



วารสาร โกลบอลไซเบอร์

ปีที่ 5 เดือนมกราคม 2558

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาด้วยคอมพิวเตอร์ (on-line)



## เทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ ตอนที่ 2. การนำมาใช้ในการผลิตยา (Process Analytical Technology Part II. Implementation in Pharmaceutical Manufacturing)

เกศัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ลาวัลย์ ศรีพงษ์  
ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

รหัส 1-000-SPU-000-1001-03

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 22 มกราคม 2553

วันที่หมดอายุ: 22 มกราคม 2555

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม เพื่อให้ผู้อ่านสามารถ

1. รู้จักและเข้าใจถึงการประยุกต์ใช้เทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการในการประกันคุณภาพการผลิตยา
2. รู้จักและเข้าใจถึงเทคนิค วิธีการวิเคราะห์ที่ใช้ในเทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ

### บทคัดย่อ

การนำเทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ (Process Analytical Technology, PAT) มาใช้ในกระบวนการผลิตยานั้น สามารถประยุกต์ใช้ได้ในทุกกระบวนการ ตั้งแต่การออกแบบเพื่อพัฒนาผลิตภัณฑ์ การตรวจติดตามวัสดุ วัตถุดิบ กระบวนการผลิต การควบคุมคุณภาพ รวมถึงการปล่อยผ่านตามเวลาจริง บทความนี้เป็นการนำเสนอตัวอย่างของการประยุกต์ใช้ PAT และเทคนิคการวิเคราะห์ที่นิยมใช้

คำสำคัญ: เทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ การผลิตยา PAT

## บทนำ

การตรวจติดตามเพื่อการประกันคุณภาพ เป็นเรื่องที่มีความสำคัญในอุตสาหกรรมยา เมื่อปี ค.ศ. 2004 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (Department of Health and Human Services U.S. Food and Drug Administration คำย่อ US FDA) ได้เริ่มต้นนำแนวทางของเทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ หรือ Process Analytical Technology (คำย่อ PAT) มาใช้กับกระบวนการผลิตยา โดยมีวัตถุประสงค์ให้มีการออกแบบ การพัฒนา และการดำเนินการของกระบวนการอย่างสม่ำเสมอ เพื่อประกันว่าตั้งแต่ต้นกระบวนการผลิตจนถึงจุดสุดท้าย มีคุณภาพตามระดับที่ได้รับไว้จากการตรวจติดตามคุณภาพอย่างมีประสิทธิภาพในแต่ละขั้นตอนของกระบวนการผลิต โดยมีการบูรณาการระบบการวิเคราะห์เข้าไปในขั้นตอนปฏิบัติของการประเมินคุณภาพ<sup>1</sup>

การประยุกต์ใช้ PAT มีสามสถานการณ์ที่พบ แรกสุด คือ การประยุกต์ใช้ PAT ให้น้อยที่สุดในลักษณะที่เกือบจะไม่เป็น PAT เพื่อทำให้ง่ายต่อการนำมาใช้แทนโพรโทคอลการควบคุมคุณภาพเดิมที่มีอยู่ (ตัวอย่างเช่น การใช้ near-infrared spectroscopy สำหรับการควบคุมในกระบวนการ เช่น การวัดปริมาณความชื้น) สอง คือ การนำ PAT มาใช้ตรวจติดตามและวิเคราะห์กระบวนการผลิต ต้องสามารถบูรณาการเพื่อเพิ่มความเข้าใจกระบวนการและการดำเนินการของกระบวนการทางอุตสาหกรรมที่มีอยู่ได้ และสุดท้าย คือ การประยุกต์ใช้ PAT ต้องสามารถใช้ได้อย่างกว้างขวางและมีลักษณะเฉพาะ ตลอดการพัฒนา การขยายขนาดการผลิต และการผลิตเต็มอัตราของผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการใหม่ตั้งแต่ต้นจนจบ อย่างไรก็ตาม การประยุกต์ใช้ PAT ส่วนใหญ่มีการรายงานในแบบแรก<sup>2</sup>

คู่มือ PAT ได้กล่าวถึงชุดเครื่องมือที่ใช้ เพื่อการประกันว่าคุณภาพได้ถูกสร้างเข้าไปในผลิตภัณฑ์ ในเวลาเดียวกันกับที่มีการปรับปรุงความเข้าใจกระบวนการ การเพิ่มประสิทธิภาพ และการลดต้นทุน<sup>3</sup> ชุดเครื่องมือของ PAT ประกอบด้วย เครื่องมือแบบหลายตัวแปรสำหรับการออกแบบ การได้มาซึ่งข้อมูลและการวิเคราะห์ เครื่องมือวิเคราะห์กระบวนการ เครื่องมือควบคุมกระบวนการ และเครื่องปรับปรุงอย่างต่อเนื่องและการจัดการความรู้ การบูรณาการ และการนำเครื่องมือเหล่านี้มาใช้มีความซับซ้อน และมีผลกับความไม่แน่นอนที่ใช้ในการควบคุม และตรวจสอบความถูกต้อง นอกจากนี้ยังขาดบุคลากรที่มีความรู้ในด้านนี้ในการนำมาใช้ ดังนั้นอุตสาหกรรมยาจึงยังไม่ได้นำ PAT มาใช้อย่างกว้างขวางนัก<sup>3</sup>

## เทคนิคหรือเครื่องมือวิเคราะห์สำหรับการประยุกต์ PAT

เทคนิคในทางอุดมคติสำหรับการตรวจติดตามคุณภาพ ควรเป็นวิธีที่ไม่บุกรุก (noninvasive) คือเครื่องมือวัดไม่ได้อยู่ในตัวอย่าง ไม่ทำลาย (nondestructive) คือไม่มีการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางเคมีและกายภาพของตัวอย่าง หรือไม่มีการเตรียมตัวอย่าง ใช้เวลาในการวัดสั้น มีความปลอดภัย และไม่แพง ซึ่งวิธีที่นิยมมากที่สุดในปัจจุบัน คือ near-infrared (NIR) spectroscopy และ Raman spectroscopy

### **Near-infrared (NIR) spectroscopy**

สเปกโทรสโกปีของอินฟราเรดย่านใกล้ (Near-infrared spectroscopy คำย่อ NIR) เป็น การวัดการดูดกลืนแสงในช่วง  $12,500 - 4,000 \text{ cm}^{-1}$  เป็นเทคนิคการวิเคราะห์ที่รวดเร็ว และมี ข้อดีหลายอย่างในการประยุกต์ตั้งแต่การตรวจเอกลักษณ์วัตถุดิบ ไปจนถึงการปล่อยผ่าน ผลิตภัณฑ์สุดท้าย<sup>4</sup> การปล่อยผ่านตามเวลาจริง<sup>5</sup> ลักษณะของ NIR ที่ไม่บรุกรุกและไม่ทำลาย ทำให้ ประยุกต์ได้ดีกับ PAT การนำเทคนิค NIR มาใช้กับเทคนิคโสมเมตริกซ์ กลายเป็นเครื่องมือที่ สำคัญในอุตสาหกรรมยาที่มีการนำมาใช้เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว<sup>4-6</sup> NIR เป็นเทคนิคที่เหมาะสมกับ การวิเคราะห์เภสัชภัณฑ์ในรูปแบบของแข็ง ของเหลว และเภสัชภัณฑ์จากเทคโนโลยีชีวภาพ<sup>7</sup> นอกจากนี้ความสามารถที่หลากหลาย และความรวดเร็วของ NIR เป็นสิ่งยืนยันว่าวิธีสามารถ เพิ่มความเข้าใจกระบวนการ มีการควบคุมกระบวนการดีขึ้น และเพิ่มคุณภาพของผลิตภัณฑ์<sup>8</sup> และเมื่อไม่นานมานี้ได้มีการพัฒนาเครื่องมือจำนวนมากในการประยุกต์กับการถ่ายภาพด้าน NIR<sup>9</sup>

### **Raman spectroscopy**

รามานสเปกโทรสโกปี (Raman Spectroscopy) เป็นเทคนิคทางสเปกโทรสโกปีที่เกี่ยวข้อง กับพลังงานการสั่นของโมเลกุล รามานสเปกโทรสโกปีเป็นวิธีที่วิเคราะห์ได้รวดเร็ว ไม่ทำลาย ไม่ต้องมีการเตรียมตัวอย่างในการวัด ซึ่งปัจจุบันมีการประยุกต์ใช้ในงานทางเภสัชศาสตร์และ ชีวเภสัชศาสตร์จำนวนมาก เช่น การวิเคราะห์รูปแบบของยาทางกายภาพและเคมี ที่เกี่ยวกับการ วิเคราะห์พหุสัณฐาน (polymorphism) รูปน้ำ (hydrates) รูปอสัณฐาน (amorphous form) รวมถึง รูปร่างโปรตีน (protein conformation) นอกจากนี้รามานสเปกโทรสโกปียังสามารถใช้ วิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบต่าง ๆ ทั้งยาเม็ด แคปซูล ยาน้ำแขวนตะกอน ฯลฯ และสามารถวิเคราะห์ยาผ่านวัสดุและภาชนะบรรจุโดยไม่ต้องมีการเตรียมตัวอย่าง<sup>10</sup>

