคงเหลือที่ได้มีความสัมพันธ์กับค่าอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ทางผู้วิจัยจึงกำหนดตำแหน่งในการสุ่มผลิตภัณฑ์ดังแสดงอยู่ในจุดสีฟ้าในรูปที่ 5.3

ในรูปที่ 5.3 ผลิตภัณฑ์ข้างเคียงผลิตภัณฑ์ที่วัดอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์จำนวน 3 ไวลต์รวมทั้งสิ้น 12 ไวลต์ในแต่ละรอบการผลิตที่ถูกสุ่มไปวัดค่าความชื้น วิธีวัดค่าความชื้นที่ใช้ในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ได้แก่ Karl Fischer titration หรือการไทเทรตผลิตภัณฑ์ด้วยสารละลายไอโอดีนในเมทานอล ซัลเฟอร์ไดออกไซด์และไพรีดีนที่มีความจำเพาะต่อน้ำ [44] เครื่อง Karl Fischer Titrator ที่ใช้คือ Volumetric KF Titrator รุ่น V30 ยี่ห้อ Mettler Toledo ดังแสดงในรูปที่ 5.4



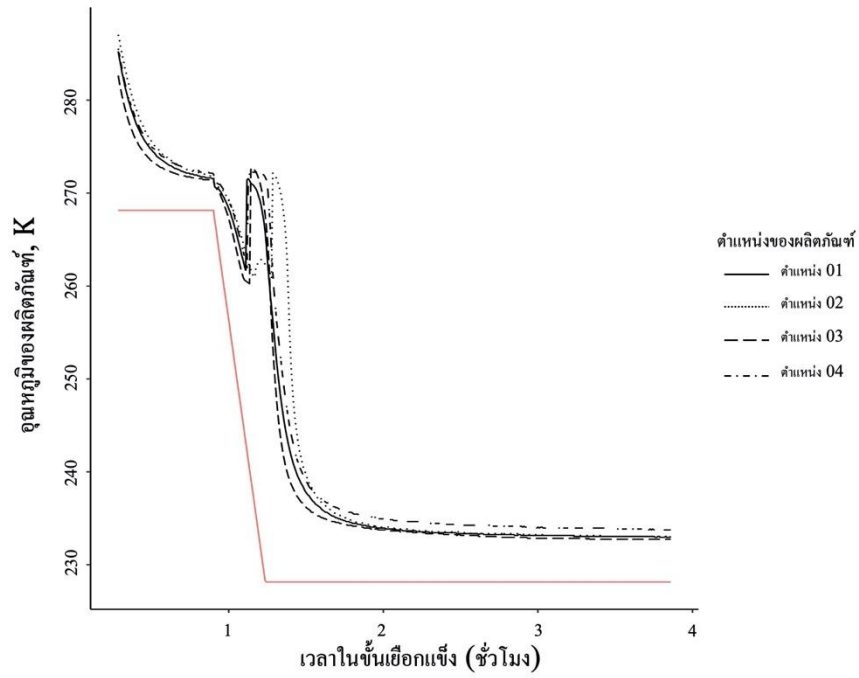
รูปที่ 5.4 เครื่องมือ Volumetric Karl Fischer Titrator รุ่น V30 ยี่ห้อ Mettler Toledo

### 5.2.1 การวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้จากการทดลอง

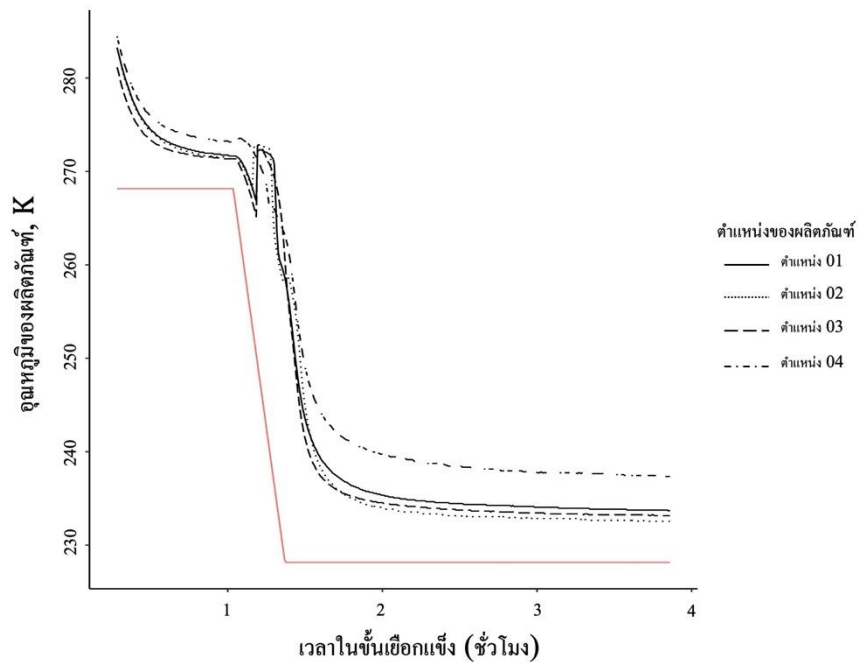
เมื่อได้ข้อมูลของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งจากการทดลองแล้ว ผู้วิจัยจึงทำการวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้เพื่อประเมินความเป็นไปได้ในการนำข้อมูลดังกล่าวไปสร้างแนวทางการปรับสภาวะของขั้นทำแห้งแบบเยือกแข็ง ข้อมูลที่จะทำการวิเคราะห์มี 3 ข้อมูลได้แก่ ข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็ง ข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิ และข้อมูลค่าความชื้นคงเหลือ ดังรายละเอียดต่อไปนี้

- การวิเคราะห์ข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็ง

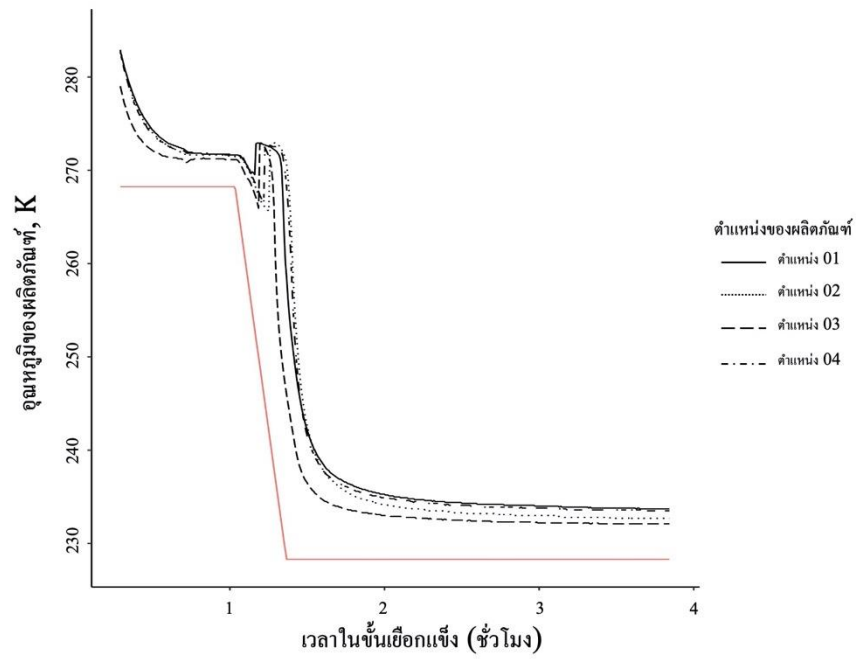
การวิเคราะห์ข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็งมีจุดประสงค์เพื่อยืนยันว่า อุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งที่วัดได้ในแต่ละรอบการผลิตมีความแตกต่างกันเพื่อเป็นตัวแทนของลักษณะของผลึกน้ำแข็งที่แตกต่างกันในแต่ละรอบการผลิต ข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็งที่วัดได้ในรอบการผลิตที่ 1 ถึงรอบการผลิตที่ 5 แสดงดังรูปที่ 5.5 ถึงรูปที่ 5.9 ตามลำดับ



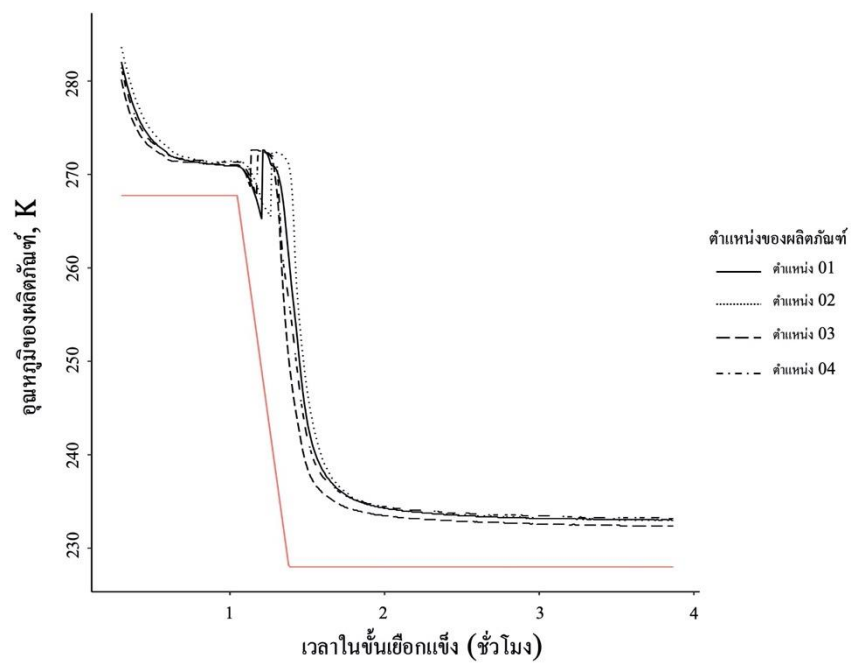
รูปที่ 5.5 อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในขั้นเยือกแข็งของรอบการผลิตที่ 1



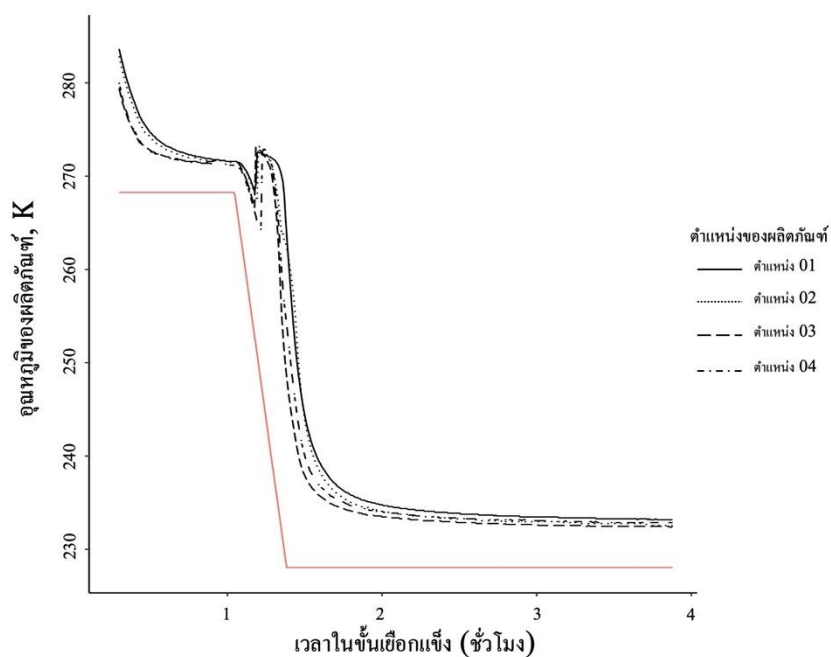
รูปที่ 5.6 อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในขั้นเยือกแข็งของรอบการผลิตที่ 2



รูปที่ 5.7 อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็งของรอบการผลิตที่ 3



รูปที่ 5.8 อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็งของรอบการผลิตที่ 4



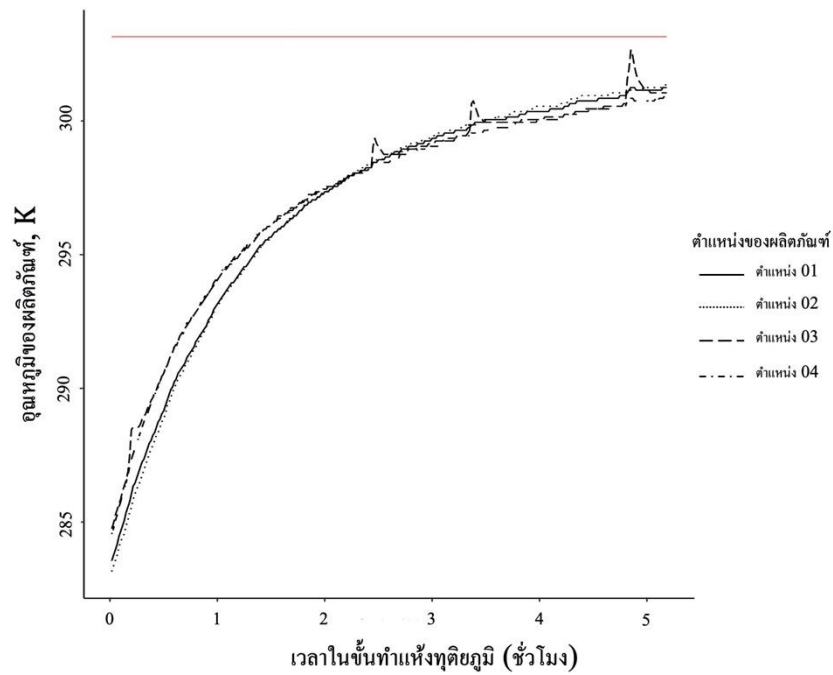
รูปที่ 5.9 อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็งของรอบการผลิตที่ 5

จากการพิจารณาอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็งในรูปที่ 5.5 ถึงรูปที่ 5.9 พบว่า อุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งมีแนวโน้มที่จะมีค่าแตกต่างกัน เนื่องจากตำแหน่งของการเกิดการเพิ่มขึ้นของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็งแตกต่างกัน ตำแหน่งที่เกิดการเพิ่มขึ้นของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์อยู่ในช่วงลดอุณหภูมิของระบบจาก  $-5^{\circ}\text{C}$  เป็น  $-45^{\circ}\text{C}$  ดังนั้นในการหาค่าอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็ง ผู้วิจัยจึงกำหนดช่วงของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์สำหรับหาค่าอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งไว้ที่ช่วงเปลี่ยนอุณหภูมิของระบบจาก  $-5^{\circ}\text{C}$  เป็น  $-45^{\circ}\text{C}$  รายละเอียดของวิธีหาค่าอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งแสดงในหัวข้อ 6.2

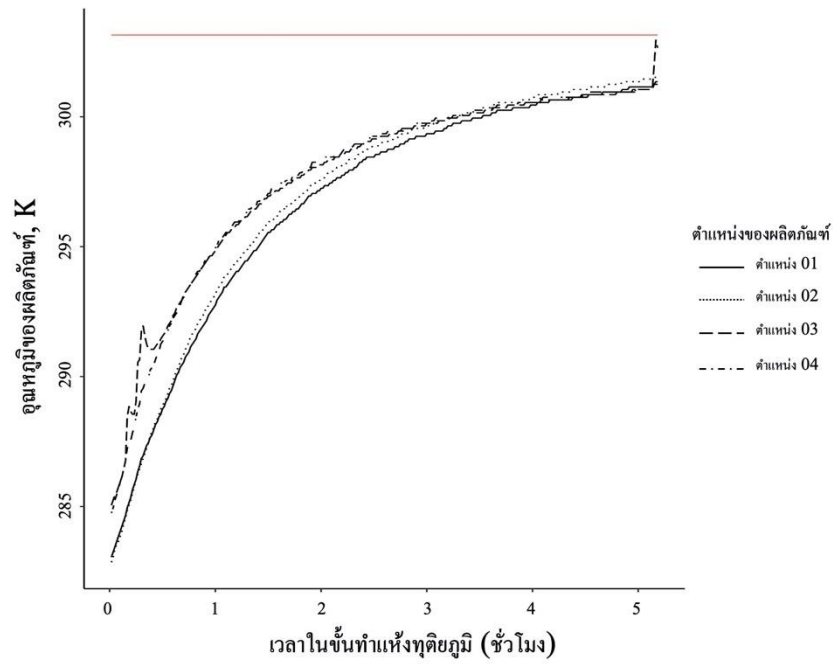
- การวิเคราะห์ข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิ

เนื่องด้วยวิธีการประมาณหาค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์ที่เสนอในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้อาศัยการคำนวณจากค่าอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิเป็นหลักดังรายละเอียดในบทที่ 6 ดังนั้นค่าอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิต้องมีค่าแตกต่างกันในแต่ละรอบการผลิต

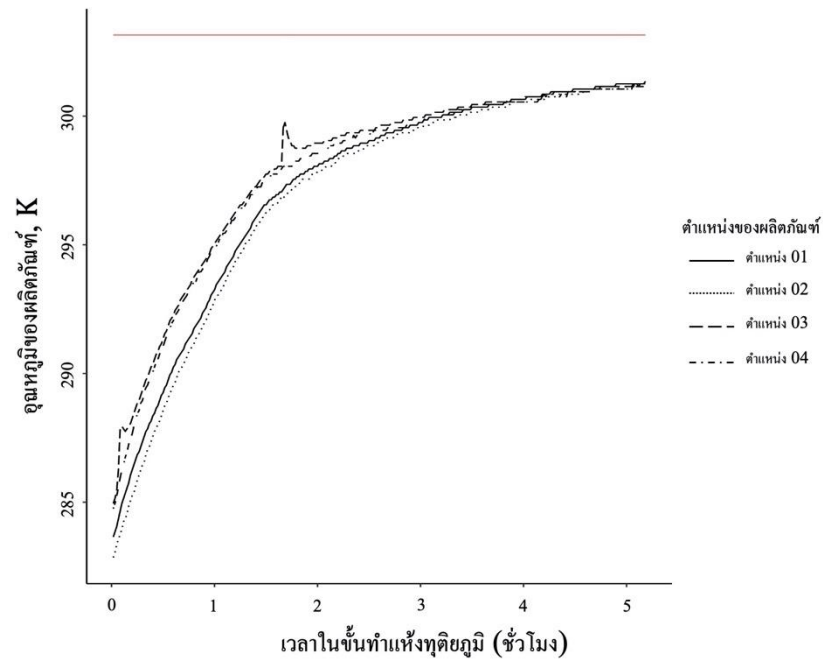
เพื่อให้สามารถใช้เป็นตัวแทนของค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่แตกต่างกันในแต่ละรอบการผลิตได้ ข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในขั้นทำแห้งทุติยภูมิในรอบการผลิตที่ 1 จนถึงรอบการผลิตที่ 5 แสดงอยู่ในรูปที่ 5.10 ถึงรูปที่ 5.14 ตามลำดับ



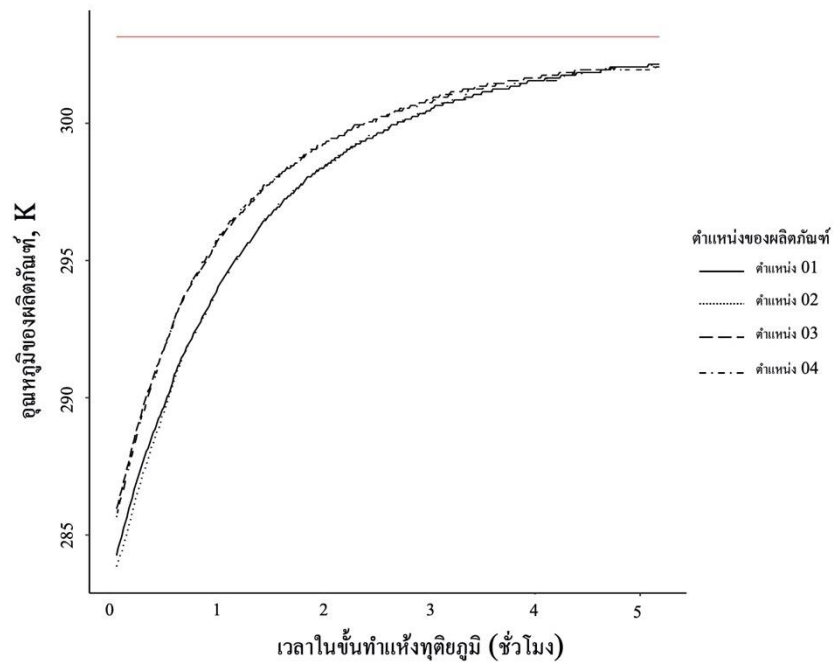
รูปที่ 5.10 อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในขั้นทำแห้งทุติยภูมิของรอบการผลิตที่ 1



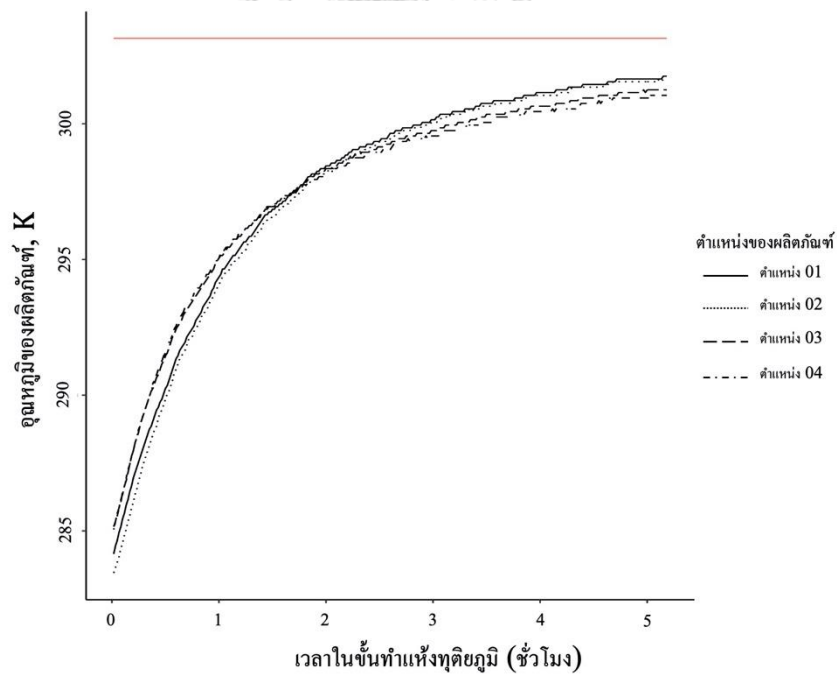
รูปที่ 5.11 อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในขั้นทำแห้งทุติยภูมิของรอบการผลิตที่ 2



รูปที่ 5.12 อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในขั้นทำแห้งทุติยภูมิของรอบการผลิตที่ 3



รูปที่ 5.13 อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในขั้นทำแห้งทุติยภูมิของรอบการผลิตที่ 4



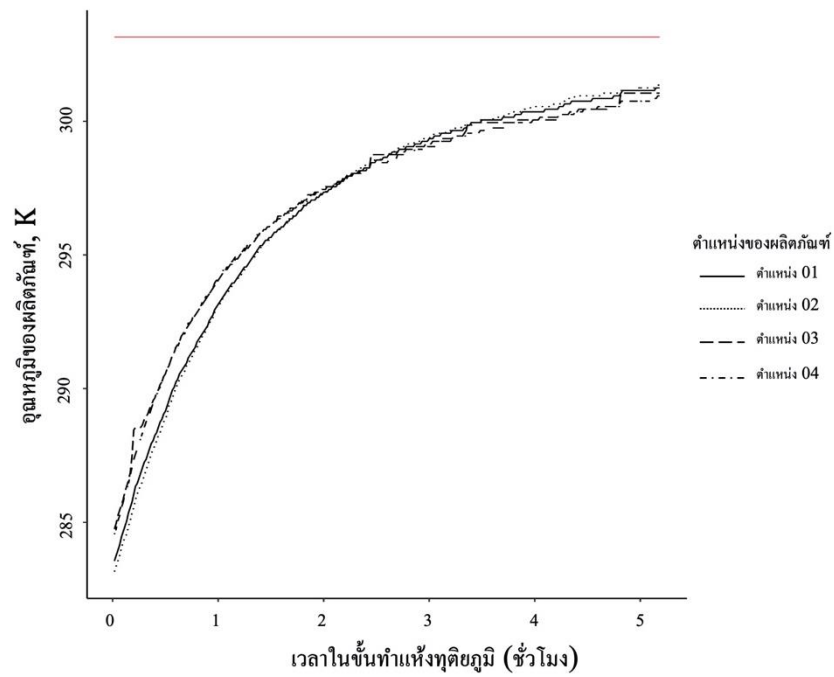
รูปที่ 5.14 อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในขั้นทำแห้งทุติยภูมิของรอบการผลิตที่ 5



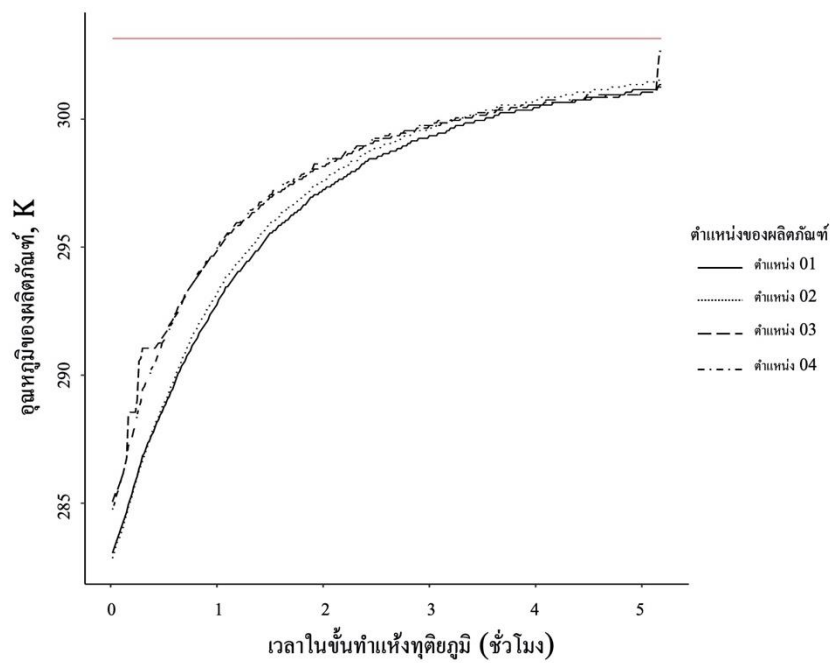
จากการพิจารณาข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิในรูปที่ 5.10 ถึงรูปที่ 5.14 พบว่า ลักษณะของข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิมีความแตกต่างกัน ค่าอุณหภูมิเริ่มต้น ความชันของกราฟอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ รวมถึงค่าอุณหภูมิสุดท้ายมีความแตกต่างกันในแต่ละรอบการผลิต รวมถึงแต่ละตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ในรอบการผลิตเดียวกัน

อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาลักษณะของข้อมูลอุณหภูมิ เช่น ข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในตำแหน่งที่ 3 ของรอบการผลิตที่ 1 ในรูปที่ 5.10 ผู้วิจัยพบลักษณะที่ผิดปกติได้แก่ การพุ่งขึ้นของค่าอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในช่วงของการวัดข้อมูล ดังนั้นจึงมีความจำเป็นในการทำความสะอาดข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ก่อนนำไปใช้ในการวิเคราะห์ประมาณหาค่าความชัน ณ จุดเริ่มต้น เนื่องจากลักษณะดังกล่าวไม่สอดคล้องกับปรากฏการณ์การถ่ายเทความร้อนของชั้นทำแห้งทุติยภูมิที่เสนอในงานวิจัยของ Pisano และคณะ [39]

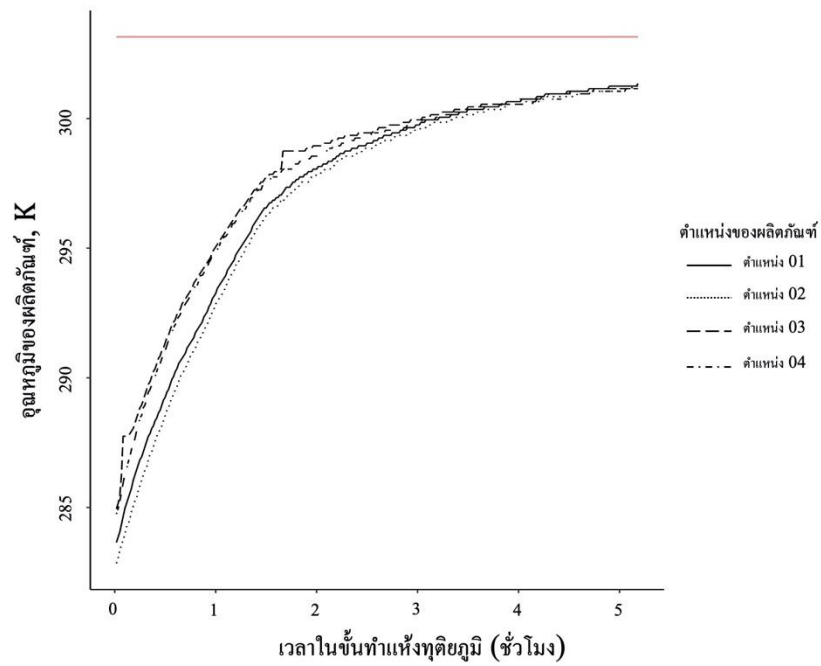
สำหรับการทำความสะอาดข้อมูลผลิตภัณฑ์ ในตำแหน่งที่ข้อมูลของผลิตภัณฑ์ในตำแหน่งก่อนหน้า (ตำแหน่ง  $t$ ) มีค่ามากกว่าตำแหน่งถัดไป (ตำแหน่ง  $t+1$ ) ผู้วิจัยแก้ไขข้อมูลโดยการนำค่าเฉลี่ยของอุณหภูมิในตำแหน่งที่  $t-1$  และตำแหน่งที่  $t+1$  มาแทนที่ค่าอุณหภูมิในตำแหน่งที่  $t$  จนกระทั่งไม่พบข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ที่มีค่ามากกว่าตำแหน่งถัดไป ดังแสดงในรูปที่ 5.15 ถึงรูปที่ 5.19



