



เทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ ตอนที่ 1. หลักการเบื้องต้น (Process Analytical Technology Part I. Basic principle)

รองศาสตราจารย์ ลาวัลย์ ศรีพงษ์
ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

รหัส 1-000-SPU-000-1001-02
จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง: 22 มกราคม 2553
วันที่หมดอายุ: 22 มกราคม 2555

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม เพื่อให้สามารถ

1. เข้าใจความหมาย และหลักการสำคัญของเทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ
2. รู้จักองค์ประกอบที่เกี่ยวข้องกับเทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ
3. เข้าใจการประยุกต์ใช้เทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการในการประกันคุณภาพการผลิตยา

บทคัดย่อ

เทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ (Process Analytical Technology คำย่อ PAT) เป็นคำสำคัญของอุตสาหกรรมยาในปัจจุบัน PAT แสดงถึงพลังของสาขาวิชาในการผลิตที่เปลี่ยนแปลงไม่อยู่นิ่ง และได้เป็นจุดสนใจของอุตสาหกรรมยาทั่วโลก PAT ทำให้เกิดบริบทที่เปลี่ยนไปของกระบวนการผลิตยา ที่เน้นความเข้าใจกระบวนการ (process understanding) การตรวจติดตามกระบวนการผลิต (process monitoring) และการปล่อยผ่านตามเวลาจริง (real time release) บทความนี้นำเสนอความเป็นมา หลักการเบื้องต้นของ PAT กรอบของ PAT ที่เกี่ยวข้องกับการผลิตยา ความสัมพันธ์และผลของ PAT กับองค์ประกอบที่เกี่ยวข้องกับการผลิตยา

คำสำคัญ: เทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ กระบวนการผลิตยา PAT

บทนำ และความเป็นมา

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (Department of Health and Human Services U.S. Food and Drug Administration คำย่อ US FDA) ได้ออกรายงาน Final Report - Fall 2004 September 2004 เรื่อง Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century - A Risk-Based Approach¹ โดยได้ออกคู่มือสำหรับอุตสาหกรรมชื่อ Guidance for Industry PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance คู่มือนี้อธิบายกรอบของการควบคุมกำกับดูแลสำหรับเทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ (Process Analytical Technology คำย่อ PAT) โดยสนับสนุนให้มีการพัฒนาและประยุกต์ใช้นวัตกรรมการพัฒนาทางเภสัชศาสตร์ นวัตกรรมการผลิต และนวัตกรรมประกันคุณภาพ ซึ่งเป็นแบบสมัครใจ เนื้อหาในคู่มือนี้มีลักษณะเป็นคำแนะนำหรือข้อเสนอแนะ ไม่บังคับใช้ทางกฎหมาย²

การผลิตเภสัชภัณฑ์แบบดั้งเดิม โดยทั่วไปเป็นการประมวลผลแบบรุ่น โดยการสุ่มตัวอย่างเพื่อนำไปประเมินคุณภาพด้วยการทดสอบในห้องปฏิบัติการ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันมีโอกาสสำคัญสำหรับการปรับปรุงการพัฒนา การผลิต และการประกันคุณภาพเภสัชภัณฑ์ โดยการใช้นวัตกรรมกับผลิตภัณฑ์และการพัฒนากระบวนการ การวิเคราะห์กระบวนการ และการควบคุมกระบวนการ ซึ่งตรงกับเป้าหมายหนึ่งของคู่มือ PAT นี้ คือการทำให้การควบคุมกำกับดูแลตรงกับความต้องการของนวัตกรรมที่มีพื้นฐานมาจาก PAT ซึ่งเป็นนวัตกรรมที่มีการปรับปรุงพัฒนาพื้นฐานทางวิทยาศาสตร์สำหรับการจัดทำข้อกำหนดของการควบคุมกำกับดูแล มีการสนับสนุนการปรับปรุงการผลิตอย่างต่อเนื่อง และมีการปรับปรุงการผลิตให้ดีขึ้น ในขณะที่ยังคงรักษาหรือปรับปรุงระดับของคุณภาพผลิตภัณฑ์ ณ ปัจจุบันไว้³

ประเทศสหราชอาณาจักร มีการจัดตั้ง The Centre for Process Analytics and Control Technology (CPACT) ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1997 เพื่อเป็นศูนย์กลางของสหวิทยาการที่มีการรวบรวมวิศวกรด้านเคมีและกระบวนการ วิศวกรด้านควบคุมระบบ นักเคมีวิเคราะห์ นักเคมีเมตริกซ์ วิศวกรด้านการประมวลผลสัญญาณ และนักสถิติ จากนักวิชาการในมหาวิทยาลัยและอุตสาหกรรม เพื่อทำวิจัยเกี่ยวกับการแก้ปัญหาการตรวจติดตามและควบคุมกระบวนการในการพัฒนาเทคโนโลยีเพื่อใช้ตรวจสอบติดตามกระบวนการผลิต³

กลุ่มประเทศในสหภาพยุโรปมีหน่วยงาน European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) ทำหน้าที่ควบคุมดูแลในการประเมินผลิตภัณฑ์ยาที่ขึ้นทะเบียนในสหภาพยุโรป เมื่อเดือนพฤศจิกายน ค.ศ. 2003 ได้มีการจัดตั้งกลุ่ม EMA PAT team ซึ่งมีการประชุมและทำความเข้าใจระหว่างบุคคลที่ทำงานด้านคุณภาพกับกลุ่มเฉพาะกิจของกลุ่มผู้ตรวจสอบ GMP/GDP เพื่อสนับสนุนกิจกรรมของ PAT และเพื่อเป็นการรับรองว่ากรอบการควบคุมกำกับดูแลและผู้ควบคุมกำกับดูแลในสหภาพยุโรป ได้เตรียมการและมีเครื่องมือเพียงพอรวมทั้งสามารถประเมินการยื่นข้อเสนอบนพื้นฐานของ PAT (PAT-based Submissions) ได้⁴