ในการผลิตยานั้น ต้องการวิธีการที่เข้าใจปรากฏการณ์ทางเคมีและฟิสิกส์ที่เกิดขึ้นขณะ มีการผลิตยา การได้ข้อมูลตามเวลาจริงจากกระบวนการ ทำให้เกิดแนวทางใหม่สำหรับการ ผลิตที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพมากขึ้น ซึ่งรามานสเปกโทรสโกปีสามารถให้ข้อมูลในระดับ โมเลกุลในการมองทะลุเข้าไปในกระบวนการ และเป็นเครื่องมือที่สำคัญในการวิเคราะห์ กระบวนการในอนาคต<sup>11</sup>

### **Terahertz (THz) spectroscopy**

เทอราเฮิร์ตซสเปกโทรสโกปี (terahertz (THz) spectroscopy) เป็นการวัดการดูดกลืน แสงในช่วง  $30-500 \text{ cm}^{-1}$  โดยการใช้สเปกตรัมแม่เหล็กไฟฟ้าช่วงอินฟราเรดย่านไกล (far infrared region) ซึ่งเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพในการตรวจวัดและพิสูจน์อันตรกิริยาระหว่างโมเลกุล (intermolecular interactions) ของสารประกอบเคมี เช่น พันธะไฮโดรเจน<sup>12</sup> มีการประยุกต์ใช้ กับการวิเคราะห์เชิงโสมเมตริกซ์ ในการวิเคราะห์หาปริมาณทั้งตัวยาสัญและสารปรุงแต่งในยา เม็ด<sup>13</sup> terahertz pulsed spectroscopy (TPS) และ terahertz pulsed imaging (TPI) เป็นเทคนิค ใหม่ที่ใช้สำหรับการตรวจคุณสมบัติทางกายภาพของวัสดุที่ใช้เตรียมเภสัชภัณฑ์ และผลิตภัณฑ์ใน

รูปแบบของแข็ง<sup>14</sup> และได้มีการประยุกต์ใช้ในการวิเคราะห์ยาเม็ด ซึ่งนอกจากด้วยสำคัญแล้ว ยังให้ข้อมูลของสารปรุงแต่ง (excipient) ด้วย<sup>15</sup>

#### **การถ่ายภาพทางเคมี**

การที่มีเทคนิคการถ่ายภาพทางเคมี (chemical imaging) ทำให้การวิเคราะห์ด้วยสเปกโทรสโกปีมีมิติ (dimension) เพิ่มขึ้น ระบบของการถ่ายภาพทางเคมีเป็นส่วนประกอบเสริมการพิสูจน์เอกลักษณ์ทางเคมี โดยการนำสเปกตรัมในตำแหน่งของระยะที่สามารถมองเห็นการกระจายของสารประกอบเคมี เทคนิคเช่นนี้มีความสัมพันธ์กับเภสัชภัณฑ์ที่การกระจายของสารปรุงแต่งและด้วยสำคัญให้ข้อมูลพฤติกรรมของผลิตภัณฑ์ในขณะที่มีการผลิต รวมทั้งคุณสมบัติทางกายภาพเช่น การละลาย ความคงสภาพ เป็นต้น การได้ภาพถ่ายที่รวดเร็วสามารถทำได้โดยการใช้ focal plane array detectors ทำให้การประยุกต์ใช้การถ่ายภาพในทางเภสัชกรรมเป็นที่สนใจ และเป็นเครื่องมือที่สามารถเพิ่มคุณภาพของยา และความเข้าใจกระบวนการได้ตามคู่มือ PAT ซึ่งบทความเกี่ยวกับการถ่ายภาพทางเคมีได้เพิ่มขึ้นอย่างสม่ำเสมอ มาตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000<sup>16</sup>

วิธีสเปกโทรสโกปีเกี่ยวกับการสั่น เช่น NIR และรามานสเปกโทรสโกปี เมื่อรวมกับการถ่ายภาพจะมีประโยชน์มากในการวิเคราะห์รูปแบบทางชีววิทยาและเภสัชกรรม คุณสมบัติของการถ่ายภาพที่รวดเร็ว ไม่บุกรุก และไม่ทำลาย ทำให้วิธีเหมาะสมกับการประยุกต์ใช้ PAT ในอุตสาหกรรมยา ทั้งในการตรวจติดตามกระบวนการ และการควบคุมคุณภาพในหลายขั้นตอนของการผลิตยา<sup>17</sup>

#### **Photo-acoustic system**

ระบบเกี่ยวกับการป้องกันเสียงสะท้อนเชิงแสง เป็นการใช้เลเซอร์แบบพัลส์ (pulsed laser) ในการทำให้เกิดกลไกการกระตุ้นเชิงกลโดยไม่มีการสัมผัส (noncontact mechanical excitations) ระบบการตรวจวัดแบบ interferometric detection ของการสั่นชั่วคราวของยาเม็ด ซึ่งความเสียหายในชั้นเคลือบและแกนของยาเม็ดทำให้ความเข้มเชิงกลมีความอ่อนแอลง และมีผลกับการตอบสนองในการป้องกันเสียงสะท้อน จากการวิเคราะห์สเปกตรัมความถี่ (frequency spectra) และสเปกโทรแกรมของเวลา-ความถี่ (time-frequency spectrograms) ที่ได้ สามารถสรุปได้ว่ายาเม็ดที่บดพร้อมมีความแตกต่างอย่างชัดเจนจากยาเม็ดที่ไม่บดพร้อม ซึ่งเทคนิคนี้มีศักยภาพในการใช้กับ PAT ที่มากขึ้น<sup>18</sup>

#### **Ultra- performance liquid chromatography (UPLC)**

UPLC เป็นวิธีโครมาโทกราฟีของเหลว (liquid chromatography) ที่ใช้ขนาดอนุภาคของวัฏภาคอยู่กับที่ (stationary phase) เล็กกว่า 2 ไมครอน การศึกษาระบบการรวมคอลัมน์โครมาโทกราฟีสำหรับกระบวนการตามเวลาจริง พบว่า UPLC เป็นวิธีที่เป็นไปได้สำหรับระบบการรวมคอลัมน์โครมาโทกราฟี และตรงตามข้อกำหนดของการประยุกต์ PAT สำหรับการประมวลผลทางชีววิทยา (bioprocessing)<sup>19</sup>

### การประยุกต์ PAT ในการผลิตยา

การใช้ข้อมูลจากการวิเคราะห์ตามเวลาจริงของคุณสมบัติด้านคุณภาพ ร่วมกับข้อมูลของกระบวนการ (เช่น อุณหภูมิ อัตราเร็ว ค่าความดัน) ที่เก็บจากเวลาจริง เป็นเครื่องมือที่สำคัญสำหรับอุตสาหกรรมในการเข้าใจกระบวนการ การตรวจติดตามคุณภาพ และกระบวนการ การตรวจวัดสถานการณ์ที่ผิดปกติ และเป็นการปรับปรุงคุณภาพผลิตภัณฑ์และความน่าเชื่อถือของกระบวนการ เครื่องมือสำคัญที่ทำให้ประสบความสำเร็จได้ คือ การวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร<sup>20</sup> มีการประยุกต์ PAT ในการผลิตยา ตั้งแต่การออกแบบการทดลอง การออกแบบผลิตภัณฑ์ กระบวนการผลิตตัวยาสำคัญ กระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ การควบคุมคุณภาพและการปล่อยผ่านตามเวลาจริง

การประยุกต์ PAT ในการออกแบบผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิต เป็นการใช้หลักคุณภาพโดยการออกแบบและการออกแบบการทดลอง มาประยุกต์ในกระบวนการผลิต เช่น การทำแห้งแบบพ่น<sup>21</sup> และการทดสอบการละลาย<sup>22</sup> และการออกแบบผลิตภัณฑ์ เช่น วัคซีน<sup>23</sup> ระบบนำส่งยา<sup>24</sup> การออกฤทธิ์ของเฮพาริน<sup>25</sup> เป็นต้น (ตารางที่ 1)