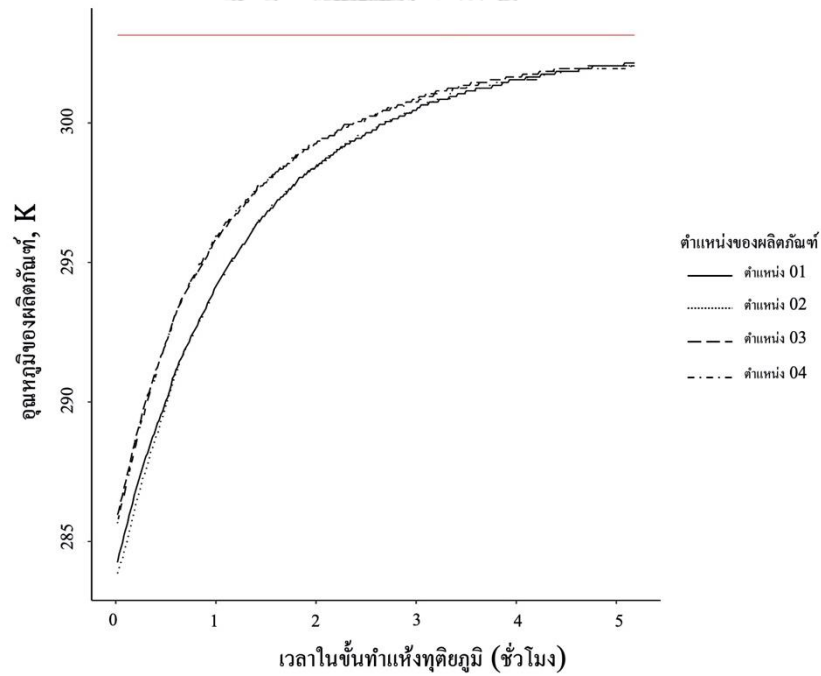
รูปที่ 5.15 อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในขั้นทำแห้งทุติยภูมิของรอบการผลิตที่ 1 หลังทำความสะอาด



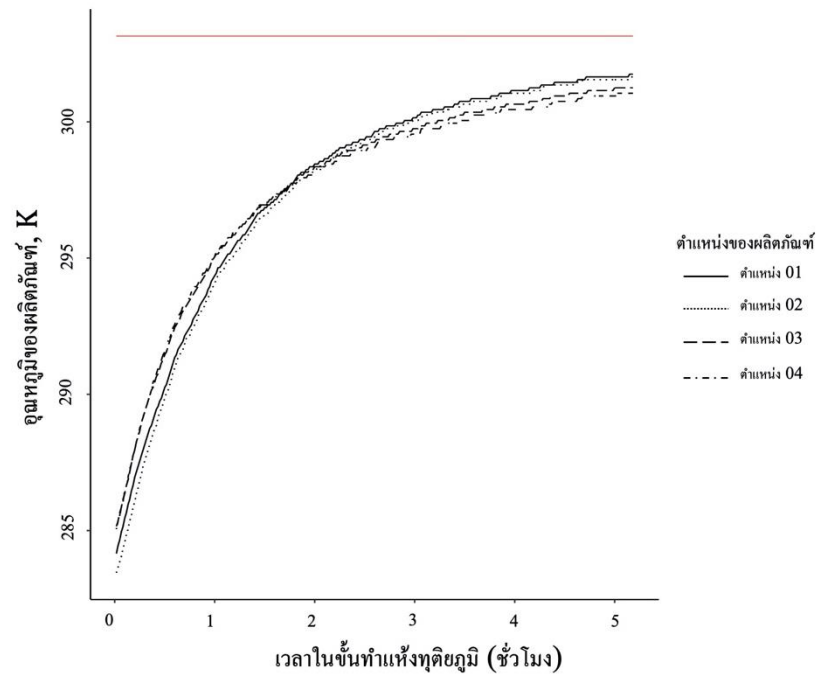
รูปที่ 5.16 อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในขั้นทำแห้งทุติยภูมิของรอบการผลิตที่ 2 หลังทำความสะอาด



รูปที่ 5.17 อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในขั้นทำแห้งทุติยภูมิของรอบการผลิตที่ 3 หลังทำความเสอาด



รูปที่ 5.18 อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในขั้นทำแห้งทุติยภูมิของรอบการผลิตที่ 4 หลังทำความเสอาด

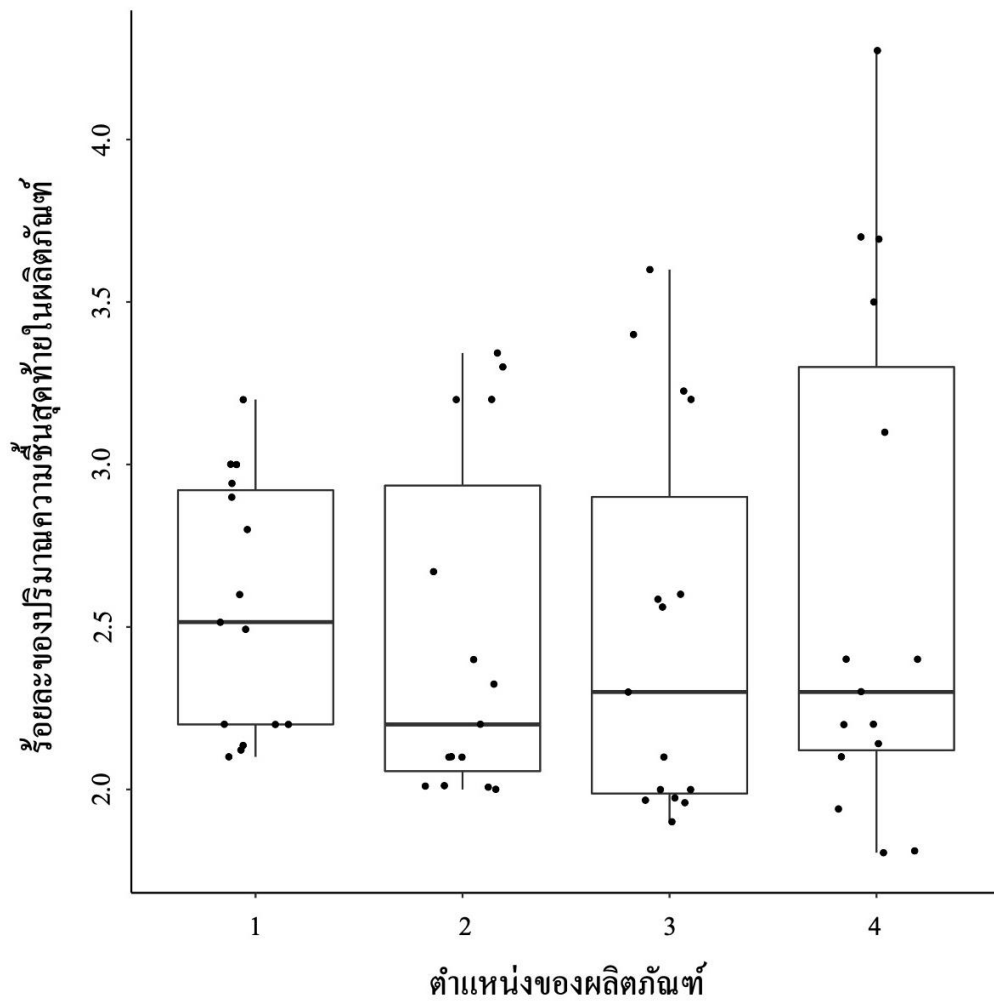


รูปที่ 5.19 อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในขั้นทำแห้งทุติยภูมิของรอบการผลิตที่ 5 หลังทำความสะอาด

- การวิเคราะห์ข้อมูลความขึ้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์

เนื่องด้วยผู้วิจัยตั้งสมมุติฐานว่า ตำแหน่งของผลิตภัณฑ์บนชั้นวางไม่ส่งผลต่อค่าความขึ้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงนำข้อมูลค่าความขึ้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ในแต่ละตำแหน่งของทุกรอบการผลิตมาทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบเพื่อพิสูจน์สมมุติฐานดังแสดงในรูปที่

5.20



รูปที่ 5.20 เปรียบเทียบค่าความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ในแต่ละตำแหน่งของทุกรอบการผลิต

CHULALONGKORN UNIVERSITY

ในรูปที่ 5.20 ค่าความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ในแต่ละตำแหน่งมีแนวโน้มที่จะไม่แตกต่างกันในแต่ละรอบการผลิต การทดสอบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของข้อมูลค่าความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์มีสมมติฐานในการทดสอบดังนี้

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$$

$$H_1: \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3 \neq \mu_4$$

ผลการทดสอบสมมุติฐานเกี่ยวกับความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของข้อมูลโดยใช้การวิเคราะห์

ความแปรปรวนทางเดียว (One-Way ANOVA) แสดงดังรูปที่ 5.21

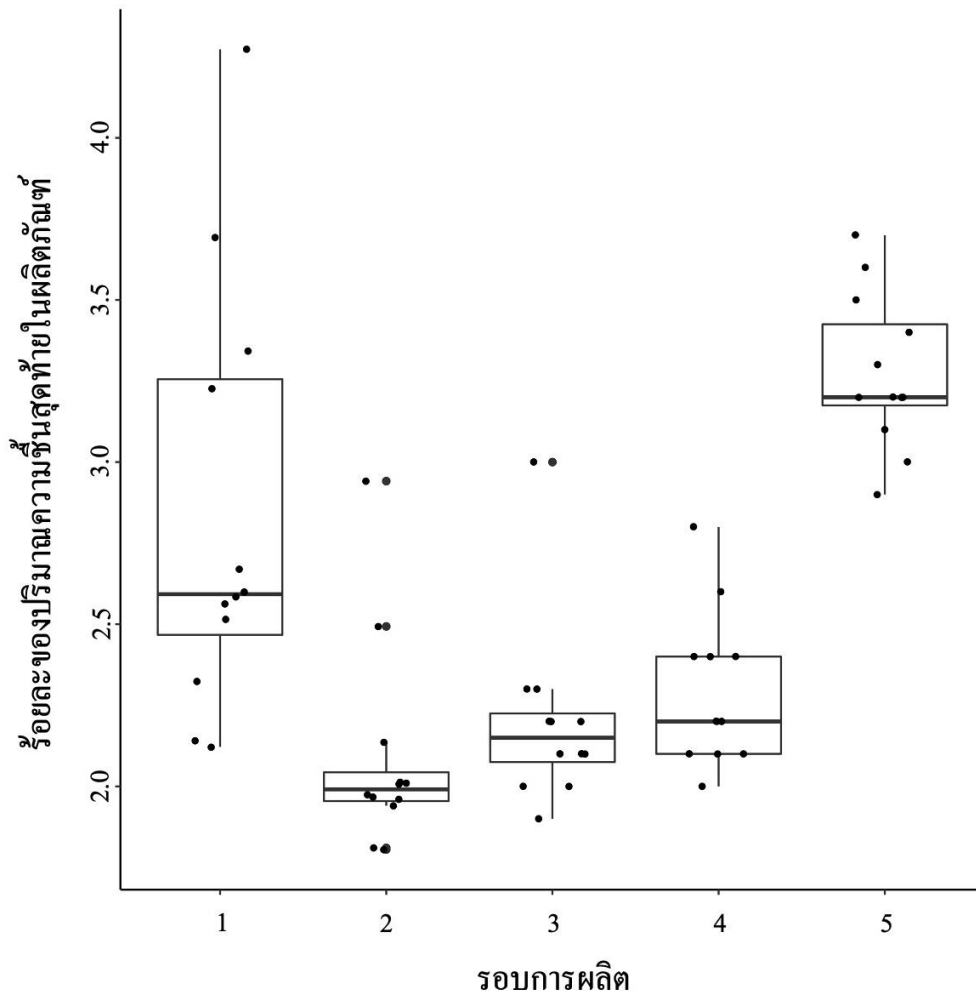
	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Position	3	0.27	0.0899	0.253	0.859
Residuals	56	19.87	0.3549		

รูปที่ 5.21 ผลการทดสอบสมมุติฐานเกี่ยวกับค่าเฉลี่ยของค่าความชื้นคงเหลือตามตำแหน่ง

รูปที่ 5.21 แสดงค่าสถิติทดสอบ F ของความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของค่าความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ทั้ง 4 ตำแหน่งเท่ากับ 0.253 และค่า p-value เท่ากับ 0.859 ซึ่งมีความมากกว่าระดับนัยสำคัญทางสถิติ  $\alpha = 0.05$  แสดงว่ายอมรับ  $H_0$  คือ ค่าเฉลี่ยของค่าความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ทั้ง 4 ตำแหน่งไม่แตกต่างกันและเป็นการยืนยันสมมุติฐานในเบื้องต้นของผู้วิจัยเกี่ยวกับสาเหตุของปัญหาด้านความชื้นของโรงงานกรณีศึกษา

นอกจากนั้นทางผู้วิจัยได้มีการวิเคราะห์ความแตกต่างของค่าความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ในแต่ละรอบการผลิต เพื่อเป็นการยืนยันปัญหาด้านความชื้นของโรงงานกรณีศึกษาดังแสดงใน รูปที่

5.22



รูปที่ 5.22 เปรียบเทียบค่าความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ในแต่ละรอบการผลิต

CHULALONGKORN UNIVERSITY

รูปที่ 5.22 ค่าความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ในแต่ละรอบการผลิตมีแนวโน้มที่จะมีความแตกต่างกัน การทดสอบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของข้อมูลค่าความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์มีสมมติฐานในการทดสอบดังนี้

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4 = \mu_5$$

$$H_1: \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3 \neq \mu_4 \neq \mu_5$$

ผลการทดสอบสมมุติฐานเกี่ยวกับความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของข้อมูลโดยใช้การวิเคราะห์

ความแปรปรวนทางเดียว (One-Way ANOVA) แสดงดังรูปที่ 5.23

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Cycle	4	12.125	3.0313	20.79	1.75e-10 ***
Residuals	55	8.018	0.1458		

---  
 Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

รูปที่ 5.23 ผลการทดสอบสมมุติฐานเกี่ยวกับค่าเฉลี่ยของค่าความชื้นคงเหลือในแต่ละรอบการผลิต

รูปที่ 5.23 แสดงค่าสถิติทดสอบ F ของความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของค่าความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ทั้ง 5 รอบการผลิตเท่ากับ 20.79 และค่า p-value น้อยกว่า 0.001 ซึ่งมีค่าน้อยกว่าระดับนัยสำคัญทางสถิติ  $\alpha = 0.05$  แสดงว่าปฏิเสธ  $H_0$  คือ ค่าเฉลี่ยของค่าความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ทั้ง 5 รอบการผลิตไม่เท่ากันและเป็นการยืนยันปัญหาด้านความชื้นของโรงงานกรณีศึกษา

นอกจากนั้นเพื่อให้ค่าความชื้นคงเหลือมีความสัมพันธ์กับข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในแต่ละตำแหน่งข้อมูล ผู้วิจัยจึงนำค่าความชื้นคงเหลือที่ได้จากแต่ละตำแหน่งมาหาค่าเฉลี่ยเพื่อใช้เป็นค่าความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ที่วัดข้อมูลอุณหภูมิสำหรับใช้ในวิทยานิพนธ์ดังแสดงในตารางที่ 5.2



ตารางที่ 5.2 ค่าความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ที่วัดข้อมูลอุณหภูมิในแต่ละรอบการผลิต

รอบการผลิต	ตำแหน่งของผลิตภัณฑ์			
	1	2	3	4
รอบการผลิตที่ 1	2.41±0.26	2.78±0.52	2.79±0.38	3.37±1.10
รอบการผลิตที่ 2	2.52±0.40	2.01±0.00	1.97±0.01	1.85±0.08
รอบการผลิตที่ 3	2.47±0.46	2.07±0.06	2.07±0.21	2.20±0.10
รอบการผลิตที่ 4	2.37±0.38	2.23±0.15	2.23±0.32	2.33±0.12
รอบการผลิตที่ 5	3.03±0.15	3.23±0.06	3.40±0.20	3.43±0.31

จากการวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้จากการทดลองได้ว่า ข้อมูลมีความสอดคล้องกับสมมติฐานของวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ดังนั้นในขั้นถัดไป ผู้วิจัยจะแบ่งข้อมูลออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ ข้อมูลกลุ่มทดลอง (4 รอบการผลิต ได้แก่ รอบการผลิตที่ 1 2 4 และ 5) และข้อมูลกลุ่มทดสอบ (1 รอบการผลิต ได้แก่ รอบการผลิตที่ 3) เพื่อใช้ในวัตถุประสงค์ที่แตกต่างกันดังรายละเอียดที่แสดงใน ตารางที่ 5.3

ตารางที่ 5.3 วัตถุประสงค์ของการใช้ข้อมูลกลุ่มทดลองและข้อมูลกลุ่มทดสอบ

กลุ่มของข้อมูล	ข้อมูล	วัตถุประสงค์
ข้อมูลกลุ่มทดลอง (Training Data)	อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ใน ชั้นทำแห้งทุติยภูมิ	<ul style="list-style-type: none"> <li>พัฒนาวิธีการหาค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น</li> <li>หาค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น</li> <li>สร้างสมการทำนาย</li> </ul>
	ค่าความชื้นคงเหลือของ ผลิตภัณฑ์	<ul style="list-style-type: none"> <li>พัฒนาวิธีการหาค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น</li> </ul>
	อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ใน ชั้นเยือกแข็ง	<ul style="list-style-type: none"> <li>หาค่าอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็ง</li> <li>สร้างสมการทำนาย</li> </ul>
ข้อมูลกลุ่มทดสอบ (Testing Data)	ค่าความชื้นคงเหลือของ ผลิตภัณฑ์	<ul style="list-style-type: none"> <li>ทดสอบประสิทธิภาพของสมการทำนาย</li> </ul>
	อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ใน ชั้นเยือกแข็ง	

- ข้อมูลกลุ่มทดลอง (Training Data) ถูกนำไปใช้พัฒนาวิธีการประมาณหาค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์ และสมการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นด้วยอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็ง
  - ข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิถูกใช้ร่วมกับค่าความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์สำหรับหาค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์ เพื่อ

ใช้ในการสร้างสมการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นร่วมกับอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็ง

- ข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็งถูกใช้เพื่อหาค่าอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็ง เพื่อใช้ในการสร้างสมการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นร่วมกับค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์
- ข้อมูลกลุ่มทดสอบ (Testing Data) ถูกนำไปใช้เพื่อทดสอบประสิทธิภาพของสมการทำนายค่าความชื้นในผลิตภัณฑ์ ณ จุดเริ่มต้น วิธีการทดสอบประสิทธิภาพของสมการทำนายทำโดยทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นจากอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งของข้อมูลกลุ่มทดสอบ จากนั้นจึงนำค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่ได้มาคำนวณหาค่าความชื้นคงเหลือเพื่อเปรียบเทียบกับค่าความชื้นคงเหลือที่วัดได้จริง

## บทที่ 6

### การประมาณค่าพารามิเตอร์ของข้อมูลกลุ่มทดลอง

ในบทนี้ ทางผู้วิจัยทำการประมาณค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของชั้นทำแห่งทุติยภูมิและค่า  
 อุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งของข้อมูลกลุ่มทดลอง วิธีการประมาณค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของชั้น  
 ทำแห่งทุติยภูมิทำโดยอาศัยอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห่งทุติยภูมิร่วมกับสมการทาง  
 คณิตศาสตร์ เพื่อให้วิธีดังกล่าวสามารถหาค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์แต่ละตำแหน่งบน  
 ชั้นวางโดยไม่ต้องยุติกระบวนการที่จุดสิ้นสุดของชั้นทำแห่งปฐมภูมิหรือสุ่มตัวอย่างของผลิตภัณฑ์  
 ขณะที่วิธีการประมาณค่าอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งทำโดยการพิจารณาจากอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์  
 ในชั้นเยือกแข็ง ดังรายละเอียดต่อไปนี้

#### 6.1 การประมาณค่าความขึ้นความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของชั้นทำแห่งทุติยภูมิ

แนวคิดสำคัญในการพัฒนาวิธีการประมาณค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์ได้แก่ การ  
 นำเทคนิคในการติดตามกระบวนการ หรือการวัดอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์มาประยุกต์ใช้ร่วมกับการ  
 ประมาณค่าด้วยกระบวนการทางคณิตศาสตร์ เพื่อให้สามารถประมาณค่าความขึ้นของแต่ละ  
 ผลิตภัณฑ์ในแต่ละรอบการผลิตโดยไม่ต้องยุติกระบวนการผลิต เนื่องด้วยเหตุผลดังต่อไปนี้

- จากการศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้อง พบว่า การวัดอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์สามารถนำมาใช้  
 ร่วมกับสมการทางคณิตศาสตร์ในการประมาณค่าพารามิเตอร์ของกระบวนการทำแห่ง  
 แบบเยือกแข็งได้ งานวิจัยของ Kuu และคณะ [45] นำเสนอวิธีการประมาณค่าความ  
 ด้านทานของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห่งปฐมภูมิโดยการวัดอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ร่วมกับ  
 สมการทางคณิตศาสตร์ที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าความด้านทานและอุณหภูมิของ

ผลิตภัณฑ์ วิธีดังกล่าวมีหลักการในการทำงานโดยอาศัยการประมาณหาค่าความ  
 ด้านทานที่เหมาะสมที่ทำให้อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ที่คำนวณโดยสมการทางคณิตศาสตร์  
 มีความใกล้เคียงกับอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ที่วัดได้จริงมากที่สุด

- จากการวิเคราะห์ข้อมูลของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิในบพที่ 5 พบว่า  
 ข้อมูลของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ที่วัดได้มีความแตกต่างกันออกไปตามตำแหน่งของ  
 ผลิตภัณฑ์บนชั้นวาง

จากเหตุผลที่กล่าวมาในข้างต้น ผู้วิจัยจึงเสนอให้การวัดอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์มีความ  
 เหมาะสมกับการนำมาประยุกต์ใช้ในงานวิจัยฉบับนี้

แนวทางการนำเทคนิคการวัดอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์มาพัฒนาวิธีการประมาณหาค่าความชื้น  
 ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์ต้องอาศัยสมการทางคณิตศาสตร์ที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิ  
 ของผลิตภัณฑ์และค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นร่วมด้วย เนื่องจากหลักการในการประมาณหาค่าความชื้น  
 ณ จุดเริ่มต้นในผลิตภัณฑ์ที่แสดงในสมการที่ 1

$$C_s^0 = \min \sum_{i=1}^n (T_p^{mea,i} - T_p^{cal,i})^2 \quad (1)$$

สมการที่ 1 แสดงว่า ค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์ ( $C_s^0$ ) ถูกประมาณโดยโดยการสุ่ม  
 หาค่าที่ทำให้อุณหภูมิกำหนดของผลิตภัณฑ์ ( $T_p^{cal,i}$ ) ในช่วงเวลาที่กำหนด ( $n$ ) มีค่าใกล้เคียงกับ  
 อุณหภูมิจริงของผลิตภัณฑ์ที่วัดได้ ( $T_p^{mea,i}$ ) ในช่วงเวลาเดียวกันมากที่สุด อุณหภูมิจริงของผลิตภัณฑ์  
 สามารถวัดได้โดยการใส่อุปกรณ์วัดอุณหภูมิลงไปในผลิตภัณฑ์ สำหรับอุณหภูมิกำหนดของผลิตภัณฑ์  
 จะถูกคำนวณโดยสมการสำหรับคำนวณค่าอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ด้วยค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น

จากการศึกษาของงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง พบว่า แบบจำลองของชั้นทำแห้งทุติยภูมิที่ถูกเสนอใน  
 งานวิจัยของ Pisano และคณะ [39] แสดงถึงความเป็นไปได้ในนำมาประยุกต์เพื่อสร้างสมการทาง

คณิตศาสตร์ระหว่างอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์และค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น รายละเอียดสำหรับการพัฒนาสมการทางคณิตศาสตร์แสดงอยู่ในหัวข้อต่อไป

### 6.1.1 การพัฒนาสมการทางคณิตศาสตร์สำหรับวิธีการประมาณค่าความชื้น

สมการทางคณิตศาสตร์เพื่อคำนวณอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ถือว่ามีความสำคัญต่อการพัฒนาวิธีการประมาณค่าความชื้นเป็นอย่างยิ่ง ในงานวิจัยฉบับนี้สมการทางคณิตศาสตร์ดังกล่าวถูกประยุกต์มาจากแบบจำลองของชั้นทำแห้งทุติยภูมิที่ถูกนำเสนอในงานวิจัยของ Pisano และคณะ [39]

แบบจำลองดังกล่าวเป็นแบบจำลองกระบวนการแบบของชั้นทำแห้งทุติยภูมิแบบพื้นฐานซึ่งประกอบด้วย 2 สมการหลักดังนี้

- สมการการถ่ายเทความร้อน

$$m_d c_{p,p} \frac{dT_p}{dt} = K_v A_v (T_{fluid} - T_p) + m_d r_d \Delta H_{des} \quad (2)$$

สมการที่ 2 อธิบายปรากฏการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการถ่ายเทความร้อนภายในผลิตภัณฑ์ในรูปแบบที่แตกต่างกันตามแต่ละพจน์ของสมการ

- สมการกำหนดให้ ความร้อนเข้าสู่ผลิตภัณฑ์ผ่านการถ่ายเทระบบของเหลวในชั้นวางผลิตภัณฑ์เท่านั้นซึ่งสามารถคำนวณได้จากผลคูณของค่าสัมประสิทธิ์ในการถ่ายเทความร้อน ( $K_v$ ) กับค่าพื้นที่หน้าตัดของไวแอล ( $A_v$ ) และผลต่างระหว่างอุณหภูมิของระบบ ( $T_{fluid}$ ) และอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ( $T_p$ ) ดังพจน์แรกที่อยู่ด้านขวาของสมการ
- สมการกำหนดให้ ความร้อนเข้าสู่ผลิตภัณฑ์ถูกใช้เพื่อ 2 วัตถุประสงค์ ได้แก่ การเพิ่มอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์และการระเหยน้ำผลึกออกจากผลิตภัณฑ์ สำหรับปริมาณความร้อนที่ใช้เพื่อเพิ่มอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์สามารถคำนวณได้จากผลคูณของมวลของผลิตภัณฑ์แห้ง ( $m_d$ ) ค่าความร้อนจำเพาะของ

ผลิตภัณท์ ( $c_{p,p}$ ) และผลต่างของอุณหภูมิของผลิตภัณท์ ( $dT_p$ ) ทหารด้วยผลต่างของเวลา ( $dt$ ) ดังด้านซ้ายมือของสมการ สำหรับปริมาณความร้อนที่ใช้เพื่อระเหยน้ำผลึกออกจากผลิตภัณท์สามารถคำนวณได้จากผลคูณของมวลของผลิตภัณท์แห้ง ( $m_d$ ) อัตราการระเหยของน้ำผลึกออกจากผลิตภัณท์ ( $r_d$ ) และค่าความร้อนที่ใช้ในการระเหยน้ำผลึก ( $\Delta H_{des}$ ) ดังพจน์ที่สองด้านขวามือของสมการ

- สมการการถ่ายเทมวล

$$r_d = (-k_d)C_s^t \quad (3)$$

สมการที่ 3 อธิบายปรากฏการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการถ่ายเทมวลออกจากผลิตภัณท์เนื่องจากอัตราเร็วในการถ่ายเทมวลของผลิตภัณท์ถูกกำหนดโดยอัตราเร็วของชั้นการระเหยของน้ำผลึก [14] อัตราเร็วของชั้นการระเหยของน้ำผลึก ( $r_d$ ) ขึ้นอยู่กับค่าความชื้นที่คงเหลืออยู่ในผลิตภัณท์ระหว่างชั้นทำแห้งทุติยภูมิ ( $C_s^t$ ) ด้วยปฏิกิริยาอันดับที่หนึ่ง ดังแสดงอยู่ในด้านขวามือของสมการ

ค่าความชื้นที่คงเหลืออยู่ในผลิตภัณท์สามารถถูกคำนวณจากค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นโดยสมการที่ถูกลำเสนอในงานวิจัยของ Fissore และคณะ [46] ดังแสดงในสมการที่ 4

$$C_s^t = C_s^0 \left( \prod_{i=1}^n e^{-k_d(dt)} \right) \quad (4)$$

เมื่อรวมสมการที่ 3 และสมการที่ 4 จะได้ว่า อัตราเร็วในการถ่ายเทมวลของผลิตภัณท์สามารถคำนวณได้จากค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณท์ ดังแสดงในสมการที่ 5

$$r_d = (-k_d)C_s^0 \left( \prod_{i=1}^n e^{-k_d(dt)} \right) \quad (5)$$

เมื่อนำสมการที่ 5 มาแทนที่พจน์ของอัตราเร็วในการถ่ายเทมวลในสมการที่ 2 จะสามารถรวมสมการทางคณิตศาสตร์ของชั้นทำแห้งทุติยภูมิที่เหลือเพียงหนึ่งสมการ ดังแสดงในสมการที่ 6

$$m_d c_{p,p} \frac{dT_P}{dt} = K_v A_v (T_{fluid} - T_P) + m_d (-k_d) C_s^0 \left( \prod_{i=1}^n e^{-k_d(dt)} \right) \Delta H_{des} \quad (6)$$

อย่างไรก็ตาม แม้ว่าสมการที่ 6 แสดงให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์และค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น แต่สมการดังกล่าวยังไม่เหมาะสำหรับนำมาใช้ในการประมาณหาค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น เนื่องจากรูปแบบของสมการที่เหมาะสมต้องเป็นรูปแบบที่สามารถคำนวณอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาใด ๆ ของชั้นทำแห้งทุติยภูมิได้

ดังนั้นในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ เพื่อให้สามารถที่จะจัดรูปของสมการที่ 6 เป็นสมการทางคณิตศาสตร์เพื่อคำนวณอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ด้วยค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น ทางผู้วิจัยได้มีการกำหนดสมมุติฐานเพิ่มเติมดังนี้

- ปริมาณความร้อนที่ถ่ายเทเข้าสู่ผลิตภัณฑ์ในแต่ละช่วงเวลาขึ้นอยู่กับผลต่างของอุณหภูมิของระบบและอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาสุดท้ายของช่วงเวลาที่ทำการคำนวณ
- เนื่องด้วยกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งในงานวิจัยฉบับนี้ วัตถุประสงค์ขั้นตอนในการเตรียมสารละลาย และเครื่องมือถูกควบคุมให้คงที่ทุกรอบการผลิต ดังนั้นค่าตัวแปรที่ขึ้นอยู่กับปัจจัยดังกล่าวจะถูกกำหนดให้เป็นค่าคงที่ ได้แก่
  - มวลของผลิตภัณฑ์แห้ง ( $m_d$ )
  - ค่าความร้อนจำเพาะของผลิตภัณฑ์ ( $c_{p,p}$ )
  - ค่าสัมประสิทธิ์ในการถ่ายเทความร้อน ( $K_v$ )
  - ค่าพื้นที่หน้าตัดของไวแอล ( $A_v$ )
  - ค่าความร้อนที่ใช้ในการระเหยน้ำผลึก ( $\Delta H_{des}$ )