EMA PAT team เชื่อว่ากรอบของการควบคุมกำกับดูแลในยุโรปนั้น เปิดสำหรับการประยุกต์ใช้ PAT ในการยื่นขอขึ้นทะเบียนยา โดยมีการอ้างอิงในคู่มือที่มีอยู่ คือ Guidance on Development of Pharmaceuticals (CPMP/QWP/054/98) Note for Guidance on Parametric Release (CPMP/QWP/3015/99) และ Annex 17 to the EU GMP Guide นอกจากนี้ปัจจุบันกลุ่มสหภาพยุโรปได้นำคู่มือ ICH Guideline on Pharmaceutical Development (Q8) มาใช้ และมีการจัดเตรียมสำหรับการประยุกต์ใช้ PAT⁴

American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) ได้จัดตั้ง AAPS Process Analytical Technology Focus Group (AAPS PATFG) โดยมีการพิจารณาว่า PAT เป็นสาขาทางวิทยาศาสตร์สำหรับเพิ่มความเข้าใจผลิตภัณฑ์และกระบวนการ และการควบคุมกระบวนการผลิตยา โดยมีการประยุกต์ใช้ PAT ตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ ตั้งแต่การวิจัยและพัฒนา การเพิ่มขนาดการผลิต การถ่ายทอดเทคโนโลยี การผลิตเพื่อการค้า และกรณีที่เกี่ยวข้องกับหน่วยงานหรือองค์กรรับจ้างวิจัย (contact research organization คำย่อ CRO) ครอบคลุมการควบคุมการพัฒนาและการผลิตตัวยาสำคัญ ผลิตภัณฑ์ สูตรตำรับ วัตถุดิบ สารปรุงแต่ง ชีววัตถุ ผลิตภัณฑ์สุขภาพสำหรับสัตว์ และผลิตภัณฑ์ยาสามัญ โดยมีพันธกิจหลักในการตั้งกลุ่มเพื่อการนำเสนอ แลกเปลี่ยนความรู้ ให้ข้อเสนอแนะ ระหว่างอุตสาหกรรม ผู้ควบคุมกำกับดูแล และนักวิชาการ เพื่อเพิ่มความเข้าใจในการประยุกต์ใช้ PAT⁵

กลุ่มประเทศในยุโรป เป็นกลุ่มประเทศอุตสาหกรรมที่เกี่ยวข้องกับการผลิตด้านเคมีและยา จึงได้รับผลกระทบของ PAT ที่ US FDA นำเสนอ โดย European Federation for Pharmaceutical Sciences (EUFEPS) ได้มีการจัดตั้งเครือข่าย European Network on Process Analytical Technology Sciences ซึ่งเป็นผลสรุปจากการประชุม EUFEPS 2004 เพื่อสนับสนุน กระตุ้นริเริ่มการนำ PAT มาใช้ และการให้ความรู้และการฝึกอบรมทางด้านนี้ ทั้งความเข้าใจของกระบวนการทางเคมีและอุตสาหกรรม และการพัฒนาเครื่องมือวัดที่มีความก้าวหน้าเป็นสิ่งที่จำเป็นอย่างยิ่ง⁶

ประเทศออสเตรเลีย มีนิพนธ์ปริทัศน์ที่แสดงถึงภาพในอนาคตของการเริ่มต้นนำ PAT มาใช้ในประเทศออสเตรเลีย การที่ PAT มีผลอย่างมากในเวลานี้ เกิดจากสองปัจจัยหลัก คือ การพัฒนาเครื่องมือวิเคราะห์ทางสเปกโทรสโกปีที่รวดเร็วและแข็งแกร่งทนทาน และสามารถในการประมวลผลด้วยคอมพิวเตอร์และการเก็บข้อมูลที่เพิ่มขึ้น เมื่อรวมการใช้ PAT กับการควบคุมกระบวนการเชิงสถิติ (statistical process control คำย่อ SPC) การทำทุกอย่างให้ถูกต้องตั้งแต่ครั้งแรก (right first time คำย่อ RFT) และการลดความผิดพลาดให้น้อยที่สุดในระดับ Six Sigma (คำย่อ 6σ) จะสามารถประกันผลิตภัณฑ์ทุกรุ่นที่ทดสอบได้อย่างเต็มที่ PAT เป็นส่วนสำคัญของโปรแกรมการปรับปรุงอย่างต่อเนื่องของผู้ผลิต และมีประโยชน์เมื่อรวมถึงความสามารถในการเพิ่มขนาด (volume) การผลิต ในเวลาเดียวกันก็ให้ผลผลิต (output) ที่สูง⁷

กรอบของ PAT²

คู่มือ PAT นี้ประยุกต์ใช้กับผู้ผลิตตัวยาสำคัญ (drug substances) ผลิตภัณฑ์ยา (drug products) และชีววัตถุ ซึ่งรวมทั้งองค์ประกอบของยาระหว่างการผลิตและผลิตภัณฑ์ยา ตลอดวงอายุของผลิตภัณฑ์ ที่ระบุใน 21 CFR part 211 ในคู่มือ PAT นี้ คำว่า ผู้ผลิต (manufacturer) รวมถึงผู้สนับสนุนและผู้ยื่นสมัครสำหรับยาที่ใช้ในมนุษย์ ยาสัตว์ ชีววัตถุ ที่ระบุใน 21 CFR 99.3(ก)²

ในคู่มือนี้ได้กำหนดกรอบของ PAT (PAT Framework) สามเรื่องหลัก คือ การเข้าใจกระบวนการ หลักการและเครื่องมือที่ใช้ใน PAT และกลยุทธ์ในการนำมาประยุกต์ใช้ ดังรายละเอียดในรูปแบบที่ 1 อย่างไรก็ตามในคู่มือ PAT นี้ เป็นคำอธิบายในเชิงปรัชญาและแนวคิดมากกว่าจะเป็นคำอธิบายถึงชุดของเครื่องมือหรือเทคโนโลยีที่ใช้