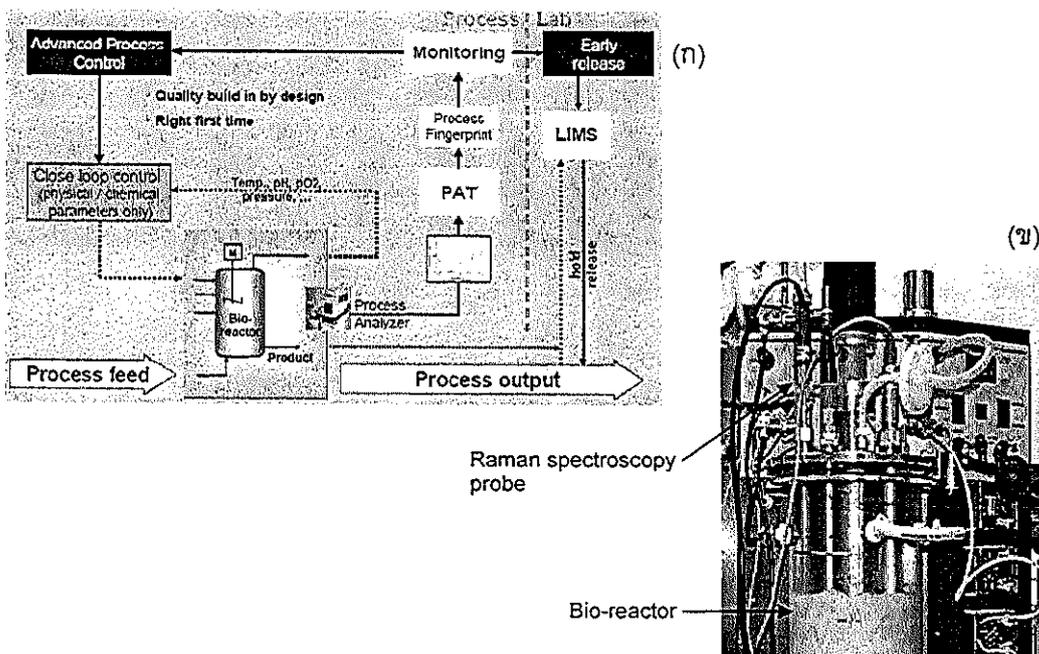
ตารางที่ 1 ตัวอย่างการประยุกต์ PAT ในการออกแบบผลิตภัณฑ์และกระบวนการ

การประยุกต์ใช้ประโยชน์	เอกสารอ้างอิง	ปี ค.ศ.
Quality by design - Spray drying of insulin intended for inhalation.	21	2008
Clinical relevance of dissolution testing in quality by design.	22	2008
PAT for vaccines: the first stage of PAT implementation for development of a well-defined whole-cell vaccine against whooping cough disease.	23	2007
Optimizing drug delivery systems using systematic "design of experiments." Part I: fundamental aspects.	24	2005
Rational design of low-molecular weight heparins with improved in vivo activity.	25	2003

การประยุกต์ PAT ในกระบวนการผลิตตัวยาสำคัญ เป็นการตรวจติดตามกระบวนการผลิต (ตารางที่ 2) ได้แก่ การตรวจวัด pseudo-polymorphs ในกระบวนการผลิต<sup>26</sup> การขยายการผลิตของการเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อ<sup>27</sup> การสกัดสารสกัดสมุนไพร<sup>28</sup> กระบวนการหมัก<sup>29</sup> กระบวนการทำแอนติบอดีให้บริสุทธิ์<sup>30</sup> การทำรูปเกลือของยา<sup>31</sup> การตกผลึกและการวิเคราะห์ผลึกผลิตภัณฑ์<sup>32</sup> เป็นต้น รูปที่ 1 แสดงการประยุกต์ใช้ PAT ในการตรวจติดตามกระบวนการเกิดปฏิกิริยาทางชีววิทยาในการผลิต การวัดปริมาณผลิตภัณฑ์ในระหว่างกระบวนการผลิต เป็นแบบ in-line โดยมีท่อหัววัด (probe) เข้าไปในถังปฏิกิริยา และมีการประมวลผลร่วมกับการติดตามสถานะการผลิต เช่น อุณหภูมิ พีเอช ความเข้มข้นของออกซิเจน ความดัน เพื่อควบคุมคุณภาพให้เป็นไปตามที่ออกแบบ<sup>33</sup>

ตารางที่ 2 ตัวอย่างการประยุกต์ PAT ในกระบวนการผลิตตัวยาสำคัญ

การประยุกต์ใช้ประโยชน์	เอกสารอ้างอิง	ปี ค.ศ.
Characterization and monitoring of pseudo-polymorphs in manufacturing process by NIR.	26	2009
Mammalian cell culture scale-up and fed-batch control using automated flow cytometry.	27	2008
Near-infrared reflectance spectroscopy as a process analytical technology tool in Ginkgo biloba extract qualification.	28	2008
Fermentation process tracking through enhanced spectral calibration modeling.	29	2007
Constrained optimization of a preparative ion-exchange step for antibody purification.	30	2006
Real-time endpoint monitoring and determination for a pharmaceutical salt formation process with in-line FT-IR spectroscopy.	31	2006
IR spectroscopy together with multivariate data analysis as a process analytical tool for in-line monitoring of crystallization process and solid-state analysis of crystalline product.	32	2005



รูปที่ 1 (ก) แผนภาพแสดงการตรวจติดตามกระบวนการเกิดปฏิกิริยาทางชีววิทยาในการผลิตด้วย PAT [ที่มา เอกสารอ้างอิงหมายเลข 33]  
 (ข) ภาพดังปฏิกิริยาชีววิทยาที่มีการต่อหัววัดเข้าไปข้างใน ซึ่งเป็นการวัดแบบ in-line [ที่มา www.kosi.com]

การประยุกต์ PAT ในการวิเคราะห์สารปนเปื้อนในวัตถุดิบ วัสดุ และกระบวนการ สรุปลงในตารางที่ 3 ส่วนมากเป็นการใช้วิธีโครมาโทกราฟีของเหลว เช่น non-aqueous reversed phase high performance liquid chromatography (NARP-HPLC)<sup>34</sup> reversed phase high performance liquid chromatography (RP-HPLC)<sup>35,39,42-42</sup> และ liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS)<sup>36,38-40</sup> ในการตรวจสอบสารปนเปื้อน นอกจากนี้มีการใช้วิธีรามานสเปกโทรสโกปี ในการตรวจหาสารปนเปื้อนในรูปแบบของแข็ง<sup>37</sup> การวิเคราะห์ตัวทำละลายตกค้างด้วยวิธีแก๊สโครมาโทกราฟี<sup>41</sup> เป็นต้น

ตารางที่ 3 ตัวอย่างการประยุกต์ PAT ในการวิเคราะห์สารปนเปื้อนในวัตถุดิบ วัสดุ และกระบวนการ

การประยุกต์ใช้ประโยชน์	เอกสารอ้างอิง	ปี ค.ศ.
Simultaneous separation and determination of coenzyme Q(10) and its process related impurities by NARP-HPLC and atmospheric pressure chemical ionization-mass spectrometry (APCI-MS).	34	2008
Isolation and characterization of process related impurities and degradation products of bicalutamide and development of RP-HPLC method for impurity profile study.	35	2008
Isolation and characterization of process related impurities of olanzapine using HPLC and ESI-MS/MS.	36	2008
Application of Raman microscopy and band-target entropy minimization to identify minor components in model pharmaceutical tablets.	37	2008
Development of a validated RP-LC/ESI-MS-MS method for separation, identification and determination of related substances of tamsulosin in bulk drugs and formulations.	38	2008
Rapid separation and determination of process-related substances of paracetamol using reversed-phase HPLC with photo diode array as a detector.	39	2006
Liquid chromatography-mass spectrometry using the hydrogen/deuterium exchange reaction as a tool for impurity identification in pharmaceutical process development.	40	2005
Development of headspace solid-phase microextraction-gas chromatography method for the determination of solvent residues in edible oils and pharmaceuticals.	41	2005
Development and validation of a liquid chromatographic method for determination of related-substances of mosapride citrate in bulk drugs and pharmaceuticals.	42	2004
Separation and determination of synthetic impurities of difloxacin by reversed-phase high-performance liquid chromatography.	43	2004
Isolation and characterization of process-related impurities in linezolid.	44	2002

การประยุกต์ PAT ในการวิเคราะห์ตรวจสอบติดตามกระบวนการผลิต ในตารางที่ 4<sup>45-92</sup> เป็นการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงปริมาณในระหว่างกระบวนการผลิต ได้แก่ กระบวนการทำแห้งเยือกแข็ง<sup>45,53</sup> การทำแห้งแบบพ่น<sup>48</sup> การผสม<sup>46</sup> การเปลี่ยนวัฏภาคของยาแขวนตะกอน<sup>47</sup> การห่อหุ้ม (entrapment หรือ encapsulation)<sup>50</sup> การเคลือบเม็ดยา<sup>51</sup> การกระจายตัว<sup>52</sup> การทำแกรนูล<sup>54</sup> การศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพ<sup>58,61</sup> เป็นต้น