- เนื่องด้วยอุณหภูมิของระบบตลอดขั้นทำแห้งทุติยภูมิถูกกำหนดให้คงที่ ค่าคงที่ในการระเหยของน้ำฟลักของผลิตภัณฑ์ในรอบการผลิตเดียวกันจะถูกสมมุติให้คงที่และมีค่าเดียวกัน
- อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ถูกวัดด้วยระยะห่างที่คงที่ทุก 1 นาที ดังนั้นระยะเวลาของแต่ละช่วงที่คำนวณถูกกำหนดให้คงที่และเท่ากับ 60 วินาที

ตามสมมุติฐานที่กำหนดไว้ในย่อหน้าด้านบน อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาที่  $t = t_1$  สามารถที่จะถูกจัดรูปจากสมการที่ 6 ได้ดังนี้

- แทนค่า  $dT_p$  ในพจน์ด้านซ้ายมือสุดด้วย ผลต่างของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาที่  $t = t_0$  และอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาที่  $t = t_1$  และแทนค่า  $dt$  ในทุกพจน์ด้วย ผลต่างของเวลา ( $\Delta t$ )

$$m_d c_{p,p} \frac{T_p^1 - T_p^0}{\Delta t} = K_v A_v (T_{fluid} - T_p) + m_d (-k_d) C_s^0 \left( \prod_{i=1}^{n=1} e^{-k_d(\Delta t)} \right) \Delta H_{des}$$

- แทนค่า  $T_p$  ในพจน์ตรงกลางด้วย อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาที่  $t = t_1$

$$m_d c_{p,p} \frac{T_p^1 - T_p^0}{\Delta t} = K_v A_v (T_{fluid} - T_p^1) + m_d (-k_d) C_s^0 \left( \prod_{i=1}^{n=1} e^{-k_d(\Delta t)} \right) \Delta H_{des}$$

- จัดรูปสมการโดยนำพจน์ที่อยู่นอกวงเล็บไปคูณทุกพจน์ในวงเล็บ

$$\frac{m_d c_{p,p}}{\Delta t} T_p^1 - \frac{m_d c_{p,p}}{\Delta t} T_p^0 = K_v A_v T_{fluid} - K_v A_v T_p^1 - m_d k_d C_s^0 e^{-k_d(\Delta t)} \Delta H_{des}$$

- จัดรูปสมการโดยย้าย  $T_p^1$  มาอยู่ด้านซ้ายมือของสมการ

$$\begin{aligned} T_p^1 &= \left( \frac{m_d c_{p,p}}{\Delta t} T_p^0 + K_v A_v T_{fluid} - m_d k_d C_s^0 e^{-k_d(\Delta t)} \Delta H_{des} \right) * \left( \frac{\Delta t}{m_d c_{p,p} + K_v A_v(\Delta t)} \right) \\ &= \frac{m_d c_{p,p} T_p^0}{m_d c_{p,p} + K_v A_v(\Delta t)} + \frac{K_v A_v(\Delta t) T_{fluid}}{m_d c_{p,p} + K_v A_v(\Delta t)} - \frac{m_d k_d \Delta H_{des}(\Delta t) C_s^0 e^{-k_d(\Delta t)}}{m_d c_{p,p} + K_v A_v(\Delta t)} \\ &= \alpha T_p^0 + \beta T_{fluid} - \gamma C_s^0 e^{-k_d(\Delta t)} \end{aligned} \quad (7)$$

สมการที่ 7 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาที่  $t = t_1$  และอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาที่  $t = t_0$  เมื่อกำหนดให้  $\alpha$  เท่ากับ  $\left(\frac{m_d c_{p,p}}{m_d c_{p,p} + K_v A_v (\Delta t)}\right)$   $\beta$  เท่ากับ  $\left(\frac{K_v A_v (\Delta t)}{m_d c_{p,p} + K_v A_v (\Delta t)}\right)$  และ  $\gamma$  เท่ากับ  $\left(\frac{m_d k_d \Delta H_{des} (\Delta t)}{m_d c_{p,p} + K_v A_v (\Delta t)}\right)$  ซึ่งเป็นค่าคงที่

จากสมการที่ 7 ได้ว่า อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ที่เวลาถัดไปขึ้นอยู่กับค่าของ 3 ตัวแปรได้แก่ อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาที่ผ่านมา อุณหภูมิของระบบ และค่าความชื้นคงเหลือในผลิตภัณฑ์

ดังนั้นอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาที่  $t = t_2$  จึงสามารถถูกจัดรูปจากสมการที่ 7 โดยการเปลี่ยนค่าอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาที่ผ่านมาด้วยการแทน  $T_p^0$  ด้วย  $T_p^1$  และเปลี่ยนค่าความชื้นให้อยู่ในรูปค่าความชื้นคงเหลือในผลิตภัณฑ์ ณ เวลาที่  $t = t_2$  ด้วยการแทนค่า  $C_s^0 e^{-2k_d (\Delta t)}$  ลงไปแทนค่า  $C_s^0 e^{-k_d (\Delta t)}$  ในสมการที่ 7 ผลลัพธ์ของการแทนค่าแสดงอยู่ในสมการที่ 8

$$T_p^2 = \alpha T_p^1 + \beta T_{fluid} - \gamma C_s^0 e^{-2k_d (\Delta t)} \quad (8)$$

สมการที่ 8 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาที่  $t = t_2$  และอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาที่  $t = t_1$  เมื่อแทนค่าอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาที่  $t = t_1$  จากสมการที่ 7 ลงในสมการที่ 8 จะแสดงความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาที่  $t = t_2$  และอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาที่  $t = t_0$  ได้ดังสมการที่ 9

$$\begin{aligned} T_p^2 &= \alpha(\alpha T_p^0 + \beta T_{fluid} - \gamma C_s^0 e^{-k_d (\Delta t)}) + \beta T_{fluid} - \gamma C_s^0 e^{-2k_d (\Delta t)} \\ &= \alpha^2 T_p^0 + \alpha \beta T_{fluid} - \alpha \gamma C_s^0 e^{-k_d (\Delta t)} + \beta T_{fluid} - \gamma C_s^0 e^{-2k_d (\Delta t)} \\ &= \alpha^2 T_p^0 + \beta T_{fluid} (\alpha + 1) - \gamma C_s^0 (\alpha e^{-k_d (\Delta t)} + e^{-2k_d (\Delta t)}) \end{aligned} \quad (9)$$

อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาที่  $t = t_3$  สามารถถูกจัดรูปจากสมการที่ 7 ได้เช่นเดียวกับอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาที่  $t = t_2$  โดยการเปลี่ยนค่าอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาที่ผ่านมาด้วยการแทน  $T_p^0$  ด้วย  $T_p^2$  และเปลี่ยนค่าความชื้นให้อยู่ในรูปค่าความชื้น ณ เวลาที่  $t = t_3$  ด้วยการ

แทนค่า  $C_s^0 e^{-3k_d(\Delta t)}$  ลงไปแทนค่า  $C_s^0 e^{-k_d(\Delta t)}$  ในสมการที่ 7 ผลลัพธ์ของการแทนค่าแสดงอยู่ในสมการที่ 10

$$T_p^3 = \alpha T_p^2 + \beta T_{fluid} - \gamma C_s^0 e^{-3k_d(\Delta t)} \quad (10)$$

สมการที่ 10 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาที่  $t = t_3$  และอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาที่  $t = t_2$  เมื่อแทนค่าอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาที่  $t = t_2$  จากสมการที่ 9 ลงในสมการที่ 10 จะแสดงความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาที่  $t = t_3$  และอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาที่  $t = t_0$  ได้ดังสมการที่ 11

$$\begin{aligned} T_p^3 &= \alpha(\alpha^2 T_p^0 + \beta T_{fluid}(\alpha + 1) - \gamma C_s^0 (\alpha e^{-k_d(\Delta t)} + e^{-2k_d(\Delta t)})) + \beta T_{fluid} - \gamma C_s^0 e^{-3k_d(\Delta t)} \\ &= \alpha^3 T_p^0 + \beta T_{fluid}(\alpha^2 + \alpha) - \gamma C_s^0 (\alpha^2 e^{-k_d(\Delta t)} + \alpha e^{-2k_d(\Delta t)}) + \beta T_{fluid} - \gamma C_s^0 e^{-3k_d(\Delta t)} \\ &= \alpha^3 T_p^0 + \beta T_{fluid}(\alpha^2 + \alpha + 1) - \gamma C_s^0 (\alpha^2 e^{-k_d(\Delta t)} + \alpha e^{-2k_d(\Delta t)} + e^{-3k_d(\Delta t)}) \end{aligned} \quad (11)$$

ดังนั้นเมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาที่  $t = t_1$  จนถึงเวลาที่  $t = t_3$  เทียบกับเวลาที่  $t = t_0$  ดังแสดงในสมการที่ 7 9 และ 11 ตามลำดับ ทางผู้วิจัยสามารถจึงเสนอสมการสำหรับคำนวณอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาที่  $t = t_n$  จากอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ณ เวลาที่  $t = t_0$  ดังแสดงในสมการที่ 12 โดยกำหนดให้  $\alpha$  เท่ากับ  $\left(\frac{m_d c_{p,p}}{m_d c_{p,p} + K_v A_v(\Delta t)}\right)$   $\beta$  เท่ากับ  $\left(\frac{K_v A_v(\Delta t)}{m_d c_{p,p} + K_v A_v(\Delta t)}\right)$  และ  $\gamma$  เท่ากับ  $\left(\frac{m_d k_d \Delta H_{des}(\Delta t)}{m_d c_{p,p} + K_v A_v(\Delta t)}\right)$

$$T_p^n = \alpha^n T_p^0 + \beta T_{fluid} \sum_{i=1}^n (\alpha^{n-i}) - \gamma C_s^0 \sum_{i=1}^n ((\alpha^{n-i}) e^{-ik_d(\Delta t)}) \quad (12)$$

สมการที่ 12 เป็นรูปแบบทั่วไปของสมการเชิงอนุพันธ์ (Differential Equations) ระหว่างค่าอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์และค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่ได้จากการจัดรูปสมการที่ 6 ด้วยสมมุติฐานที่เสนอในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ องค์ประกอบของสมการที่ 12 ประกอบไปด้วย 9 ตัวแปร ได้แก่  $C_s^0$   $m_d$   $c_{p,p}$   $K_v$   $A_v$   $\Delta H_{des}$   $T_p^0$   $T_{fluid}$  และ  $k_d$  โดยตัวแปรต่าง ๆ กระจายอยู่ใน 3 พจน์ของสมการดังนี้

- พจน์ของอุณหภูมิ ณ จุดเริ่มต้นประกอบด้วยตัวแปร 5 ตัวแปรได้แก่

$$m_d, c_{p,p}, K_v, A_v \text{ และ } T_p^0$$

- พจน์ของอุณหภูมิของระบบประกอบด้วยตัวแปร 5 ตัวแปรได้แก่

$$m_d, c_{p,p}, K_v, A_v \text{ และ } T_{fluid}$$

- พจน์ของค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นประกอบด้วยตัวแปร 7 ตัวแปรได้แก่

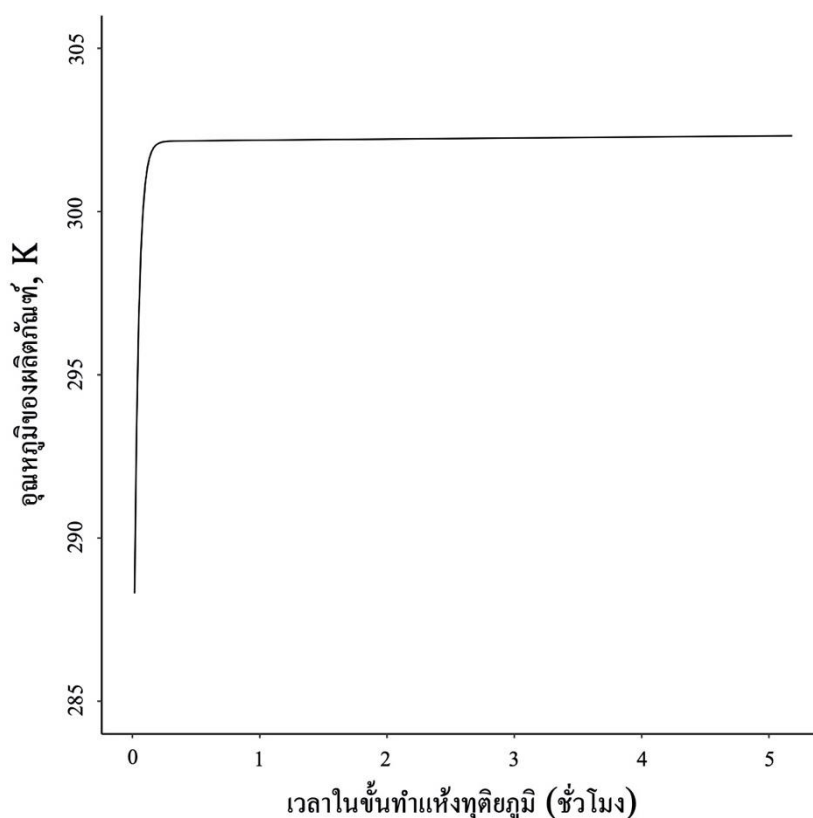
$$c_s^0, m_d, c_{p,p}, K_v, A_v, \Delta H_{des} \text{ และ } k_d$$

เพื่อพิสูจน์ความถูกต้องของการคำนวณค่าอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ด้วยสมการที่ 12 ทางผู้วิจัย จึงทำการคำนวณอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์โดยอาศัยการแทนค่าของตัวแปรด้วยค่าคาดการณ์ของแต่ละตัวแปร ดังแสดงในตารางที่ 6.1

ตารางที่ 6.1 ค่าคาดการณ์ของตัวแปรในสมการสำหรับคำนวณอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์

ตัวแปร	ชื่อของตัวแปร	ค่าคาดการณ์	หน่วย
$c_s^0$	ความชื้น ณ จุดเริ่มต้น	10	$\text{kg}_{\text{water}} \text{kg}_{\text{dried product}}^{-1}$
$m_d$	มวลของผลิตภัณฑ์แห้ง	$1 \cdot 10^{-5}$	$\text{kg}_{\text{dried product}}$
$c_{p,p}$	ค่าความร้อนจำเพาะของผลิตภัณฑ์	$1 \cdot 10^4$	$\text{J Kg}^{-1} \text{K}^{-1}$
$K_v$	ค่าสัมประสิทธิ์ในการถ่ายเทความร้อน	10	$\text{W K}^{-1} \text{m}^{-2}$
$A_v$	พื้นที่หน้าตัดของไวนอล	$1 \cdot 10^{-4}$	$\text{m}^2$
$\Delta H_{des}$	ค่าความร้อนที่ใช้ในการระเหยน้ำผลึก	$1 \cdot 10^6$	$\text{J kg}_{\text{water}}^{-1}$
$T_p^0$	อุณหภูมิ ณ จุดเริ่มต้น	280	K
$T_{fluid}$	อุณหภูมิของระบบ	303.15	K
$k_d$	ค่าคงที่ในการระเหยน้ำผลึก	$1 \cdot 10^{-5}$	$\text{kg}_{\text{dried product}}^{-1} \text{s}^{-1} \text{m}^{-2}$

ค่าคาดการณ์ของตัวแปรที่แสดงอยู่ในตารางที่ 6.1 ผู้วิจัยกำหนดโดยอ้างอิงจากงานวิจัยที่เกี่ยวข้องหรือประมาณจากหน่วยของตัวแปร เมื่อนำค่าของตัวแปรดังกล่าวไปคำนวณอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในขั้นทำแห้งทุติยภูมิด้วยสมการที่ 12 ได้ผลลัพธ์ดังแสดงในรูปที่ 6.1



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

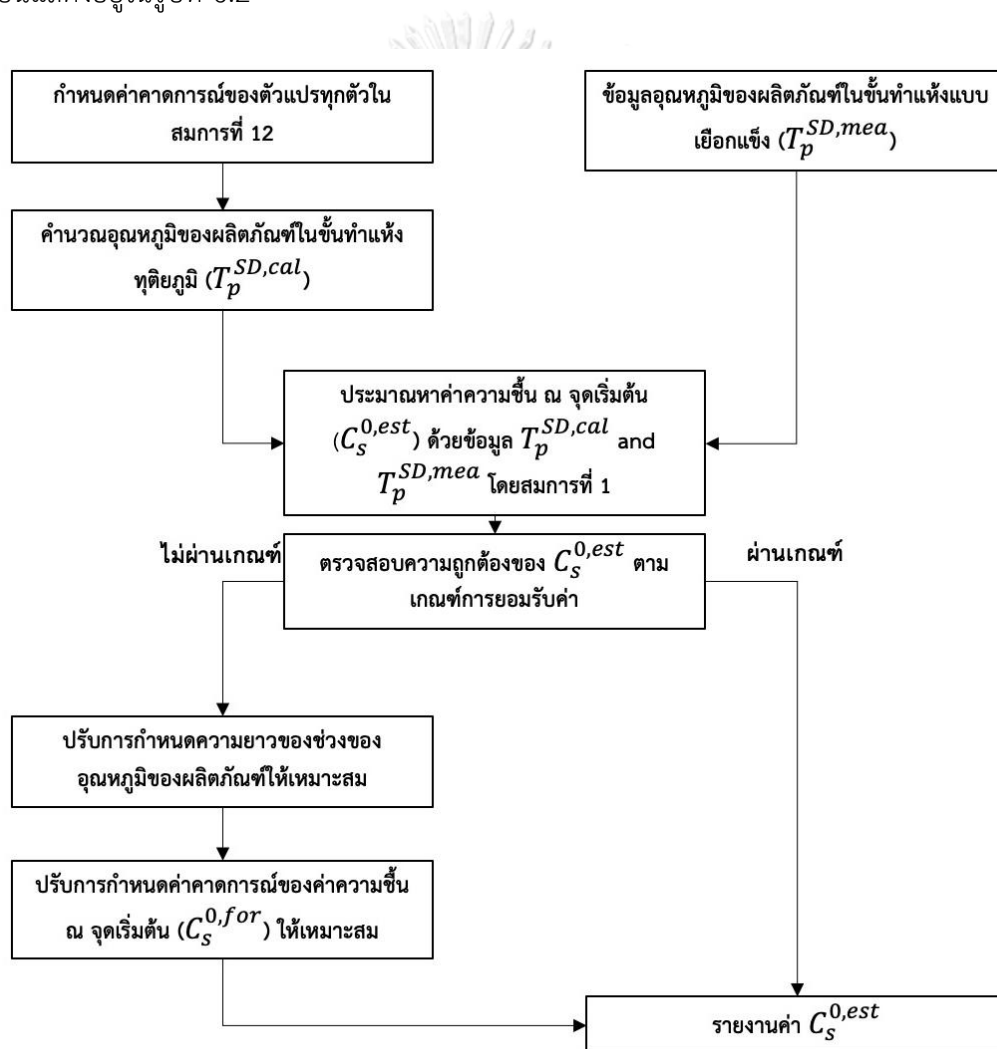
รูปที่ 6.1 อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในขั้นทำแห้งทุติยภูมิที่คำนวณด้วยค่าคาดการณ์ของตัวแปร

รูปที่ 6.1 แสดงการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในขั้นทำแห้งทุติยภูมิที่คำนวณด้วยค่าคาดการณ์ของตัวแปร จากการพิจารณาพบว่า สมการที่ 12 สามารถนำไปใช้คำนวณอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ได้ เนื่องจากลักษณะของการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์มีความคล้ายคลึงกับข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ที่วัดได้จริง แม้ว่ารูปร่างของกราฟไม่เหมือนกับกราฟของข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ที่วัดได้ดังแสดงในหัวข้อ 5.2 จากการใช้ค่าคาดการณ์ของตัวแปร ทำให้รูปร่างของกราฟอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์คลาดเคลื่อนไปจากรูปร่างที่ควรจะเป็น

ดังนั้นในหัวข้อถัดไป ผู้วิจัยจึงนำเสนอสมการที่ 12 ไปประยุกต์ใช้ร่วมกับสมการที่ 1 และข้อมูล อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิในการประมาณหาค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของ ผลิตภัณฑ์และค่าของตัวแปรอื่น ๆ ดังรายละเอียดต่อไปนี้

### 6.1.2 ผลการประมาณหาค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์

ขั้นตอนในการประมาณหาค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์ ( $C_s^{0,est}$ ) ของวิทยานิพนธ์ ฉบับนี้แสดงอยู่ในรูปที่ 6.2



รูปที่ 6.2 ขั้นตอนในการประมาณหาค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น

ในรูปที่ 6.2 ค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์ถูกประมาณด้วยวิธีกำลังสองน้อยที่สุดแบบไม่เชิงเส้น (Nonlinear Least Squares) ของชุดข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิ โดยใช้หลักการ Levenberg-Marquardt [47] ในการเลือกและหาค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น ( $C_s^{0,est}$ ) ที่เหมาะสมที่สุด ตามลำดับดังนี้

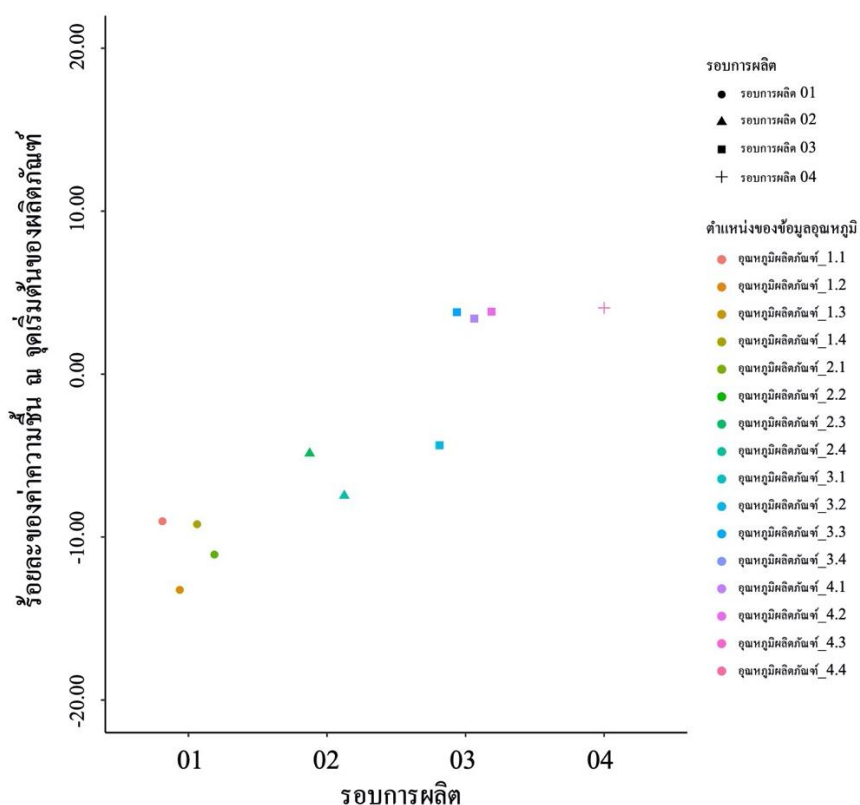
1. กำหนดค่าคาดการณ์ของตัวแปรทุกตัวแปรในสมการที่ 12: แม้ว่าสมการดังกล่าวมีตัวแปรที่เกี่ยวข้อง 9 ตัวแปร ได้แก่  $c_s^0$ ,  $m_d$ ,  $c_{p,p}$ ,  $K_v$ ,  $A_v$ ,  $\Delta H_{des}$ ,  $T_p^0$ ,  $T_{fluid}$  และ  $k_d$  แต่เนื่องด้วยในกระบวนการทดลองอุณหภูมิของระบบในชั้นทำแห้งทุติยภูมิถูกกำหนดให้เป็นค่าคงที่ที่ถูกรอบการผลิต ผู้วิจัยจึงกำหนดให้ค่าของอุณหภูมิของระบบเท่ากับค่าคงที่ ( $T_{fluid} = 303.15$  K) และกำหนดค่าคาดการณ์ของตัวแปรที่เหลืออีก 8 ตัวแปรเท่านั้น โดยอาศัยการประมาณการจากหน่วยของตัวแปรและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องเพื่อกำหนดค่าคาดการณ์ของตัวแปรให้มีความใกล้เคียงกับค่าที่แท้จริงมากที่สุด
2. คำนวณอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งแบบเยือกแข็ง ( $T_p^{SD,cal}$ ) โดยอาศัยสมการที่ 12 และค่าคาดการณ์ของตัวแปรที่กำหนดในขั้นที่ 1
3. นำเข้าข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งแบบเยือกแข็งที่วัดได้จริง ( $T_p^{SD,mea}$ )
4. ประมาณหาค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น ( $C_s^{0,est}$ ) โดยการประมาณหาค่าของตัวแปรที่เหมาะสมที่สุดที่ทำให้อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ที่คำนวณได้มีค่าใกล้เคียงกับอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ที่วัดได้จริงมากที่สุด ดังแสดงในสมการที่ Error! Reference source not found.

$$C_s^{0,est} = \min_{c_s^0, m_d, c_{p,p}, K_v, A_v, \Delta H_{des}, T_p^0, k_d} \sum_{i=1}^n (T_p^{mea,i} - T_p^{cal,i})^2 \quad (13)$$

5. ตรวจสอบความถูกต้องของค่า  $C_s^{0,est}$  ที่ได้เทียบกับเกณฑ์ในการยอมรับค่า; เนื่องด้วยวิธีการประมาณค่าในวิธานิพนธ์ฉบับนี้เป็นการหาค่าที่เหมาะสมแบบไม่มีข้อจำกัด (Unconstrained Optimization) ดังนั้นเพื่อให้ค่าที่ได้มีความเหมาะสม ทางผู้วิจัยจึงมีการกำหนดเกณฑ์ในการยอมรับค่าเพิ่มเติมจำนวน 2 ข้อดังนี้
  - i. ค่าเฉลี่ยของ  $C_s^{0,est}$  ของทุกชุดข้อมูลที่ได้ต้องมีค่ามากกว่า 0
  - ii. จำนวนของค่า  $C_s^{0,est}$  ต้องเท่ากับจำนวนของชุดข้อมูลกลุ่มทดลอง
6. ในกรณีที่ ค่า  $C_s^{0,est}$  ที่ได้ไม่ผ่านเกณฑ์การยอมรับค่า; ทางผู้วิจัยจะทำการปรับความยาวของช่วงของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์และค่าคาดการณ์ของค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นให้เหมาะสมตามลำดับ
7. ในกรณีที่ ค่า  $C_s^{0,est}$  ที่ได้ผ่านเกณฑ์การยอมรับค่า; รายงานค่า  $C_s^{0,est}$  ที่ได้ เพื่อนำไปใช้ต่อไป

การประมาณค่าของตัวแปรดำเนินการด้วยโปรแกรม Rstudio (version 1.0.153) software environment [Rstudio Team (2016)] ผลการประมาณค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ชุดข้อมูลทั้ง 16 ชุดข้อมูลจาก 4 รอบการผลิต ด้วยค่าคาดการณ์ของตัวแปรในตารางที่ 6.1 แสดงอยู่ในรูปที่ 6.3





รูปที่ 6.3 ผลการประมาณค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์ในเบื้องต้น

ในรูปที่ 6.3 ผลการประมาณค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์ในเบื้องต้นตามตำแหน่งของอุณหภูมิในแต่ละรอบการผลิตพบว่าค่าเฉลี่ยของค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นเท่ากับ  $-4.01 \pm 6.65$  และมีชุดของข้อมูลอุณหภูมิที่สามารถประมาณค่าได้เพียง 11 ข้อมูลจากข้อมูลทั้งหมด 16 ข้อมูล ค่าดังกล่าวไม่ผ่านเกณฑ์ในการยอมรับ เนื่องจากมีค่าน้อยกว่า 0 และจำนวนค่าที่ได้มีน้อยกว่าจำนวนชุดข้อมูล ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อปรับปรุงประสิทธิภาพในการประมาณค่าของวิธีการ โดยการศึกษาการกำหนดค่าของปัจจัย ดังรายละเอียดต่อไปนี้

#### 6.1.2.1 การกำหนดความยาวของช่วงของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์

เนื่องด้วยลักษณะการเพิ่มขึ้นของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ที่เปลี่ยนไปตามช่วงเวลาในขั้นทำแห่ง ทฤษฎี ดังแสดงในตารางที่ 6.2

ตารางที่ 6.2 การเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิ

เวลาในชั้นทำแห้งทุติยภูมิ (นาที)	ค่าเฉลี่ยของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในรอบการผลิต			
	01	02	03	04
1 – 50	288.84±2.62	289.07±2.97	289.98±2.87	289.66±2.79
51 – 100	294.78±1.20	295.19±1.42	296.19±1.37	295.76±1.14
101 – 150	297.58±0.59	298.00±0.73	299.04±0.69	298.42±0.54
151 – 200	299.12±0.35	299.51±0.37	300.54±0.39	299.79±0.37
201 – 250	300.07±0.24	300.39±0.23	301.34±0.20	300.62±0.33
251 – 300	300.71±0.30	300.92±0.18	301.90±0.12	301.18±0.32