ความหมายของ “PAT”

“PAT is a system for designing, analyzing, and controlling manufacturing through timely measurements (i.e., during processing) of critical quality and performance attributes of raw and in-process materials and processes, with the goal of ensuring final product quality”.²

เทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ คือ ระบบสำหรับการออกแบบ วิเคราะห์ ควบคุมการผลิต โดยการวัดคุณภาพและประสิทธิภาพที่สำคัญของวัตถุดิบ วัสดุในระหว่างกระบวนการ และกระบวนการ อย่างทันเวลา (คือ การวัดระหว่างกระบวนการ) โดยมีเป้าหมายเพื่อเป็นการประกันคุณภาพผลิตภัณฑ์สุดท้าย

คำว่า “การวิเคราะห์” ที่ใช้ใน PAT นั้น ประกอบด้วย การวิเคราะห์ทางเคมี กายภาพ จุลชีววิทยา คณิตศาสตร์ ความเสี่ยง ในลักษณะบูรณาการ เป้าหมายของ PAT คือ เพิ่มความเข้าใจและการควบคุมกระบวนการผลิต ซึ่งตรงกับระบบคุณภาพของยาในปัจจุบันของ US FDA ที่กำหนดไว้ว่า “quality cannot be tested into products; it should be built-in or should be by design” หรือ “คุณภาพไม่สามารถถูกทดสอบไปยังผลิตภัณฑ์ คุณภาพผลิตภัณฑ์ควรเป็นการสร้างเข้าไปหรือโดยการออกแบบ”²

การสร้างคุณภาพให้ผลิตภัณฑ์นั้น อาศัยความเข้าใจเป็นอย่างดีเกี่ยวกับ

- วัตถุประสงค์การรักษาที่ต้องการ ประชากรผู้ป่วย ทางกายภาพ คุณสมบัตินทางเภสัชวิทยา พิษวิทยา และเภสัชจลนพลศาสตร์ของยา
- คุณสมบัตินทางเคมี ฟิสิกส์ และชีวเภสัชศาสตร์ของยา
- การออกแบบผลิตภัณฑ์ และการเลือกองค์ประกอบผลิตภัณฑ์ และบรรจุภัณฑ์ที่ขึ้นกับคุณสมบัตินของยาที่กล่าวมาแล้ว
- การออกแบบกระบวนการผลิตโดยใช้หลักการของวิศวกรรม วัสดุศาสตร์ และการประกันคุณภาพ เพื่อประกันว่าคุณภาพและประสิทธิภาพของยาเป็นที่ยอมรับและให้ผลเหมือนเดิมตลอดอายุคุณภาพยา

Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Veterinary Medicine (CVM)
Office of Regulatory Affairs (ORA)
Pharmaceutical CGMPs
September 2004

PAT FRAMEWORK : QUALITY BY DESIGN

A. Process Understanding

B. Principles and Tools

1. PAT Tools

- Multivariate tools for design, data acquisition and analysis
- Process analyzers
- Process control tools
- Continuous improvement and knowledge management tools

2. Risk-Based Approach

3. Integrated Systems Approach

4. Real Time Release

รูปที่ 1 หน้าปกของคู่มือ PAT และเนื้อหากรอบของ PAT [ที่มา เอกสารอ้างอิงหมายเลข 2]

เป้าหมายที่ต้องการของกรอบของ PAT คือ การออกแบบและพัฒนากระบวนการให้เข้าใจเป็นอย่างดี เพื่อรับประกันว่าที่จุดสุดท้ายของกระบวนการผลิตได้คุณภาพตามที่ระบุไว้ กระบวนการดังกล่าวควรตรงกับหลักการของคุณภาพโดยการออกแบบ (quality by design) และสามารถลดความเสี่ยงต่อคุณภาพและข้อคิดเห็นจากหน่วยงานควบคุมกำกับดูแล ในขณะที่มีการปรับปรุงประสิทธิภาพ ทั้งนี้การได้มาซึ่งคุณภาพ ความปลอดภัย และ/หรือ ประสิทธิภาพ จะขึ้นกับกระบวนการ หรือ ผลิตภัณฑ์ ซึ่งมาจากปัจจัยเหล่านี้ เช่น

- การลดเวลาของรอบการผลิตโดยการใช้การวัดและควบคุมแบบ on-line in-line และ/หรือ at-line
- ป้องกันการไม่ปล่อยผ่าน (rejects) การตกเตียง และการทำซ้ำ (re-processing) การปล่อยผ่านตามเวลาจริง (real time release)
- เพิ่มระบบอัตโนมัติเพื่อปรับปรุงความปลอดภัยของผู้ปฏิบัติงาน และลดความผิดพลาดจากมนุษย์
- จัดให้มีการประมวลผลอย่างต่อเนื่องเพื่อปรับปรุงประสิทธิภาพและการจัดการความแปรผัน

A. ความเข้าใจกระบวนการ (Process Understanding)²

กระบวนการได้ถูกพิจารณาทำความเข้าใจเป็นอย่างดีเมื่อ

(1) มีการระบุและอธิบายแหล่งของความแปรผันที่สำคัญไว้

(2) ความแปรผันถูกควบคุมโดยกระบวนการ

(3) คุณภาพของผลิตภัณฑ์สามารถคาดคะเนได้อย่างถูกต้อง และนำเชื่อถือโดยพื้นที่การออกแบบ (design space) ที่สร้างขึ้นสำหรับวัสดุที่ใช้ พารามิเตอร์ของกระบวนการ การผลิต สิ่งแวดล้อม และสภาวะอื่น

ความสามารถในการทำนาย เป็นสิ่งสะท้อนถึงความเข้าใจกระบวนการในระดับสูง แม้ว่ามีข้อมูลย้อนหลังของความสามารถของกระบวนการที่บ่งถึงสถานะของการควบคุม แต่ข้อมูลดังกล่าวอาจไม่เพียงพอที่จะวัดหรือสื่อสารถึงความเข้าใจกระบวนการได้ การเน้นจุดรวมที่ความเข้าใจกระบวนการสามารถลดความเสี่ยงของระบบการตรวจสอบความถูกต้อง โดยให้วิธีหรือทางเลือกสำหรับการปรับหรือทำให้ได้คุณภาพที่มากขึ้น สำหรับการตรวจติดตามและควบคุมคุณสมบัติด้านชีววิทยา กายภาพ และ/หรือ เคมี ของวัสดุและกระบวนการ

หากขาดความรู้ในเรื่องของกระบวนการ เมื่อมีการเสนอวิธีการวิเคราะห์กระบวนการใหม่ เช่น การเปรียบเทียบการทดสอบต่อการทดสอบ ระหว่างวิธีการวิเคราะห์กระบวนการแบบ on-line กับวิธีการทดสอบแบบดั้งเดิมโดยการเก็บตัวอย่าง อาจทำได้เฉพาะเมื่อมีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธี ในบางกรณีการใช้วิธีวิเคราะห์แบบนี้อาจสิ้นเปลือง และลดกำลังใจในการใช้เทคโนโลยีใหม่ บางครั้งการเปลี่ยนวิธีในห้องปฏิบัติการไปเป็นวิธีประเภท on-line in-line หรือ at-line อาจไม่จำเป็นสำหรับ PAT ควรพิจารณาจากเอกสารคู่มือควบคุมกำกับดูแล และวิธีในตำรายาที่มีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

สำหรับผลิตภัณฑ์และการพัฒนากระบวนการในการผลิตขนาดเล็ก การใช้การออกแบบการทดลองและเครื่องวิเคราะห์กระบวนการแบบ on-line หรือ in-line ในการเก็บข้อมูลตามเวลาจริง สามารถเพิ่มการเข้าใจอย่างลึกซึ้งและความเข้าใจสำหรับการพัฒนากระบวนการปรับสภาวะที่เหมาะสม การขยายขนาดการผลิต การถ่ายทอดเทคโนโลยี และการควบคุมความเข้าใจกระบวนการก็ยังคงมีตลอดขั้นตอนของการผลิตที่ความแปรผันอื่นอาจเกิดขึ้นได้ (เช่น การเปลี่ยนแปลงสิ่งแวดล้อม และ ผู้จัดส่ง) ดังนั้นการเรียนรู้ตลอดอายุของผลิตภัณฑ์จึงเป็นสิ่งสำคัญ

B. หลักการและเครื่องมือ (Principles and Tools)

1. เครื่องมือของ PAT (PAT Tools)

เครื่องมือเมื่อนำมาใช้ภายในระบบ ต้องเป็นวิธีการที่มีประสิทธิภาพและประสิทธิผลสำหรับการได้มาซึ่งข้อมูล การเข้าใจกระบวนการ การปรับปรุงอย่างต่อเนื่อง และการพัฒนา กลยุทธ์ในการลดความเสี่ยง ในกรอบของ PAT จัดกลุ่มเครื่องมือตามนี้

- เครื่องมือแบบหลายตัวแปรสำหรับการออกแบบ (multivariate tools for design) การได้มาซึ่งข้อมูล (data acquisition) และการวิเคราะห์ (analysis)
- เครื่องมือวิเคราะห์กระบวนการ (process analyzers)
- เครื่องมือควบคุมกระบวนการ (process control tools)
- เครื่องมือการปรับปรุงอย่างต่อเนื่องและการจัดการความรู้ (continuous improvement and knowledge management tools)

การผสมผสานเครื่องมือเหล่านี้บางส่วน หรือทั้งหมดอย่างเหมาะสม อาจประยุกต์ใช้กับหน่วยปฏิบัติการเดี่ยว หรือกระบวนการผลิตทั้งหมด และการประกันคุณภาพ

เครื่องมือแบบหลายตัวแปรสำหรับการออกแบบ การได้มาซึ่งข้อมูลและการวิเคราะห์

ผลิตภัณฑ์ยาและกระบวนการผลิตยา เป็นระบบหลายปัจจัย (multi-factorial system) จากทั้งด้านเคมี กายภาพ และ ชีววิทยา มีกลยุทธ์จำนวนมากที่ใช้ในการหาสูตรตำรับ และกระบวนการที่เหมาะสม ซึ่งความรู้ที่ใช้กับโปรแกรมการพัฒนาเหล่านี้ เป็นพื้นฐานสำหรับการออกแบบผลิตภัณฑ์และกระบวนการ ฐานความรู้เหล่านี้จะมีประโยชน์มากที่สุด เมื่อประกอบด้วยความเข้าใจเชิงวิทยาศาสตร์ของความสัมพันธ์จากหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องกัน (เช่น ระหว่างสูตรตำรับ กระบวนการ และคุณสมบัติด้านคุณภาพ) เช่นเดียวกับวิธีการประเมินความสามารถในการประยุกต์ใช้ความรู้เหล่านี้ในสถานการณ์ที่แตกต่างออกไป (คือ การใช้ในลักษณะทั่วไป) จะประสบความสำเร็จได้โดยการใช้วิธีการทางคณิตศาสตร์ชนิดตัวแปรหลายตัวแปร เช่น การออกแบบการทดลองเชิงสถิติ (statistical design of experiment) วิธีพื้นที่ตอบสนอง (response surface methodologies) การจำลองกระบวนการ (process simulation) และ เครื่องมือการรู้จำแบบ (pattern recognition tools) ร่วมกับระบบการจัดการความรู้ ความสามารถในการประยุกต์ใช้และความน่าเชื่อถือของความรู้ ในรูปของความสัมพันธ์ทางคณิตศาสตร์ และแบบจำลองที่สามารถประเมินได้จากการประเมินทางสถิติของการทำนาย

การศึกษาและระบุผลของปฏิสัมพันธ์ระหว่าง ตัวแปรของผลิตภัณฑ์และกระบวนการ ต้องใช้ระเบียบวิธีวิจัยการทดลอง ที่ใช้หลักการทางสถิติของการตั้งฉาก (orthogonality) การกระจายของตัวอ้างอิง (reference distribution) และการสุ่ม (randomization) การทดลองแบบตั้งเดิมประเภทหนึ่งปัจจัย ณ หนึ่งเวลา (one-factor-at-a-time) นั้น ไม่สามารถระบุผลและปฏิสัมพันธ์ระหว่างความเปลี่ยนแปลงที่ไม่คงที่ของผลิตภัณฑ์และกระบวนการได้

การทดลองที่ทำขึ้นระหว่างการพัฒนาผลิตภัณฑ์และกระบวนการ เป็นโครงสร้างของความรู้ที่เพิ่มขึ้น และสามารถปรับให้เหมาะสมกับความซับซ้อนในระดับสูงตลอดอายุของผลิตภัณฑ์ ข้อมูลจากการทดลองแบบนี้สนับสนุนการพัฒนาระบบความรู้สำหรับผลิตภัณฑ์เฉพาะและกระบวนการของผลิตภัณฑ์นั้น ความรู้เมื่อผนวกรวมกับความรู้จากโครงการพัฒนาอื่น ๆ จะรวมเป็นฐานความรู้ขององค์กรในภาพรวม เมื่อฐานความรู้ที่เติบโตครอบคลุมช่วงของ

ความเปลี่ยนแปลงและสถานการณ์ และมีข้อมูลหนาแน่นเพียงพอ ก็สามารถเป็นแหล่งในการหา รูปแบบที่มีประโยชน์สำหรับโครงการพัฒนาในอนาคต ฐานข้อมูลการทดลองเหล่านี้ สามารถ สนับสนุนการพัฒนาแบบจำลองสถานการณ์ของกระบวนการ ซึ่งช่วยในการเรียนรู้อย่างต่อเนื่อง และช่วยลดระยะเวลาในการพัฒนาทั้งหมด

การใช้เครื่องมืออย่างเหมาะสม สามารถระบุและประเมินตัวแปรของผลิตภัณฑ์ และกระบวนการ ที่อาจมีผลสำคัญต่อคุณภาพและลักษณะของผลิตภัณฑ์ เครื่องมือยังอาจ ประเมินหมวดและกลไกของของความล้มเหลวที่มีโอกาสเกิดขึ้น รวมทั้งการหาขนาดของปัจจัย ที่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ได้

เครื่องมือวิเคราะห์กระบวนการ

เครื่องมือวิเคราะห์กระบวนการ โดยทั่วไปมีสามลักษณะคือ

at-line: การวัดโดยตั้งตัวอย่างแยกออกจากกระบวนการ และวิเคราะห์ใกล้บริเวณ ที่ทำการผลิต

on-line: การวัดที่ตัวอย่างถูกเบี่ยงออกจากกระบวนการผลิต และอาจนำกลับเข้า สายกระบวนการผลิต

in-line: การวัดที่ตัวอย่างไม่ได้ถูกดึงเอาออกจากกระบวนการผลิต และการวิเคราะห์ เป็นได้ทั้งแบบบุกรุก (invasive) และไม่บุกรุก (noninvasive) ตัวอย่าง

เครื่องมือควบคุมกระบวนการ

เครื่องมือควบคุมกระบวนการต้องตรวจหาและวัดคุณสมบัติที่สำคัญของวัสดุ และ กระบวนการที่มีผลต่อคุณภาพ ภายในกรอบของ PAT ควรมีการออกแบบกระบวนการที่มีการ วัดตามเวลาจริงหรือใกล้เคียงกับเวลาจริง มีการออกแบบการควบคุมกระบวนการที่สามารถ ปรับปรุงกระบวนการ เพื่อประกันว่ามีการควบคุมคุณภาพที่สำคัญทั้งหมด และมีการพัฒนา ความสัมพันธ์ในเชิงคณิตศาสตร์ ระหว่างคุณสมบัติด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์กับค่าการวัดของ คุณสมบัติที่สำคัญของวัสดุและกระบวนการ

เครื่องมือการปรับปรุงอย่างต่อเนื่องและการจัดการความรู้

การเรียนรู้อย่างต่อเนื่องโดยการเก็บรวบรวม และการวิเคราะห์ข้อมูลตลอดช่วง อายุของผลิตภัณฑ์เป็นสิ่งสำคัญ ข้อมูลเหล่านี้สามารถนำมาใช้ในการยื่นขอปรับข้อเสนอสําหรับ การเปลี่ยนแปลงจากที่ได้รับการอนุมัติแล้วได้ วิธีการและระบบสารสนเทศที่สนับสนุนการได้ ความรู้จากฐานข้อมูลมีความสำคัญสำหรับผู้ผลิต และยังสามารถใช้ในการสื่อสารกับผู้ควบคุม กำกับดูแล ฐานความรู้จะมีประโยชน์มากที่สุด เมื่อประกอบด้วยความเข้าใจในเชิงวิทยาศาสตร์ ของความสัมพันธ์ของปัจจัยหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องกัน ตัวอย่างเช่น ความสัมพันธ์ระหว่างสูตร ตำรับ กระบวนการ และคุณภาพ เช่นเดียวกับวิธีการประเมินความสามารถในการประยุกต์ใช้ ความรู้กับสถานการณ์ที่แตกต่างไป โครงสร้างเทคโนโลยีสารสนเทศในปัจจุบัน ทำให้เกิดการ พัฒนาและคงไว้ซึ่งฐานความรู้ที่นำไปสู่การปฏิบัติได้

2. การใช้หลักบริหารความเสี่ยง (Risk-based approach)

การจัดระบบคุณภาพและกระบวนการผลิต ต้องอาศัยความสัมพันธ์ระหว่างระดับของความเข้าใจกระบวนการและความเสี่ยงของการผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพต่ำ สำหรับกระบวนการที่เข้าใจเป็นอย่างดีนั้น มีโอกาสที่จะใช้การควบคุมอย่างเคร่งครัดน้อยลงในการจัดการการเปลี่ยนแปลง ดังนั้นความเข้าใจกระบวนการ ทำให้เกิดนวัตกรรมและการตัดสินใจ การควบคุมบนหลักของความเสี่ยง ซึ่งการวิเคราะห์และการบริหารความเสี่ยงนั้นมีเนื้อหากว้างกว่าที่มีอยู่ในกรอบของ PAT และอาจมีระบบของตัวเอง

3. การใช้ระบบบูรณาการ (Integrated systems approach)

ก้าวของนวัตกรรมที่รวดเร็วในยุคสารสนเทศ จำเป็นต้องมีการคิดแบบบูรณาการ สำหรับการประเมินและการประยุกต์ใช้เครื่องมือที่มีประสิทธิภาพได้อย่างทันเวลา และระบบที่สร้างความพึงพอใจต่อความต้องการของผู้ป่วยและอุตสาหกรรม ความก้าวหน้าจำนวนมากที่เกิดขึ้นและที่คาดว่าจะเกิดขึ้น ทำให้การทำงานด้านการพัฒนา การผลิต การประกันคุณภาพ และการจัดการความรู้และสารสนเทศ (information/knowledge management) ถูกดึงเข้ามาใกล้กัน และการทำงานทั้งสี่ส่วนนี้ควรมีความร่วมมือกันในลักษณะบูรณาการ ซึ่งการสนับสนุนจากผู้บริหารระดับสูงในการเริ่มต้น จะมีความสำคัญต่อความสำเร็จของการประยุกต์ใช้

ผู้ควบคุมกำกับดูแลได้ตระหนักถึงความสำคัญของการมีระบบบูรณาการในการควบคุม PAT ซึ่งได้มีการพัฒนากลยุทธ์การควบคุมแบบใหม่ที่รวมถึงการใช้ PAT team ในการฝึกอบรมร่วม การออกใบรับรอง (certification) การทบทวนทางเคมี การผลิต และการควบคุม (chemistry manufacturing and control (CMC) review) และการตรวจสอบการผลิตที่ดีของปัจจุบัน (current good manufacturing practice (CGMP) inspections)

4. การปล่อยผ่านตามเวลาจริง (Real time release)

การปล่อยผ่านตามเวลาจริง เป็นความสามารถในการประเมินและประกันคุณภาพที่ยอมรับของผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิต และ/หรือ ผลิตภัณฑ์สุดท้าย บนพื้นฐานของข้อมูลจากกระบวนการ โดยทั่วไปองค์ประกอบของ PAT ของการปล่อยผ่านตามเวลาจริง ประกอบด้วย การผสมผสานที่ถูกต้องของคุณลักษณะวัสดุที่ถูกประเมินกับการควบคุมกระบวนการ

คุณลักษณะวัสดุสามารถประเมินโดยใช้วิธีวิเคราะห์กระบวนการ ทั้งแบบโดยตรง และ/หรือ โดยทางอ้อม การรวมข้อมูลของการวัดกระบวนการกับข้อมูลการทดสอบอื่น ๆ ที่รวบรวมระหว่างกระบวนการผลิต สามารถใช้เป็นพื้นฐานของการปล่อยผ่านตามเวลาจริงของผลิตภัณฑ์สุดท้าย และสามารถแสดงให้เห็นว่าแต่ละรุ่นการผลิตเป็นไปตามข้อกำหนดคุณภาพที่ตั้งไว้ ซึ่งในคู่มือ PAT นี้ ได้พิจารณาว่าการปล่อยผ่านตามเวลาจริงเปรียบได้กับขั้นตอนปฏิบัติของการวิเคราะห์ทางเลือกอื่นสำหรับการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สุดท้าย

การปล่อยผ่านตามเวลาจริงในคู่มือ PAT นี้มาจากแนวทางปฏิบัติของ *Parametric release for heat terminally sterilized drug products* ที่มีในประเทศสหรัฐอเมริกามาตั้งแต่

ค.ศ.1985 โดยคุณภาพวัสดุและพารามิเตอร์ของกระบวนการจะถูกวัดและควบคุม ซึ่งการปล่อยผ่านตามเวลาจริง ซึ่งคู่มือนี้ต้องเป็นไปตามข้อกำหนดของการทดสอบและการปล่อยผ่านสำหรับการกระจายยา (21 CFR 211.165)

การประกันคุณภาพตามเวลาจริง เป็นการประกันว่าคุณสมบัติของคุณภาพที่ต้องการผ่านการตรวจสอบอย่างต่อเนื่องตลอดการผลิต ข้อมูลจากกระบวนการผลิตสามารถใช้ในการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ และสะท้อนแนวคิดของการออกแบบระบบทั้งหมด

C. กลยุทธ์ในการนำไปใช้ (Strategy for Implementation)

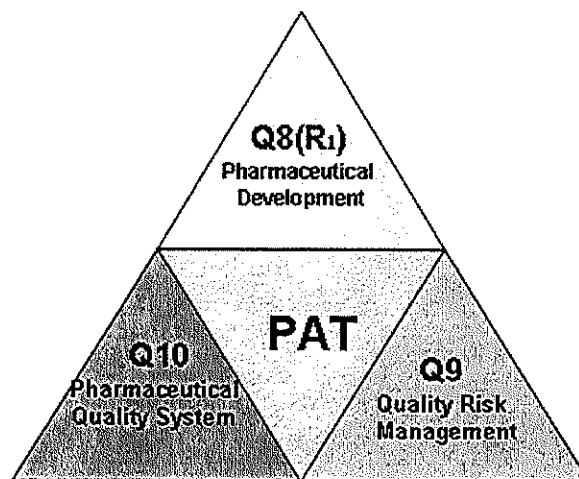
กลยุทธ์ของหน่วยงานกำกับดูแลประกอบด้วย

- การใช้ PAT team สำหรับ การทบทวนทางเคมี การผลิต และการควบคุม และการตรวจสอบการผลิตที่ดีของปัจจุบัน
- การเข้าร่วมการฝึกอบรม และการออกไปรับรอง การทบทวน PAT การตรวจสอบ และการปฏิบัติตามของบุคลากร
- การสนับสนุนทางเทคนิคและวิทยาศาสตร์ สำหรับการทบทวน การตรวจสอบ และการปฏิบัติตามของบุคลากร
- ข้อเสนอแนะที่อยู่ในคู่มือ PAT นี้

ความสัมพันธ์ของ PAT กับคู่มือด้านคุณภาพของ ICH

ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) เป็นโครงการลักษณะพิเศษเฉพาะ ที่มี การรวมผู้มีหน้าที่กำกับดูแลจากยุโรป ญี่ปุ่น และ สหรัฐอเมริกา รวมทั้งผู้เชี่ยวชาญจากอุตสาหกรรมยาในสามภูมิภาค เพื่อมาให้ข้อเสนอแนะและเทคนิคทางวิทยาศาสตร์ สำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่⁸

ICH ได้ออกคู่มือด้านคุณภาพ (quality topics) ความปลอดภัย (safety topics) ประสิทธิภาพ (efficacy topics) และสหวิทยาการ (multidisciplinary) เพื่อให้กลุ่มประเทศสมาชิกปฏิบัติตาม ซึ่ง US FDA จัดเป็นส่วนหนึ่งของ ICH และเนื้อหาของ PAT มีส่วนเกี่ยวข้องกับคู่มือด้านคุณภาพของ ICH ในหัวข้อ Q8 (R1) เรื่อง Pharmaceutical Development Q9 เรื่อง Quality Risk Management และ Q10 เรื่อง Pharmaceutical Quality System⁸ ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ของ PAT กับคู่มือด้านคุณภาพของ ICH

การประชุมด้าน PAT

การประชุมด้าน PAT หรือที่ทางยุโรปนิยมใช้คำว่า PACT (Process Analytics and Control Technology) เป็นการประชุมเกี่ยวกับสถานการณ์ของการวิจัย และพัฒนาด้านเทคโนโลยีการวิเคราะห์และการควบคุมกระบวนการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาคอุตสาหกรรมของกลุ่มประเทศอุตสาหกรรมที่เครื่องมืออุปกรณ์ที่ใช้สำหรับอุตสาหกรรมมีความก้าวหน้า และมีการพัฒนาระบบการควบคุมติดตามตรวจสอบกระบวนการผลิต ในลักษณะความร่วมมือระหว่างภาคอุตสาหกรรมกับนักวิชาการ และ/หรือ บริษัทที่ปรึกษา ในการประยุกต์เทคโนโลยีให้เหมาะสมกับแต่ละกระบวนการผลิต เพื่อปรับกระบวนการผลิตให้มีความเหมาะสม มีประสิทธิภาพ ลดต้นทุนการผลิต สามารถทำกำไรให้กับอุตสาหกรรม และไม่สร้างมลพิษต่อสิ่งแวดล้อม

ตัวอย่างเช่น การประชุม EuroPACT 2008 (The First European Conference on Process Analytics and Control)⁹ ที่จัดโดยสถาบัน DECHEMA เป็นการประชุมด้าน PACT ครั้งแรกของยุโรป มีการนำเสนอเทคโนโลยีที่ใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตยา เคมีภัณฑ์ และปิโตรเคมี รวมทั้งเทคโนโลยีต่าง ๆ ที่กำลังอยู่ระหว่างการพัฒนา เพื่อนำมาใช้กับการวิเคราะห์และการควบคุมกระบวนการ

การประชุม PAT Conferences 2008 (The Heidelberg PAT Conference 2008)¹⁰ เป็นเรื่องเกี่ยวกับการประยุกต์ใช้ PAT ในการพัฒนาและการผลิตยา และแนวคิดของคุณภาพ โดยการออกแบบและประสิทธิภาพการผลิตสมัยใหม่

การประชุม AFACT 09 (Advances in Process Analytics and Control Technology 2009 Conference)¹¹ ที่จัดโดยกลุ่ม CPACT ที่จะจัดในปี 2009 มีหัวข้อทางวิทยาศาสตร์และ

วิศวกรรมที่เกี่ยวข้องกับ PACT ในการทำ การประยุกต์ใช้ ประโยชน์ที่ได้รับ และรายงานการพัฒนาล่าสุดทางด้านนี้ โดยมีสาระสำคัญดังนี้¹¹

"THERE'S MONEY TO BE MADE IF PROCESS ANALYSIS AND CONTROL ARE INTEGRATED PROPERLY."

"SUCCESSFUL USE OF PROCESS ANALYSIS AND CONTROL INVOLVES MANY TECHNOLOGIES - IT IS TRULY A MULTIDISCIPLINARY ACTIVITY."

สรุป

PAT เป็นแนวคิดใหม่ของนวัตกรรมการพัฒนา การผลิต และการประกันคุณภาพเภสัชภัณฑ์¹² ผลของ PAT ทำให้ทั้งผู้ผลิตและหน่วยงานควบคุมกำกับดูแล ต้องเปลี่ยนแปลงวิธีการและกระบวนการ เพื่อให้เกิดการปรับปรุงคุณภาพอย่างต่อเนื่องของผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิต โดยอาศัยการวิเคราะห์ข้อมูลบนพื้นฐานความรู้ความเข้าใจของกระบวนการและผลิตภัณฑ์ การออกแบบคุณภาพ การใช้เครื่องมือคณิตศาสตร์ผสมผสานกับเครื่องมือวิทยาศาสตร์ การวิเคราะห์ความเสี่ยง และการตรวจติดตามอย่างทันเวลาในการควบคุมคุณภาพ¹² นอกจากนี้ผู้ควบคุมกำกับดูแล ต้องสามารถปรับกระบวนการตรวจสอบ และการอนุมัติให้ยึดหยุ่นตามแนวคิดของ PAT ในช่วงเวลาที่ผ่านมามีไม่นานนี้ กลุ่มประเทศสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักร สหภาพยุโรป ได้ตื่นตัวและเริ่มนำ PAT มาใช้ในอุตสาหกรรมยา โดยมีการประชุมอบรมให้ความรู้ แลกเปลี่ยนความคิดเห็น และมีการจัดตั้งกลุ่มหรือเครือข่ายที่เกี่ยวข้องกับ PAT ในภูมิภาคต่าง ๆ

เอกสารอ้างอิง

1. Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century - A Risk-Based Approach (online). Available at http://www.fda.gov/Cder/gmp/gmp2004/GMP_finalreport2004.htm (1 September 2009).
2. Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance (online). Available at www.fda.gov/cder/guidance/6419fnl.pdf (1 September 2009).
3. The Centre for Process Analytics and Control Technology (CPACT). Available at <http://www.cpact.com/what.htm> (1 September 2009).
4. Inspections - Process Analytical Technology (online). Available at <http://www.emea.europa.eu/Inspections/PAThome.html> (1 September 2009).
5. INSIDE AAPS: Focus Groups - Process Analytical Technology Focus Group (online). Available at http://www.aapspharmaceutica.com/inside/Focus_Groups/PAT/index.asp (1 September 2009).

6. Network and Networking on Process Analytical Technology Sciences (online). Available at <http://www.eufeps.org/document/pat.html> (1 September 2009).
7. Brad S. Process analytical technology: A strategy for keeping manufacturing viable in Australia. *Vib Spectrosc* 2007; (44): 171–178.
8. ICH (online). Available at <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html> (1 September 2009).
9. EUROPACT 2008 (online). Available at <http://events.dechema.de/Tagungen/EuroPact+2008.html> (1 September 2009).
10. The Heidelberg PAT Conference 2008 (online). Available at http://www.pat-conference.org/patconf_invi.html (1 September 2009).
11. The APACT 09 Conference (online). Available at <http://www.cpact.com/apact/welcome.html> (1 September 2009).
12. Gnoth S, Jenzsch M, Simutis R, et al. Process Analytical Technology (PAT): batch-to-batch reproducibility of fermentation processes by robust process operational design and control. *J Biotechnol* 2007; 132(2): 180-186.

คำถาม

1. PAT เป็นกรอบของนวัตกรรมใหม่ของเรื่องต่อไปนี้ ยกเว้น
 1. การบริหารความรู้ในการผลิตยา
 2. การพัฒนาทางเภสัชศาสตร์
 3. การประกันคุณภาพยา
 4. การควบคุมคุณภาพยา
 5. การบริหารทางเภสัชกรรม

2. PAT เป็นคำย่อที่มาจาก
 1. Process Analytical Terminology
 2. Process Analytical Technology
 3. Production Analytical Technology
 4. Pharmaceutical Analytical Technology
 5. Pharmaceutical Analytical Terminology

3. หน่วยงานใดต่อไปนี้ที่นำเสนอ กรอบของ PAT มาใช้ในการผลิตยา
 1. Centre for Process Analytics and Control Technology
 2. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
 3. International Conference on Harmonisation
 4. U.S. Food and Drug Administration
 5. European Network on Process Analytical Technology Sciences

4. คู่มือ PAT A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance มีครั้งแรกในปี ค.ศ. ไต
 1. 1997
 2. 2003
 3. 2004
 4. 2008
 5. 2009

5. กิจกรรมใดต่อไปนี้ไม่เกี่ยวข้องกับ PAT
 1. designing
 2. analyzing
 3. controlling
 4. timely measurements
 5. re-processing

6. ข้อใดต่อไปนี้ไม่ใช่ PAT tools ที่แนะนำให้ใช้สำหรับ PAT

1. Multivariate tools
2. Process analyzers
3. One-factor-at-a-time
4. Process control tools
5. Continuous improvement tools

7. วิธีการทางคณิตศาสตร์ของตัวแปรหลายตัวแปรที่แนะนำให้ใช้กับ PAT คือ

1. Pattern recognition tools
2. Process simulation
3. Design of experiments
4. Response surface methodologies
5. ถูกหมดทุกข้อ

8. ข้อใดต่อไปนี้ไม่ใช่การวิเคราะห์กระบวนการสำหรับ PAT

1. Off-line
2. On-line
3. In-line
4. At-line
5. ไม่มีข้อถูก

9. ข้อใดต่อไปนี้ไม่เกี่ยวข้องกับหลักการของ PAT

1. Real time release
2. Integrated systems
3. Risk base approach
4. Subcontract
5. Scale-up

10. PAT เกี่ยวข้องกับคู่มือของ ICH ต่อไปนี้

1. ICH Q2 ICH Q3 และ ICH Q4
2. ICH Q4 ICH Q5 และ ICH Q6
3. ICH Q7 ICH 8 (R1) I และ ICH Q9
4. ICH Q8 (R1) ICH Q9 และ ICH Q10
5. ICH Q9 (R1) ICH Q10 และ ICH Q11