การผลิตยาเม็ดซึ่งเป็นยาในรูปแบบของแข็ง ต้องปรับปรุงความสม่ำเสมอและความสามารถในการทำนายการออกฤทธิ์ของยาเม็ด โดยการเพิ่มคุณภาพและความสม่ำเสมอ เช่นเดียวกับการประกันความสมบูรณ์ของเม็ดแกนใน ถ้ามีข้อบกพร่องในยาเม็ดเช่น ความผิดปกติของชั้นเคลือบ การแตกภายใน การลอกเป็นชั้น ก็มีผลต่อการปลดปล่อยขนาดยาที่ต้องการ และสภาพพร้อมใช้ทางชีวภาพของยา (bioavailability)

ตารางที่ 4 ตัวอย่างการประยุกต์ PAT ในการวิเคราะห์ตรวจสอบติดตามกระบวนการผลิต

การประยุกต์ใช้ประโยชน์	เอกสารอ้างอิง	ปี ค.ศ.
In-line and real-time process monitoring of a freeze drying process using Raman and NIR spectroscopy as complementary process analytical technology (PAT) tools.	45	2009
Raman spectroscopy as a process analytical technology (PAT) tool for the in-line monitoring and understanding of a powder blending process.	46	2008
Advanced calibration strategy for in situ quantitative monitoring of phase transition processes in suspensions using FT-Raman spectroscopy.	47	2008
Process analytical technology: application to particle sizing in spray drying.	48	2008
Application of process analytical technology in tablet process development using NIR spectroscopy: blend uniformity, content uniformity and coating thickness measurements.	49	2008
Process analytical technology: non-destructive assessment of anastrozole entrapment within PLGA microparticles by near infrared spectroscopy and chemical imaging.	50	2008
Characterization of tablet film coatings using a laser-induced breakdown spectroscopic technique.	51	2007
Process analytical technology: nondestructive evaluation of cyclosporine A and phospholipid solid dispersions by near infrared spectroscopy and imaging.	52	2008
Implementation of a process analytical technology system in a freeze-drying process using Raman spectroscopy for in-line process monitoring.	53	2007
Real-Time assessment of granule and tablet properties using in-line data from a high-shear granulation process.	54	2008

## ตารางที่ 4 (ต่อ)

การประยุกต์ใช้ประโยชน์	เอกสารอ้างอิง	ปี ค.ศ.
Process analytical technology (PAT): quantification approaches in terahertz spectroscopy for pharmaceutical application.	55	2008
Drug product characterization by macropixel analysis of chemical images.	56	2007
Validation of manufacturing process of Diltiazem HCl tablets by NIR spectrophotometry (NIRS).	57	2007
Process analytical technology (PAT): effects of instrumental and compositional variables on terahertz spectral data quality to characterize pharmaceutical materials and tablets.	58	2007
A qualitative method for monitoring of nucleation and granule growth in fluid bed wet granulation by reflectance near-infrared spectroscopy.	59	2007
Method for quantifying the PEGylation of gelatin nanoparticle drug carrier systems using asymmetrical flow field-flow fractionation and refractive index detection.	60	2007
Process analytical technology: chemometric analysis of Raman and near infra-red spectroscopic data for predicting physical properties of extended release matrix tablets.	61	2007
Application of thermal effusivity as a process analytical technology tool for monitoring and control of the roller compaction process.	62	2007
Simultaneous separation and determination of process-related substances and degradation products of venlafaxine by reversed-phase HPLC.	63	2006
Evaluation of manometric temperature measurement (MTM), a process analytical technology tool in freeze drying, part III: heat and mass transfer measurement.	64	2006
Evaluation of manometric temperature measurement, a process analytical technology tool for freeze-drying: part II measurement of dry-layer resistance.	65	2006
Cohesive, multicomponent, dense powder flow characterization by NIR.	66	2007
Particle size analysis in pharmaceuticals: principles, methods and applications.	67	2007
Time domain <sup>1</sup> H NMR as a new method to monitor softening of gelatin and HPMC capsule shells.	68	2006
Analysis of coating structures and interfaces in solid oral dosage forms by three dimensional terahertz pulsed imaging.	69	2006
Raman spectroscopy as a process analytical technology tool for the understanding and the quantitative in-line monitoring of the homogenization process of a pharmaceutical suspension.	70	2006

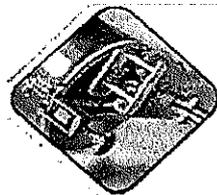
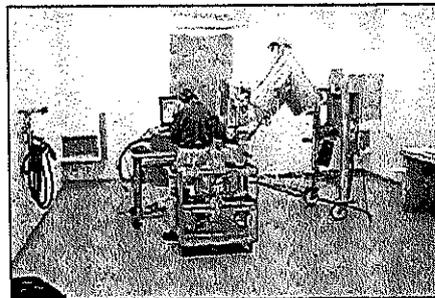
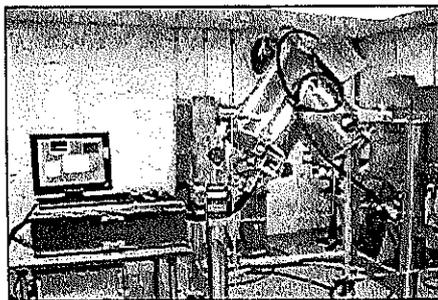
ตารางที่ 4 (ต่อ)

การประยุกต์ใช้ประโยชน์	เอกสารอ้างอิง	ปี ค.ศ.
Evaluation of risk and benefit in the implementation of near-infrared spectroscopy for monitoring of lubricant mixing.	71	2006
A process analytical technology approach based on near infrared spectroscopy: tablet hardness, content uniformity, and dissolution test measurements of intact tablets.	72	2006
Surface analysis of powder binary mixtures with ATR FTIR spectroscopy.	73	2006
Prediction of tablet hardness based on near infrared spectra of raw mixed powders by chemometrics.	74	2006
Near infrared spectroscopy and process analytical technology to master the process of busulfan paediatric capsules in a university hospital.	75	2006
Evaluation of manometric temperature measurement, a process analytical technology tool for freeze-drying: part I, product temperature measurement.	76	2006
Development and characterization of interleukin-18-loaded biodegradable microspheres.	77	2006
A Process Analytical Technology approach to near-infrared process control of pharmaceutical powder blending. Part I: D-optimal design for characterization of powder mixing and preliminary spectral data evaluation.	78	2006
A Process Analytical Technology approach to near-infrared process control of pharmaceutical powder blending: Part II: Qualitative near-infrared models for prediction of blend homogeneity.	79	2006
A Process Analytical Technology approach to near-infrared process control of pharmaceutical powder blending. Part III: Quantitative near-infrared calibration for prediction of blend homogeneity and characterization of powder mixing kinetics.	80	2006
Pellet manufacturing by extrusion-spheronization using process analytical technology.	81	2005
Improved understanding of factors contributing to quantification of anhydrate/hydrate powder mixtures.	82	2005
Characterizing process effects on pharmaceutical solid forms using near-infrared spectroscopy and infrared imaging.	83	2005
Application of on-line Raman spectroscopy for characterizing relationships between drug hydration state and tablet physical stability.	84	2005
The potential of Raman spectroscopy as a process analytical technique during formulations of topical gels and emulsions.	85	2004
The integration of process analytical technologies, concurrent validation, and parametric release programs in aseptic processing: Parenteral Drug Association.	86	2004

## ตารางที่ 4 (ต่อ)

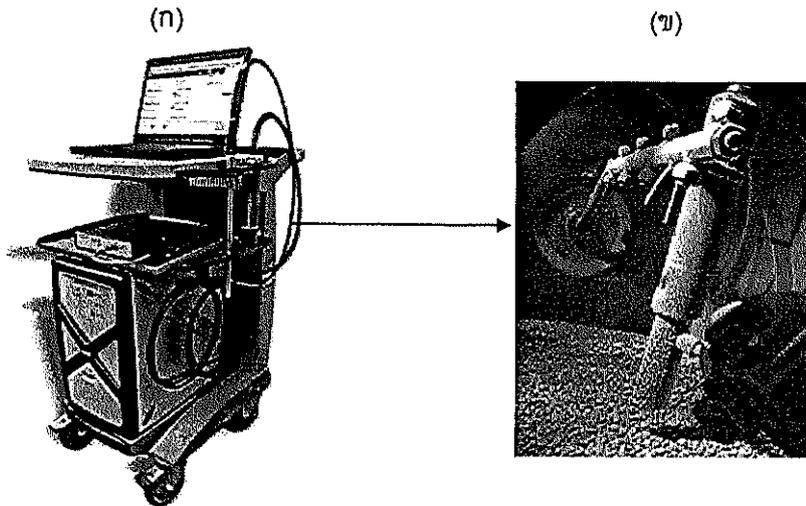
การประยุกต์ใช้ประโยชน์	เอกสารอ้างอิง	ปี ค.ศ.
Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms.	87	2004
Application of a fluorescence sensor for miniscale on-line monitoring of powder mixing kinetics.	88	2004
<i>In situ</i> monitoring of wet granulation using online X-ray powder diffraction.	89	2003
Use of the orthogonal projection approach (OPA) to monitor batch processes.	90	2003
Batch and continuous processing in the production of pharmaceutical granules.	91	2003
<i>In situ</i> moisture determination of a cytotoxic compound during process optimization.	92	2003