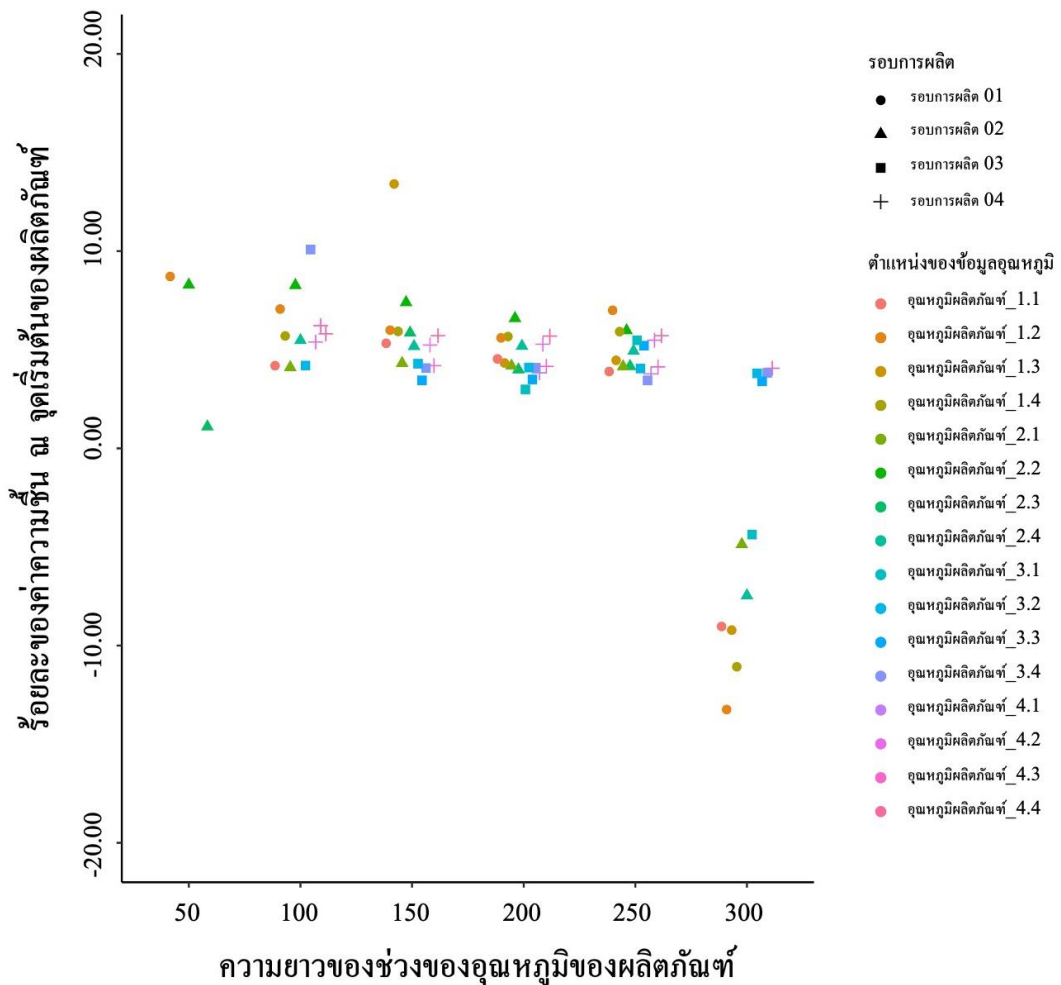
ในตารางที่ 6.2 จากการเปรียบเทียบส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในแต่ละช่วงเวลาของชั้นทำแห้งทุติยภูมิ พบว่าอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในช่วงต้นของชั้นทำแห้งทุติยภูมิมีการเพิ่มขึ้นของค่าอุณหภูมิมากกว่าช่วงปลายของชั้นทำแห้งทุติยภูมิ ทำให้ทางผู้วิจัยตั้งสมมุติฐานว่าความยาวของช่วงของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ส่งผลต่อค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่ประมาณได้โดยวิธีการ

ดังนั้นเพื่อพิสูจน์สมมุติฐานดังกล่าว ผู้วิจัยจึงทดลองผลของความยาวของช่วงของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ต่อผลลัพธ์ของการประมาณหาค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น โดยการกำหนดความยาวของช่วงของอุณหภูมิให้แตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 6.3

ตารางที่ 6.3 ค่าของปัจจัยนำเข้าสำหรับทดสอบผลของความยาวของช่วงของอนุกรม

ช่วงที่	ความยาวของช่วงของอนุกรม
1	1 – 50
2	1 – 100
3	1 – 150
4	1 – 200
5	1 – 250
6	1 – 300

ในตารางที่ 6.3 ผู้วิจัยทดลองปรับจุดสิ้นสุดของช่วงของอนุกรมของผลิตภัณฑ์ให้แตกต่างกัน 6 ช่วงของอนุกรม ได้แก่ 50 100 150 200 250 และ 300 โดยที่ค่าคาดการณ์ของตัวแปรถูกกำหนดให้คงที่ดังตารางที่ 6.1 ผลการประมาณหาค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของทั้ง 6 ช่วงของอนุกรมแสดงในรูปที่ 6.4



รูปที่ 6.4 ผลของความสัมพันธ์ระหว่างความยาวของช่วงของอูณหภูมิของผลิตภัณฑ์ต่อการประมาณค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์

รูปที่ 6.4 พบว่า การปรับลดให้ความยาวของช่วงของอูณหภูมิของผลิตภัณฑ์ลงมีแนวโน้มที่จะทำให้ค่าความชื้นที่ประมาณได้มีค่าสอดคล้องกับความเป็นจริงหรือมีค่ามากกว่า 0 มากยิ่งขึ้น การที่วิธีประมาณค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์ให้ผลลัพธ์ที่ดีขึ้นเมื่อปรับช่วงของอูณหภูมิของผลิตภัณฑ์ลดลงสนับสนุนสมมุติฐานของผู้วิจัยที่คาดว่า อูณหภูมิของผลิตภัณฑ์สอดคล้องกับสมการทางคณิตศาสตร์เพียงบางช่วงของข้อมูลเท่านั้น เนื่องจากปรากฏการณ์ทางความร้อนที่อธิบายด้วยแบบจำลองต้นแบบกำหนดให้ปริมาณความร้อนต้องถูกใช้เพื่อเพิ่มอูณหภูมิของผลิตภัณฑ์และการระเหยของน้ำผลึก [39] ดังนั้นการที่อูณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในช่วงปลายของขั้นทำแห้งทุติยภูมิมีอัตรา

การเพิ่มขึ้นที่ลดลงหรือไม่เพิ่มเลยในบางช่วงเวลา เมื่อเทียบกับช่วงต้นของขั้นทำแห่งทุติยภูมิจึงทำให้  
 อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในช่วงปลายของขั้นทำแห่งทุติยภูมิไม่สอดคล้องกับสมการทางคณิตศาสตร์

เพื่อหาแนวทางในการกำหนดค่าความยาวของช่วงของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ที่เหมาะสม ทาง  
 ผู้วิจัยจึงทำการเปรียบเทียบผลลัพธ์ของการประมาณค่าของแต่ละช่วงของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ใน  
 หัวข้อของจำนวนชุดข้อมูลที่ประมาณค่าได้และค่าเฉลี่ยของความชื้น ณ จุดเริ่มต้น ดังแสดงในตารางที่

#### 6.4

ตารางที่ 6.4 เปรียบเทียบผลลัพธ์ของการประมาณค่าของแต่ละช่วงของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์

ช่วงของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์	จำนวนของชุดข้อมูลที่ ประมาณค่าได้	ค่าเฉลี่ยของค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น
1 - 50	3	$6.04 \pm 4.28$
1 - 100	11	$6.05 \pm 1.84$
1 - 150	14	$5.74 \pm 2.43$
1 - 200	16	$4.61 \pm 0.96$
1 - 250	16	$4.86 \pm 1.00$
1 - 300	11	$-4.01 \pm 6.65$

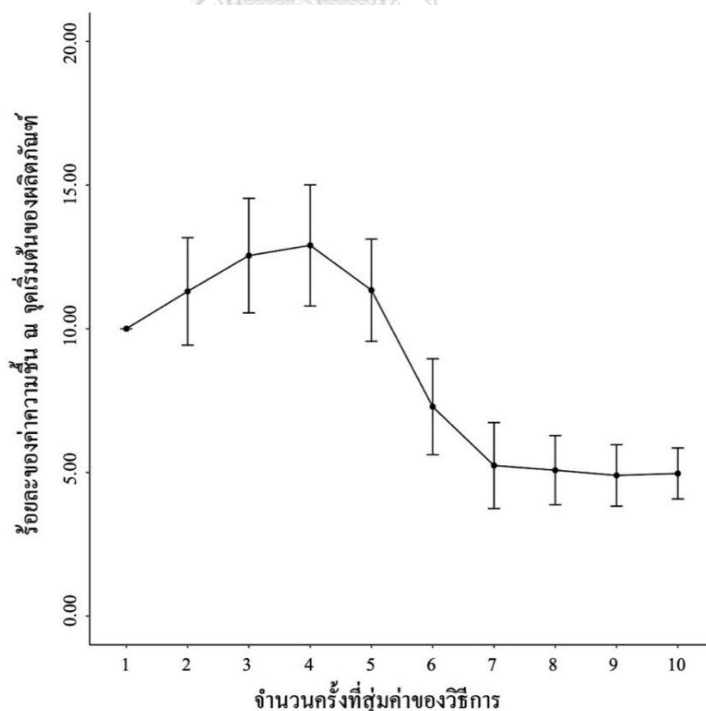
จากตารางที่ 6.4 เมื่อพิจารณาค่าเฉลี่ยของค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นได้ว่า ความยาวของช่วง  
 ของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ที่เหมาะสมเป็นได้ตั้งแต่ 250 ค่าลงไป เพราะเป็นช่วงของอุณหภูมิของ  
 ผลิตภัณฑ์ที่ให้ค่าเฉลี่ยของค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นสอดคล้องกับความจริง แต่เมื่อพิจารณาจำนวน  
 ของชุดข้อมูลที่ประมาณค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นได้ของความยาวของช่วงอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์

ตั้งแต่ 50 จนถึง 250 ได้ว่า จำนวนข้อมูลที่วิธีการสามารถประมาณค่าได้มีค่าเท่ากับ 3 11 14 16 และ 16 ตามลำดับจากทั้งหมด 16 ข้อมูลของอนุกรมของผลิตภัณฑ์ ผลดังกล่าวแสดงว่า ความยาวของช่วงของข้อมูลที่เหมาะสมจะนำไปศึกษาต่อมีเพียงช่วงของข้อมูลที่ 200 ถึง 250 ค่าเท่านั้น

ดังนั้นในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยกำหนดให้ความยาวของช่วงของอนุกรมที่เหมาะสมสำหรับวิธีการประมาณค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นเท่ากับ 250 ค่าของข้อมูลสำหรับใช้ในการศึกษาปัจจัยถัดไป เพื่อให้ได้ค่าข้อมูลที่อยู่ในช่วงมากกว่าเท่ากับ 0 และมีความยาวของข้อมูลที่เพียงพอสำหรับการประมาณค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์ได้ครบถ้วนทุกข้อมูล

#### 6.1.2.2 การกำหนดค่าคาดการณ์ของความชื้น ณ จุดเริ่มต้น

เนื่องด้วยการประมาณค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นอาศัยหลักการ Levenberg-Marquardt ในการหาค่าตัวแปรที่เหมาะสมที่สุดดังแสดงในรูปที่ 6.5



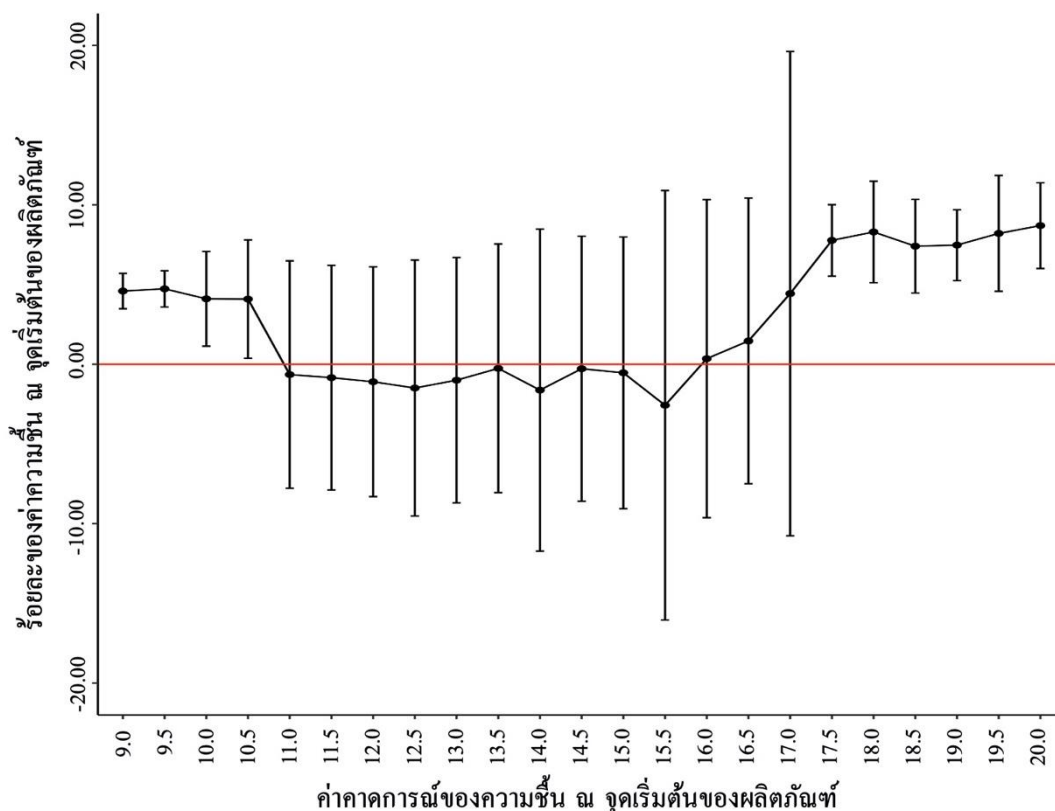
รูปที่ 6.5 การเปลี่ยนแปลงของค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นตามจำนวนครั้งที่สุ่มค่าของวิธีการ

ในรูปที่ 6.5 ค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นเริ่มต้นจากค่าคาดการณ์ของตัวแปร จากนั้นจึงเคลื่อนไปหาค่าที่เหมาะสมที่สุดตามจำนวนครั้งที่สุ่มค่าของวิธีการ จากรูปแบบการเปลี่ยนแปลงของค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นดังกล่าว ทางผู้วิจัยจึงตั้งสมมุติฐานว่า ค่าคาดการณ์ของค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นส่งผลต่อค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่ประมาณได้โดยวิธีการ

ดังนั้นเพื่อพิสูจน์สมมุติฐานดังกล่าว ผู้วิจัยจึงทดลองผลของค่าคาดการณ์ของความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์ต่อผลลัพธ์ของการประมาณหาค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น โดยการกำหนดค่าคาดการณ์ของความชื้น ณ จุดเริ่มต้นให้แตกต่างกันตั้งแต่ 9.0 ถึง 20.0 โดยห่างกันค่าละ 0.5 รวมทั้งสิ้น 23 ค่าคาดการณ์ ร่วมกับการกำหนดความยาวของช่วงของอนุหภูมิของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 250 ค่า ผลการประมาณหาค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของค่าคาดการณ์ทั้งหมดแสดงในตารางที่ 6.5 ตารางที่ 6.5 ผลของค่าคาดการณ์ของความชื้น ณ จุดเริ่มต้นต่อการประมาณค่าความชื้น

ค่าคาดการณ์	ค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น	ค่าคาดการณ์	ค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น	ค่าคาดการณ์	ค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น
9.0	4.59±1.11	9.5	4.73±1.14	10.0	4.10±2.97
10.5	4.09±3.71	11.0	-0.65±7.13	11.5	-0.84±7.04
12.0	-1.10±7.21	12.5	-1.49±8.03	13.0	-1.00±7.70
13.5	-0.26±7.80	14.0	-1.62±10.10	14.5	-0.28±8.31
15.0	-0.54±8.52	15.5	-2.58±13.48	16.0	0.35±9.97
16.5	1.46±8.96	17.0	4.43±15.20	17.5	7.77±2.24
18.0	8.30±3.19	18.5	7.40±2.94	19.0	7.47±2.22
19.5	8.20±3.63	20.0	8.69±2.69		

ในตารางที่ 6.5 การปรับค่าคาดการณ์ส่งผลต่อค่าและเครื่องหมายของค่าความชัน ณ จุดเริ่มต้นที่ประมาณได้ ผู้วิจัยพบว่าค่าคาดการณ์ของค่าความชัน ณ จุดเริ่มต้นที่แตกต่างกันส่งผลต่อค่าและเครื่องหมายของค่าความชันได้แตกต่างกัน ดังแสดงในรูปที่ 6.6



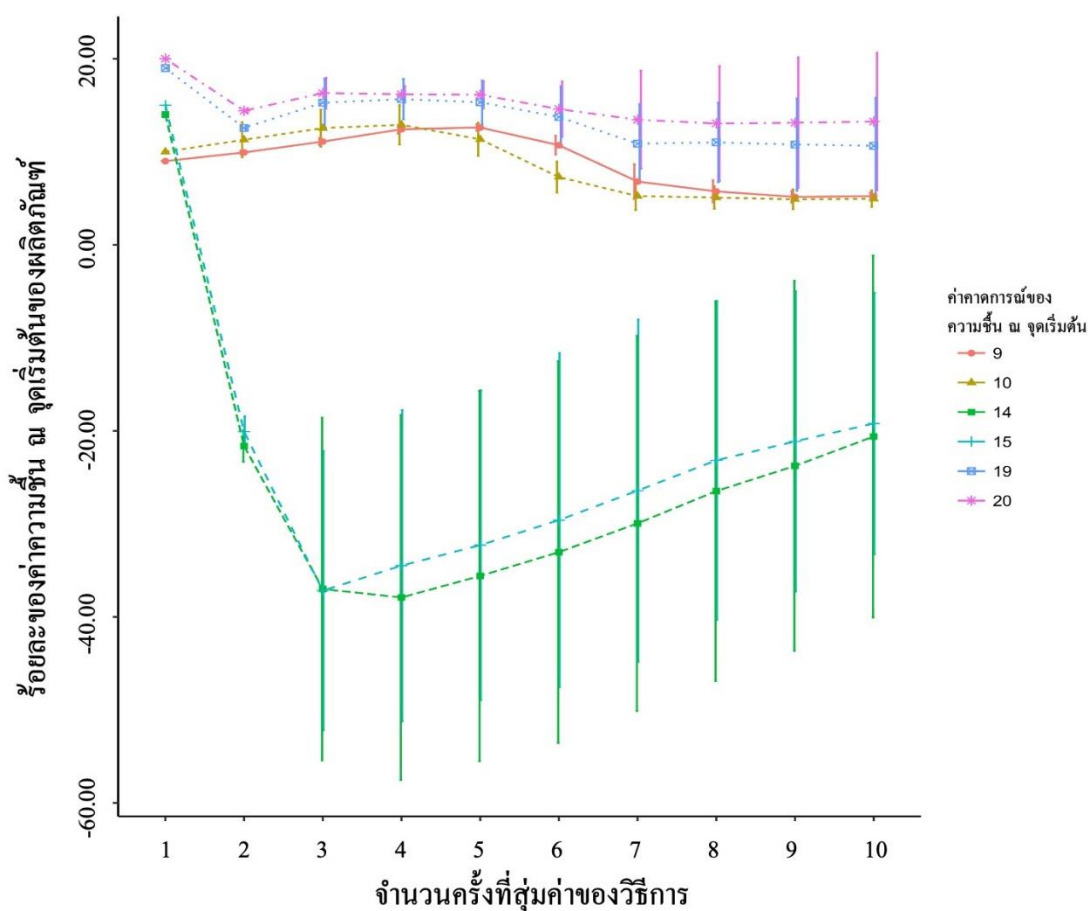
รูปที่ 6.6 ผลของค่าคาดการณ์ของค่าความชัน ณ จุดเริ่มต้นต่อการประมาณค่าของข้อมูลกลุ่มทดลอง

ในรูปที่ 6.6 ผู้วิจัยสามารถแบ่งช่วงของค่าคาดการณ์ตามค่าและเครื่องหมายของค่าความชัน ณ จุดเริ่มต้นได้เป็น 2 ช่วง ดังนี้

- ค่าคาดการณ์ตั้งแต่ช่วง 9.0 ถึง 10.5 และ 17.5 ถึง 20.0; ในช่วงนี้ค่าความชัน ณ จุดเริ่มต้นที่ประมาณได้จะมีค่ามากกว่า 0
- ค่าคาดการณ์ตั้งแต่ช่วง 11.0 ถึง 17.0; ในช่วงนี้ค่าความชัน ณ จุดเริ่มต้นที่ประมาณได้จะมีค่าน้อยกว่า 0



เพื่อหาแนวทางในการกำหนดค่าคาดการณ์ของค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นให้เหมาะสม ทางผู้วิจัยจึงได้ศึกษาเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นตามจำนวนครั้งของการสุ่มค่าของวิธีการโดยเลือกตัวแทนของค่าคาดการณ์มาจำนวน 6 ค่าจากทั้ง 2 ช่วง ได้แก่ 9.0 10.0 14.0 15.0 19.0 และ 20.0 ดังแสดงในรูปที่ 6.7



รูปที่ 6.7 การเปลี่ยนค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นในแต่ละค่าคาดการณ์ตามจำนวนครั้งที่สุ่มค่า

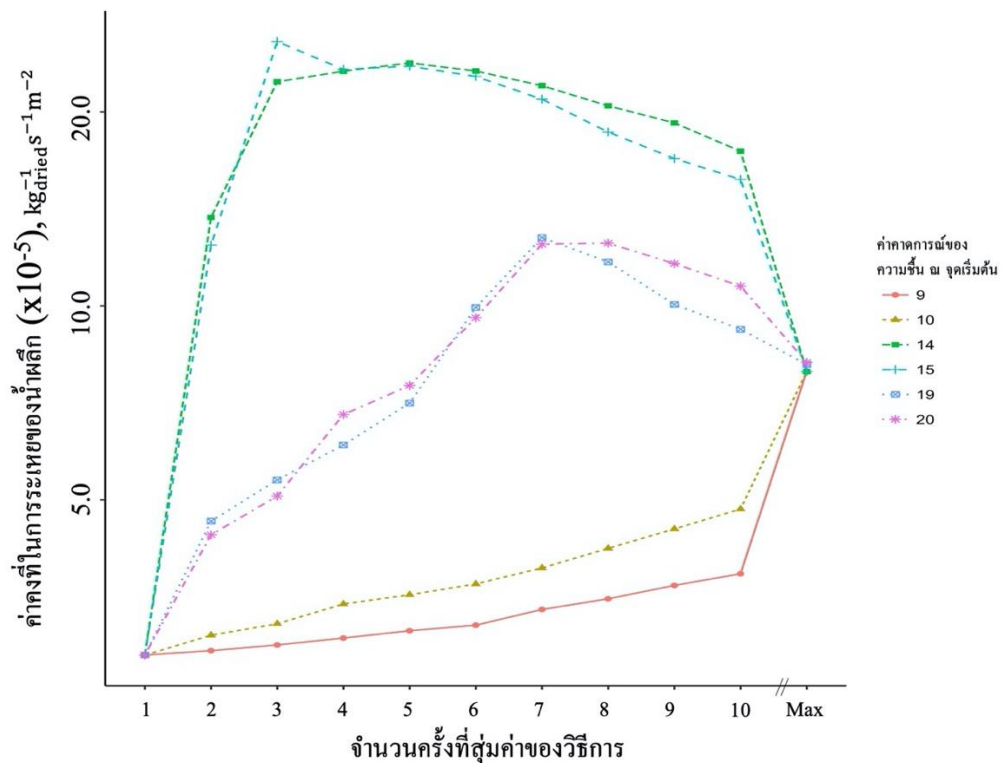
รูปที่ 6.7 พบว่า วิธีการประมาณหาค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นสามารถให้ผลลัพธ์ที่เป็นไปได้ทั้งค่าที่มากกว่า 0 และค่าที่น้อยกว่า 0 ขึ้นอยู่กับค่าคาดการณ์ของความชื้น ณ จุดเริ่มต้น ทำให้การกำหนดค่าคาดการณ์ควรทำโดยการเลือกค่าคาดการณ์ที่ทำให้ค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่ประมาณค่าได้มีค่าใกล้เคียงกับค่าที่แท้จริงมากที่สุด

อย่างไรก็ตามเนื่องด้วยข้อจำกัดของวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ทำให้ผู้วิจัยไม่สามารถวัดค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่แท้จริง ( $C_s^{0,mea}$ ) มาใช้ในการเปรียบเทียบได้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงเสนอการคำนวณค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่ควรเป็น ( $C_s^{0,exp}$ ) มาใช้เปรียบเทียบกับค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่ประมาณได้ ( $C_s^{0,est}$ )

แนวทางในการคำนวณค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่ควรเป็นสามารถคำนวณได้ ( $C_s^{0,exp}$ ) โดยสมการที่ได้จากการจัดรูปสมการคำนวณค่าความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ ( $C_s^{t,mea}$ ) ที่เสนอในงานวิจัยของ Fissore และคณะ [46] ดังแสดงในสมการที่ 14

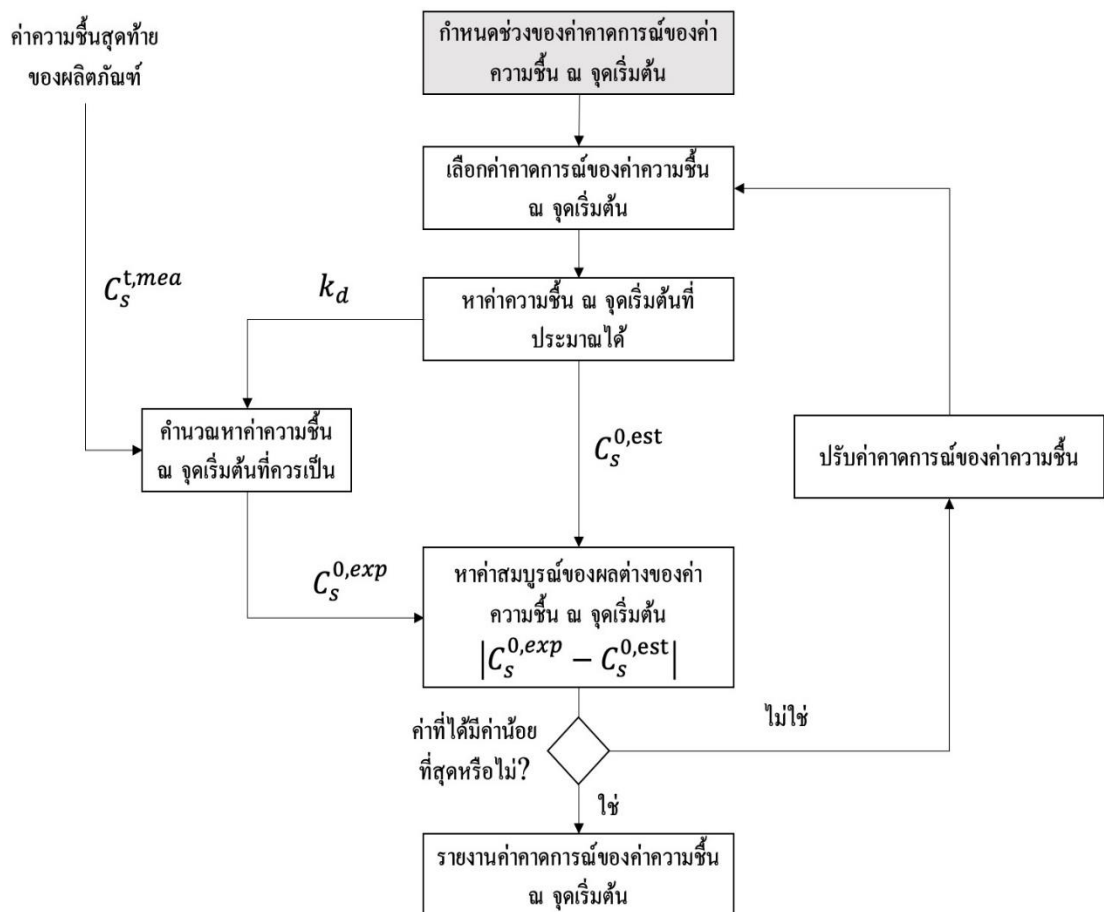
$$C_s^{0,exp} = C_s^{t,mea} * \frac{1}{\prod_{i=1}^{n=300} e^{-k_d(\Delta t)}} \quad (14)$$

สมการที่ 14 ค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของแต่ละผลิตภัณฑ์ที่ควรเป็นสามารถคำนวณได้จากผลคูณของพจน์ค่าความชื้นคงเหลือที่วัดได้จริงและพจน์ค่าคงที่ในการระเหยของน้ำผลึก โดยเหตุผลที่สนับสนุนการใช้ค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่ควรเป็นแสดงอยู่ในรูปที่ 6.8



รูปที่ 6.8 การเปลี่ยนค่าคงที่ในการระเหยของน้ำฝลิกในแต่ละค่าคาดการณ์ตามจำนวนครั้งที่สุ่มค่า

รูปที่ 6.8 แสดงว่า ค่าคงที่ในการระเหยของน้ำฝลิกปรับเข้าสู่ค่าเดียวกันเมื่อเพิ่มจำนวนครั้งของการสุ่มค่าของวิธีการจนถึงจุดสิ้นสุดของการสุ่มค่าของทุกค่าคาดการณ์ของความชื้น ณ จุดเริ่มต้น ผู้วิจัยจึงสรุปได้ว่าการปรับค่าคาดการณ์ของค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นไม่ส่งผลต่อค่าคงที่ในการระเหยของน้ำฝลิกที่ประมาณค่าได้ ทำให้ค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่ควรเป็นของข้อมูลของอุณหภูมิผลิตภัณฑ์ที่มาจากตำแหน่งเดียวเป็นค่าคงที่ที่เหมาะสมสำหรับการนำมาใช้เปรียบเทียบค่าคาดการณ์ที่เหมาะสมที่สุด ดังรายละเอียดที่แสดงในรูปที่ 6.9



รูปที่ 6.9 แนวทางการกำหนดค่าคาดการณ์ของค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นด้วยค่าความชื้นคงเหลือ

รูปที่ 6.9 แสดงแนวทางในการนำค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นที่ควรเป็นมาใช้สำหรับคัดเลือกค่า  
 คาคาดการณ์ของค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้น โปรแกรมสำหรับคัดเลือกค่าคาดการณ์ประกอบด้วยขั้นตอน  
 ในการดำเนินการตามลำดับดังนี้

1. กำหนดช่วงของค่าคาดการณ์ของค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นที่เหมาะสม: ในวิทยานิพนธ์  
 ฉบับนี้ ผู้วิจัยเลือกช่วงค่าคาดการณ์ตั้งแต่ 9.0 ถึง 10.5 และ 17.5 ถึง 20.0 เนื่องจาก  
 เป็นช่วงที่ให้ค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นที่ประมาณได้มีค่ามากกว่า 0
2. โปรแกรมเลือกค่าคาดการณ์จากช่วงที่กำหนดมา 1 ค่า
3. โปรแกรมประมาณค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นและค่าคงที่ในการระเหยของน้ำผลึก
4. กำหนดค่าความขึ้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ และทำการคำนวณหาค่าความขึ้น ณ  
 จุดเริ่มต้นที่ควรเป็นโดยอาศัยค่าคงที่ในการระเหยของน้ำผลึกในขั้นที่ 3 มาคำนวณ  
 ด้วย
5. หาค่าสมบูรณ์ของผลต่างของค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้น
6. พิจารณาว่าค่าสมบูรณ์ของผลต่างของค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นที่ได้มีค่าน้อยที่สุด  
 หรือไม่
  - a. ถ้าค่าที่ไม่ได้มีค่าน้อยที่สุด: โปรแกรมปรับกำหนดค่าคาดการณ์ของค่า  
 ความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นขึ้นมาใหม่โดยเลือกจากช่วงของค่าคาดการณ์ที่กำหนด  
 ขั้นที่ 1 จากนั้นจึงเข้าสู่ขั้นที่ 3 ใหม่อีกครั้ง
  - b. ถ้าค่าที่ได้มีค่าน้อยที่สุด: โปรแกรมรายงานค่าคาดการณ์ของค่าความขึ้น ณ  
 จุดเริ่มต้นที่เหมาะสม

ผลการประมาณหาค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นด้วยการปรับค่าคาดการณ์ของค่าความขึ้น ณ  
 จุดเริ่มต้นโดยการเปรียบเทียบกับค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นที่ควรเป็นแสดงดังตารางที่ 6.6

ตารางที่ 6.6 ผลการประมาณค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของข้อมูลอุณหภูมิในแต่ละตำแหน่ง

รอบการผลิต	ตำแหน่งของผลิตภัณฑ์			
	01	02	03	04
รอบการผลิต 01	6.94	11.58	9.32	11.98
รอบการผลิต 02	8.51	10.96	5.97	7.45
รอบการผลิต 03	6.31	8.46	10.63	7.90
รอบการผลิต 04	6.79	8.74	9.03	13.16

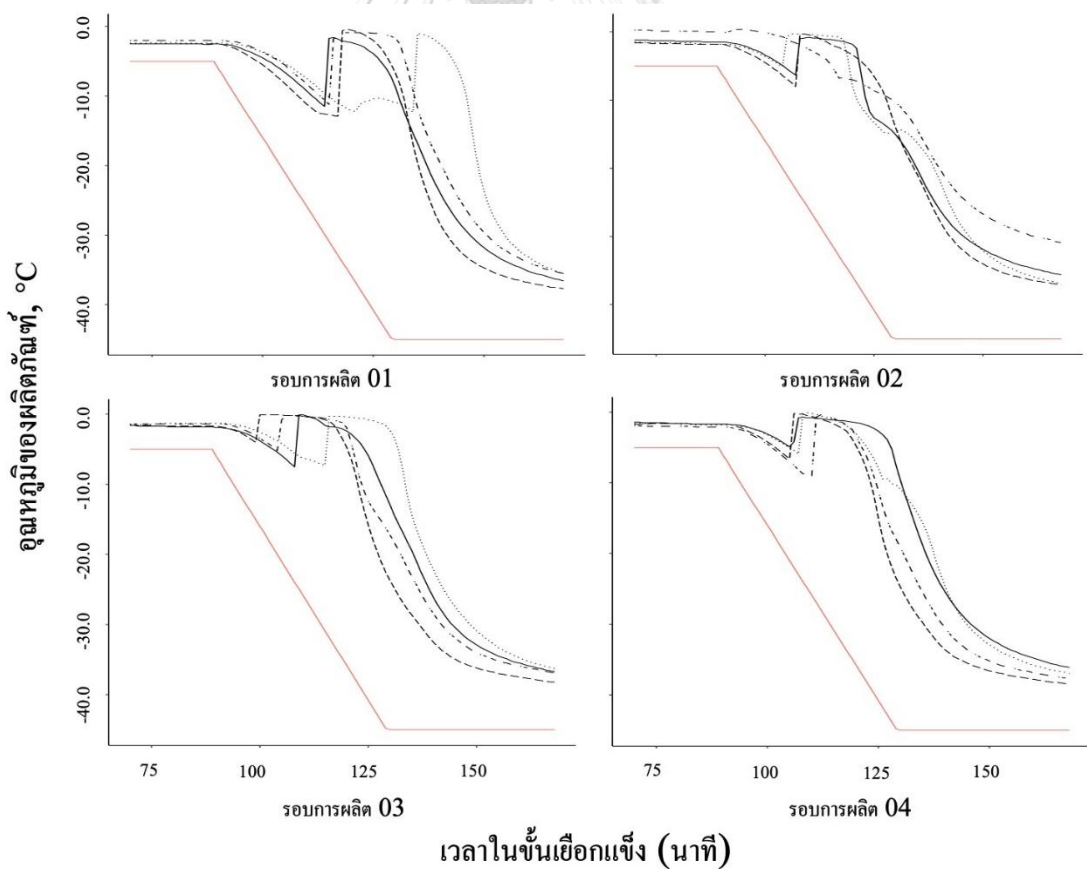
จากตารางที่ 6.6 พบว่า ค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นที่ประมาณได้มีค่ามากกว่า 0 และมีค่าที่แตกต่างกันในแต่ละตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ของทุกรอบการผลิต

ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงสรุปได้ว่า วิธีการประมาณค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์ตามตำแหน่งบนชั้นวางโดยอาศัยการวัดค่าอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์และสมการทางคณิตศาสตร์สามารถนำมาใช้ในการประมาณค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นได้ หลักการในการประมาณค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นอาศัยหลักการ Levenberg-Marquardt ร่วมกับวิธีกำลังสองน้อยที่สุดแบบไม่เชิงเส้นของข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแท้งทุติยภูมิ นอกจากนั้นผู้วิจัยนำเสนอปัจจัยนำเข้าที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพในการประมาณค่าของวิธีการไว้ 2 ปัจจัย ได้แก่ ความยาวของช่วงของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์และค่าคาดการณ์ของค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้น

## 6.2 การหาค่าอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งของข้อมูลชุดทดลอง

เนื่องจากปรากฏการณ์ในการเกิดผลึกน้ำแข็งของผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็งเริ่มเกิดผลึกเมื่ออุณหภูมิของผลิตภัณฑ์มีค่าต่ำกว่า  $0^{\circ}\text{C}$  และช่วงที่เริ่มเกิดผลึกจะเกิดการพุ่งขึ้นของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์อย่างรวดเร็ว [10] ดังนั้นวิธีหาค่าอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้จะใช้วิธีการเดียวกับงานวิจัยของ Mockus และคณะ [42] ที่กำหนดให้อุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งคือ อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ก่อนที่จะเกิดการพุ่งขึ้นของอุณหภูมิ

จากการวิเคราะห์ข้อมูลของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็งที่วัดได้จริง พบว่า ช่วงเวลาที่เริ่มเกิดผลึกน้ำแข็งขึ้นในผลิตภัณฑ์หรือการพุ่งขึ้นของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์อย่างรวดเร็วเกิดขึ้นระหว่างขั้นตอนการลดอุณหภูมิของระบบจาก  $-5^{\circ}\text{C}$  เป็น  $-45^{\circ}\text{C}$  ดังแสดงในรูปที่ 6.10



รูปที่ 6.10 ตำแหน่งของอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งในอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ของข้อมูลกลุ่มทดลอง

ในรูปที่ 6.10 ผู้วิจัยสามารถหาค่าอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งจากข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ของข้อมูลกลุ่มทดลองโดยพิจารณาจากตำแหน่งที่มีการลดอุณหภูมิลงจากตำแหน่งก่อนหน้าและมีการเพิ่มขึ้นของค่าอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์เข้าใกล้  $0^{\circ}\text{C}$  ข้อมูลของอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งที่ได้แสดงอยู่ในตารางที่ 6.7

ตารางที่ 6.7 ค่าอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งของข้อมูลอุณหภูมิในแต่ละตำแหน่งของข้อมูลกลุ่มทดลอง

รอบการผลิต	อุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งในแต่ละตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ ( $^{\circ}\text{C}$ )			
	01	02	03	04
รอบการผลิต 01	-11.5	-12.9	-12.3	-11.2
รอบการผลิต 02	-6.3	-8.0	-5.1	NA
รอบการผลิต 03	-7.5	-4.0	-7.3	-5.2
รอบการผลิต 04	-4.2	-6.6	-5.9	-9.0

ตารางที่ 6.7 แสดงข้อมูลกลุ่มทดลองเพียง 15 ตำแหน่งของข้อมูลเท่านั้นจากทั้งหมด 16 ตำแหน่งจาก 4 รอบการผลิต เนื่องจากอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในตำแหน่งที่ 4 ของรอบการผลิตที่ 2 ไม่พบลักษณะการพุ่งขึ้นของอุณหภูมิทำให้ผู้วิจัยไม่สามารถที่จะหาค่าของอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งได้

ในลำดับถัดไป ผู้วิจัยนำค่าอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งทั้ง 15 ข้อมูลที่ได้ไปหาความสัมพันธ์กับความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์เพื่อสร้างสมการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น ดังรายละเอียดในบทถัดไป

## บทที่ 7

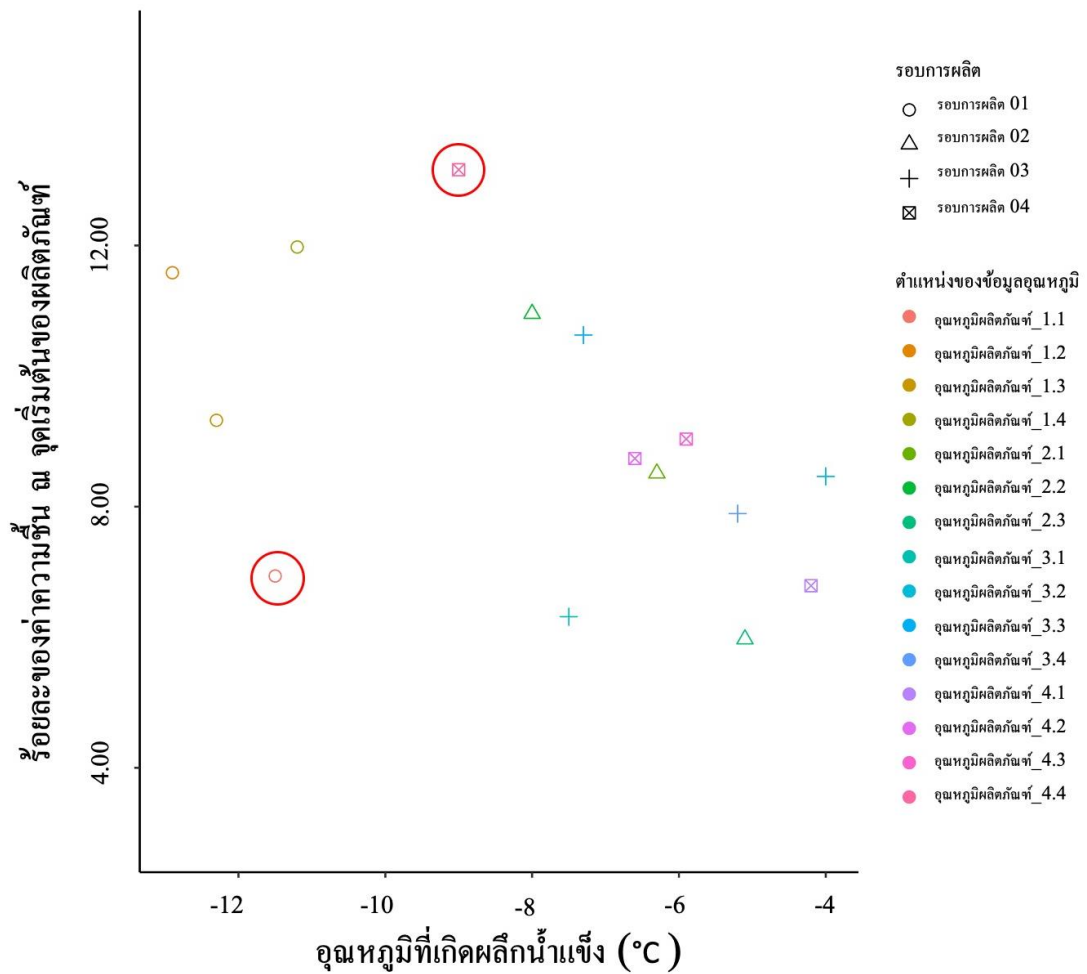
### การทำนายค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นโดยอนุกรมที่เกิดผลึกน้ำแข็ง

ในบทนี้ ผู้วิจัยนำเสนอการนำค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นมาสร้างวิธีการทำนายค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นโดยอาศัยค่าอนุกรมที่เกิดผลึกน้ำแข็งของผลิตภัณฑ์ เนื้อหาประกอบไปด้วยการสร้างสมการทำนายค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นโดยอาศัยการสร้างความสัมพันธ์ระหว่างค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นและอนุกรมที่เกิดผลึกน้ำแข็ง รวมถึงการตรวจสอบความถูกต้องของสมการทำนายค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้น ดังรายละเอียดดังต่อไปนี้

#### 7.1 การสร้างสมการทำนายค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้น

การสร้างสมการทำนายค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์ในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ทำโดยอาศัยการสร้างความสัมพันธ์ระหว่างค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์ที่ประมาณโดยวิธีการประมาณค่าความขึ้นและอนุกรมที่เกิดผลึกน้ำแข็งจากชุดข้อมูลของอนุกรมของผลิตภัณฑ์จำนวน 15 ข้อมูล ดังแสดงในรูปที่ 7.1





รูปที่ 7.1 แผนภาพการกระจายของค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นและอุณหภูมิที่เกิดผลิตภัณฑ์น้ำแข็ง

รูปที่ 7.1 แสดงว่าอุณหภูมิที่เกิดผลิตภัณฑ์น้ำแข็งมีความสัมพันธ์กับค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นใน

รูปแบบของความสัมพันธ์ผกผัน คือ เมื่อผลิตภัณฑ์มีค่าอุณหภูมิที่เกิดผลิตภัณฑ์น้ำแข็งต่ำ ค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์จะมีค่าสูง ในทางกลับกัน เมื่อผลิตภัณฑ์มีค่าอุณหภูมิที่เกิดผลิตภัณฑ์น้ำแข็งสูง ค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์จะมีค่าต่ำ รูปแบบของความสัมพันธ์ดังกล่าวสอดคล้องกับความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิที่เกิดผลิตภัณฑ์น้ำแข็งและตัวแปรอื่น ๆ ที่นำเสนอในงานวิจัยที่เกี่ยวข้องดังนี้

- งานวิจัยของ Mockus และคณะ [42] พบว่า อุณหภูมิที่เกิดผลิตภัณฑ์ของผลิตภัณฑ์มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับค่าความต้านทานของผลิตภัณฑ์ กล่าวคือ ผลิตภัณฑ์ที่มี

อุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งต่ำกว่าจะมีค่าความต้านทานของผลิตภัณฑ์ที่สูงกว่าผลิตภัณฑ์อื่น ค่าความต้านทานที่เพิ่มสูงขึ้นทำให้การถ่ายเทความร้อนออกจากผลิตภัณฑ์เกิดได้ช้าลงส่งผลให้ผลิตภัณฑ์มีความร้อนขึ้นหลงเหลืออยู่ในผลิตภัณฑ์สูงกว่าปกติ

- งานวิจัยของ Searles และคณะ [43] พบว่า อุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งมีความสัมพันธ์ทางเดียวกันกับอัตราการแข็งในชั้นทำแห้งปฐุมภูมิ กล่าวคือ ผลิตภัณฑ์ที่มีอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งต่ำกว่าจะมีอัตราการแข็งในชั้นทำแห้งปฐุมภูมิที่ต่ำกว่าผลิตภัณฑ์อื่น อัตราการแข็งในชั้นทำแห้งปฐุมภูมิที่ลดลงทำให้ผลิตภัณฑ์มีปริมาณความชื้นคงเหลือในผลิตภัณฑ์สูงขึ้นเป็นสาเหตุให้ค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์มีค่าสูงขึ้น

ทั้งนี้จากการพิจารณารูปแบบของความสัมพันธ์ของทั้ง 2 ตัวแปรและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง [42, 43] ทางผู้วิจัยจึงกำหนดให้ความสัมพันธ์ระหว่างค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นและอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งเป็นความสัมพันธ์แบบเชิงเส้น (Simple Linear Regression) เพื่อหาสมการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นดังรายละเอียดที่แสดงในหัวข้อถัดไป

#### 7.1.1 สมการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นก่อนตัดข้อมูล Outliers

ความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่างอุณหภูมิที่เกิดผลึกและค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์ โดยสามารถแสดงเป็นสมการถดถอยอย่างง่าย (Simple linear regression) ดังแสดงในสมการที่ 15

$$C_s^{0,prd} = 6.2 - 0.36T_N \quad (15)$$

การวิเคราะห์การถดถอย (Regression Analysis) ระหว่างอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งและค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของสมการที่ 15 มีสมมุติฐานเพื่อการทดสอบดังนี้

$H_0$ : ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอย ( $\beta$ ) มีค่าเท่ากับ 0

$H_1$ : ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอย ( $\beta$ ) มีค่าไม่เท่ากับ 0

ผลของการทดสอบสมมติฐานเกี่ยวกับค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของอุณหภูมิที่เกิดผลึก

น้ำแข็งโดยใช้สถิติ t-test แสดงดังรูปที่ 7.2

```

Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-3.4975 -1.1934  0.0898  1.2078  3.6377

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)   6.2395      1.4806   4.214  0.00101 **
nucleaTemp  -0.3648      0.1783  -2.046  0.06151 .
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 1.97 on 13 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.2436,    Adjusted R-squared:  0.1854
F-statistic: 4.187 on 1 and 13 DF,  p-value: 0.06151

```

รูปที่ 7.2 ผลการทดสอบสมมติฐานค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของสมการทำนาย

รูปที่ 7.2 แสดงค่าสถิติทดสอบ t-test ของค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของอุณหภูมิที่เกิดผลึกของผลิตภัณฑ์เท่ากับ -2.046 และค่า p-value เท่ากับ 0.06151 ซึ่งมีค่ามากกว่าระดับนัยสำคัญทางสถิติ  $\alpha = 0.05$  แสดงว่ายอมรับ  $H_0$  คือ ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอย ( $\beta$ ) มีค่าเท่ากับ 0

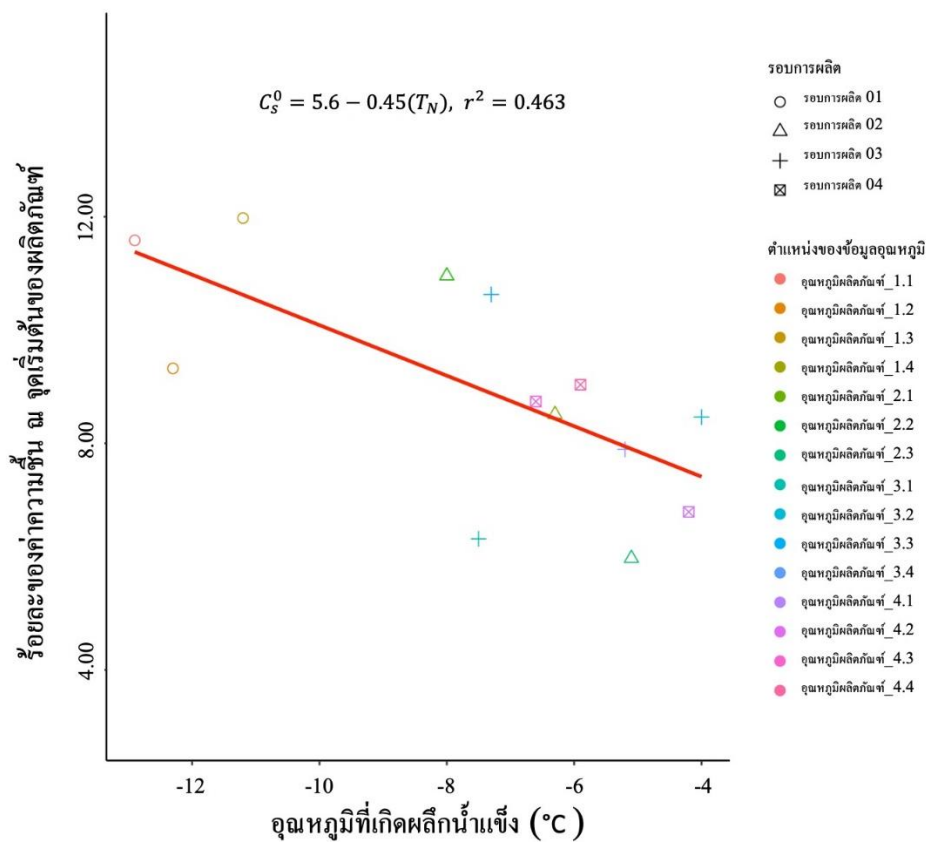
แม้ว่าการทดสอบทางสถิติแสดงว่า อุณหภูมิที่เกิดผลึกและค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นไม่มีความสัมพันธ์กัน แต่จากรูปแบบของความสัมพันธ์และการที่ค่า p-value มีค่าใกล้เคียงกับระดับนัยสำคัญทางสถิติ  $\alpha = 0.05$  ทำให้ผู้วิจัยคาดว่า สาเหตุที่ทำให้ค่าความสัมพันธ์ของทั้งสองตัวแปรไม่นัยสำคัญทางสถิติอาจจะมาจากจำนวนของชุดข้อมูลที่น้อยเกินไปหรือมีค่าผิดปกติ (outlier) ที่เกิดจากความผิดพลาดในการวัดค่าอุณหภูมิหรือจากวิธีการประมาณค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นอยู่ในชุด

ของข้อมูล อย่างไรก็ตามเนื่องด้วยข้อจำกัดของโรงงานกรณีศึกษา ทำให้ทางผู้วิจัยไม่สามารถทำการทดลองเพื่อเพิ่มจำนวนของชุดข้อมูลได้ ดังนั้นในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยจึงเลือกปรับปรุงความสัมพันธ์ของทั้งสองตัวแปรโดยการตัด outlier ออกจากชุดข้อมูล ดังรายละเอียดในหัวข้อถัดไป

### 7.1.2 สมการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นหลังตัดข้อมูล Outliers

สำหรับการพิจารณาตัดค่า outlier ออกจากชุดข้อมูล ทางผู้วิจัยพิจารณาตัดค่าของข้อมูลอุณหภูมิในตำแหน่งที่ 1 ของรอบการผลิตที่ 1 และข้อมูลอุณหภูมิในตำแหน่งที่ 4 ของรอบการผลิตที่ 4 (จุดที่มีวงกลมสีแดงในรูปที่ 7.1) เนื่องจากค่าทั้ง 2 ค่ามีค่าแตกต่างจากตำแหน่งอื่นในรอบการผลิตเดียวกันและการตัดทั้ง 2 จุดออกจากชุดข้อมูลไม่ส่งผลต่อรูปแบบของความสัมพันธ์ของทั้ง 2 ตัวแปร

ความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งและค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นด้วยชุดข้อมูลที่ไม่มีค่า outlier จำนวนทั้งสิ้น 13 ข้อมูลแสดงอยู่ในรูปที่ 7.3



รูปที่ 7.3 ความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิที่เกิดผลึกและค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นหลังตัดค่าผิดปกติ

รูปที่ 7.3 แสดงความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างอุณหภูมิที่เกิดผลึกและค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์โดยสามารถแสดงเป็นสมการถดถอยอย่างง่าย (Simple linear regression) ดังแสดงในสมการที่ 16

$$C_s^{0,prd} = 5.6 - 0.45T_N \tag{16}$$

การวิเคราะห์การถดถอย (Regression Analysis) ระหว่างอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งและค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของสมการที่ 16 มีสมมุติฐานเพื่อการทดสอบดังนี้

$H_0$ : ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอย ( $\beta$ ) มีค่าเท่ากับ 0

$H_1$ : ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอย ( $\beta$ ) มีค่าไม่เท่ากับ 0

ผลของการทดสอบสมมุติฐานเกี่ยวกับค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของอุณหภูมิที่เกิดผลึก

น้ำแข็งโดยใช้สถิติ t-test แสดงดังรูปที่ 7.4

```

Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-2.6579 -0.7108  0.1673  1.0527  1.7625

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)   5.6268     1.1520   4.885 0.000483 ***
nucleaTemp  -0.4459     0.1449  -3.077 0.010532 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 1.486 on 11 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.4625,    Adjusted R-squared:  0.4137
F-statistic: 9.466 on 1 and 11 DF,  p-value: 0.01053

```

รูปที่ 7.4 ผลการทดสอบสมมุติฐานค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของสมการทำนายที่ไม่มีค่า outlier

รูปที่ 7.4 แสดงค่าสถิติทดสอบ t-test ของค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของอุณหภูมิที่เกิดผลึกของผลิตภัณฑ์เท่ากับ -3.077 และค่า p-value เท่ากับ 0.01053 ซึ่งมีค่าน้อยกว่าระดับนัยสำคัญทางสถิติ  $\alpha = 0.05$  แสดงว่าปฏิเสธ  $H_0$  คือ ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอย ( $\beta$ ) มีค่าไม่เท่ากับ 0

เพื่อแสดงผลของปรับปรุงความสัมพันธ์ของทั้งสองตัวแปรโดยการตัด outlier ออกจากชุดข้อมูล ผู้วิจัยจึงเปรียบเทียบสมการทำนายต้นแบบ (สมการที่ 15) กับสมการทำนายปรับปรุง (สมการที่ 16) ดังแสดงอยู่ในตารางที่ 7.1

ตารางที่ 7.1 เปรียบเทียบสมการทำนายต้นแบบและสมการทำนายปรับปรุง

ชนิดของสมการทำนาย	จำนวนข้อมูล	สมการ	$r^2$
สมการทำนายต้นแบบ	15	$C_s^{0,prd} = 6.2 - 0.36T_N$	0.244
สมการทำนายปรับปรุง	13	$C_s^{0,prd} = 5.6 - 0.45T_N$	0.463

จากตารางที่ 7.1 สมการทำนายที่ปรับปรุงโดยการตัดข้อมูล outlier ออกจากชุดข้อมูลมีความค่าความชันที่มากกว่าสมการทำนายต้นแบบ ทำให้ความแตกต่างของอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งชัดเจนขึ้น อีกทั้งสมการทำนายปรับปรุงยังให้ผลการทดสอบทางสถิติที่ดีกว่าสมการทำนายต้นแบบ

ดังนั้นในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยเลือกสมการทำนายปรับปรุงในการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น (สมการที่ 16) เพื่อทดสอบประสิทธิภาพของสมการทำนาย ดังรายละเอียดที่อธิบายในหัวข้อถัดไป

## 7.2 การทดสอบประสิทธิภาพของสมการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น

ในการทดสอบประสิทธิภาพของสมการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น ทางผู้วิจัยได้แบ่งการทดสอบออกเป็น 2 หัวข้อ ได้แก่ การทดสอบด้วยชุดข้อมูลกลุ่มทดลอง และการทดสอบด้วยชุดข้อมูลกลุ่มทดสอบ ดังรายละเอียดต่อไปนี้

### 7.2.1 การทดสอบประสิทธิภาพด้วยชุดข้อมูลกลุ่มทดลอง

สำหรับการทดสอบประสิทธิภาพของสมการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นด้วยชุดข้อมูลกลุ่มทดลอง ทางผู้วิจัยอาศัยการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่ได้จากการประมาณค่า ( $C_s^{0,est}$ ) จากตารางที่ 6.6 กับความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่ได้จากการทำนาย ( $C_s^{0,prd}$ )

การทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นสามารถทำได้โดยการนำอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็ง (Error! Reference source not found.) ไปแทนค่าลงในสมการทำนาย (สมการที่ 16) ดังแสดงในตารางที่ 7.2

ตารางที่ 7.2 ผลการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของข้อมูลอุณหภูมิในแต่ละตำแหน่ง

รอบการผลิต	ตำแหน่งของผลิตภัณฑ์			
	01	02	03	04
รอบการผลิต 01	10.78	11.41	11.14	10.64
รอบการผลิต 02	8.44	9.20	7.90	NA
รอบการผลิต 03	8.98	7.40	8.89	7.94
รอบการผลิต 04	7.49	8.57	8.26	9.65

จากตารางที่ 7.2 แสดงค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่ทำนายได้ ( $C_s^{0,prd}$ ) ด้วยอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งจำนวน 15 ข้อมูลของข้อมูลกลุ่มทดลอง อย่างไรก็ตามเนื่องด้วยสมการทำนายที่ผู้วิจัยเลือกใช้ คือ สมการทำนายที่ปรับปรุงด้วยการตัดข้อมูล outliers ออกจำนวน 2 ข้อมูล ดังนั้นผู้วิจัยจึงตัดข้อมูลของตำแหน่งที่ 1 รอบการผลิต 1 และตำแหน่งที่ 4 รอบการผลิต 4 ออกก่อนนำข้อมูลไปเปรียบเทียบต่อไป



การทดสอบทางสถิติเพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของข้อมูลกลุ่มทดลองทั้ง 2 ชุดข้อมูล ทำโดยอาศัยหลักสถิติ Welch's t-test ในการทดสอบและมีสมมติฐานในการทดสอบดังนี้

$$H_0: \mu_1 = \mu_2$$

$$H_1: \mu_1 \neq \mu_2$$

ผลการทดสอบสมมติฐานเกี่ยวกับความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของข้อมูลทั้ง 2 กลุ่มโดยใช้หลักสถิติ t-test แสดงดังรูปที่ 7.5

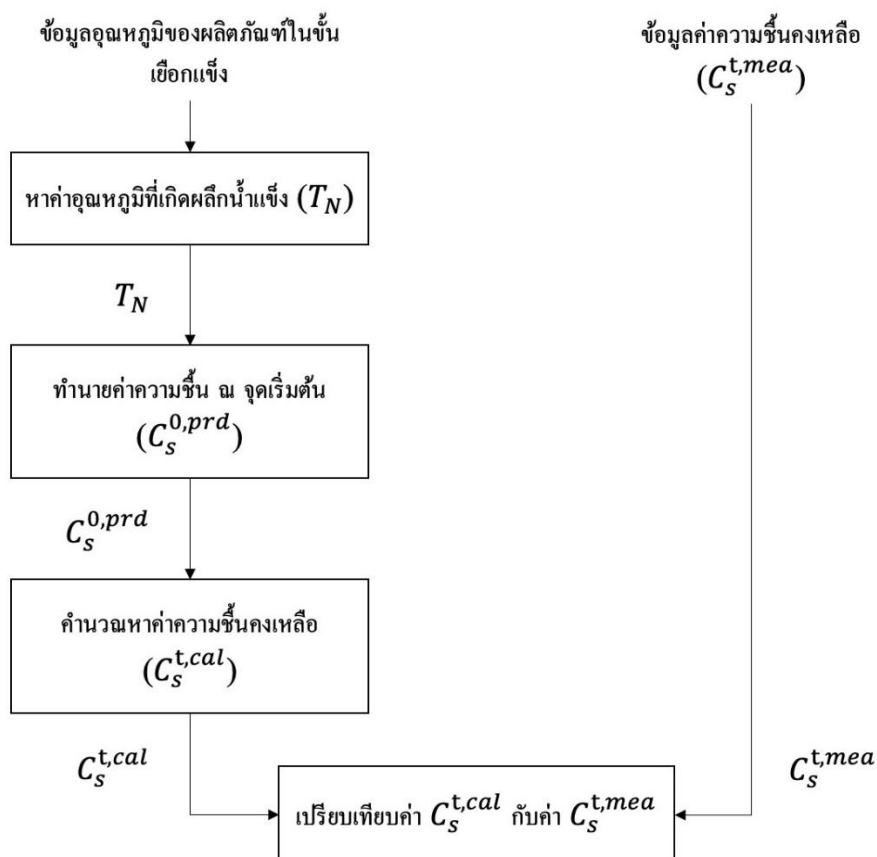
t = 0.0053025, df = 21.25, p-value = 0.9958  
 alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0  
 95 percent confidence interval:  
 -1.353153 1.360076  
 sample estimates:  
 mean of x mean of y  
 8.940385 8.936923