ดังนั้นการตรวจติดตามในทุกขั้นตอนของกระบวนการผลิตโดยการใช้ PAT สามารถประกันคุณภาพของผลิตภัณฑ์ได้ รูปที่ 2 เป็นตัวอย่างการติดตามการผสมยาด้วยวิธี NIR chemical imaging ในกระบวนการผสมมีการต่อสายและหัววัดของเครื่องมือเข้าไปที่เครื่องผสมเพื่อตรวจวัดความสมบูรณ์ของการผสม โดยการพิจารณาจากข้อมูลภาพถ่ายและการกระจายของตัวยาสสำคัญ รูปที่ 3 เป็นการใช้หัววัดของเครื่องรามานสเปกโทรสโกปี ต่อเข้าไปที่เครื่องทำแกรนูลเพื่อตรวจติดตามกระบวนการทำแกรนูลของยา



NIR Fiber Bundle	- 448x358 pixels
Magnification	- 20 microns/pixel
Short-Wave MCT FPA	- 320x256
TE Cooled	- 200K
Scan Range	- 1100-2450nm
Resolution	- 6nm @ 1600nm

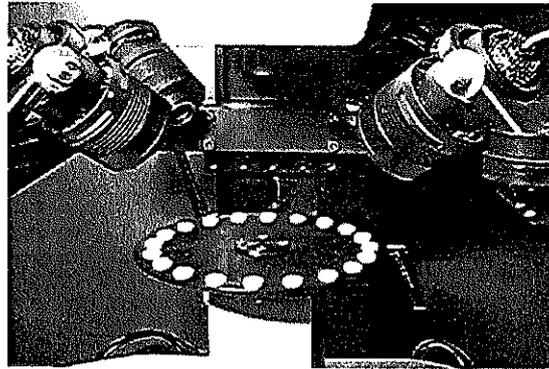
รูปที่ 2 ภาพแสดงการตรวจติดตามกระบวนการผสมด้วยวิธี NIR chemical imaging  
[ที่มา เอกสารอ้างอิงหมายเลข 33]



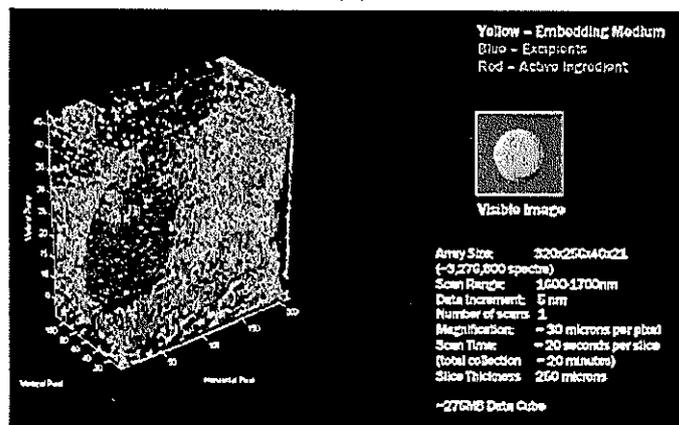
รูปที่ 3 การตรวจติดตามกระบวนการทำแกรนูลด้วย (ก) เครื่องมือรามานสเปกโทรสโกปี และ (ข) ภาพแสดงการต่อหัววัดของเครื่องมือเข้าไปในเครื่องทำแกรนูล [ที่มา [www.kosi.com](http://www.kosi.com)]

การประยุกต์ PAT สำหรับการวิเคราะห์เพื่อควบคุมคุณภาพและการปล่อยผ่านตามเวลาจริง (ตารางที่ 5) ได้แก่ การตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์และการหาปริมาณตัวยาสำคัญในยาเม็ด<sup>93,95-97,101,103-105</sup> การทดสอบการละลาย<sup>94</sup> การหาปริมาณตัวยาสำคัญในยาน้ำที่บรรจุขวดพลาสติกโดยตรง<sup>98</sup> การหาปริมาณตัวยาสำคัญในยาในรูปแบบกึ่งแข็ง<sup>99</sup> การตรวจสอบวัตถุดิบและแหล่งผลิตวัตถุดิบ<sup>102</sup> วิธีวิเคราะห์ที่ใช้เป็นสเปกโทรสโกปีช่วงอินฟราเรดย่านใกล้ รามานสเปกโทรสโกปี และ acoustic-resonance spectrometry เป็นต้น รูปที่ 4 เป็นตัวอย่างของการใช้วิธี NIR chemical imaging ในการวิเคราะห์ความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญในยาเม็ดตามเวลาจริง โดยตัวอย่างยาเม็ดสามารถวัดและวิเคราะห์ในเวลาเดียวกันกับที่มีกระบวนการผลิต ทั้งแบบระหว่างเม็ด (inter sample) และแบบภายในเม็ดเดียวกัน (intra sample)

(ก)



(ข)



รูปที่ 4 (ก) การใช้ NIR chemical imaging ตรวจสอบตัวยาเม็ดตามเวลาจริง (ข) ภาพถ่ายทางเคมีของ NIR ในการหา content uniformity [ที่มา เอกสารอ้างอิงหมายเลข 33]

ตารางที่ 5 ตัวอย่างการประยุกต์ใช้ PAT ในการวิเคราะห์เพื่อควบคุมคุณภาพและการปล่อยผ่านตามเวลาจริง

การประยุกต์ใช้ประโยชน์	เอกสารอ้างอิง	ปี ค.ศ.
Tablet identification using near-infrared spectroscopy (NIRS) for pharmaceutical quality control.	93	2008
Controlled flow-through dissolution methodology: a high-performance system.	94	2008
Content uniformity determination of pharmaceutical tablets using five near-infrared reflectance spectrometers: a process analytical technology (PAT) approach using robust multivariate calibration transfer algorithms.	95	2008
Noncontact photo-acoustic defect detection in drug tablets.	96	2007

ตารางที่ 5 (ต่อ)

การประยุกต์ใช้ประโยชน์	เอกสารอ้างอิง	ปี ค.ศ.
Combined wavelet transform-artificial neural network use in tablet active content determination by near-infrared spectroscopy.	97	2007
A new non-invasive, quantitative Raman technique for the determination of an active ingredient in pharmaceutical liquids by direct measurement through a plastic bottle.	98	2007
Acoustic-resonance spectrometry as a process analytical technology for the quantification of active pharmaceutical ingredient in semi-solids.	99	2006
A quality evaluation strategy for multi-sourced active pharmaceutical ingredient (API) starting materials.	100	2006
Acoustic-resonance spectrometry as a process analytical technology for rapid and accurate tablet identification.	101	2006
Color measurement of a solid active pharmaceutical ingredient as an aid to identifying key process parameters.	102	2006
Characterization of different laser irradiation methods for quantitative Raman tablet assessment.	103	2005
New perspectives for visual characterization of pharmaceutical solids.	104	2004
Near-infrared spectroscopy for the determination of testosterone in thin-film composites.	105	2003

**บทสรุป**

การใช้ PAT เป็นการเพิ่มคุณภาพผลิตภัณฑ์และลดต้นทุนการผลิต และสนับสนุนการพัฒนาคุณภาพผลิตภัณฑ์อย่างต่อเนื่อง ซึ่งอุตสาหกรรมยาของประเทศสหรัฐอเมริกาและกลุ่มสหภาพยุโรปเริ่มมีการนำ PAT มาใช้ตรวจติดตามคุณภาพกระบวนการผลิตมากขึ้น อย่างไรก็ตามการเริ่มต้นนำแนวทางของ PAT มาประยุกต์ใช้ในประเทศไทยเป็นเรื่องใหม่ที่ต้องอาศัยความรู้ความเข้าใจในหลักการของ PAT เครื่องมือและเทคนิคต่าง ๆ ที่ใช้สำหรับ PAT การเลือกใช้เครื่องมือหรือเทคโนโลยีที่เหมาะสมกับกระบวนการ จึงเป็นเรื่องที่อุตสาหกรรมผู้ผลิตยา วงการทางวิชาการและวิชาชีพ ควรตระหนักและมีการเตรียมความพร้อมในเรื่อง PAT ซึ่งมีแนวโน้มที่จะมีการนำมาประยุกต์ใช้ในการผลิตยาอย่างมากในอนาคตอันใกล้

## เอกสารอ้างอิง

1. Guidance for Industry PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance (online). Available at <http://www.fda.gov/Cder/guidance/5815dft.htm> (1 September 2009).
2. Rodrigues LO, Alves TP, Cardoso JP, et al. Improving drug manufacturing with process analytical technology. *Drugs* 2006; 9 (1): 44-8.
3. Scott B, Wilcock A. Process analytical technology in the pharmaceutical industry: a toolkit for continuous improvement. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2006; 60(1): 17-53.
4. Luypaert J, Massart DL, Vander Heyden Y. Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis. *Talanta* 2007; 72(3): 865-83.
5. Cogdill RP, Anderson CA, Delgado M, et al. Process analytical technology case study: part II. Development and validation of quantitative near-infrared calibrations in support of a process analytical technology application for real-time release. 3rd. *AAPS Pharm Sci Tech* 2005; 6(2): E273-83.
6. Rantanen J, Wikström H, Turner R, et al. Use of in-line near-infrared spectroscopy in combination with chemometrics for improved understanding of pharmaceutical processes. *Anal Chem* 2005; 77(2): 556-63.
7. Roggo Y, Chalus P, Maurer L, et al. A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies. *J Pharm Biomed Anal* 2007; 44(3): 683-700.
8. Räsänen E, Sandler N. Near infrared spectroscopy in the development of solid dosage forms. *J Pharm Pharmacol* 2007; 59(2): 147-59.
9. Reich G. Near-infrared spectroscopy and imaging: basic principles and pharmaceutical applications. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57(8): 1109-43.
10. Strachan CJ, Rades T, Gordon KC, Rantanen J. Raman spectroscopy for quantitative analysis of pharmaceutical solids. *J Pharm Pharmacol* 2007; 59(2): 179-92.
11. Rantanen J. Process analytical applications of Raman spectroscopy. *J Pharm Pharmacol* 2007; 59(2): 171-7.
12. Ueno Y, Ajito K. Analytical terahertz spectroscopy. *Anal Sci.* 2008 Feb; 24(2): 185-92.
13. Wu H, Heilweil EJ, Hussain AS, et al. Process analytical technology (PAT): quantification approaches in terahertz spectroscopy for pharmaceutical application. *J Pharm Sci* 2008; 97(2): 970-84.

14. Zeitler JA, Taday PF, Newnham DA, et al. Terahertz pulsed spectroscopy and imaging in the pharmaceutical setting—a review. *J Pharm Pharmacol* 2007; 59(2): 209-23.
15. Taday PF. Applications of terahertz spectroscopy to pharmaceutical sciences. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* 2004; 362(1815): 351-63.
16. Gendrin C, Roggo Y, Collet C. Pharmaceutical applications of vibrational chemical imaging and chemometrics: a review. *J Pharm Biomed Anal* 2008; 48(3): 533-53.
17. Gowen AA, O'Donnell CP, Cullen PJ, et al. Recent applications of Chemical Imaging to pharmaceutical process monitoring and quality control. *Eur J Pharm Biopharm* 2008; 69(1): 10-22.
18. Varghese I, Cetinkaya C. Noncontact photo-acoustic defect detection in drug tablets. *J Pharm Sci* 2007; 96(8): 2125-33.
19. Rathore AS, Wood R, Sharma A, et al. Case study and application of process analytical technology (PAT) towards bioprocessing: II. Use of ultra-performance liquid chromatography (UPLC) for making real-time pooling decisions for process chromatography. *Biotechnol Bioeng* 2008; 101(6): 1366-74.
20. Kourti T. The Process Analytical Technology initiative and multivariate process analysis, monitoring and control. *Anal Bioanal Chem* 2006; 384(5): 1043-8.]
21. Maitesen MJ, Bjerregaard S, Hovgaard L, et al. Quality by design - Spray drying of insulin intended for inhalation. *Eur J Pharm Biopharm* 2008; 70(3): 828-38.
22. Dickinson PA, Lee WW, Stott PW, et al. Clinical relevance of dissolution testing in quality by design. *AAPS J* 2008; 10(2): 380-90.
23. Streefland M, van de Waterbeemd B, Happé H, et al. PAT for vaccines: the first stage of PAT implementation for development of a well-defined whole-cell vaccine against whooping cough disease. *Vaccine* 2007; 25(16): 2994-3000.
24. Singh B, Kumar R, Ahuja N. Optimizing drug delivery systems using systematic "design of experiments." Part I: fundamental aspects. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2005; 22(1): 27-105.
25. Sundaram M, Qi Y, Shriver Z, et al. Rational design of low-molecular weight heparins with improved in vivo activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(2): 651-6.
26. Kamada K, Yoshimura S, Murata M, et al. Characterization and monitoring of pseudo-polymorphs in manufacturing process by NIR. *Int J Pharm* 2009 Feb 23; 368(1-2): 103-8.

27. Sitton G, Sreenc F. Mammalian cell culture scale-up and fed-batch control using automated flow cytometry. *J Biotechnol* 2008; 135(2): 174-80.
28. Rosa SS, Barata PA, Martins JM, et al. Near-infrared reflectance spectroscopy as a process analytical technology tool in Ginkgo biloba extract qualification. *J Pharm Biomed Anal* 2008; 47(2): 320-7.
29. Triadaphillou S, Martin E, Montague G, et al. Fermentation process tracking through enhanced spectral calibration modeling. *Biotechnol Bioeng* 2007; 97(3): 554-67.
30. Degerman M, Jakobsson N, Nilsson B. Constrained optimization of a preparative ion-exchange step for antibody purification. *J Chromatogr A* 2006; 1113(1-2): 92-100.
31. Lin Z, Zhou L, Mahajan A, et al. Real-time endpoint monitoring and determination for a pharmaceutical salt formation process with in-line FT-IR spectroscopy. *J Pharm Biomed Anal* 2006; 41(1): 99-104.
32. Pöllänen K, Häkkinen A, Reinikainen SP, et al. IR spectroscopy together with multivariate data analysis as a process analytical tool for in-line monitoring of crystallization process and solid-state analysis of crystalline product. *J Pharm Biomed Anal* 2005; 38(2): 275-84.
33. Lewis EN. The evolution of chemical imaging from a novel technology to a routine laboratory and process analytical technology, EuroPact 2008, 22-25 April 2008, frankfurt am Main, Germany.
34. Nageswara Rao R, Kumar Talluri MV, Shinde DD. Simultaneous separation and determination of coenzyme Q(10) and its process related impurities by NARP-HPLC and atmospheric pressure chemical ionization-mass spectrometry (APCI-MS). *J Pharm Biomed Anal* 2008; 47(2): 230-7.
35. Nageswara Rao R, Narasa Raju A, Narsimha R. Isolation and characterization of process related impurities and degradation products of bicalutamide and development of RP-HPLC method for impurity profile study. *J Pharm Biomed Anal* 2008; 46(3): 505-19.
36. Rao RN, Raju AN, Narsimha R, Babu GR. Isolation and characterization of process related impurities of olanzapine using HPLC and ESI-MS/MS. *J Sep Sci* 2008; 31(1): 107-18.
37. Widjaja E, Seah RK. J. Application of Raman microscopy and band-target entropy minimization to identify minor components in model pharmaceutical tablets. *Pharm Biomed Anal* 2008; 46(2): 274-81.

38. Nageswara Rao R, Kumar Talluri MV, Narasa Raju A, et al. Development of a validated RP-LC/ESI-MS-MS method for separation, identification and determination of related substances of tamsulosin in bulk drugs and formulations. *J Pharm Biomed Anal* 2008; 46(3): 505-19.
39. Rao RN, Narasaraju A. Rapid separation and determination of process-related substances of paracetamol using reversed-phase HPLC with photo diode array as a detector. *Anal Sci* 2006; 22(2): 287-92.
40. Novak TJ, Helmy R, Santos I. Liquid chromatography-mass spectrometry using the hydrogen/deuterium exchange reaction as a tool for impurity identification in pharmaceutical process development. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2005; 825(2): 161-8.
41. Michulec M, Wardencki W. Development of headspace solid-phase microextraction-gas chromatography method for the determination of solvent residues in edible oils and pharmaceuticals. *J Chromatogr A* 2005; 1071(1-2): 119-24.
42. Nageswara Rao R, Nagaraju D, Alvi SN, et al. Development and validation of a liquid chromatographic method for determination of related-substances of mosapride citrate in bulk drugs and pharmaceuticals. *J Pharm Biomed Anal* 2004; 36(4): 759-67.
43. Rao RN, Nagaraju V. Separation and determination of synthetic impurities of difloxacin by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 2004; 36(4): 729-35.
44. Krishna Reddy KV, Mahender Rao S, Om Reddy G, et al. Isolation and characterization of process-related impurities in linezolid. *J Pharm Biomed Anal* 2002; 30(3): 635-42.
45. De Beer TR, Vercruyssen P, Burggraeve A, et al. In-line and real-time process monitoring of a freeze drying process using Raman and NIR spectroscopy as complementary process analytical technology (PAT) tools. *J Pharm Sci* 2009 Jan 7. Jan 7. [Epub ahead of print]
46. De Beer TR, Bodson C, Dejaegher B, et al. Raman spectroscopy as a process analytical technology (PAT) tool for the in-line monitoring and understanding of a powder blending process. *J Pharm Biomed Anal* 2008; 48(3): 772-9.

47. Chen ZP, Fevotte G, Caillet A, et al. Advanced calibration strategy for in situ quantitative monitoring of phase transition processes in suspensions using FT-Raman spectroscopy. *Anal Chem* 2008; 80(17): 6658-65.
48. Chan LW, Tan LH, Heng PW. Process analytical technology: application to particle sizing in spray drying. *AAPS Pharm Sci Tech* 2008; 9(1): 259-66.
49. Moes JJ, Ruijken MM, Gout E, et al. Application of process analytical technology in tablet process development using NIR spectroscopy: blend uniformity, content uniformity and coating thickness measurements. *Int J Pharm* 2008; 357(1-2): 108-18.
50. Zidan AS, Sammour OA, Hammad MA, et al. Process analytical technology: non-destructive assessment of anastrozole entrapment within PLGA microparticles by near infrared spectroscopy and chemical imaging. *J Microencapsul* 2008; 25(3): 145-53.
51. Madamba MC, Mullett WM, Debnath S, et al. Characterization of tablet film coatings using a laser-induced breakdown spectroscopic technique. *AAPS Pharm Sci Tech* 2007; 8(4): E103.
52. Zidan AS, Habib MJ, Khan MA. Process analytical technology: nondestructive evaluation of cyclosporine A and phospholipid solid dispersions by near infrared spectroscopy and imaging. *J Pharm Sci* 2008; 97(8): 3388-99.
53. De Beer TR, Allesø M, Goethals F, et al. Implementation of a process analytical technology system in a freeze-drying process using Raman spectroscopy for in-line process monitoring. *Anal Chem* 2007; 79(21): 7992-8003.
54. Luukkonen P, Fransson M, Björn IN, et al. Real-Time assessment of granule and tablet properties using in-line data from a high-shear granulation process. *J Pharm Sci* 2008; 97(2): 950-9.
55. Wu H, Heilweil EJ, Hussain AS, Khan MA. Process analytical technology (PAT): quantification approaches in terahertz spectroscopy for pharmaceutical application. *J Pharm Sci* 2008; 97(2): 970-84.
56. Hamad ML, Ellison CD, Khan MA, et al. Drug product characterization by macropixel analysis of chemical images. *J Pharm Sci* 2007; 96(12): 3390-401.
57. Bodson C, Rozet E, Ziemons E, et al. Validation of manufacturing process of Diltiazem HCl tablets by NIR spectrophotometry (NIRS). *J Pharm Biomed Anal* 2007; 45(2): 356-61.
58. Wu H, Heilweil EJ, Hussain AS, et al. Process analytical technology (PAT): effects of instrumental and compositional variables on terahertz spectral data quality to

- characterize pharmaceutical materials and tablets. *Int J Pharm* 2007; 343(1-2): 148-58.
59. Li W, Cunningham J, Rasmussen H, Winstead D. A qualitative method for monitoring of nucleation and granule growth in fluid bed wet granulation by reflectance near-infrared spectroscopy. *J Pharm Sci* 2007; 96(12): 3470-7.
60. Zillies JC, Zwioerek K, Winter G, et al. Method for quantifying the PEGylation of gelatin nanoparticle drug carrier systems using asymmetrical flow field-flow fractionation and refractive index detection. *Anal Chem* 2007; 79(12): 4574-80.
61. Shah RB, Tawakkul MA, Khan MA. Process analytical technology: chemometric analysis of Raman and near infra-red spectroscopic data for predicting physical properties of extended release matrix tablets. *J Pharm Sci* 2007; 96(5):1356-65.
62. Ghorab MK, Chatlapalli R, Hasan S, et al. Application of thermal effusivity as a process analytical technology tool for monitoring and control of the roller compaction process. *AAPS Pharm Sci Tech* 2007; 8(1): 23.
63. Rao R, Narasa Raju A. Simultaneous separation and determination of process-related substances and degradation products of venlafaxine by reversed-phase HPLC. *J Sep Sci* 2006; 29(18): 2733-44.
64. Tang XC, Nail SL, Pikal MJ. Evaluation of manometric temperature measurement (MTM), a process analytical technology tool in freeze drying, part III: heat and mass transfer measurement. *AAPS Pharm Sci Tech* 2006; 7(4): 97.
65. Tang XC, Nail SL, Pikal MJ. Evaluation of manometric temperature measurement, a process analytical technology tool for freeze-drying: part II measurement of dry-layer resistance. *AAPS Pharm Sci Tech* 2006; 7(4): 93.
66. Benedetti C, Abatzoglou N, Simard JS, et al. Cohesive, multicomponent, dense powder flow characterization by NIR. *Int J Pharm* 2007; 336(2): 292-301.
67. Shekunov BY, Chattopadhyay P, Tong HH, et al. Particle size analysis in pharmaceuticals: principles, methods and applications. *Pharm Res* 2007; 24(2): 203-27.
68. Kuentz M, Rothenhäusler B, Röthlisberger D. Time domain <sup>1</sup>H NMR as a new method to monitor softening of gelatin and HPMC capsule shells. *Drug Dev Ind Pharm* 2006; 32(10): 1165-73.
69. Zeitler JA, Shen Y, Baker C, et al. Analysis of coating structures and interfaces in solid oral dosage forms by three dimensional terahertz pulsed imaging. *J Pharm Sci* 2007; 96(2): 330-40.

70. De Beer TR, Baeyens WR, Ouyang J, et al. Raman spectroscopy as a process analytical technology tool for the understanding and the quantitative in-line monitoring of the homogenization process of a pharmaceutical suspension. *Analyst* 2006; 131(10): 1137-44.
71. El-Hagrasy AS, Chang SY, Kiang S. Evaluation of risk and benefit in the implementation of near-infrared spectroscopy for monitoring of lubricant mixing. *Pharm Dev Technol* 2006; 11(3): 303-12.
72. Blanco M, Alcalá M, González JM, et al. A process analytical technology approach based on near infrared spectroscopy: tablet hardness, content uniformity, and dissolution test measurements of intact tablets. *J Pharm Sci* 2006; 95(10): 2137-44.
73. Planinsek O, Planinsek D, Zega A, et al. Surface analysis of powder binary mixtures with ATR FTIR spectroscopy. *Int J Pharm* 2006; 319(1-2): 13-9.
74. Otsuka M, Yamane I. Prediction of tablet hardness based on near infrared spectra of raw mixed powders by chemometrics. *J Pharm Sci* 2006; 95(7): 1425-33.
75. Paris I, Janoly-Dumenil A, Paci A, et al. Near infrared spectroscopy and process analytical technology to master the process of busulfan paediatric capsules in a university hospital. *J Pharm Biomed Anal* 2006; 41(4): 1171-8.
76. Tang X, Nail SL, Pikal MJ. Evaluation of manometric temperature measurement, a process analytical technology tool for freeze-drying: part I, product temperature measurement. *AAPS Pharm Sci Tech* 2006; 7(1): E14.
77. Lagarce F, Garcion E, Faisant N, et al. Development and characterization of interleukin-18-loaded biodegradable microspheres. *Int J Pharm* 2006; 314(2): 179-88.
78. El-Hagrasy AS, D'Amico F, Drennen JK. A Process Analytical Technology approach to near-infrared process control of pharmaceutical powder blending. Part I: D-optimal design for characterization of powder mixing and preliminary spectral data evaluation. *J Pharm Sci* 2006; 95(2): 392-406.
79. El-Hagrasy AS, Delgado-Lopez M, Drennen JK. A Process Analytical Technology approach to near-infrared process control of pharmaceutical powder blending: Part II: Qualitative near-infrared models for prediction of blend homogeneity. *J Pharm Sci* 2006; 95(2): 407-21.
80. El-Hagrasy AS, Drennen JK. A Process Analytical Technology approach to near-infrared process control of pharmaceutical powder blending. Part III: Quantitative

- near-infrared calibration for prediction of blend homogeneity and characterization of powder mixing kinetics. *J Pharm Sci* 2006; 95(2): 422-34.
81. Sandler N, Rantanen J, Heinämäki J, et al. Pellet manufacturing by extrusion-spheronization using process analytical technology. *AAPS Pharm Sci Tech* 2005; 6(2): E174-83.
  82. Rantanen J, Wikström H, Rhea FE, et al. Improved understanding of factors contributing to quantification of anhydrate/hydrate powder mixtures. *Appl Spectrosc* 2005; 59(7): 942-51.
  83. Roggo Y, Jent N, Edmond A, et al. Characterizing process effects on pharmaceutical solid forms using near-infrared spectroscopy and infrared imaging. *Eur J Pharm Biopharm* 2005; 61(1-2): 100-10.
  84. Hausman DS, Cambron RT, Sakr A. Application of on-line Raman spectroscopy for characterizing relationships between drug hydration state and tablet physical stability. *Int J Pharm* 2005; 299(1-2): 19-33.
  85. Islam MT, Rodríguez-Hornedo N, Ciotti S, et al. The potential of Raman spectroscopy as a process analytical technique during formulations of topical gels and emulsions. *Pharm Res* 2004; 21(10): 1844-51.
  86. Korczynski MS. The integration of process analytical technologies, concurrent validation, and parametric release programs in aseptic processing: Parenteral Drug Association. *PDA J Pharm Sci Technol* 2004; 58(4): 181-91.
  87. Zhang GG, Law D, Schmitt EA, et al. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. *Adv Drug Deliv Rev* 2004; 56(3): 371-90.
  88. Lai CK, Cooney CC. Application of a fluorescence sensor for miniscale on-line monitoring of powder mixing kinetics. *J Pharm Sci* 2004; 93(1): 60-70.
  89. Davis TD, Morris KR, Huang H, et al. In situ monitoring of wet granulation using online X-ray powder diffraction. *Pharm Res* 2003; 20(11): 1851-7.
  90. Gourvéneç S, Lamotte C, Pestiaux P, et al. Use of the orthogonal projection approach (OPA) to monitor batch processes. *Appl Spectrosc* 2003; 57(1): 80-7.
  91. Betz G, Junker-Bürgin P, Leuenberger H. Batch and continuous processing in the production of pharmaceutical granules. *Pharm Dev Technol* 2003; 8(3): 289-97.
  92. Hicks MB, Zhou GX, Lieberman DR, et al. In situ moisture determination of a cytotoxic compound during process optimization. *J Pharm Sci* 2003; 92(3): 529-35.

93. Alvarenga L, Ferreira D, Altekruze D, et al. Tablet identification using near-infrared spectroscopy (NIRS) for pharmaceutical quality control. *J Pharm Biomed Anal* 2008; 48(1): 62-9.
94. Stevens LE, Missel PJ, Weiner AL. Controlled flow-through dissolution methodology: a high-performance system. *Pharm Dev Technol* 2008; 13(2): 135-53.
95. Sulub Y, LoBrutto R, Vivilecchia R, et al. Content uniformity determination of pharmaceutical tablets using five near-infrared reflectance spectrometers: a process analytical technology (PAT) approach using robust multivariate calibration transfer algorithms. *Anal Chim Acta* 2008; 611(2): 143-50.
96. Varghese I, Cetinkaya C. Noncontact photo-acoustic defect detection in drug tablets. *J Pharm Sci* 2007; 96(8): 2125-33.
97. Chalus P, Walter S, Ulmschneider M. Combined wavelet transform-artificial neural network use in tablet active content determination by near-infrared spectroscopy. *Anal Chim Acta* 2007; 591(2): 219-24.
98. Kim M, Chung H, Woo Y, et al. A new non-invasive, quantitative Raman technique for the determination of an active ingredient in pharmaceutical liquids by direct measurement through a plastic bottle. *Anal Chim Acta* 2007; 587(2): 200-7.
99. Medendorp J, Buice RG Jr, Lodder RA. Acoustic-resonance spectrometry as a process analytical technology for the quantification of active pharmaceutical ingredient in semi-solids. *AAPS Pharm Sci Tech* 2006; 7(3): 59.
100. Gavin PF, Olsen BA, Wirth DD, Lorenz KT. A quality evaluation strategy for multi-sourced active pharmaceutical ingredient (API) starting materials. *J Pharm Biomed Anal* 2006; 41(4): 1251-9.
101. Medendorp J, Lodder RA. Acoustic-resonance spectrometry as a process analytical technology for rapid and accurate tablet identification. *AAPS Pharm Sci Tech* 2006; 7(1): E25.
102. Oram PD, Strine J. Color measurement of a solid active pharmaceutical ingredient as an aid to identifying key process parameters. *J Pharm Biomed Anal* 2006; 40(4): 1021-4.
103. Johansson J, Pettersson S, Folestad S. Characterization of different laser irradiation methods for quantitative Raman tablet assessment. *J Pharm Biomed Anal* 2005; 39(3-4): 510-6.
104. Laitinen N, Antikainen O, Rantanen J, et al. New perspectives for visual characterization of pharmaceutical solids. *J Pharm Sci* 2004; 93(1): 165-76.
105. Fountain W, Dumstorf K, Lowell AE, et al. Near-infrared spectroscopy for the determination of testosterone in thin-film composites. *J Pharm Biomed Anal* 2003; 33(2): 181-9.

## คำถาม

1. ข้อใดต่อไปนี้ ไม่ใช่ชุดเครื่องมือของ PAT
  1. การวิเคราะห์กระบวนการ
  2. เครื่องมือควบคุมกระบวนการ
  3. การประสานงานกระบวนการ
  4. การปรับปรุงอย่างต่อเนื่อง
  5. ระบบการบริหารความรู้และสารสนเทศ
  
2. ข้อใดต่อไปนี้ ไม่ใช่ลักษณะทางอุดมคติของเทคนิควิธีที่ใช้ใน PAT
  1. วิธีที่ไม่ยุ่งยาก
  2. วิธีที่ไม่ทำลาย
  3. ใช้เวลาสั้น รวดเร็ว
  4. มีความปลอดภัย
  5. มีราคาแพง
  
3. วิธีวิเคราะห์ที่นิยมมากที่สุดสำหรับ PAT ในปัจจุบัน คือ
  1. Near-infrared spectroscopy และ Raman spectroscopy
  2. Near-infrared spectroscopy และ LC-MS
  3. Near-infrared spectroscopy และ Terahertz spectroscopy
  4. Raman spectroscopy และ Terahertz spectroscopy
  5. Raman spectroscopy และ Photo- acoustic system
  
4. วิธีใดต่อไปนี้เป็นที่นิยมในปัจจุบัน สำหรับการเชื่อมต่อกับเทคนิคการวิเคราะห์ที่มีอยู่สำหรับ PAT
  1. Fourier Transform
  2. Chemical Imaging
  3. Mass spectrometry
  4. Quadrupole
  5. Interferometric detection
  
5. การประยุกต์ PAT สำหรับการวิเคราะห์สารปนเปื้อน ส่วนมากใช้วิธีใดต่อไปนี้ในการวิเคราะห์
  1. Near-infrared spectroscopy
  2. Raman spectroscopy
  3. Photo- acoustic system
  4. Terahertz spectroscopy
  5. Liquid chromatography

6. ข้อใดต่อไปนี้ไม่ใช่การประยุกต์ PAT ในการวิเคราะห์ตรวจติดตามกระบวนการผลิต
  1. การทำแกรนูล
  2. การเคลือบเม็ดยา
  3. การตรวจสอบแหล่งผลิตวัตถุดิบ
  4. กระบวนการทำแห้งเยือกแข็ง
  5. การเปลี่ยนเฟสของยาแขวนตะกอน
  
7. การประยุกต์ PAT ในการออกแบบผลิตภัณฑ์และกระบวนการ ส่วนใหญ่ใช้เครื่องมือใดต่อไปนี้
  1. Real time release
  2. Statistical process control
  3. Six sigma
  4. Design of experiment
  5. Knowledge management
  
8. วิธีใดต่อไปนี้เหมาะกับการปล่อยผ่านตามเวลาจริง
  1. UPLC
  2. NIR-CI
  3. LC-MS
  4.  $^1\text{H}$  NMR
  5. ไม่มีข้อถูก
  
9. วิธีใดต่อไปนี้สามารถใช้ในการตรวจติดตามการสกัดสารสกัดสมุนไพร
  1. HPTLC
  2. NIR
  3. LC-MS
  4. Raman spectroscopy
  5. ถูกทุกข้อ
  
10. วิธีใดต่อไปนี้ไม่สามารถวิเคราะห์การผสมยาและการทำแกรนูลได้
  1. X-ray powder diffraction
  2. ATR FTIR
  3. LC-MS
  4. NIR
  5. fluorescence sensor