รูปที่ 7.5 ผลการทดสอบสมมติฐานเกี่ยวกับค่าเฉลี่ยของค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น

รูปที่ 7.5 แสดงค่าสถิติทดสอบ t-test ของความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของข้อมูลค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นเท่ากับ 0.005 และค่า p-value เท่ากับ 0.9958 ซึ่งมีค่ามากกว่าระดับนัยสำคัญทางสถิติ  $\alpha = 0.05$  แสดงว่า ยอมรับ  $H_0$  หรือในชุดข้อมูลกลุ่มทดลอง สมการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นได้ไม่แตกต่างกับค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่ประมาณค่าได้

## 7.2.2 การทดสอบประสิทธิภาพด้วยชุดข้อมูลกลุ่มทดสอบ

สำหรับการทดสอบประสิทธิภาพของสมการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นด้วยชุดข้อมูลกลุ่มทดสอบ ทางผู้วิจัยอาศัยการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างค่าความชื้นคงเหลือที่วัดได้จริง ( $C_s^{t,mea}$ ) กับค่าความชื้นคงเหลือที่ได้จากการคำนวณ ( $C_s^{t,cal}$ ) โดยมีขั้นตอนในการทดสอบดังแสดงในรูปที่ 7.6



รูปที่ 7.6 ขั้นตอนการทดสอบประสิทธิภาพด้วยข้อมูลชุดทดสอบ

ในรูปที่ 7.6 ประเภทของข้อมูลของชุดทดสอบที่ใช้มีทั้งหมด 2 ประเภท ได้แก่ ข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็งและข้อมูลค่าความเข้มข้นเกลือ ข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็งถูกใช้เพื่อคำนวณหาค่าความเข้มข้นเกลือ โดยมีขั้นตอนดังรายละเอียดต่อไปนี้

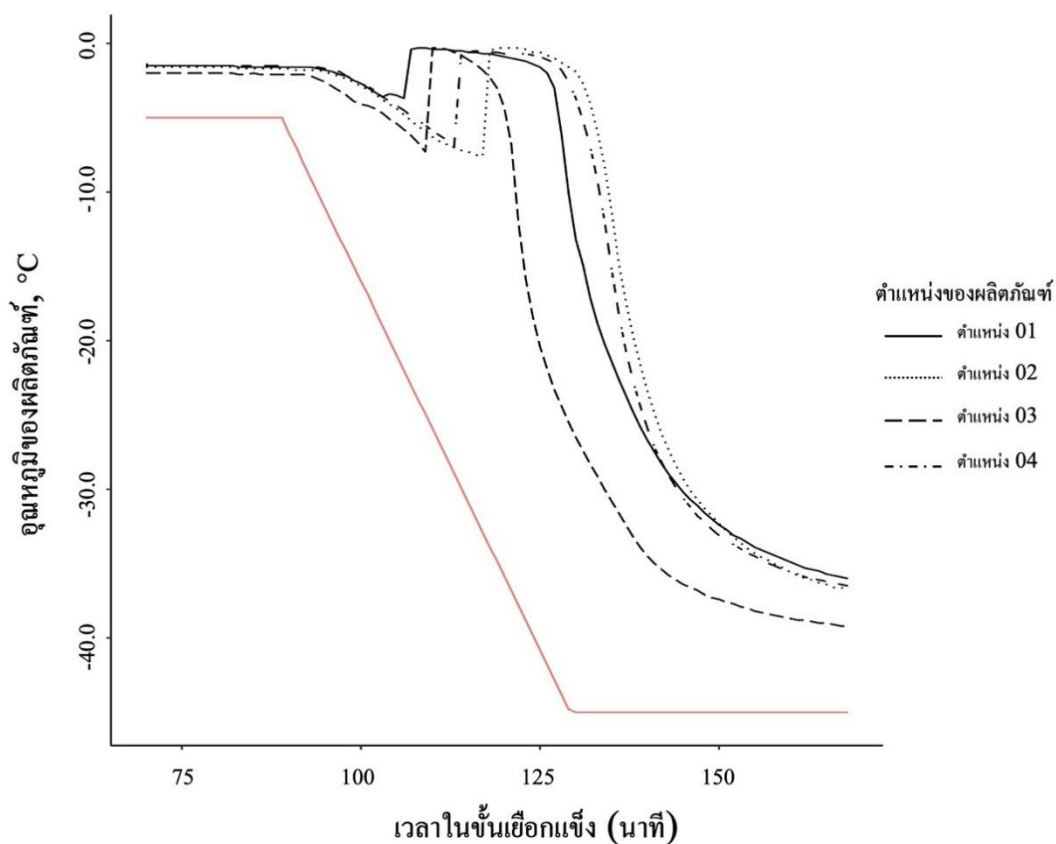
- การหาค่าอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็ง ( $T_N$ )

สำหรับอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งของข้อมูลกลุ่มทดสอบ ผู้วิจัยสามารถหาค่าได้จากการพิจารณาอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็งเช่นเดียวกับการหาอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งของข้อมูลชุดทดลองดังรายละเอียดในหัวข้อที่ 6.2 โดยข้อมูลของอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งที่ได้แสดงอยู่ในตารางที่ 7.3

ตารางที่ 7.3 ค่าอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งของข้อมูลอุณหภูมิในแต่ละตำแหน่งของข้อมูลกลุ่มทดสอบ

	อุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งในแต่ละตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ (°C)			
	01	02	03	04
ข้อมูลชุดทดสอบ	-3.7	-7.3	-7.6	-7.0

ตารางที่ 7.3 แสดงอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งของแต่ละตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ของข้อมูลกลุ่มทดสอบ ซึ่งเมื่อพิจารณาข้อมูลพบว่า อุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งของตำแหน่งที่ 1 มีค่าแตกต่างจากอุณหภูมิที่เกิดผลึกของตำแหน่งอื่นในรอบการผลิตเดียวกัน ดังนั้นเพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล ผู้วิจัยจึงนำข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็งของข้อมูลกลุ่มทดสอบในแต่ละตำแหน่งมาพิจารณาเปรียบเทียบกัน ดังแสดงในรูปที่ 7.7



รูปที่ 7.7 อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในขั้นเยือกแข็งของข้อมูลชุดทดสอบ

ในรูปที่ 7.7 เมื่อพิจารณาลักษณะของเส้นกราฟของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในตำแหน่งที่ 1 เทียบกับเส้นกราฟของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในตำแหน่งอื่น ผู้วิจัยพบว่า ลักษณะของเส้นกราฟของตำแหน่งที่ 1 มีความผิดปกติจากตำแหน่งอื่น ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงตัดข้อมูลตำแหน่งที่ 1 ออกจากการนำมาทดสอบประสิทธิภาพของสมการทำนาย ทำให้เหลือเพียงข้อมูลของผลิตภัณฑ์ใน 3 ตำแหน่งเท่านั้นที่ใช้สำหรับทดสอบประสิทธิภาพของสมการทำนาย

- วิธีทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น ( $C_s^{0,prd}$ )

สำหรับการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น ผู้วิจัยทำการนำอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งในตำแหน่งที่ 2 3 และ 4 จากตารางที่ 7.3 ไปแทนค่าลงในสมการทำนาย (สมการที่ 16) ดังผลลัพธ์ที่แสดงในตารางที่ 7.4

ตารางที่ 7.4 ผลการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของข้อมูลกลุ่มทดสอบ

ตำแหน่งของข้อมูลอุณหภูมิ	อุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็ง (°C)	ค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น
ตำแหน่งที่ 2	-7.3	8.88
ตำแหน่งที่ 3	-7.6	9.02
ตำแหน่งที่ 4	-7.0	8.75

ตารางที่ 7.4 ค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่ทำนายได้ของข้อมูลกลุ่มทดสอบมีค่าอยู่ในช่วง 8.75 ถึง 9.02 โดยค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นดังกล่าวจะถูกนำไปใช้ในการคำนวณหาค่าความชื้นคงเหลือในหัวข้อถัดไป

- วิธีทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น ( $C_s^{t,cal}$ )

การหาค่าความชื้นคงเหลือที่คำนวณได้ ( $C_s^{t,cal}$ ) ของข้อมูลชุดทดสอบสามารถทำได้โดยการคำนวณด้วยสมการทางคณิตศาสตร์ [46] ดังแสดงในสมการที่ 17

$$C_s^{t,cal} = C_s^{0,prd} \prod_{i=1}^{n=300} e^{-k_d(\Delta t)} \quad (17)$$

ในสมการที่ 17 ค่าความชื้นคงเหลือสามารถคำนวณได้โดยอาศัยค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่ทำนาย ( $C_s^{0,prd}$ ) ร่วมกับค่าคงที่ในการระเหยของน้ำผลึกของข้อมูลกลุ่มทดสอบ อย่างไรก็ตาม

เนื่องจากผู้วิจัยไม่สามารถหาค่าของค่าที่ในการระเหยของน้ำผลึกของข้อมูลชุดทดสอบได้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงนำค่าคงที่ในการระเหยของน้ำผลึกจากข้อมูลชุดทดลองที่ได้จากขั้นตอนการประมาณค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นมาใช้ในการคำนวณและรายงานค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นอยู่ในรูปของค่าเฉลี่ย

ผลการคำนวณค่าความชื้นคงเหลือจากข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ของข้อมูลชุดทดสอบในแต่ละตำแหน่งของข้อมูลแสดงในตารางที่ 7.5

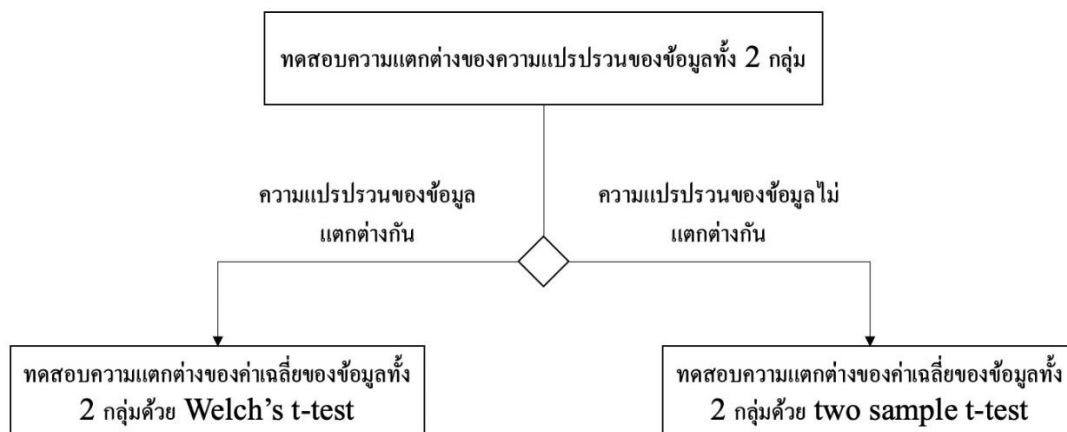
ตารางที่ 7.5 ผลการคำนวณค่าความชื้นคงเหลือจากข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์

ตำแหน่งของข้อมูลอุณหภูมิ	อุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็ง (°C)	ค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น	ค่าความชื้นคงเหลือ (คำนวณ)	ค่าความชื้นคงเหลือ (วัดจริง)
ตำแหน่งที่ 2	-7.3	8.88	1.91 ± 0.68	2.07 ± 0.06
ตำแหน่งที่ 3	-7.6	9.02	1.94 ± 0.69	2.07 ± 0.21
ตำแหน่งที่ 4	-7.0	8.75	1.88 ± 0.67	2.20 ± 0.10

จากตารางที่ 7.5 พบว่า ค่าความชื้นคงเหลือที่ได้จากการคำนวณมีค่าใกล้เคียงกับค่าความชื้นคงเหลือที่วัดได้จริง การทดสอบความแตกต่างของค่าความชื้นคงเหลือของแต่ละตำแหน่งข้อมูลทำโดยการพิสูจน์สมมติฐานด้วยหลักสถิติ ดังรายละเอียดที่อธิบายในหัวข้อถัดไป

- **การเปรียบเทียบข้อมูลค่าความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์**

การเปรียบเทียบข้อมูลค่าความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ทำโดยการทดสอบทางสถิติเพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของข้อมูลทั้ง 2 ประเภท แต่เนื่องจากจำนวนกลุ่มตัวอย่างของข้อมูลทั้ง 2 กลุ่มไม่เท่ากัน ดังนั้นผู้วิจัยจึงอาศัยแนวทางในการเลือกหลักสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 7.8



รูปที่ 7.8 แนวทางในการเลือกวิธีทดสอบทางสถิติของข้อมูลค่าความขึ้นคงเหลือในแต่ละตำแหน่ง

รูปที่ 7.8 แสดงว่า ในแต่ละชุดข้อมูลอุณหภูมิ ผู้วิจัยเริ่มจากการทดสอบความแตกต่างของความแปรปรวนโดยใช้หลักสถิติ F-test เพื่อเลือกหลักสถิติ t-test สำหรับทดสอบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของค่าความขึ้นคงเหลือที่คำนวณได้และค่าความขึ้นคงเหลือที่วัดได้จริงตามผลลัพธ์ของการทดสอบความแตกต่างของความแปรปรวนดังนี้

- ถ้าค่าความแปรปรวนมีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ทดสอบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของข้อมูลทั้ง 2 กลุ่มด้วย Welch's t-test
- ถ้าค่าความแปรปรวนมีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ทดสอบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของข้อมูลทั้ง 2 กลุ่มด้วย two sample t-test

การทดสอบทางสถิติเพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่าความขึ้นคงเหลือของข้อมูลทั้ง 2 ชุดข้อมูลในแต่ละตำแหน่งของผลิตภัณฑ์มีรายละเอียดดังต่อไปนี้

- ข้อมูลอนุกรมในตำแหน่งที่ 2

การทดสอบความแตกต่างของความแปรปรวนของข้อมูลค่าความชื้นคงเหลือมี  
สมมติฐานในการทดสอบดังต่อไปนี้

$$H_0: \sigma_1^2 = \sigma_2^2$$

$$H_1: \sigma_1^2 \neq \sigma_2^2$$

ผลของการทดสอบสมมติฐานเกี่ยวกับความแตกต่างของความแปรปรวนของข้อมูล  
ทั้ง 2 กลุ่มโดยใช้หลักสถิติ F-test แสดงดังรูปที่ 7.9

F = 138.82, num df = 12, denom df = 2, p-value = 0.01435  
alternative hypothesis: true ratio of variances is not equal to 1  
95 percent confidence interval:  
3.521945 707.388464  
sample estimates:  
ratio of variances  
138.8161

รูปที่ 7.9 ผลการทดสอบสมมติฐานเกี่ยวกับความแปรปรวนของข้อมูลอนุกรมตำแหน่งที่ 2

รูปที่ 7.9 แสดงค่าสถิติทดสอบ F ของความแตกต่างของความแปรปรวนของข้อมูลค่าความชื้นคงเหลือทั้ง 2 กลุ่มของข้อมูลในตำแหน่งที่ 2 เท่ากับ 138.82 และค่า p-value เท่ากับ 0.01435 ซึ่งมีค่าน้อยกว่าระดับนัยสำคัญทางสถิติ  $\alpha = 0.05$  แสดงว่าปฏิเสธ  $H_0$  คือ ค่าความแปรปรวนของทั้ง 2 ข้อมูลแตกต่างกัน

ทำให้ในการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของข้อมูลจะใช้หลักสถิติ Welch's t-test ในการทดสอบ การทดสอบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของข้อมูลค่าความชื้นคงเหลือมีสมมติฐานในการทดสอบดังนี้



$$H_0: \mu_1 = \mu_2$$

$$H_1: \mu_1 \neq \mu_2$$

ผลการทดสอบสมมติฐานเกี่ยวกับความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของข้อมูลทั้ง 2 กลุ่ม

โดยใช้หลักสถิติ t-test แสดงดังรูปที่ 7.10

t = -0.81117, df = 12.687, p-value = 0.4322  
 alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0  
 95 percent confidence interval:  
 -0.5703447 0.2595285  
 sample estimates:  
 mean of x mean of y  
 1.911259 2.066667

รูปที่ 7.10 ผลการทดสอบสมมติฐานเกี่ยวกับค่าเฉลี่ยของข้อมูลอุณหภูมิตำแหน่งที่ 2

รูปที่ 7.10 แสดงค่าสถิติทดสอบ t-test ของความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของข้อมูลค่าความชื้นคงเหลือทั้ง 2 กลุ่มของข้อมูลในตำแหน่งที่ 2 เท่ากับ -0.81117 และค่า p-value เท่ากับ 0.4322 ซึ่งมีค่ามากกว่าระดับนัยสำคัญทางสถิติ  $\alpha = 0.05$  แสดงว่ายอมรับ  $H_0$  คือ ค่าเฉลี่ยของทั้ง 2 ข้อมูลไม่แตกต่างกัน หรือในตำแหน่งที่ 2 สมการทำนายค่าความชื้นคงเหลือได้เท่ากับค่าความชื้นที่วัดได้จริง

- ข้อมูลอุณหภูมิในตำแหน่งที่ 3

การทดสอบความแตกต่างของความแปรปรวนของข้อมูลค่าความชื้นคงเหลือมีสมมติฐานในการทดสอบดังต่อไปนี้

$$H_0: \sigma_1^2 = \sigma_2^2$$

$$H_1: \sigma_1^2 \neq \sigma_2^2$$

ผลของการทดสอบสมมติฐานเกี่ยวกับความแตกต่างของความแปรปรวนของข้อมูล

ทั้ง 2 กลุ่มโดยใช้หลักสถิติ F-test แสดงดังรูปที่ 7.11

```

F = 11.002, num df = 12, denom df = 2, p-value = 0.1725
alternative hypothesis: true ratio of variances is not equal to 1
95 percent confidence interval:
  0.2791407 56.0658681
sample estimates:
ratio of variances
  11.00222

```

รูปที่ 7.11 ผลการทดสอบสมมติฐานเกี่ยวกับความแปรปรวนของข้อมูลอุณหภูมิตำแหน่งที่ 3

รูปที่ 7.11 แสดงค่าสถิติทดสอบ F ของความแตกต่างของความแปรปรวนของข้อมูลค่าความชื้นคงเหลือทั้ง 2 กลุ่มของข้อมูลในตำแหน่งที่ 2 เท่ากับ 11.002 และค่า p-value เท่ากับ 0.1725 ซึ่งมีค่ามากกว่าระดับนัยสำคัญทางสถิติ  $\alpha = 0.05$  แสดงว่ายอมรับ  $H_0$  คือ ค่าความแปรปรวนของทั้ง 2 ข้อมูลไม่แตกต่างกัน

ทำให้ในการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของข้อมูลจะใช้หลักสถิติ Two-Sample t-test ในการทดสอบ การทดสอบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของข้อมูลค่าความชื้นคงเหลือมีสมมติฐานในการทดสอบดังนี้

$$H_0: \mu_1 = \mu_2$$

$$H_1: \mu_1 \neq \mu_2$$

ผลการทดสอบสมมติฐานเกี่ยวกับความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของข้อมูลทั้ง 2 กลุ่ม โดยใช้หลักสถิติ t-test แสดงดังรูปที่ 7.12

$t = -0.30693$ ,  $df = 14$ ,  $p\text{-value} = 0.7634$   
 alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0  
 95 percent confidence interval:  
 -1.0114424 0.7581956  
 sample estimates:  
 mean of x mean of y  
 1.940043 2.066667

รูปที่ 7.12 ผลการทดสอบสมมติฐานเกี่ยวกับค่าเฉลี่ยของข้อมูลอนุกรมในตำแหน่งที่ 3

รูปที่ 7.12 แสดงค่าสถิติทดสอบ t-test ของความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของข้อมูลค่าความชื้นคงเหลือทั้ง 2 กลุ่มของข้อมูลในตำแหน่งที่ 3 เท่ากับ  $-0.30693$  และค่า p-value เท่ากับ  $0.7634$  ซึ่งมีค่ามากกว่าระดับนัยสำคัญทางสถิติ  $\alpha = 0.05$  แสดงว่ายอมรับ  $H_0$  คือ ค่าเฉลี่ยของทั้ง 2 ข้อมูลไม่แตกต่างกัน หรือในตำแหน่งที่ 3 สมการทำนายค่าความชื้นคงเหลือได้เท่ากับค่าความชื้นที่วัดได้จริง

- ข้อมูลอนุกรมในตำแหน่งที่ 4

การทดสอบความแตกต่างของความแปรปรวนของข้อมูลค่าความชื้นคงเหลือมีสมมติฐานในการทดสอบดังต่อไปนี้

$$H_0: \sigma_1^2 = \sigma_2^2$$

$$H_1: \sigma_1^2 \neq \sigma_2^2$$

ผลของการทดสอบสมมติฐานเกี่ยวกับความแตกต่างของความแปรปรวนของข้อมูลทั้ง 2 กลุ่มโดยใช้หลักสถิติ F-test แสดงดังรูปที่ 7.13

F = 44.889, num df = 12, denom df = 2, p-value = 0.04398  
 alternative hypothesis: true ratio of variances is not equal to 1  
 95 percent confidence interval:  
 1.138886 228.747182  
 sample estimates:  
 ratio of variances  
 44.88876

รูปที่ 7.13 ผลการทดสอบสมมติฐานเกี่ยวกับความแปรปรวนของข้อมูลอุณหภูมิตำแหน่งที่ 4

รูปที่ 7.13 แสดงค่าสถิติทดสอบ F ของความแตกต่างของความแปรปรวนของข้อมูลค่าความชื้นคงเหลือทั้ง 2 กลุ่มของข้อมูลในตำแหน่งที่ 4 เท่ากับ 44.889 และค่า p-value เท่ากับ 0.04398 ซึ่งมีค่าน้อยกว่าระดับนัยสำคัญทางสถิติ  $\alpha = 0.05$  แสดงว่าปฏิเสธ  $H_0$  คือ ค่าความแปรปรวนของทั้ง 2 ข้อมูลแตกต่างกัน

ทำให้ในการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของข้อมูลจะใช้หลักสถิติ Welch's t-test ในการทดสอบ การทดสอบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของข้อมูลค่าความชื้นคงเหลือมีสมมติฐานในการทดสอบดังนี้

$$H_0: \mu_1 = \mu_2$$

$$H_1: \mu_1 \neq \mu_2$$

ผลการทดสอบสมมติฐานเกี่ยวกับความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของข้อมูลทั้ง 2 กลุ่ม

โดยใช้หลักสถิติ t-test แสดงดังรูปที่ 7.14

t = -1.6318, df = 13.665, p-value = 0.1255  
 alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0  
 95 percent confidence interval:  
 -0.7358315 0.1007793  
 sample estimates:  
 mean of x mean of y  
 1.882474 2.200000

รูปที่ 7.14 ผลการทดสอบสมมติฐานเกี่ยวกับค่าเฉลี่ยของข้อมูลอุณหภูมิตำแหน่งที่ 4

รูปที่ 7.14 แสดงค่าสถิติทดสอบ t-test ของความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของข้อมูลค่าความชื้นคงเหลือทั้ง 2 กลุ่มของข้อมูลในตำแหน่งที่ 4 เท่ากับ  $-1.6318$  และค่า p-value เท่ากับ  $0.1255$  ซึ่งมีค่ามากกว่าระดับนัยสำคัญทางสถิติ  $\alpha = 0.05$  แสดงว่า ยอมรับ  $H_0$  คือ ค่าเฉลี่ยของทั้ง 2 ข้อมูลไม่แตกต่างกัน หรือในตำแหน่งที่ 4 สมการทำนายค่าความชื้นคงเหลือได้เท่ากับค่าความชื้นที่วัดได้จริง

ผลการทดสอบประสิทธิภาพของสมการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์โดยการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของความชื้นคงเหลือของข้อมูลอุณหภูมิของชุดทดสอบในแต่ละตำแหน่งข้อมูล ได้ผลการทดสอบดังแสดงในตารางที่ 7.6

ตารางที่ 7.6 ผลการทดสอบประสิทธิภาพของสมการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น

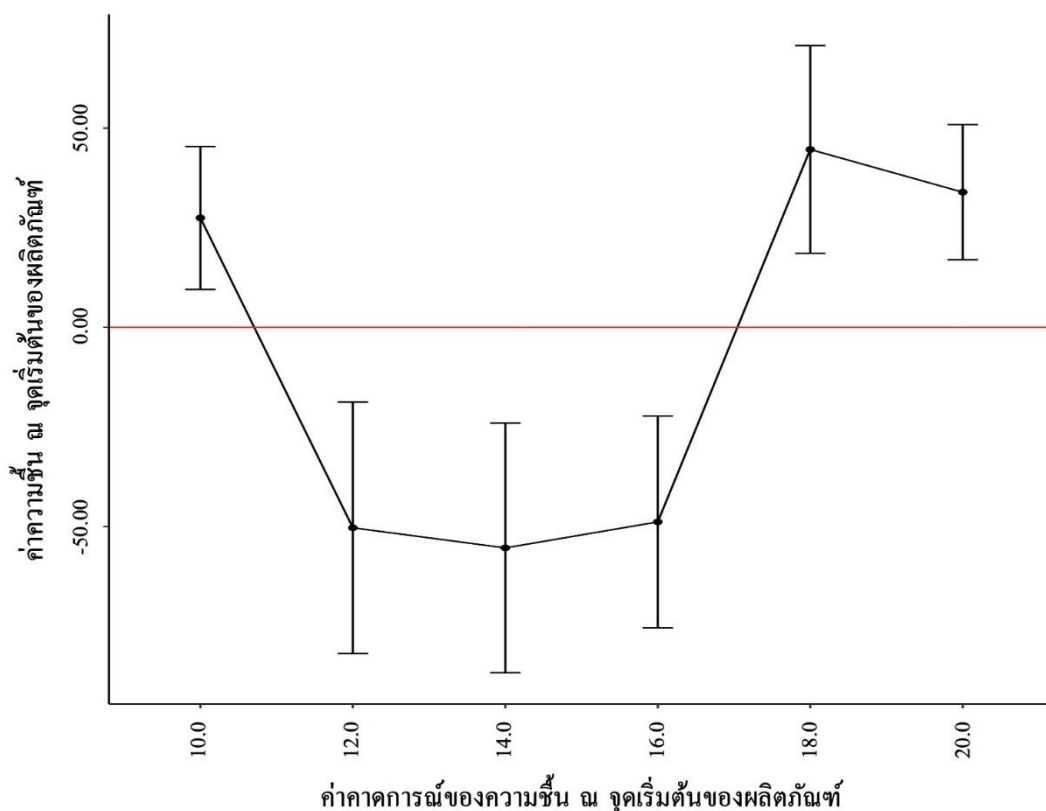
ตำแหน่งของข้อมูล	ค่าที่คำนวณได้		ค่าที่วัดได้จริง		หลักสถิติที่ใช้ทดสอบ	p-value
	n	$C_s^{t,cal}$	n	$C_s^{t,Mea}$		
ตำแหน่งที่ 2	16	$1.91 \pm 0.68$	3	$2.07 \pm 0.06$	Welch's t-test	0.432
ตำแหน่งที่ 3	16	$1.94 \pm 0.69$	3	$2.07 \pm 0.21$	Two sample t-test	0.763
ตำแหน่งที่ 4	16	$1.88 \pm 0.67$	3	$2.20 \pm 0.10$	Welch's t-test	0.126

ตารางที่ 7.6 แสดงผลการทดสอบประสิทธิภาพของสมการทำนายด้วยการเปรียบเทียบค่าความชื้นคงเหลือของข้อมูลกลุ่มทดสอบ โดยอ้างอิงจากผลลัพธ์ ผู้วิจัยจึงสรุปว่า สมการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่เสนอในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้สามารถทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นได้อย่างแม่นยำภายในช่วงของอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งระหว่าง  $-12.9^{\circ}\text{C}$  และ  $-4.0^{\circ}\text{C}$

### 7.3 การทดสอบผลของการเลือกชุดข้อมูลทดลองต่อประสิทธิภาพการทำนาย

เพื่อทดสอบผลของชุดข้อมูลทดลองต่อประสิทธิภาพการทำนาย ทางผู้วิจัยจึงนำข้อมูลอนุกรมของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห่งทุติยภูมิของข้อมูลกลุ่มทดสอบมาทำการประมาณหาค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้น ( $C_5^{0,est}$ ) ด้วยวิธีการประมาณหาค่าที่เสนอในบทที่ 6 เพื่อนำค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของข้อมูลกลุ่มทดสอบที่ได้มาใช้ร่วมกับข้อมูลของกลุ่มทดลองเพื่อทดสอบผลของการเลือกชุดข้อมูลต่อประสิทธิภาพการทำนาย

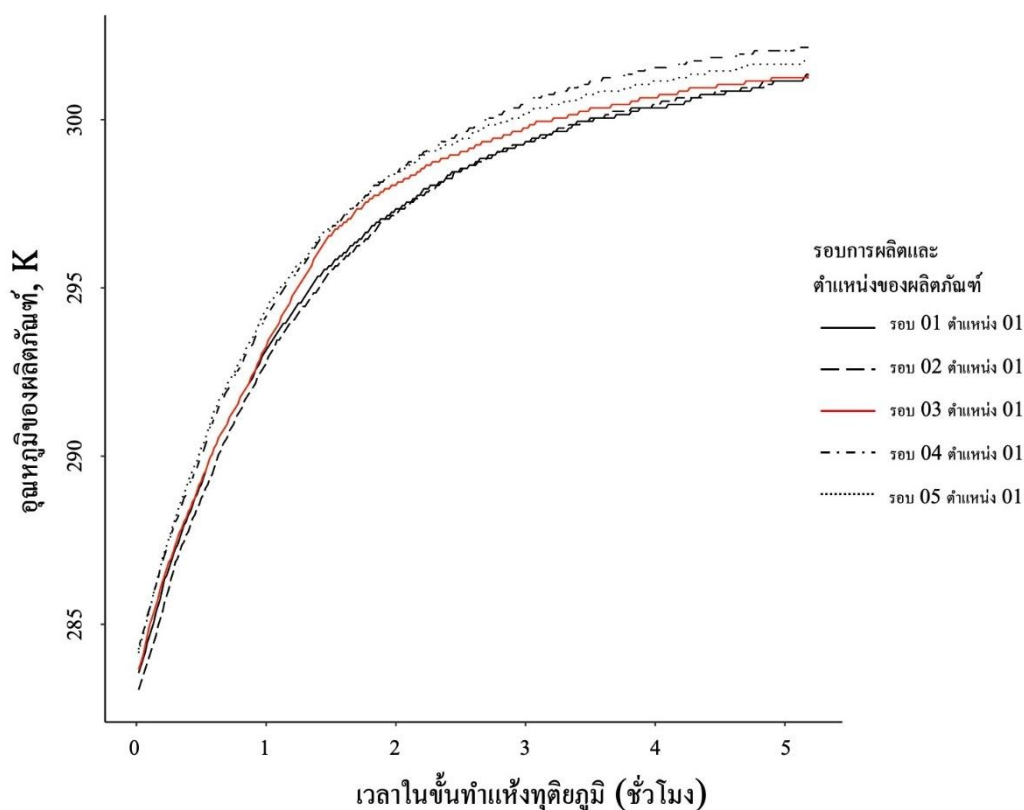
สำหรับการประมาณค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของข้อมูลกลุ่มทดลอง ผู้วิจัยกำหนดค่าของปัจจัยที่เกี่ยวข้องไว้ดังนี้ ความยาวของช่วงของอนุกรมของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 250 และค่าคาดการณ์ของตัวแปร ผู้วิจัยอ้างอิงค่าจากตารางที่ 6.1 แต่สำหรับค่าคาดการณ์ของค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นนั้น ผู้วิจัยกำหนดเป็นช่วงตั้งแต่ 10.0 ถึง 20.0 โดยห่างกันค่าละ 2.0 เพื่อหาค่าคาดการณ์ที่เหมาะสมที่สุด ผลการประมาณหาค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของข้อมูลกลุ่มทดสอบด้วยปัจจัยดังกล่าวแสดงดังแสดงในรูปที่ 7.15



รูปที่ 7.15 ผลของค่าคาดการณ์ของความชื้น ณ จุดเริ่มต้นต่อการประมาณค่าของข้อมูลทดสอบ

ในรูปที่ 7.15 แม้ว่าผลของค่าคาดการณ์ของความชื้น ณ จุดเริ่มต้นต่อการประมาณค่าของข้อมูลกลุ่มทดสอบจะมีแนวโน้มในรูปแบบเดียวกันกับข้อมูลกลุ่มทดลอง แต่ค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่ประมาณออกมาได้กลับมามีค่าที่แตกต่างกันมากโดยค่าของข้อมูลกลุ่มทดสอบมีค่าเฉลี่ยสูงถึงประมาณร้อยละ 30 ซึ่งแสดงถึงความผิดพลาดที่เกิดขึ้น

เพื่อหาสาเหตุของความผิดพลาดของการประมาณค่าที่เกิดขึ้น ผู้วิจัยจึงทำการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบข้อมูลของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิของข้อมูลกลุ่มทดสอบเทียบกับข้อมูลกลุ่มทดลองดังตัวอย่างที่แสดงในรูปที่ 7.16



รูปที่ 7.16 การเปรียบเทียบข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในขั้นทำแห่งทุติยภูมิ

รูปที่ 7.16 แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในขั้นทำแห่งทุติยภูมิในตำแหน่งที่ 1 ระหว่างรอบการผลิตทั้ง 5 รอบการผลิต จากการพิจารณารูปแบบของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ของข้อมูลกลุ่มทดสอบ (เส้นสีแดง) พบว่า กราฟข้อมูลของข้อมูลกลุ่มทดสอบมีการเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วจนเกือบเป็นเส้นตรงในช่วง 90 นาทีแรก จากนั้นอัตราการเพิ่มของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์กลับลดลงอย่างรวดเร็ว ทำให้รูปแบบกราฟมีลักษณะคล้ายสามเหลี่ยม ในขณะที่รูปแบบของข้อมูลกลุ่มทดลองมีลักษณะเป็นเส้นโค้งที่สอดคล้องกับสมการที่ใช้ในการคำนวณอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์

ผู้วิจัยจึงคาดว่า สาเหตุของความผิดปกติของการประมาณค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของข้อมูลกลุ่มทดสอบมาจากความผิดปกติของข้อมูลของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในขั้นทำแห่งทุติยภูมิ และ



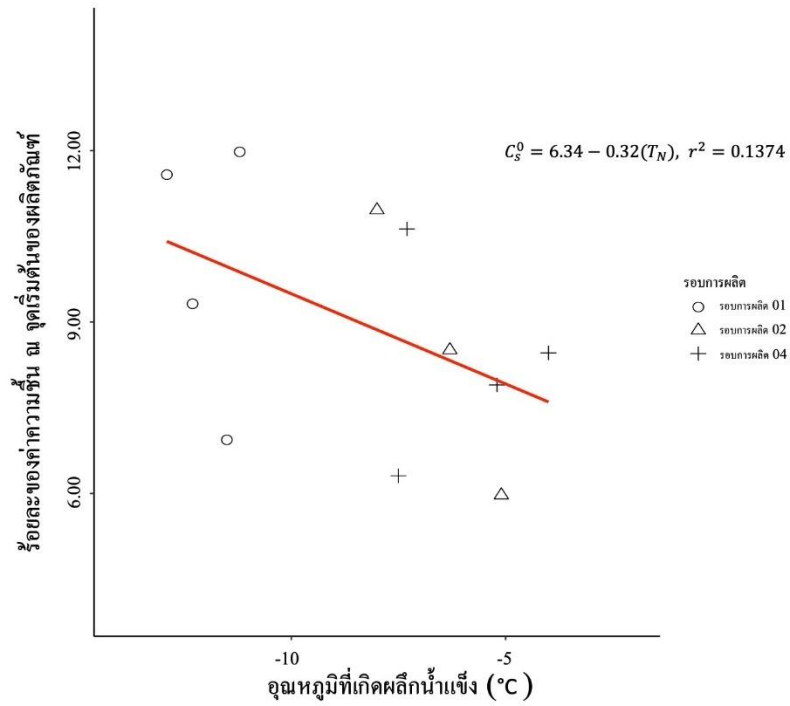
เนื่องจากข้อมูลกลุ่มทดสอบไม่สามารถถูกประมาณหาค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นได้ ดังนั้นในการทดสอบผลของการเลือกชุดข้อมูลต่อประสิทธิภาพการทำนายด้วยการสับเปลี่ยนข้อมูลกลุ่มทดลองเป็นข้อมูลสำหรับทดลอง 3 รอบการผลิตและข้อมูลสำหรับทดสอบ 1 รอบการผลิต ดังแสดงในตารางที่ 7.7

ตารางที่ 7.7 การกำหนดชุดข้อมูลเพื่อทดสอบผลของการเลือกชุดข้อมูลต่อประสิทธิภาพการทำนาย

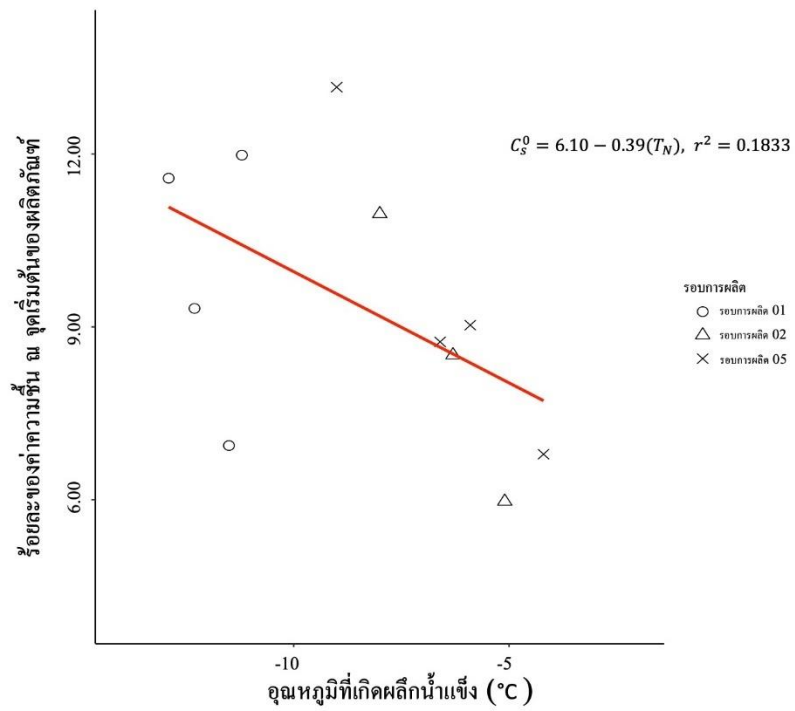
ลำดับ	ข้อมูลสำหรับทดลอง	ข้อมูลสำหรับทดสอบ
การทดสอบที่ 1	รอบการผลิตที่ 1,2,4	รอบการผลิตที่ 5
การทดสอบที่ 2	รอบการผลิตที่ 1,2,5	รอบการผลิตที่ 4
การทดสอบที่ 3	รอบการผลิตที่ 2,4,5	รอบการผลิตที่ 1
การทดสอบที่ 4	รอบการผลิตที่ 1,4,5	รอบการผลิตที่ 2

สำหรับขั้นตอนในการทดสอบ ผู้วิจัยเริ่มจากการสร้างสมการทำนายโดยอาศัยข้อมูลค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นและอุณหภูมิที่เกิดผลึกของข้อมูลสำหรับทดลองทั้ง 3 รอบการผลิต ดังรายละเอียดที่แสดงในหัวข้อ 7.1

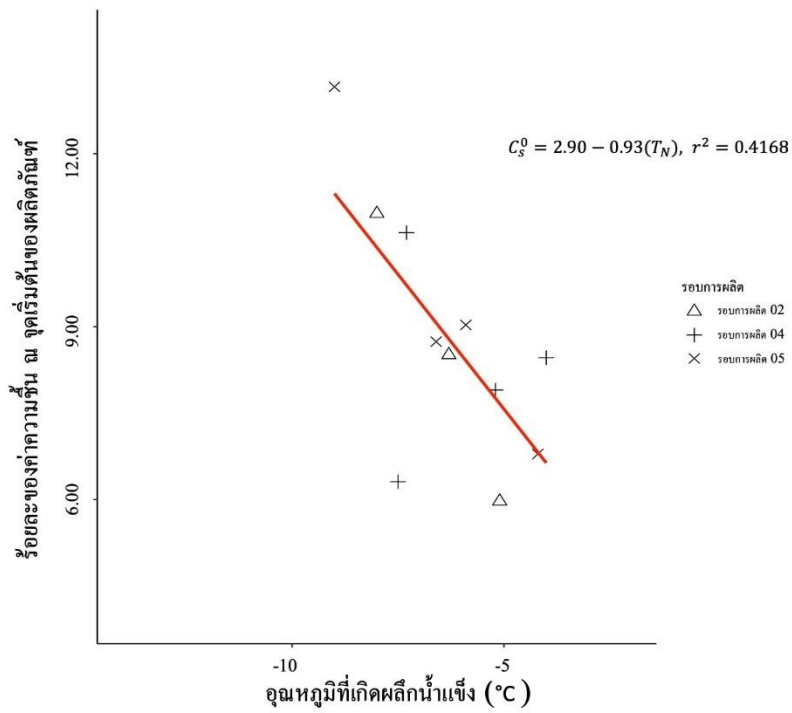
ผลลัพธ์ของการสร้างสมการทำนายของการทดสอบทั้ง 4 ลำดับแสดงอยู่ในรูปที่ 7.17 ถึงรูปที่ 7.20 และตารางที่ 7.8



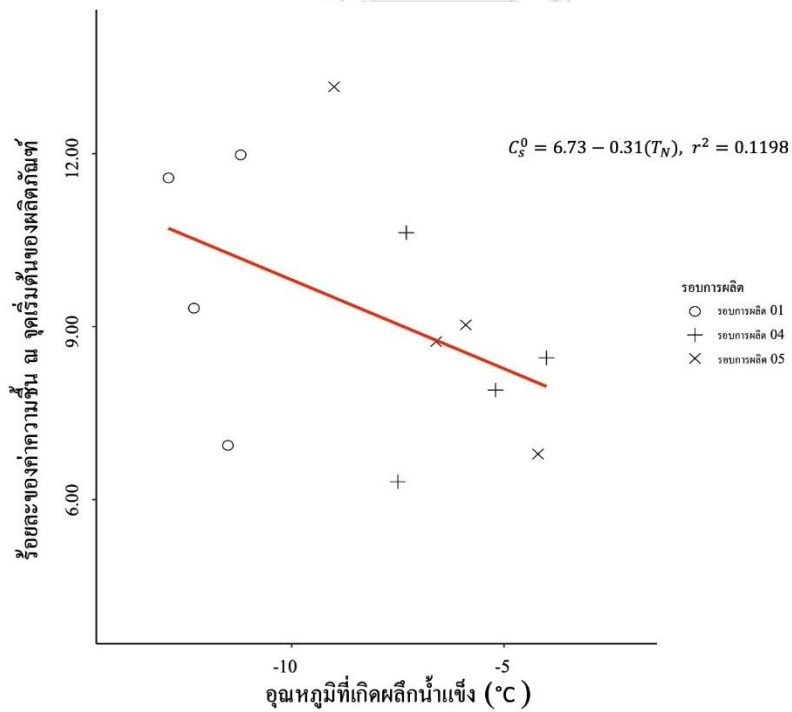
รูปที่ 7.17 การสร้างสมการทำนายด้วยการเลือกข้อมูลชุดทดลองครั้งที่ 1



รูปที่ 7.18 การสร้างสมการทำนายด้วยการเลือกข้อมูลชุดทดลองครั้งที่ 2



รูปที่ 7.19 การสร้างสมการทำนายด้วยการเลือกข้อมูลชุดทดลองครั้งที่ 3



รูปที่ 7.20 การสร้างสมการทำนายด้วยการเลือกข้อมูลชุดทดลองครั้งที่ 4

ตารางที่ 7.8 ผลลัพธ์ของการสร้างสมการทำนายของการทดสอบผลของการเลือกชุดข้อมูล

ลำดับ	สมการ	$r^2$
การทดสอบที่ 1	$C_s^{0,prd} = 6.34 - 0.32T_N$	0.1374
การทดสอบที่ 2	$C_s^{0,prd} = 6.10 - 0.39T_N$	0.1833
การทดสอบที่ 3	$C_s^{0,prd} = 2.90 - 0.93T_N$	0.4168
การทดสอบที่ 4	$C_s^{0,prd} = 6.73 - 0.31T_N$	0.1198

ตารางที่ 7.8 แสดงสมการทำนายที่สร้างโดยการสลับข้อมูลกลุ่มทดลอง จากผลลัพธ์ของสมการทำนายที่ได้ พบว่า สมการทำนายของการทดสอบที่ 1 2 และ 4 มีลักษณะที่เหมือนกัน มีเพียงสมการทำนายของการทดสอบที่ 3 ที่ไม่มีข้อมูลในรอบการผลิตที่ 1 เท่านั้นที่มีค่าแตกต่างจากการทดสอบอื่น ผู้วิจัยคาดการณ์สาเหตุของความแตกต่างเนื่องมาจากข้อมูลในรอบการผลิตที่ 1 เป็นเพียงรอบการผลิตเดียวที่มีอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งมีค่าน้อยกว่า  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  จึงทำให้เมื่อตัดข้อมูลชุดนี้ออกในการทดสอบที่ 3 จึงทำให้ผลลัพธ์ของสมการทำนายที่ได้มีความแตกต่างจากสมการอื่น

จากนั้นเมื่อได้สมการทำนาย ผู้วิจัยจึงนำข้อมูลอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งและข้อมูลค่าความขึ้นคงเหลือของรอบการผลิตที่กำหนดให้เป็นข้อมูลกลุ่มทดสอบตามตารางที่ 7.7 มาทำการทดสอบประสิทธิภาพของสมการทำนายด้วยการเปรียบเทียบค่าความขึ้นคงเหลือ ดังรายละเอียดที่แสดงในหัวข้อ 7.2.2

ผลลัพธ์ของการทำนายค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นด้วยสมการทำนายของแต่ละการทดสอบแสดงอยู่ในตารางที่ 7.9

ตารางที่ 7.9 ผลการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของการทดสอบผลของการเลือกชุดข้อมูล

	ตำแหน่งที่ 1	ตำแหน่งที่ 2	ตำแหน่งที่ 3	ตำแหน่งที่ 4
การทดสอบที่ 1 (รอบการผลิต 05)	7.66	8.42	8.20	9.18
การทดสอบที่ 2 (รอบการผลิต 04)	8.99	7.64	8.92	8.10
การทดสอบที่ 3 (รอบการผลิต 01)	13.64	14.95	14.39	13.36
การทดสอบที่ 4 (รอบการผลิต 02)	8.67	9.20	8.30	-

ในตารางที่ 7.9 ค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่ทำนายได้ส่วนใหญ่มีค่าอยู่ระหว่าง 7.66 ถึง 9.20 ซึ่งเป็นค่าที่ใกล้เคียงกับผลลัพธ์ของการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นในหัวข้อ 7.2.2 แต่มีเพียงผลลัพธ์ของการทดสอบที่ 3 ที่ค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่ทำนายได้มีค่าอยู่ในช่วงระหว่าง 13.36 ถึง 14.95 ซึ่งความแตกต่างดังกล่าว ทางผู้วิจัยคาดว่าเกิดจากการที่อุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งของรอบการผลิตที่ 1 มีค่าแตกต่างจากข้อมูลในรอบการผลิตอื่น ๆ

ดังนั้นผู้วิจัยจึงนำค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นทั้งหมดที่ทำนายได้ไปทำการทดสอบประสิทธิภาพของสมการทำนาย ดังผลลัพธ์ที่แสดงในตารางที่ 7.10

ตารางที่ 7.10 การเปรียบเทียบค่าความชื้นคงเหลือของการทดสอบผลของการเลือกชุดข้อมูล

ตำแหน่งของ ข้อมูล	ค่าที่คำนวณได้		ค่าที่วัดได้จริง		หลักสถิติที่ใช้ทดสอบ	p- value
	n	$C_s^{t,cal}$	n	$C_s^{t,Mea}$		
การทดสอบที่ 1: ข้อมูลทดสอบ (รอบการผลิต 05)						
ตำแหน่งที่ 1	12	$1.76 \pm 0.71$	3	$3.03 \pm 0.15$	Two sample t-test	0.011
ตำแหน่งที่ 2	12	$1.94 \pm 0.78$	3	$3.23 \pm 0.06$	Welch's t-test	<0.01
ตำแหน่งที่ 3	12	$1.89 \pm 0.76$	3	$3.40 \pm 0.20$	Two sample t-test	0.006
ตำแหน่งที่ 4	12	$2.11 \pm 0.85$	3	$3.43 \pm 0.31$	Two sample t-test	0.024
การทดสอบที่ 2: ข้อมูลทดสอบ (รอบการผลิต 04)						
ตำแหน่งที่ 1	12	$2.47 \pm 0.47$	3	$2.37 \pm 0.38$	Two sample t-test	0.740
ตำแหน่งที่ 2	12	$2.10 \pm 0.40$	3	$2.23 \pm 0.15$	Two sample t-test	0.585
ตำแหน่งที่ 3	12	$2.45 \pm 0.47$	3	$2.23 \pm 0.32$	Two sample t-test	0.479
ตำแหน่งที่ 4	12	$2.22 \pm 0.43$	3	$2.33 \pm 0.12$	Two sample t-test	0.677
การทดสอบที่ 3: ข้อมูลทดสอบ (รอบการผลิต 01)						
ตำแหน่งที่ 1	12	$2.89 \pm 1.03$	3	$2.41 \pm 0.26$	Two sample t-test	0.454
ตำแหน่งที่ 2	12	$3.17 \pm 1.13$	3	$2.78 \pm 0.52$	Two sample t-test	0.583
ตำแหน่งที่ 3	12	$3.05 \pm 1.09$	3	$2.79 \pm 0.38$	Two sample t-test	0.702
ตำแหน่งที่ 4	12	$2.83 \pm 1.01$	3	$3.37 \pm 1.10$	Two sample t-test	0.435

ตารางที่ 7.10 การเปรียบเทียบค่าความชื้นคงเหลือของการทดสอบผลของการเลือกชุดข้อมูล (ต่อ)

ตำแหน่งของ ข้อมูล	ค่าที่คำนวณได้		ค่าที่วัดได้จริง		หลักสถิติที่ใช้ทดสอบ	p- value
	n	$C_s^{t,cal}$	n	$C_s^{t,Mea}$		
การทดสอบที่ 4: ข้อมูลทดสอบ (รอบการผลิต 02)						
ตำแหน่งที่ 1	12	$1.99 \pm 0.71$	3	$2.52 \pm 0.40$	Two sample t-test	0.244
ตำแหน่งที่ 2	12	$2.11 \pm 0.75$	3	$2.01 \pm 0.01$	Welch's t-test	0.642
ตำแหน่งที่ 3	12	$1.91 \pm 0.68$	3	$1.97 \pm 0.01$	Welch's t-test	0.770

ในตารางที่ 7.10 ผลการทดสอบส่วนใหญ่พบว่า ค่าเฉลี่ยของค่าความชื้นคงเหลือที่คำนวณได้ไม่แตกต่างจากค่าที่วัดได้จริง แม้ในการทดสอบที่ 3 ที่มีสมการทำนายและช่วงของค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่ทำนายได้แตกต่างจากการทดสอบอื่น ๆ

อย่างไรก็ตาม ผลการทดสอบของการทดสอบที่ 1 กลับพบว่า ค่าเฉลี่ยของค่าความชื้นคงเหลือที่คำนวณได้แตกต่างจากค่าที่วัดได้จริงในทุกตำแหน่งของข้อมูล ซึ่งจากการวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติม ทางผู้วิจัยสันนิษฐานว่า สาเหตุที่ทำให้ค่าความชื้นคงเหลือของการทดสอบที่ 1 มีความแตกต่างกันอาจจะเกิดจากความผิดปกติในการวัดค่าความชื้นคงเหลือของรอบการผลิต 05 เนื่องจากรอบการผลิต 05 มีอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งสูงกว่ารอบการผลิต 01 ซึ่งจากผลลัพธ์ของความสัมพันธ์ที่พบในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ รอบการผลิตที่มีอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งสูงกว่าควรมีแนวโน้มของค่าความชื้นคงเหลือต่ำกว่า เช่นในรอบการผลิต 02 และ 04 ดังนั้นการที่รอบการผลิต 05 ที่มีอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งสูง แต่กลับมีค่าความชื้นคงเหลือสูงจึงอาจจะมีสาเหตุจากความผิดปกติในการวัดค่าเกิดขึ้น

ด้วยเหตุนี้เอง ทางผู้วิจัยจึงพิจารณาผลของการเลือกชุดข้อมูลต่อประสิทธิภาพของสมการทำนายด้วยผลลัพธ์ของการทดสอบที่ 2 3 และ 4 เท่านั้น และจากผลลัพธ์ดังกล่าว สามารถที่จะสรุปได้ว่า การเลือกชุดข้อมูลไม่มีผลต่อประสิทธิภาพของสมการทำนาย ดังนั้นผู้วิจัยจึงใช้สมการทำนายที่ได้จากหัวข้อ 7.1 ในการสร้างวิธีกำหนดเวลาในขั้นทำแห่งทฤษฎีต่อไป





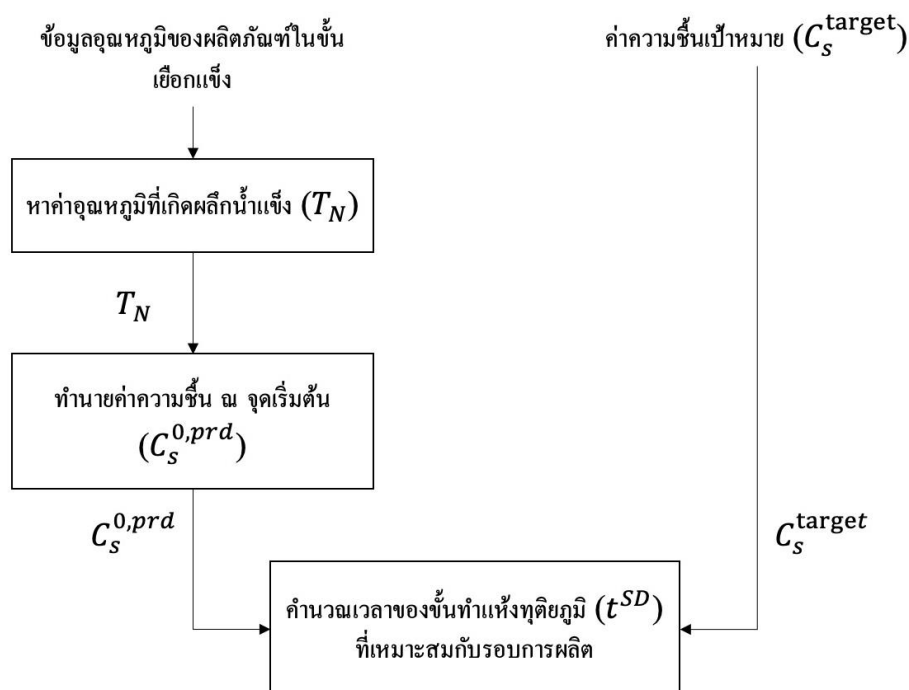
## บทที่ 8

### การกำหนดเวลาของขั้นทำแห้งทุติยภูมิ

ในบทนี้ ผู้วิจัยนำเสนอวิธีการนำสมการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นมาประยุกต์ร่วมกับสมการคำนวณค่าความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ เพื่อสร้างวิธีการกำหนดเวลาของขั้นทำแห้งทุติยภูมิให้เหมาะสมกับผลิตภัณฑ์ในแต่ละรอบการผลิต ดังรายละเอียดต่อไปนี้

#### 8.1 แนวทางการกำหนดเวลาของขั้นทำแห้งทุติยภูมิ

หลังจากที่ทดสอบยืนยันประสิทธิภาพของสมการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น (สมการที่ 16) และสมการคำนวณค่าความชื้นคงเหลือ (สมการที่ 17) ด้วยข้อมูลกลุ่มทดลองและข้อมูลกลุ่มทดสอบในบทที่ 7 ผู้วิจัยจึงนำสมการทั้ง 2 สมการมาประยุกต์ใช้เพื่อกำหนดเวลาของขั้นทำแห้งทุติยภูมิดังแนวทางที่เสนอในรูปที่ 8.1



รูปที่ 8.1 แนวทางการกำหนดเวลาของขั้นทำแห้งทุติยภูมิให้เหมาะสมกับแต่ละรอบการผลิต

ในรูปที่ 8.1 การกำหนดเวลาของขั้นทำแห่งทุติยภูมิให้เหมาะสมกับแต่ละรอบการผลิตต้องอาศัยข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็งของรอบการผลิต และค่าความชื้นเป้าหมาย ( $C_s^{target}$ ) ขั้นตอนหลักในการกำหนดเวลาของขั้นทำแห่งทุติยภูมิประกอบด้วย 3 ขั้นตอนหลักได้แก่ การหาค่าอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็ง ( $T_N$ ) การทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น ( $C_s^{0,prd}$ ) และการคำนวณเวลาของขั้นทำแห่งทุติยภูมิที่เหมาะสมกับรอบการผลิต ( $t^{SD}$ )

สำหรับรายละเอียดของการหาค่าอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งและการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น อธิบายเพิ่มเติมในบทที่ 7 และสำหรับรายละเอียดของการคำนวณเวลาของขั้นทำแห่งทุติยภูมิที่เหมาะสมอธิบายอยู่ในหัวข้อถัดไป

- การหาค่าเวลาของขั้นทำแห่งทุติยภูมิ ( $t^{SD}$ )

สำหรับการหาค่าเวลาของขั้นทำแห่งทุติยภูมิ ผู้วิจัยอาศัยการคำนวณโดยสมการทางคณิตศาสตร์ ดังแสดงในสมการที่ 18

$$t^{SD} = (\ln C_s^{target} - \ln C_s^{0,prd}) / -k_d(\Delta t) \quad (18)$$

ในสมการที่ 18 ได้จากการจัดรูปสมการคำนวณค่าความชื้นคงเหลือ (สมการที่ 17) เนื่องจากในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้กำหนดให้ค่า  $k_d$  และ  $\Delta t$  มีค่าคงที่ตลอดขั้นทำแห่งทุติยภูมิ ดังนั้นผู้วิจัยจึงจัดรูปของสมการสำหรับคำนวณหาเวลาของขั้นทำแห่งทุติยภูมิ โดยอาศัยค่าความชื้นเป้าหมาย ( $C_s^{target}$ ) ค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่ได้จากการทำนาย ( $C_s^{0,prd}$ ) และชุดค่าคงที่ของการระเหยของน้ำผลึก ( $k_d$ )

เพื่อแสดงผลลัพธ์ของแนวทางการกำหนดเวลาที่เหมาะสมของขั้นทำแห่งทุติยภูมิ ผู้วิจัยจึงนำข้อมูลกลุ่มทดลองและข้อมูลกลุ่มทดสอบมาทดลองการกำหนดเวลาที่เหมาะสม ดังรายละเอียดที่แสดงในหัวข้อถัดไป

## 8.2 การทดลองกำหนดเวลาของขั้นทำแห่งทุติยภูมิที่เหมาะสม

ในการทดลองกำหนดเวลาของขั้นทำแห่งทุติยภูมิที่เหมาะสมกับแต่ละรอบการผลิต ผู้วิจัย กำหนดค่าความชันเป้าหมายที่ต้องการเท่ากับ 2.0 ( $C_s^{target} = 2.0$ ) การคำนวณเพื่อกำหนดเวลาของขั้นทำแห่งทุติยภูมิเริ่มจากทำนายค่าความชัน ณ จุดเริ่มต้นของข้อมูลทั้งหมดจากอนุกรมที่เกิดขึ้น น้ำแข็งดังแสดงในตารางที่ 8.1

ตารางที่ 8.1 ผลการทำนายค่าความชัน ณ จุดเริ่มต้นของข้อมูลทั้งหมด

รอบการผลิต	ตำแหน่งของผลิตภัณฑ์			
	01	02	03	04
รอบการผลิต 01	10.78	11.41	11.14	10.64
รอบการผลิต 02	8.44	9.20	7.90	NA
รอบการผลิต 03	NA	8.88	9.02	8.75
รอบการผลิต 04	8.98	7.40	8.89	7.94
รอบการผลิต 05	7.49	8.57	8.26	9.65

ตารางที่ 8.1 แสดงค่าความชัน ณ จุดเริ่มต้นของข้อมูลทั้งหมดจำนวน 18 ข้อมูลจากทั้งหมด 20 ข้อมูลของ 5 รอบการผลิต เนื่องจากผู้วิจัยตัดข้อมูลทิ้งออกไปจำนวน 2 ข้อมูลในตำแหน่งที่ 4

ของรอบการผลิต 02 และตำแหน่งที่ 1 ของรอบการผลิต 03 เพราะมีความผิดปกติในข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็งของผลิตภัณฑ์ดังกล่าว

เมื่อได้ค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของข้อมูลทั้งหมดเรียบร้อยแล้ว ผู้วิจัยจึงนำข้อมูลค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นและค่าความชื้นเป้าหมายของข้อมูลในแต่ละตำแหน่งของแต่ละรอบการผลิตมาคำนวณหาเวลาของชั้นทำแห้งทุติยภูมิด้วยสมการที่ 18 โดยสำหรับค่า  $k_d$  ผู้วิจัยใช้ค่าประมาณของข้อมูลกลุ่มทดลองทั้งหมด 16 ค่า และค่า  $\Delta t$  กำหนดให้มีค่าเท่ากับ 60 ผลลัพธ์ของการคำนวณเวลาของชั้นทำแห้งทุติยภูมิในแต่ละตำแหน่งแสดงในตารางที่ 8.2

ตารางที่ 8.2 ผลการคำนวณเวลาที่เหมาะสมของชั้นทำแห้งทุติยภูมิของข้อมูลในแต่ละตำแหน่ง

รอบการผลิต	ตำแหน่งของผลิตภัณฑ์			
	01	02	03	04
รอบการผลิต 01	343.49 ± 79.99	355.08 ± 82.69	350.19 ± 81.55	340.92 ± 79.39
รอบการผลิต 02	293.49 ± 79.99	311.26 ± 72.48	280.06 ± 65.22	-
รอบการผลิต 03	-	304.15 ± 70.83	307.23 ± 71.54	301.03 ± 70.10
รอบการผลิต 04	306.21 ± 71.31	266.85 ± 62.14	304.15 ± 70.83	281.22 ± 65.49
รอบการผลิต 05	269.31 ± 62.72	296.79 ± 69.11	289.15 ± 67.33	321.00 ± 74.75

ตารางที่ 8.2 แสดงผลการคำนวณเวลาของขั้นทำแห่งทุติยภูมิของข้อมูลในแต่ละตำแหน่ง โดยเวลาดังกล่าวคือเวลาที่เหมาะสมที่ทำให้ค่าความขึ้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ในตำแหน่งที่ทำการคำนวณมีค่าน้อยกว่าค่าความขึ้นเป้าหมาย หรือ 2.0 โดยค่าเวลาของข้อมูลในแต่ละตำแหน่งมีความแตกต่างกันออกไปตามค่าของอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งที่แตกต่างกันออกไป

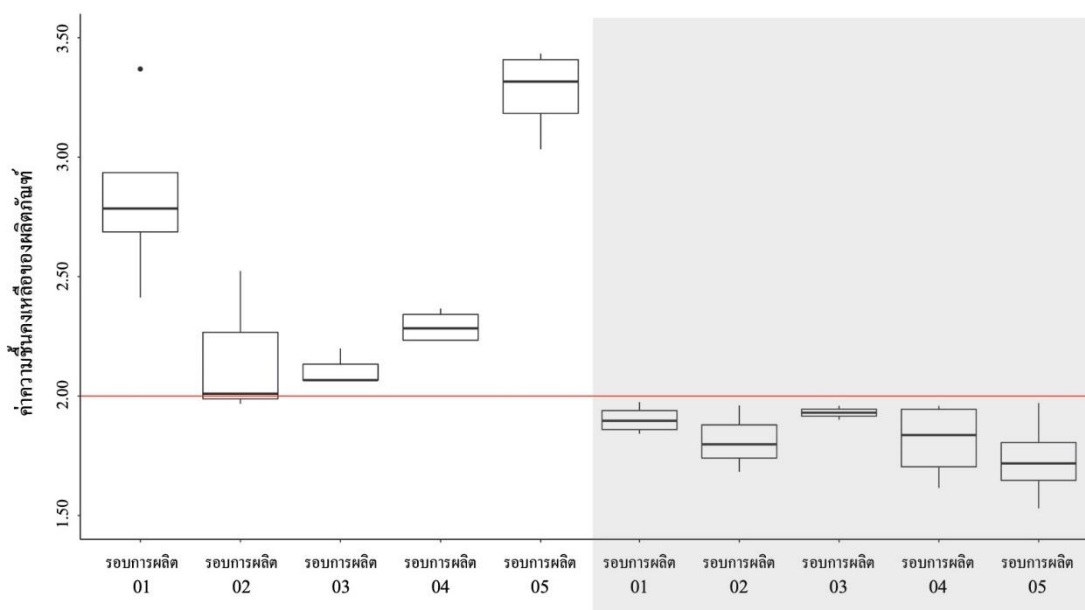
อย่างไรก็ตาม แม้ว่าแนวทางที่เสนอในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้สามารถที่จะหาเวลาของขั้นทำแห่งทุติยภูมิที่เหมาะสมกับผลิตภัณฑ์ในแต่ละตำแหน่งของแต่ละรอบการผลิตได้ แต่เนื่องจากการกำหนดเวลาของขั้นทำแห่งทุติยภูมิต้องกำหนดให้เป็นค่าเดียวกันทั้งรอบการผลิต ดังนั้นผู้วิจัยจึงกำหนดเวลาของขั้นทำแห่งทุติยภูมิของแต่ละรอบการผลิตโดยการเลือกเวลาที่มากที่สุดที่คำนวณจากแต่ละตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ในแต่ละรอบการผลิต ดังแสดงในตารางที่ 8.3

ตารางที่ 8.3 เวลาของขั้นทำแห่งทุติยภูมิที่เหมาะสมสำหรับแต่ละรอบการผลิต

รอบการผลิต	เวลาของขั้นทำแห่งทุติยภูมิ (นาที)
รอบการผลิต 01	356
รอบการผลิต 02	312
รอบการผลิต 03	308
รอบการผลิต 04	307
รอบการผลิต 05	321

ในตารางที่ 8.3 เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีค่าความขึ้นคงเหลือเท่ากับ 2.0 เวลาของขั้นทำแห่งทุติยภูมิที่เหมาะสมสำหรับแต่ละรอบการผลิตจะมีค่าแตกต่างกันออกไประหว่าง 307 ถึง 356 นาทีต่อรอบ

การผลิต การกำหนดให้เวลาของขั้นทำแห่งทุติยภูมิโดยพิจารณาอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งแทนที่การกำหนดเวลาเป็นค่าคงที่ช่วยทำให้สามารถคุมค่าเฉลี่ยของปริมาณความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ให้ตรงตามเป้าหมายได้ดีขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 8.2



รูปที่ 8.2 เปรียบเทียบค่าความชื้นคงเหลือของวิธีการกำหนดเวลาของขั้นทำแห่งทุติยภูมิทั้ง 2 วิธี

รูปที่ 8.2 แสดงค่าความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการทดลองจริง หรือการกำหนดเวลาของขั้นทำแห่งทุติยภูมิเป็นค่าคงที่เท่ากับ 300 นาทีทุกรอบการผลิต (พื้นหลังสีขาว) เทียบกับค่าความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการจำลองของวิธีปรับเวลาให้เหมาะสมโดยพิจารณาจากลักษณะของผลึกน้ำแข็งที่เกิดขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 8.3 (พื้นหลังสีเทา) จากผลการเปรียบเทียบพบว่า การปรับเวลาของขั้นทำแห่งทุติยภูมิที่เสนอในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ทำให้สามารถคุมค่าเฉลี่ยของปริมาณความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ให้ตรงตามเป้าหมายได้ดีขึ้น

ผลลัพธ์ดังกล่าวแสดงให้เห็นถึงความเป็นไปได้ในการประยุกต์ใช้แนวทางที่เสนอในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้กับกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งในระดับอุตสาหกรรมต่อไป

## บทที่ 9

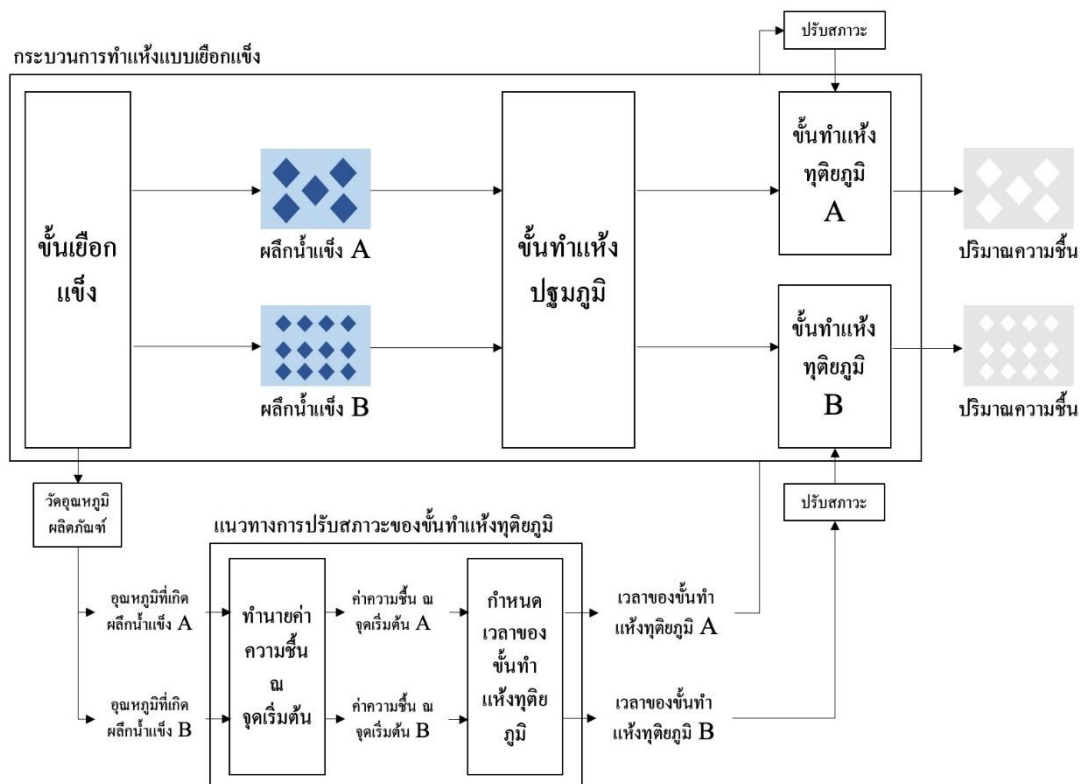
### สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

#### 9.1 สรุปผลการวิจัย

การวิเคราะห์ข้อมูลความขึ้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งในแต่ละรอบการผลิตของโรงงานกรณีศึกษาพบว่า ข้อมูลดังกล่าวมีแนวโน้มในการกระจายตัวกว้างและมีความมากกว่าค่าความขึ้นเป้าหมายของโรงงานกรณีศึกษาอยู่หลายรอบการผลิต นอกจากนี้ผู้วิจัยคำนวณค่าดัชนีชี้วัดความสามารถของกระบวนการได้เท่ากับ  $-0.002$  ด้วยเหตุนี้เอง ผู้วิจัยจึงสรุปว่า ปัญหาหลักของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งของโรงงานกรณีศึกษาคือ ปัญหาด้านความขึ้นของผลิตภัณฑ์

การศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้องพบว่า การกำหนดให้สภาวะของกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งเป็นสภาวะมาตรฐานเหมือนกันทุกรอบการผลิตเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดความแปรปรวนของค่าความขึ้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ของโรงงานกรณีศึกษา ดังนั้นวิทยานิพนธ์ฉบับนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อออกแบบวิธีการกำหนดเวลาของขั้นทำแห้งทุติยภูมิให้เหมาะสมกับผลิตภัณฑ์ในแต่ละรอบการผลิต เพื่อควบคุมค่าเฉลี่ยของปริมาณความขึ้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ให้เป็นไปตามเป้าหมายที่กำหนดไว้

วิธีการกำหนดเวลาของขั้นทำแห้งทุติยภูมิให้เหมาะสมกับผลิตภัณฑ์ในแต่ละรอบการผลิต เป็นไปตามแนวทางที่เสนอไว้ ดังรูปที่ 9.1



รูปที่ 9.1 แนวทางในการกำหนดเวลาที่เหมาะสมของแต่ละรอบการผลิต

รูปที่ 9.1 แสดงแนวทางในการกำหนดเวลาของขั้นทำแห้งทุติยภูมิที่ทำให้ค่าความชื้นคงเหลือเท่ากับค่าเป้าหมายที่ต้องการด้วยข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในขั้นเยือกแข็ง แนวทางอาศัยสมการเพื่อทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นด้วยอุณหภูมิที่เกิดผลิตภัณฑ์น้ำแข็งที่หาจากข้อมูลอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในขั้นเยือกแข็ง จากนั้นจึงนำค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นที่ทำนายได้ไปคำนวณหาเวลาของขั้นทำแห้งทุติยภูมิที่เหมาะสมต่อไปด้วยการประยุกต์ร่วมกับสมการคำนวณความชื้นคงเหลือ

สำหรับการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้น ผู้วิจัยทำโดยการสร้างสมการทำนายด้วยอุณหภูมิที่เกิดผลิตภัณฑ์น้ำแข็งโดยอาศัยการสร้างความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิที่เกิดผลิตภัณฑ์น้ำแข็งและค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของข้อมูลผลิตภัณฑ์กลุ่มทดลอง ขั้นตอนของการสร้างสมการทำนายประกอบด้วย 3



ขั้นตอนหลักได้แก่ การหาค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้น การหาค่าอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็ง และการสร้าง  
ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรดังกล่าว

สำหรับการหาค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นจากข้อมูลกลุ่มทดลอง ผู้วิจัยอาศัยวิธีกำลังสองน้อย  
ที่สุดแบบไม่เชิงเส้นและหลักการของ Levenberg-Marquardt ในการประมาณค่าความขึ้น ณ  
จุดเริ่มต้นที่เหมาะสมที่สุดที่ทำให้ค่าผลรวมของค่าเศษเหลือกำลังสองระหว่างค่าอุณหภูมิของ  
ผลิตภัณฑ์ในชั้นทำแห้งทุติยภูมิที่คำนวณได้และค่าที่วัดได้มีค่าน้อยที่สุด นอกจากนั้นเนื่องด้วยวิธีการ  
ประมาณค่าที่เหมาะสมในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้อาศัยการหาค่าที่เหมาะสมแบบไม่มีข้อจำกัด  
(Unconstrained Optimization) ผู้วิจัยจึงต้องอาศัยการกำหนดค่าความยาวของช่วงของอุณหภูมิ  
กับค่าคาดหมายของตัวแปรค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นให้เหมาะสมด้วย ผลการทดลองประมาณหาค่า  
ความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นพบว่า วิธีการที่เสนอในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้สามารถหาค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้น  
ที่แตกต่างกันจากแต่ละข้อมูลผลิตภัณฑ์ได้ ทำให้สามารถทำไปสร้างความสัมพันธ์ร่วมกับอุณหภูมิที่  
เกิดผลึกน้ำแข็งต่อไป

สำหรับการหาค่าอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งจากข้อมูลกลุ่มทดลอง ผู้วิจัยอาศัยการพิจารณา  
อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ในชั้นเยือกแข็งโดยเลือกจากตำแหน่งของอุณหภูมิที่มีการลดอุณหภูมิจาก  
ตำแหน่งก่อนหน้าและมีการเพิ่มขึ้นของค่าอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์กลับขึ้นไปเข้าใกล้  $0^{\circ}\text{C}$  ในตำแหน่ง  
ถัดไป การสร้างความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งและค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นของ  
ข้อมูลกลุ่มทดลอง ผู้วิจัยพบว่า รูปแบบของความสัมพันธ์ของตัวแปรทั้ง 2 ตัวแปรเป็นความสัมพันธ์  
แบบผกผันและเป็นความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงโดยมีสมการทำนายค่าความขึ้น ณ จุดเริ่มต้นเท่ากับ  
 $C_S^0 = 6.2 - 0.36T_N$  จากนั้นผู้วิจัยได้ทำการปรับปรุงสมการทำนายด้วยการตัดค่าผิดปกติออกจาก  
ชุดข้อมูลได้สมการเท่ากับ  $C_S^0 = 5.6 - 0.45T_N$  โดยสมการทำนายที่ตัดค่าผิดปกติออกจากชุดข้อมูล  
ถูกนำไปทดสอบประสิทธิภาพต่อไป

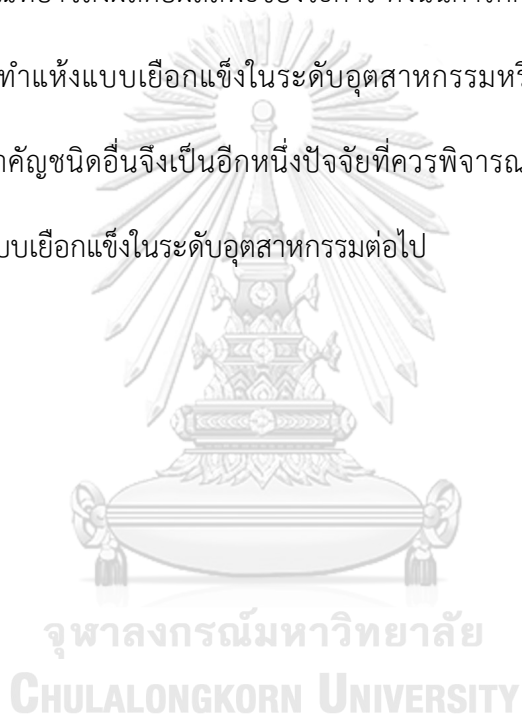
ในการทดสอบประสิทธิภาพของสมการทำนาย ผู้วิจัยอาศัยการประเมินประสิทธิภาพโดยการเปรียบเทียบค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นของข้อมูลกลุ่มทดลองและการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ของข้อมูลชุดทดสอบ ผลการประเมินทั้ง 2 หัวข้อสรุปได้ว่า สมการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นสามารถทำนายค่าได้อย่างแม่นยำภายในช่วงของอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งระหว่าง  $-12.9^{\circ}\text{C}$  และ  $-4.0^{\circ}\text{C}$  อีกทั้งผลลัพธ์จากการนำสมการทำนายค่าความชื้น ณ จุดเริ่มต้นมาประยุกต์ใช้ร่วมกับสมการคำนวณค่าความชื้นคงเหลือ เพื่อกำหนดเวลาของชั้นทำแห้งทุติยภูมิจากอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็ง พบว่า แนวทางดังกล่าวสามารถกำหนดเวลาที่เหมาะสมที่ทำให้ค่าความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์มีค่าเป็นไปตามค่าความชื้นเป้าหมายที่ต้องการได้

## 9.2 ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะของงานวิจัย

เนื่องด้วยกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งมีระยะเวลาที่ต้องใช้ต่อ 1 รอบการผลิตประมาณ 48 ชั่วโมงและข้อจำกัดของวิธีการวัดข้อมูลของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ด้วยเครื่องมือของโรงงานการศึกษาซึ่งมีเพียง 4 ตำแหน่งเท่านั้น ทำให้ผู้วิจัยไม่สามารถเก็บข้อมูลของอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ได้เพียงพอต่อความต้องการ ทางผู้วิจัยจึงเสนอให้มีการทดลองเพื่อเก็บข้อมูลของกระบวนการมาวิเคราะห์เพิ่มเติม เพื่อเป็นการยืนยันผลลัพธ์ของวิธีการที่เสนอในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ นอกจากนี้ เนื่องจากในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยไม่ได้มีการศึกษาผลของอุณหภูมิของระบบต่อค่าความชื้นคงเหลือของผลิตภัณฑ์ ทำให้สถานะของชั้นทำแห้งทุติยภูมิที่กำหนดในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้มีเพียงเวลาของชั้นทำแห้งทุติยภูมิเท่านั้น ดังนั้นการทดลองด้วยอุณหภูมิของระบบที่แตกต่างกันอาจจะช่วยขยายขอบเขตในการกำหนดสถานะของกระบวนการได้

วิธีกำหนดสถานะของชั้นทำแห้งทุติยภูมิที่เสนอในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้มีข้อดีที่สามารถปรับเวลาของชั้นทำแห้งทุติยภูมิได้โดยอาศัยเพียงข้อมูลอุณหภูมิที่เกิดผลึกน้ำแข็งและขั้นตอนในการสร้าง

วิธีดังกล่าวอาศัยเพียงข้อมูลอนุหุมิของผลิตภัณฑ์และค่าความชื้นคงเหลือเท่านั้น ไม่ต้องอาศัยการทดลองเพิ่มเติม ทำให้มีความสะดวกและเหมาะสมในการประยุกต์ใช้กับกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งในระดับอุตสาหกรรมต่อไป อย่างไรก็ตามเนื่องจากวิธีการกำหนดสถานะของชั้นทำแห้งทุติยภูมิที่เสนอในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ใช้ได้กับเครื่องทำแห้งแบบเยือกแข็งและสารละลายของผลิตภัณฑ์ที่นำข้อมูลกลุ่มทดลองมาใช้สร้างวิธีการเท่านั้น เนื่องจากการเปลี่ยนเครื่องทำแห้งแบบเยือกแข็งหรือสารละลายของผลิตภัณฑ์อาจส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ของวิธีการ ดังนั้นการศึกษาเพิ่มเติมโดยอาศัยข้อมูลของผลิตภัณฑ์จากเครื่องทำแห้งแบบเยือกแข็งในระดับอุตสาหกรรมหรือสารละลายของผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยตัวยาสำคัญชนิดอื่นจึงเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่ควรพิจารณา ก่อนนำวิธีการไปขยายผลสู่กระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งในระดับอุตสาหกรรมต่อไป



## บรรณานุกรม

1. ชมภูงูช แต่งอ่อน. อุตสาหกรรมยา. 2017; Available from: <https://www.gsb.or.th/getattachment/d86d7d98-afc6-44d9-a1e9-8cd8bcff9d7f/อุตสาหกรรมยา.aspx>.
2. Calo-Fernández, B. and J.L. Martínez-Hurtado, *Biosimilars: company strategies to capture value from the biologics market*. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 2012. **5**(12): p. 1393-1408.
3. Sekhon, B. and V. Saluja, *Biosimilars: An overview*. Biosimilars, 2011. **1**: p. 1-11.
4. Remmele, R.L., S. Krishnan, and W.J. Callahan, *Development of stable lyophilized protein drug products*. Curr Pharm Biotechnol, 2012. **13**(3): p. 471-96.
5. *Stability of Peptide and Protein Pharmaceuticals*, in *Stability of Drugs and Dosage Forms*. 2002, Springer US: Boston, MA. p. 187-203.
6. Chesko, J., Fox, C., Dutill, T., Vedvick, T. and Reed, S, *Lyophilization and Stabilization of Vaccines*, in *Development of Vaccines*, S.M.a.S. I.K., Editor. 2011, John Wiley & Sons, Ltd. p. 385-397.
7. Tang, X. and M.J. Pikal, *Design of freeze-drying processes for pharmaceuticals: practical advice*. Pharm Res, 2004. **21**(2): p. 191-200.
8. Pisano, R., D. Fissore, and A. Barresi, *Heat Transfer in Freeze-Drying Apparatus*. 2011.
9. Gaidhani, K.A., et al., *Lyophilization/freeze drying—a review*. World journal of pharmaceutical research, 2015. **4**(8): p. 516-543.
10. Kasper, J.C. and W. Friess, *The freezing step in lyophilization: physico-chemical fundamentals, freezing methods and consequences on process performance and quality attributes of biopharmaceuticals*. Eur J Pharm Biopharm, 2011. **78**(2): p. 248-63.
11. Patapoff, T.W. and D.E. Overcashier, *The importance of freezing on lyophilization cycle development*. BIOPHARM-EUGENE-, 2002. **15**(3): p. 16-21.
12. Pikal, M., S. Rambhatla, and R. Ramot, *The impact of the freezing stage in lyophilization: Effects of the ice nucleation temperature on process design and*

- product quality*. 2002. **5**: p. 48-52.
13. Pikal, M.J., et al., *Impact of Natural Variations in Freeze-Drying Parameters on Product Temperature History: Application of Quasi Steady-State Heat and Mass Transfer and Simple Statistics*. AAPS PharmSciTech, 2018. **19**(7): p. 2828-2842.
  14. Pikal, M.J., et al., *The secondary drying stage of freeze drying: drying kinetics as a function of temperature and chamber pressure*. International Journal of Pharmaceutics, 1990. **60**(3): p. 203-207.
  15. Geidobler, R. and G. Winter, *Controlled ice nucleation in the field of freeze-drying: Fundamentals and technology review*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2013. **85**(2): p. 214-222.
  16. Sadikoglu, H., M. Ozdemir, and M. Seker, *Freeze-Drying of Pharmaceutical Products: Research and Development Needs*. Drying Technology, 2006. **24**(7): p. 849-861.
  17. Wang, W., *Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals*. Int J Pharm, 2000. **203**(1-2): p. 1-60.
  18. Williams, N. and G. Polli, *The lyophilization of pharmaceuticals: a literature review*. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 1984. **38**(2): p. 48-60.
  19. Koganti, V., S. Luthra, and M. Pikal, *The Freeze-Drying Process: The Use of Mathematical Modeling in Process Design, Understanding, and Scale-Up*. Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry: R&D to Manufacturing, 2010: p. 801-817.
  20. Schwegman, J.J., L.M. Hardwick, and M.J. Akers, *Practical Formulation and Process Development of Freeze-Dried Products*. Pharmaceutical Development and Technology, 2005. **10**(2): p. 151-173.
  21. Andrieu, J. and S. Vessot, *A review on experimental determination and optimization of physical quality factors during pharmaceuticals freeze-drying cycles*. Drying Technology, 2018. **36**(2): p. 129-145.
  22. Pikal, M.J., *Use of Laboratory Data in Freeze Drying Process Design: Heat and Mass Transfer Coefficients and the Computer Simulation of Freeze Drying*. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 1985. **39**(3): p. 115.

23. Searles, J.A., J.F. Carpenter, and T.W. Randolph, *Annealing to optimize the primary drying rate, reduce freezing-induced drying rate heterogeneity, and determine  $T_g$  in pharmaceutical lyophilization*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2001. **90**(7): p. 872-887.
24. Patel, S.M., C. Bhugra, and M.J. Pikal, *Reduced pressure ice fog technique for controlled ice nucleation during freeze-drying*. AAPS PharmSciTech, 2009. **10**(4): p. 1406-1411.
25. Petersen, A., G. Rau, and B. Glasmacher, *Reduction of primary freeze-drying time by electric field induced ice nucleus formation*. Heat and Mass Transfer, 2006. **42**(10): p. 929-938.
26. Kramer, M., B. Sennhenn, and G. Lee, *Freeze-drying using vacuum-induced surface freezing*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2002. **91**(2): p. 433-443.
27. Maki, L.R., et al., *Ice nucleation induced by pseudomonas syringae*. Applied microbiology, 1974. **28**(3): p. 456-459.
28. Giordano, A., A.A. Barresi, and D. Fissore, *On the Use of Mathematical Models to Build the Design Space for the Primary Drying Phase of a Pharmaceutical Lyophilization Process*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2011. **100**(1): p. 311-324.
29. Velardi, S.A. and A.A. Barresi, *Development of simplified models for the freeze-drying process and investigation of the optimal operating conditions*. Chemical Engineering Research and Design, 2008. **86**(1): p. 9-22.
30. Fissore, D., R. Pisano, and A. Barresi, *Advanced Approach to Build the Design Space for the Primary Drying of a Pharmaceutical Freeze-Drying Process*. Journal of pharmaceutical sciences, 2011. **100**: p. 4922-33.
31. Pisano, R., et al., *Quality by design: optimization of a freeze-drying cycle via design space in case of heterogeneous drying behavior and influence of the freezing protocol*. Pharmaceutical Development and Technology, 2013. **18**(1): p. 280-295.
32. Bosca, S., D. Fissore, and M. Demichela, *Risk-Based Design of a Freeze-Drying Cycle for Pharmaceuticals*. Industrial & Engineering Chemistry Research, 2015.

- 54(51): p. 12928-12936.
33. Bosca, S., A. Barresi, and D. Fissore, *On the use of model-based tools to optimize in-line a pharmaceuticals freeze-drying process*. *Drying Technology*, 2016. **34**(15): p. 1831-1842.
  34. Pisano, R., et al., *In-Line Optimization and Control of an Industrial Freeze-Drying Process for Pharmaceuticals*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2010. **99**(11): p. 4691-4709.
  35. Tang, X.C., S.L. Nail, and M.J. Pikal, *Freeze-drying process design by manometric temperature measurement: design of a smart freeze-dryer*. *Pharm Res*, 2005. **22**(4): p. 685-700.
  36. Pisano, R., D. Fissore, and A.A. Barresi, *In-Line and Off-Line Optimization of Freeze-Drying Cycles for Pharmaceutical Products*. *Drying Technology*, 2013. **31**(8): p. 905-919.
  37. Todorov, Y. and M. Petrov, *Model Predictive Control of a Lyophilization Plant: a Simplified Approach Using Wiener and Hammerstein Systems*. *Control and Intelligent Systems*, 2011. **39**.
  38. Fissore, D., S. Velardi, and A. Barresi, *In-Line Control of a Freeze-Drying Process in Vials*. *Drying Technology*, 2008. **26**: p. 685-694.
  39. Pisano, R., D. Fissore, and A.A. Barresi, *Quality by Design in the Secondary Drying Step of a Freeze-Drying Process*. *Drying Technology*, 2012. **30**(11-12): p. 1307-1316.
  40. Kodama, T., et al., *Optimization of secondary drying condition for desired residual water content in a lyophilized product using a novel simulation program for pharmaceutical lyophilization*. *Int J Pharm*, 2014. **469**(1): p. 59-66.
  41. Breen, E.D., et al., *Effect of moisture on the stability of a lyophilized humanized monoclonal antibody formulation*. *Pharm Res*, 2001. **18**(9): p. 1345-53.
  42. Mockus, L., et al., *A QbD case study: Bayesian prediction of lyophilization cycle parameters*. *AAPS PharmSciTech*, 2011. **12**(1): p. 442-8.
  43. Searles, J.A., J.F. Carpenter, and T.W. Randolph, *The ice nucleation temperature determines the primary drying rate of lyophilization for samples frozen on a temperature-controlled shelf*. *J Pharm Sci*, 2001. **90**(7): p. 860-71.

44. Osakai, T., *The Principle of Water-Content Determination by Karl Fischer Titration*. Review of Polarography, 2017. **63**: p. 101-107.
45. Kuu, W.Y., L.M. Hardwick, and M.J. Akers, *Rapid determination of dry layer mass transfer resistance for various pharmaceutical formulations during primary drying using product temperature profiles*. Int J Pharm, 2006. **313**(1-2): p. 99-113.
46. Fissore, D., R. Pisano, and A.A. Barresi, *Monitoring of the secondary drying in freeze-drying of pharmaceuticals*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2011. **100**(2): p. 732-742.
47. Lourakis, M., *A Brief Description of the Levenberg-Marquardt Algorithm Implemented by levmar*. A Brief Description of the Levenberg-Marquardt Algorithm Implemented by Levmar, 2005. **4**.







จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นายธราวิชญ์ ศุภคติสันต์
วัน เดือน ปี เกิด	27 ตุลาคม 2536ช5
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	หลักสูตรวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต ภาควิชาวิศวกรรมอุตสาหการ คณะ วิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	66 ซอยไพศาล ถนนประชากรราษฎร์บำเพ็ญ แขวงห้วยขวาง เขตห้วยขวาง กรุงเทพ 10310



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY