ผลงานวิชาการ

เรื่อง

การตรวจวิเคราะห์กระบวนการผลิตด้วยเทคนิค Spectrometry

โดย

นางสาววิทยรัตน์ แดงใหญ่

เภสัชกรชำนาญการ เพื่อขอรับเงินประจำตำแหน่ง

ตำแหน่งเลขที่ 654

กลุ่มกำกับดูแลหลังออกสู่ตลาด กองยา

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

กระทรวงสาธารณสุข

พ.ศ. 2565

คำนำ

ด้วยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา มีพันธกิจในควบคุมและกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพให้มีคุณภาพ ปลอดภัย และมีประสิทธิผล รวมถึงการประกอบการให้เป็นไปตามกฎหมายและสอดคล้องกับสากล ตลอดจนการส่งเสริมและพัฒนาผู้ประกอบการให้มีความสามารถทางการแข่งขันในระดับสากล โดยสำนักยาเป็นผู้รับผิดชอบหลักในการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาเพื่อให้มั่นใจได้ว่าผู้บริโภคจะได้รับผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพ

Process Analytical Technology หรือ PAT เป็นการนำองค์ความรู้จากเทคนิคการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการมาประยุกต์ใช้ในการตรวจวิเคราะห์กระบวนการผลิต ซึ่งเป็นเครื่องมือที่มีคุณสมบัติในการตรวจสอบตามระยะเวลาจริง (Real-time measurement) หรือตรวจสอบอย่างรวดเร็ว (Rapid measurement) ในระหว่างกระบวนการผลิต เพื่อให้ได้ข้อมูลที่สามารถยืนยันความเหมาะสมของกระบวนการไปจนกระทั่งได้ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่คงไว้ซึ่งมาตรฐานด้านคุณภาพและประสิทธิภาพ โดยองค์ความรู้ดังกล่าวอยู่ภายใต้หลักการดำเนินการของ Quality by Design สำหรับกระบวนการพัฒนาทางเภสัชกรรมในขั้นตอนของยุทธศาสตร์การควบคุม (Control strategy) สอดคล้องตามแนวทางดำเนินการในระดับสากลตามคู่มือของ The International Conference of Harmonization (ICH) Q8 (R2): Pharmaceutical development ซึ่งผู้จัดทำได้เรียบเรียงไว้ในเอกสารวิชาการฉบับก่อน เรื่อง “การประยุกต์ใช้หลักการ Quality by Design (QbD) สำหรับอุตสาหกรรมการผลิตยา” เมื่อเดือนกุมภาพันธ์ 2563

จากที่กล่าวมาข้างต้น ผู้จัดทำจึงได้รวบรวมวรรณกรรมและหลักเกณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับเทคโนโลยีการตรวจวิเคราะห์กระบวนการโดยเฉพาะเทคนิคของ Spectrometry ซึ่งได้รับความนิยมในภาคอุตสาหกรรมการผลิตยา ได้แก่ Mid-infrared spectrometry, Near-infrared spectrometry, UV-visible spectrometry และ Raman spectrometry ตั้งแต่ความรู้พื้นฐานด้าน Molecular spectrometry ในแต่ละประเภท และระบบการสุ่มตัวอย่าง (Sampling system) จากนั้นจึงประมวลและเรียบเรียงนำเสนอความเชื่อมโยงระหว่างการตรวจวิเคราะห์กระบวนการด้วยเทคนิค Spectrometry ในแต่ละประเภท กับความเหมาะสมของชนิดเครื่องมือหรืออุปกรณ์ PAT ที่เกี่ยวข้อง รวมถึงรูปแบบการสุ่มตัวอย่าง ตลอดจนข้อดี/ข้อจำกัด และตัวอย่างการประยุกต์ใช้ในการตรวจวิเคราะห์กระบวนการ

ท้ายที่สุดนี้ ผู้จัดทำหวังเป็นอย่างยิ่งว่า องค์ความรู้ในการตรวจวิเคราะห์กระบวนการผลิตด้วยเทคนิค Spectrometry จะก่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อทั้งเจ้าหน้าที่ภาครัฐและผู้ประกอบการด้านยาที่สนใจต่อไป

นางสาววิทยรัตน์ แดงใหญ่

กุมภาพันธ์ 2565

บทสรุปผู้บริหาร

Process Analytical Technology หรือ PAT คือการประยุกต์เทคนิคด้านการตรวจวิเคราะห์ทางเคมี นำไปใช้สำหรับตรวจติดตามและควบคุมกระบวนการผลิตในทางอุตสาหกรรม โดยมีแนวคิดหลักคือการควบคุมกระบวนการในระหว่างการดำเนินการเพื่อให้ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนด และทำให้ได้กระบวนการที่มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้นในประเด็นของความสามารถในการผลิต คุณภาพของผลิตภัณฑ์ ต้นทุน ความสม่ำเสมอ รวมถึงการลดปริมาณของเสีย

ในแง่มุมทางเภสัชอุตสาหกรรมนั้น The United States Food and Drug Administration (USFDA) ได้กล่าวถึง PAT ว่าเป็นระบบสำหรับการออกแบบ ตรวจวิเคราะห์ และควบคุมการผลิตตามช่วงเวลาที่กำหนดในระหว่างกระบวนการผลิต โดยติดตามจากคุณลักษณะด้านคุณภาพที่สำคัญ (Critical quality attributes) และด้านประสิทธิภาพของวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างกระบวนการผลิต ตลอดจนกระบวนการผลิต เพื่อนำไปสู่เป้าหมายในการประกันคุณภาพของผลิตภัณฑ์สุดท้าย โดยระบบดังกล่าวอยู่ภายใต้หลักการของ Quality by Design ตามคู่มือของ The International Conference of Harmonization (ICH) Q8 (R2): Pharmaceutical development ซึ่ง PAT จะช่วยเติมเต็มถึงความรู้ความเข้าใจด้านกระบวนการผลิตมากยิ่งขึ้น ในปัจจุบันมีเทคโนโลยีในการควบคุมกระบวนการผลิตที่หลากหลายสำหรับการนำไปประยุกต์ใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตในแต่ละ แขนงแตกต่างกัน ตัวอย่างเช่น Chromatography, Spectroscopy และ Mass spectrometry ซึ่งเทคนิคดังกล่าวมีความแตกต่างจากการใช้งานในห้องปฏิบัติการ กล่าวคือ เครื่องมือหรืออุปกรณ์สำหรับการตรวจวิเคราะห์มีการออกแบบให้สามารถติดตั้งในตำแหน่งใกล้เคียงหรือภายในกระบวนการผลิตได้ ซึ่งจะต้องมีคุณสมบัติทนทานต่อสภาวะแวดล้อมในสถานที่ผลิตและได้ผลลัพธ์ที่มีความน่าเชื่อถือ รวมถึงสามารถประมวลผลแสดงข้อมูลได้อย่างทันทีตามระยะเวลาจริง (Real-time) เพื่อประโยชน์ในการติดตามและควบคุมกระบวนการผลิตได้อย่างมีประสิทธิภาพ

สำหรับเอกสารวิชาการฉบับนี้ ผู้จัดทำนำเสนอเฉพาะเทคนิคการตรวจวิเคราะห์กระบวนการด้วยเครื่องมือ Spectrometry อันได้แก่ Mid-infrared spectrometry, Near-infrared spectrometry, UV-visible spectrometry และ Raman spectrometry โดยมีรายละเอียดจากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องตั้งแต่หลักการพื้นฐาน รูปแบบการสุ่มตัวอย่าง เครื่องมือหรืออุปกรณ์ที่เหมาะสม และตัวอย่างการนำไปใช้งานในกระบวนการผลิตสำหรับแต่ละเทคนิค เนื่องด้วยเทคนิค Spectrometry มักจะได้รับความนิยมในการประยุกต์ใช้กับกระบวนการผลิตยา ดังนั้น เมื่อศึกษาและทำความเข้าใจองค์ความรู้ในเอกสารวิชาการฉบับนี้แล้ว จะก่อให้เกิดประโยชน์ต่อทั้งพนักงาน เจ้าหน้าที่และผู้ประกอบการด้านยาที่สนใจ สามารถเปรียบเทียบคุณสมบัติและการใช้งานที่เหมาะสมของเทคนิค Spectrometry ในแต่ละประเภท ตลอดจนเลือกใช้เครื่องมือสำหรับการตรวจวิเคราะห์กระบวนการ (Process

analyzer) ได้อย่างเหมาะสม เพื่อตอบโจทย์ในการควบคุมคุณภาพระหว่างกระบวนการผลิตได้อย่างต่อเนื่องและมีประสิทธิภาพ ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางการรักษามาตรฐานกระบวนการผลิตยาให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์ของ Good Manufacturing Practice (GMP) อันนำไปสู่เป้าหมายของการส่งเสริมและพัฒนาศักยภาพมาตรฐานการผลิตยาให้ทัดเทียมกับมาตรฐานสากลต่อไป

สารบัญ

คำนำ.....ก
บทสรุปผู้บริหาร.....ข
สารบัญ.....ง
บทที่ 1 บทนำ.....1
หลักการและเหตุผล.....1
วัตถุประสงค์.....3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....3
ขอบเขตการศึกษา.....3
กรอบแนวคิดในการศึกษาครั้งนี้.....3
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม.....5
บทที่ 3 วิธีการศึกษา.....8
บทที่ 4 ผลการดำเนินงาน.....9
บทที่ 5 สรุปและข้อเสนอแนะ.....41
บรรณานุกรม.....43
ภาคผนวก.....45

สารบัญ (ภาคผนวก)

ภาคผนวก.....45
ภาคผนวก 1 การเปรียบเทียบคุณลักษณะโดยรวมของเทคนิค Spectrometry ทั้ง 4 ประเภท.....46

สารบัญ (ตาราง)

ตารางที่ 1 แสดงรูปแบบการตรวจวิเคราะห์ของ Off-line, At-line, On-line analysis.....13
ตารางที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบคุณลักษณะของเครื่องมือหรืออุปกรณ์การตรวจวิเคราะห์สำหรับใช้ในห้องปฏิบัติการและในบริเวณสถานที่ผลิต.....15
ตารางที่ 3 แสดงวิธีการสุ่มตัวอย่างที่เหมาะสมในแต่ละเทคนิคการตรวจวิเคราะห์.....16
ตารางที่ 4 แสดงการเปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียของแต่ละเทคนิควิธีการวิเคราะห์ทางสเปกโทรสโกปี.....18
ตารางที่ 5 แสดงคุณลักษณะของวัสดุเส้นใยแก้วนำแสงแต่ละประเภท.....21
ตารางที่ 6 แสดงการเปรียบเทียบคุณสมบัติของ Mid-IR spectrometer ทั้ง 3 ประเภท.....26
ตารางที่ 7 แสดงคุณสมบัติของสารที่ดูดกลืนและไม่ดูดกลืนที่ช่วงความยาวคลื่นตั้งแต่ 254 nm ขึ้นไป.....32
ตารางที่ 8 แสดงคุณสมบัติของแสงเลเซอร์ที่เป็นแหล่งกำเนิดแสงทั้ง 5 ประเภท.....37
ตารางที่ 9 แสดงการเปรียบเทียบคุณสมบัติของเครื่องมือระหว่าง Grating และ Interferometric instrument....39
ตารางที่ 10 แสดงการเปรียบเทียบข้อได้เปรียบและข้อจำกัดของ Spectrometry ทั้ง 4 ประเภท.....40

สารบัญ (รูปภาพ)

รูปที่ 1 แสดงความแตกต่างของขั้นตอนการควบคุมกระบวนการผลิต.....10
รูปที่ 2 แสดงกระบวนการสุ่มตัวอย่างเพื่อตรวจวิเคราะห์ในรูปแบบ On-line.....17
รูปที่ 3 แสดงสเปคตรัมของคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าที่ระดับความยาวคลื่นและความถี่ต่าง ๆ.....19
รูปที่ 4 แสดงการเกิด Transition ในระดับพลังงานอิเล็กตรอนและระดับพลังงานการสั่น.....20
รูปที่ 5 แสดงโครงสร้างของเส้นใยแก้วนำแสง และการนำส่งแสง.....21
รูปที่ 6 แสดงโครงสร้างและหลักการทำงานของ Transmission probe.....22
รูปที่ 7 แสดงโครงสร้างและหลักการทำงานของ Transflection probe.....23
รูปที่ 8 แสดงโครงสร้างและหลักการทำงานของ Reflectance probe.....23
รูปที่ 9 แสดงโครงสร้างและหลักการทำงานของ ATR probe.....24
รูปที่ 10 แสดงโครงสร้างและหลักการทำงานของ Multiplexer.....24
รูปที่ 11 แสดงโครงสร้างและหลักการทำงานของ FT-IR.....27

รูปที่ 12 แสดงตัวอย่างการประยุกต์ใช้ FT-IR ในกระบวนการเกิดคริสตัลของเภสัชเคมีภัณฑ์.....28
รูปที่ 13 แสดงโครงสร้างของ Non-invasive probe.....29
รูปที่ 14 แสดงเครื่องมือ FT-IR.....30
รูปที่ 15 แสดงแผนผังขั้นตอนการทำแกรนูลด้วยเครื่อง Fluid-bed dryer.....30
รูปที่ 16 แสดงโครงสร้างและหลักการทำงานของ Fixed grating with diode array detector.....32
รูปที่ 17 แสดงโครงสร้างและหลักการทำงานของ Scanning grating and PMT detector.....33
รูปที่ 18 แสดงโครงสร้างและหลักการทำงานของ Filter instrument with diode detector.....33
รูปที่ 19 แสดง (a) การกระเจิงแสงชนิด Stoke และ Anti-stoke (b) เปรียบเทียบระดับความเข้มของพลังงานและความถี่ที่ทำให้เกิดจากการกระเจิงแสงของแต่ละชนิด.....35
รูปที่ 20 แสดงรูปแบบการสั่นของ (a) โมเลกุล H_2O และ (b) โมเลกุล CO_2.....35
รูปที่ 21 แสดงโครงสร้างและหลักการทำงานของ Dispersive axial transmission spectrometer.....38
รูปที่ 22 แสดงโครงสร้างและหลักการทำงานของ Filtered fiber optic probe.....38
รูปที่ 23 แสดง (1) การใช้ PhAT probe สุ่มตัวอย่างแบบ Non-invasive (2) สเปคตรัม Raman ของส่วนผสม COA และ Methanol ในแต่ละช่วงเวลา.....39

บทที่ 1 บทนำ

หลักการและเหตุผล

ด้วยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ในฐานะหน่วยงานภาครัฐที่มีหน้าที่กำกับดูแลด้านยาของประเทศไทย ได้เข้าร่วมเป็นสมาชิกองค์กร PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) ลำดับที่ 49 ตั้งแต่วันที่ 1 สิงหาคม 2559 ซึ่งเป็นองค์กรระดับสากลของหน่วยงานภาครัฐที่กำกับดูแลด้านยา โดยมีวัตถุประสงค์หลักในการจัดทำและพัฒนาแนวทางหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา (Good Manufacturing Practice: GMP) ทั้งนี้ นอกเหนือจากการดำเนินตามมาตรฐานปฏิบัติขององค์กร PIC/S เพื่อยกระดับศักยภาพของผู้ประกอบการด้านยาให้ทัดเทียมกับสากลแล้ว ยังมีคู่มือหรือแนวทางปฏิบัติในการยกระดับมาตรฐานอุตสาหกรรมยาที่ได้รับการยอมรับและอ้างอิงถึงโดยองค์กร PIC/S คือ องค์กร International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) ที่มีจุดประสงค์สำคัญในการผสานองค์ความรู้ร่วมกันระหว่างหน่วยงานภาครัฐและภาคอุตสาหกรรมการผลิต เพื่อพัฒนาแนวทางการปฏิบัติสำหรับทุกกระบวนการที่เกี่ยวข้องตั้งแต่การพัฒนาทางเภสัชกรรมไปจนถึงการควบคุมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปตลอดอายุการใช้งาน (Shelf-life) ได้อย่างยั่งยืน นำไปสู่ผลสำเร็จในการประกันด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ยา

อนึ่ง หลักเกณฑ์ที่มีความสำคัญอย่างยิ่งสำหรับการพัฒนาระบบคุณภาพในภาคอุตสาหกรรมยาที่พัฒนาโดยองค์กร ICH คือ ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development ได้กล่าวถึงหลักการของ Quality by Design (QbD) หมายถึง การวางแผนและสร้างรากฐานให้ผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิตที่เกี่ยวข้องนั้นมีคุณภาพเป็นไปตามข้อกำหนดหรือมาตรฐานที่อ้างอิง ประกอบไปด้วย 7 ขั้นตอน ได้แก่ (1) กำหนด Quality Target Product Profile (QTPP) (2) การออกแบบและกำหนดลักษณะทางคุณภาพที่สำคัญของผลิตภัณฑ์ (Product design and understanding) (3) การออกแบบและกำหนดพารามิเตอร์ที่สำคัญของกระบวนการผลิต (Process design and understanding) (4) การประเมินความเสี่ยง (Risk assessment) (5) การกำหนด Critical Quality Attributes (CQAs) ของผลิตภัณฑ์ยา และ Critical Process Parameters (CPPs) ของกระบวนการผลิตยา (6) การระบุ Design space (7) กำหนดมาตรการสำหรับการควบคุม (Control strategy) ทั้งนี้ ในหลักเกณฑ์ ICH Q8 ยังได้กล่าวถึงการนำ Process Analytical Technology (PAT) มาประยุกต์ใช้โดยเฉพาะอย่างยิ่งในขั้นตอน Control strategy ซึ่งเป็นวิธีการที่ใช้ในการควบคุม เพื่อให้มั่นใจว่าลักษณะทางคุณภาพและพารามิเตอร์ที่สำคัญเป็นไปตามที่ระบุไว้

ทั้งนี้ หนึ่งในกระบวนการที่สำคัญอย่างยิ่งสำหรับมาตรการการควบคุม (Control strategy) ได้แก่ กระบวนการสุ่มตัวอย่าง (Sampling) เพื่อนำตัวอย่างที่ได้ไปวิเคราะห์ด้านคุณภาพหรือปริมาณต่อไป อย่างไรก็ตาม ความท้าทายของกระบวนการสุ่มตัวอย่างในประเด็นของความมั่นใจว่าปริมาณหรือสัดส่วนของตัวอย่างที่ถูกสุ่มมา

ในปริมาณน้อยเพื่อการวิเคราะห์นั้น จะสามารถเป็นตัวแทนของปริมาณผลิตภัณฑ์ทั้งหมด (Bulk) ในกระบวนการได้อย่างแท้จริง โดยจากแนวคิดดังกล่าว ทางหน่วยงานกำกับดูแลด้านยาในต่างประเทศ จึงประกาศข้อกำหนดด้าน GMP ที่กล่าวถึงเทคโนโลยีที่ใช้สำหรับการวิเคราะห์ในกระบวนการผลิต (PAT) ซึ่งเป็นเครื่องมือหรือระบบที่ใช้ในการตรวจสอบตามระยะเวลาจริง (Real-time measurement) หรือตรวจสอบอย่างรวดเร็ว (Rapid measurement) สำหรับสารที่ใช้ระหว่างกระบวนการผลิต (In-process materials) เพื่อให้ได้ข้อมูลที่สามารถยืนยันความเหมาะสมของกระบวนการไปจนกระทั่งได้ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่คงไว้ซึ่งมาตรฐานด้านคุณภาพและประสิทธิภาพ

ปัจจุบัน หน่วยงานกำกับดูแลในต่างประเทศมีการนำหลักการของ Quality by Design (QbD) ดังกล่าวข้างต้นมาใช้ในการกำกับดูแลมากยิ่งขึ้น ตัวอย่างเช่น ในช่วงปี ค.ศ. 2002 (พ.ศ. 2545) หน่วยงานกำกับดูแลด้านยาของสหรัฐอเมริกา (The United States Food and Drug Administration) นำหลักการ QbD มาอ้างอิงในขั้นตอนของการพิจารณาทะเบียนตำรับยาใหม่ (New drug applications) โดยมีการประกาศข้อกำหนดด้านหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา (GMP) ที่มีการกล่าวถึงการนำเทคโนโลยีการวิเคราะห์ในกระบวนการผลิต (PAT) ไว้ เพื่อเป็นปัจจัยทางด้านกระบวนการผลิตมาประกอบการพิจารณาอนุมัติทะเบียนตำรับยา ต่อมาในปี ค.ศ. 2005 (พ.ศ. 2548) ได้กำหนดให้ผู้ที่ยื่นขอทะเบียนตำรับยาใหม่ต้องมีเอกสารที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมกระบวนการผลิตตามแนวทางของ Quality by Design ประกอบด้วย ขณะเดียวกัน ในปี ค.ศ. 2003 (พ.ศ. 2546) หน่วยงานกำกับดูแลด้านยาของสหภาพยุโรป (European Medicines Agency) มีการจัดตั้ง EMEA PAT team เพื่อสนับสนุนการดำเนินการตามหลักการ QbD และ PAT ไว้อย่างชัดเจน ซึ่งนอกจากจัดตั้งเพื่อวัตถุประสงค์ในการแบ่งปันองค์ความรู้และประสบการณ์ระหว่างหน่วยงาน รวมถึงการจัดการฝึกอบรมแล้ว ยังมีเป้าหมายในการเสริมสร้างการปฏิบัติจริงด้วยการจำลองการยื่นขอทะเบียนตำรับให้สอดคล้องตามแนวทางการประยุกต์ใช้ PAT ในกระบวนการผลิตที่นำไปสู่แนวทางการดำเนินการของหน่วยงานต่อไป

ดังนั้น จึงอาจกล่าวได้ว่า อนาคตของอุตสาหกรรมการผลิตยาในประเทศไทยนั้น ไม่อาจหลีกเลี่ยงการบังคับใช้ทางกฎหมายจากการประยุกต์ใช้ PAT ในกระบวนการผลิตยาได้อย่างแน่นอน เพื่อแสดงถึงศักยภาพการผลิตยาของประเทศที่มีความทัดเทียมกับมาตรฐานสากล ทั้งนี้ เนื่องจากเทคโลโนยีในการควบคุมกระบวนการผลิตปัจจุบันมีความหลากหลายสำหรับการนำไปประยุกต์ใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตในแต่ละแขนงแตกต่างกัน ตัวอย่างเช่น Chromatography, Spectroscopy, Mass spectrometry และ Process chemometrics อย่างไรก็ตาม เทคนิคที่มักจะพบการนำมาใช้ในการตรวจวิเคราะห์กระบวนการผลิตทางเภสัชกรรมตั้งแต่ระดับเภสัชเคมีภัณฑ์ตลอดจนเภสัชภัณฑ์สำเร็จรูปคือ Molecular spectrometry หรือ Spectrometry

ในการนี้ จึงรวบรวมความรู้พื้นฐานและข้อมูลประกอบการประยุกต์ใช้ PAT ด้วยเทคนิค Spectrometry เพื่อจัดทำสรุปองค์ความรู้ของเครื่องมือหรืออุปกรณ์และคุณสมบัติของตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่เหมาะสมสำหรับวิธีการวิเคราะห์กระบวนการ โดยนำเสนอหลักการพื้นฐานของระบบการสุ่มตัวอย่าง (Sampling system) และ

Molecular spectrometry ซึ่งประกอบด้วย Mid-infrared spectrometry, Near-infrared spectrometry, UV-visible spectrometry และ Raman spectrometry รวมไปถึงประเภทของเครื่องมือและอุปกรณ์ที่นิยมสำหรับการปฏิบัติงาน รูปแบบการสุ่มตัวอย่างที่เหมาะสมในการใช้งาน และการเปรียบเทียบคุณสมบัติที่สำคัญของแต่ละเทคนิคดังกล่าว

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาข้อมูลองค์ความรู้ด้านการตรวจวิเคราะห์กระบวนการผลิตหรือ Process Analytical Technology ด้วยเทคนิค Spectrometry เพื่อนำไปประยุกต์ใช้ในกระบวนการทำงานที่เกี่ยวข้อง

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. พนักงานเจ้าหน้าที่และผู้ที่สนใจ เกิดความรู้ความเข้าใจและ/หรือได้ทบทวนในหลักการของระบบการสุ่มตัวอย่าง (Sampling system) และพื้นฐานของเทคนิค Molecular spectrometry ซึ่งเป็นองค์ความรู้ที่จำเป็นสำหรับการต่อยอดความรู้ความเข้าใจในหลักการทำงานของเครื่องมือหรืออุปกรณ์ที่ใช้ในการตรวจวิเคราะห์กระบวนการต่อไป

2. พนักงานเจ้าหน้าที่และผู้ที่สนใจ เกิดความรู้ความเข้าใจถึงคุณลักษณะโดยทั่วไป คุณสมบัติของตัวอย่าง หลักการทำงานของเครื่องมือหรืออุปกรณ์ รูปแบบการสุ่มตัวอย่าง ข้อดี/ข้อจำกัด และตัวอย่างการประยุกต์ใช้ของเทคนิค Spectrometry ในแต่ละประเภทสำหรับการตรวจวิเคราะห์กระบวนการ

3. พนักงานเจ้าหน้าที่และผู้ที่สนใจ สามารถเปรียบเทียบคุณสมบัติและการใช้งานที่แตกต่างกันของเทคนิค Spectrometry ในแต่ละประเภทสำหรับการตรวจวิเคราะห์กระบวนการ อันนำไปสู่การประยุกต์ใช้องค์ความรู้ร่วมกับการกำกับดูแลด้านยาในส่วนของการควบคุมมาตรฐานการผลิตยา ร่วมกับการส่งเสริมศักยภาพของผู้ผลิตยาในประเทศได้

ขอบเขตการศึกษา

หลักการพื้นฐานและวิธีการตรวจวิเคราะห์กระบวนการด้วยเทคนิค Spectrometry ร่วมกับเทคโนโลยีทางอุตสาหกรรมการผลิตที่เรียกว่า Process Analytical Technology ตามหลักเกณฑ์ของ ICH Q8

กรอบแนวคิดในการศึกษาครั้งนี้

1. รวบรวมข้อมูลในรูปแบบบทความวิชาการและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับระบบการสุ่มตัวอย่าง (Sampling system) หลักการ Spectrometry และเครื่องมือหรืออุปกรณ์ PAT ที่เกี่ยวข้อง

2. วางแผน และประมวลผล เพื่อเรียบเรียงการนำเสนอข้อมูลเชื่อมโยงระหว่างความเหมาะสมสำหรับการตรวจวิเคราะห์กระบวนการด้วยเทคนิค Spectrometry ในแต่ละประเภท และชนิดของเครื่องมือหรืออุปกรณ์ PAT รวมถึงรูปแบบการสุ่มตัวอย่าง

3. นำเสนอข้อมูลของเทคนิค Spectrometry ในแต่ละประเภท ซึ่งประกอบด้วยคุณลักษณะโดยทั่วไป คุณสมบัติของตัวอย่าง หลักการทำงานของเครื่องมือหรืออุปกรณ์ รูปแบบการสุ่มตัวอย่าง ข้อดี/ข้อจำกัด และตัวอย่างการประยุกต์ใช้ในการตรวจวิเคราะห์กระบวนการ

4. สรุปการเปรียบเทียบสาระสำคัญของเทคนิค Spectrometry ในแต่ละประเภท เพื่อสะดวกต่อการทำความเข้าใจในภาพรวม

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม

ผู้จัดทำได้รวบรวมและศึกษาวรรณกรรมที่เสริมสร้างให้เกิดความรู้ความเข้าใจในหัวข้อที่เกี่ยวข้องกับ Process Analytical Technology (PAT) ตั้งแต่ประวัติความเป็นมา นิยาม หลักการและเหตุผลที่มีการนำมาปรับใช้ในกระบวนการผลิต รูปแบบของการสุ่มตัวอย่างในกระบวนการผลิต เครื่องหรืออุปกรณ์ PAT ที่มีการนำมาใช้ในการสุ่มตัวอย่างเพื่อตรวจวิเคราะห์กระบวนการ ตลอดจนหลักการพื้นฐานและตัวอย่างการประยุกต์ใช้ในกระบวนการผลิตของเทคนิค Spectrometry ทั้ง 4 ประเภท ได้แก่ Mid-infrared spectrometry, Near-infrared spectrometry, UV-visible spectrometry และ Raman spectrometry โดยเทคนิคแต่ละประเภทมีรายละเอียดแสดงคุณสมบัติ รวมถึงความสำคัญของเลือกใช้ตัวอย่างการตรวจวิเคราะห์และเครื่องมือสำหรับการตรวจวิเคราะห์กระบวนการ (Process analyzer) ได้อย่างเหมาะสม ดังนั้น จึงมีวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องดังต่อไปนี้

1. ICH harmonized tripartite guideline: Pharmaceutical development Q8(R2) [Aug 2009]

แนวทางการพัฒนาทางเภสัชกรรมหรือ Pharmaceutical development จัดทำโดยองค์กร The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) ซึ่งเป็นองค์กรที่ผนึกองค์ความรู้และประสบการณ์จากทั้งหน่วยงานภาครัฐและภาคเอกชนจากหลายประเทศทั่วโลก มีจุดประสงค์เพื่อจัดทำแนวทางการปฏิบัติร่วมกันในระดับสากลสำหรับการพัฒนาผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิตในทางเภสัชกรรม โดยแนวทางดังกล่าวแสดงถึงองค์ความรู้ที่สำคัญและจำเป็นสำหรับการพัฒนาผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิต เพื่อให้สามารถออกแบบผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพและกระบวนการผลิตที่มีความสามารถในการผลิตผลิตภัณฑ์ตามที่กำหนดได้อย่างสม่ำเสมอ

ในส่วนของ Process Analytical Technology นั้น ตามแนวทางดังกล่าวได้มีการระบุถึงนิยามและความสำคัญต่อการพัฒนาทางเภสัชกรรม โดย PAT เป็นเครื่องมือหนึ่งที่ช่วยในการนำทางและต่อยอดองค์ความรู้ที่แสดงถึงประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ เพื่อให้เกิดความเข้าใจเชิงลึกถึงคุณลักษณะของสารตั้งต้น ขั้นตอนในกระบวนการผลิต ตลอดจนการควบคุมกระบวนการ อันนำไปสู่ประโยชน์ที่ก่อเกิดความยืดหยุ่นของการบังคับกฎหมายในด้านการพิจารณาทะเบียนตำรับและตรวจประเมินสถานที่ของเจ้าหน้าที่ภาครัฐได้ นอกจากนี้ ในส่วนของภาคผนวกยังกล่าวถึงแนวทางการนำ PAT ไปประยุกต์ใช้อย่างเหมาะสมในขั้นตอนที่เกี่ยวข้องของกระบวนการผลิตเพื่อปรับปรุงกระบวนการให้เป็นไปตามหลักการของ Quality by Design ได้มากยิ่งขึ้น

2. Guidance for Industry PAT – A framework for innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance (USFDA, 2004)

แนวทางสำหรับอุตสาหกรรมการผลิตยา จัดทำโดยหน่วยงานกำกับดูแลด้านยา กระทรวงสาธารณสุขของสหรัฐอเมริกา ซึ่งได้จัดทำในรูปแบบของหลักเกณฑ์การกำกับดูแล (Regulatory framework) ในส่วนของ Process Analytical Technology เพื่อเป็นการส่งเสริมให้เกิดการพัฒนาจากผู้ประกอบการด้านยาโดยสมัครใจ

และนำไปสู่การประยุกต์ใช้ในกระบวนการพัฒนาทางเภสัชกรรม กระบวนการผลิตยา และการประกันคุณภาพ โดยเนื้อหาในหลักเกณฑ์การกำกับดูแลดังกล่าวตั้งอยู่บนพื้นฐานความรู้ความเข้าใจด้านกระบวนการผลิต (Process understanding) ที่จะผลักดันให้เกิดนวัตกรรมใหม่ ๆ และกระบวนการตัดสินใจตามระดับความเสี่ยงจากหน่วยงานกำกับดูแลและผู้ประกอบการด้านยา ทั้งนี้ ประกอบไปด้วย 2 ส่วน ได้แก่ (1) หลักการทางวิชาการและเครื่องมือต่างๆ ที่สนับสนุนให้เกิดนวัตกรรมขึ้น (2) กลยุทธสำหรับการประยุกต์ใช้ในหน่วยงานกำกับดูแลที่รองรับนวัตกรรมนั้น

3. Ultraviolet, Visible, and Fluorescence Spectroscopy (Penner, 2017) และ Infrared and Raman Spectroscopy (Rodriguez-Saona et al., 2017)

หนังสือดังกล่าวอธิบายถึงองค์ความรู้และหลักการเบื้องต้นของสเปกโทรสโกปี (Spectroscopy) ซึ่งเป็นการเกิดปฏิกิริยาระหว่างคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Electromagnetic radiation) และสสารที่สนใจ ก่อให้เกิดเป็นพลังงานในรูปแบบโฟตอน ซึ่งนำมาสู่ที่มาและกลไกการทำงานของเครื่องมือสำหรับตรวจวิเคราะห์ทั้ง 4 ประเภท ได้แก่ Mid-infrared spectrometry, Near-infrared spectrometry, UV-visible spectrometry และ Raman spectrometry โดยแต่ละเทคนิคมีความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงระดับพลังงานภายในโมเลกุลของสสารหลังจากได้รับการกระตุ้นโดยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าที่ความถี่จำเพาะ ส่งผลให้คุณสมบัติในการตรวจวิเคราะห์แต่ละเทคนิคแตกต่างกันด้วย

4. Process Analytical Chemistry (McLennan and Kowalski, 1995)

หนังสือเล่มนี้อธิบายถึงหลักการของ Process Analytical Chemistry หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า Process Analytical Technology เช่นกัน โดยมีรายละเอียดตั้งแต่ความเป็นมาของวิธีการตรวจวิเคราะห์ในผลิตภัณฑ์สุดท้ายแบบดั้งเดิมจนริเริ่มประยุกต์ใช้หลักการตรวจวิเคราะห์กระบวนการในปัจจุบันและลักษณะความแตกต่างของแต่ละวิธีการตรวจวิเคราะห์ รูปแบบการสุ่มตัวอย่างเพื่อตรวจวิเคราะห์และความแตกต่างของแต่ละวิธีการสุ่มตัวอย่าง อุปกรณ์ Probe แต่ละชนิดที่ใช้ในการสุ่มตัวอย่าง คุณสมบัติของเส้นใยแก้วนำแสงแต่ละชนิด ระบบการสุ่มตัวอย่างจาก Sampling point ไปยังเครื่องมือตรวจวิเคราะห์ ตลอดจนเครื่อง Spectrometer และ Detector ที่นำมาใช้กับเทคนิค Spectrometry ทั้ง 4 ประเภท ได้แก่ Mid-infrared spectrometry, Near-infrared spectrometry, UV-visible spectrometry และ Raman spectrometry

5. Fundamentals of Fourier Transform Infrared Spectroscopy (Smith, 2011)

หนังสือเล่มนี้อธิบายโดยละเอียดถึงหลักการพื้นฐานและกลไกการทำงานของเครื่องมือที่ใช้เทคนิค Spectrometry และอุปกรณ์ Probe ที่ใช้ในการตรวจวิเคราะห์ โดยแสดงกลไกการทำงานของเครื่องมือแต่ละชนิดตั้งแต่การขั้นตอนการรับ-ส่งสัญญาณ การกระจายแสง การสแกนหาความยาวคลื่นที่กำหนด การสะท้อนแสง การกรองความเข้มแสง และการประมวลผลสัญญาณให้เกิดเป็นสเปคตรัม ทั้งนี้ กลไกการทำงานของเครื่อง Spectrometer จะแตกต่างกันขึ้นอยู่กับประเภทของเทคนิค Spectrometry ที่นำมาใช้ในการตรวจวิเคราะห์

ปัจจุบัน จากภาพรวมอุตสาหกรรมการผลิตยาของประเทศไทย พบว่ามีการนำเทคนิค Spectrometry มาประยุกต์ใช้ในกระบวนการผลิตสำหรับการตรวจเอกลักษณ์ (Identification) ของวัตถุดิบที่จะนำไปใช้ในการผลิต ซึ่งสอดคล้องตามหลักเกณฑ์ GMP (หมวด 5 ข้อ 30 และภาคผนวก 7) ระบุให้มีการเก็บตัวอย่างจากทุกภาชนะบรรจุของทั้งรุ่น ซึ่งการสุ่มตัวอย่างในทุกภาชนะบรรจุแบบดั้งเดิมจะเป็นรูปแบบที่มีการสัมผัสตัวอย่างยาและใช้เวลาในการตรวจวิเคราะห์นาน โดยเฉพาะวัตถุดิบรูปแบบปราศจากเชื้อที่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนสูง จึงมีการนำเทคนิคของ Near-infrared และ Raman spectrometry มาใช้ในการตรวจสอบเอกลักษณ์ของวัตถุดิบ เนื่องจากเทคนิคดังกล่าวสามารถตรวจวิเคราะห์ได้โดยไม่จำเป็นต้องสุ่มตัวอย่าง หรือไม่สัมผัสตัวอย่าง (Non-invasive) เพื่อเป็นการลดความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนของวัตถุดิบ อีกทั้ง ยังเป็นการลดระยะเวลาการตรวจวิเคราะห์ให้สามารถดำเนินการขั้นตอนต่อไปในกระบวนการผลิตได้อย่างรวดเร็ว

ในส่วนของบทบาทหน่วยงานกำกับดูแลด้านยาของประเทศไทยนั้น มีข้อกำหนดสำหรับการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริก (Parametric release) ซึ่งหมายถึง ระบบการปล่อยผ่านที่รับประกันว่าผลิตภัณฑ์มีคุณภาพตามที่คาดหวัง บนพื้นฐานของข้อมูลที่เก็บรวบรวมระหว่างการผลิต ดังมีรายละเอียดตามภาคผนวกที่ 15 ท้ายประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ.๒๕๕๙ กล่าวคือ หลักการปล่อยผ่านแบบพาราเมตริกเป็นการพิจารณาผลการทดสอบและควบคุมระหว่างการผลิตอย่างครอบคลุมทั้งหมด เพื่อสามารถเป็นหลักประกันในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปมากกว่าการทดสอบผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปเพื่อปล่อยผ่าน สืบเนื่องจากผลิตภัณฑ์ยาบางประเภท โดยเฉพาะยาปราศจากเชื้อรูปแบบของเหลวที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้ายในภาชนะบรรจุสุดท้ายเท่านั้น (Terminally sterilized) เช่น น้ำเกลือหรือของเหลวสำหรับฉีดเข้าร่างกายที่ปริมาตรมาก โดยปกติภายหลังการผลิตเสร็จสิ้นแล้วจะต้องผ่านการทดสอบวิเคราะห์ในหัวข้อการปราศจากเชื้อ (Sterility) ซึ่งใช้ระยะเวลานานถึง 14 วัน รวมถึงผลิตภัณฑ์มีลักษณะเทอะทะ (Bulky) ส่งผลกระทบต่อพื้นที่จัดเก็บที่จำกัดและไม่สามารถขายได้ในระหว่างรอผลการทดสอบ ดังนั้น ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวจึงเข้าข่ายผลิตภัณฑ์ที่สามารถดำเนินการปล่อยผ่านเพื่อจำหน่ายได้โดยไม่ต้องรอการทดสอบผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปสุดท้าย (Finished product testing) ซึ่งจะต้องผ่านพิจารณาจากพารามิเตอร์ในกระบวนการผลิตและผลการทดสอบควบคุมในระหว่างกระบวนการผลิตที่สอดคล้องตามข้อกำหนดในทุกกรณี

อย่างไรก็ตาม การดำเนินการดังกล่าวยังไม่จัดเป็นการควบคุมคุณภาพในลักษณะตามระยะเวลาจริง (Real-time) ในกระบวนการผลิตตามนิยามของการวิเคราะห์ในกระบวนการผลิต (Process Analytical Technology) ซึ่งจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป ทั้งนี้ ผู้จัดทำเห็นว่า ถึงแม้การดำเนินการตามที่กล่าวมานั้นยังไม่จัดเป็นการประยุกต์ใช้หลักการ Process Analytical Technology อย่างแท้จริง แต่สามารถถือเป็นแนวทางดำเนินการเบื้องต้นที่สามารถปูทางไปสู่การพัฒนาศักยภาพและยกระดับมาตรฐานกระบวนการผลิตต่อไปในภายภาคหน้าได้

บทที่ 3 วิธีการศึกษา

ผู้จัดทำได้สืบค้นและรวบรวมข้อมูลจากแหล่งเอกสารทางวิชาการต่าง ๆ ทั้งในรูปแบบตำราเรียน หลักเกณฑ์แนวทาง และวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องตั้งแต่ความรู้พื้นฐานและตัวอย่างการประยุกต์ใช้ของ Process Analytical Technology (PAT) ด้วยเทคนิค Spectrometry จากนั้น จึงนำองค์ประกอบที่สำคัญทั้งหมดจากการสืบค้นมาเรียบเรียงและสรุปเชิงสังเคราะห์ในรูปแบบเอกสารวิชาการฉบับนี้ พร้อมทั้งมีการแสดงตัวอย่างในรูปแบบแผนภาพและตาราง เพื่อสะดวกต่อการทำความเข้าใจของผู้อ่านมากยิ่งขึ้น โดยแบ่งหัวข้อออกเป็นดังนี้

1. บทนำแสดงความเป็นมาของ Process Analytical Technology (PAT) ที่เกี่ยวข้องกับอุตสาหกรรมการผลิต
2. ระบบการสุ่มตัวอย่าง (Sampling system) เพื่อตรวจวิเคราะห์กระบวนการผลิต
3. หลักการพื้นฐานทาง Molecular spectrometry
4. ประเภทของเส้นใยแก้วนำแสง (Optical fibers) และ Probes สำหรับอุปกรณ์การสุ่มตัวอย่างเพื่อตรวจวิเคราะห์
5. คุณลักษณะที่สำคัญ ข้อดี/ข้อจำกัด เครื่องมือหรืออุปกรณ์ และตัวอย่างการประยุกต์ใช้ในกระบวนการผลิตของเทคนิค Spectrometry แต่ละประเภท ได้แก่
    1) Mid-infrared spectrometry
    2) Near-infrared spectrometry
    3) UV-visible spectrometry
    4) Raman spectrometry
6. สรุปผลในรูปแบบตารางแสดงการเปรียบเทียบคุณลักษณะโดยรวมของเทคนิค Spectrometry ทั้ง 4 ประเภทดังกล่าว ดังมีรายละเอียดในภาคผนวก 1

บทที่ 4 ผลการดำเนินงาน

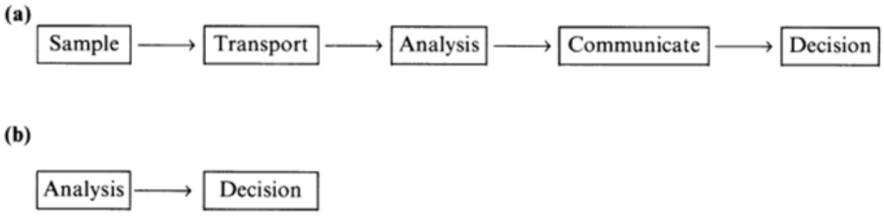
1. บทนำ

เทคโนโลยีการตรวจวิเคราะห์กระบวนการผลิต หรือที่รู้จักกันในนาม Process Analytical Technology (PAT) ซึ่งแต่เดิมเรียกว่า Process Analytical Chemistry นั้น เป็นการประยุกต์เทคนิคด้านการตรวจวิเคราะห์ไปใช้สำหรับตรวจติดตามและควบคุมกระบวนการผลิตทางอุตสาหกรรมเคมี โดยข้อมูลที่ได้จากการตรวจวิเคราะห์นั้นเป็นประโยชน์สำหรับการควบคุมกระบวนการให้มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนด และก่อให้เกิดกระบวนการที่มีประสิทธิภาพในแง่มุมของความสามารถในการผลิต คุณภาพ ต้นทุน ความสม่ำเสมอ และการลดปริมาณของเสีย ความเป็นมาของการประยุกต์ใช้ PAT ในกระบวนการผลิตเริ่มต้นจากภาคอุตสาหกรรมปิโตรเลียมและปิโตรเคมี ตั้งแต่ช่วงปี ค.ศ.1950 โดยต่อมาเริ่มมีการพัฒนาต่อยอดเพื่อปรับใช้กับอุตสาหกรรมด้านอื่น ๆ เช่น เคมีภัณฑ์ สารเคมีที่ใช้ในสินค้าโภคภัณฑ์ อาหาร เทคโนโลยีชีวภาพ และเภสัชกรรม เป็นต้น

รูปแบบของอุตสาหกรรมการผลิตทางเคมีแบบดั้งเดิมจะดำเนินการดึงตัวอย่างจากกระบวนการที่บริเวณจุดสุ่มตัวอย่าง และนำส่งตัวอย่างไปยังห้องปฏิบัติการเพื่อตรวจวิเคราะห์ซึ่งมักจะตั้งอยู่บริเวณแยกต่างหากจากสถานที่ผลิต จากนั้นการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างจะดำเนินการโดยผู้ปฏิบัติงานที่ผ่านคุณสมบัติตามกำหนดร่วมกับการใช้เครื่องมือหรืออุปกรณ์ที่โดยทั่วไปสามารถให้ผลการวิเคราะห์ในระยะเวลาหลายชั่วโมงไปจนถึงหลายวัน รูปแบบของการตรวจวิเคราะห์ดังกล่าวจึงเป็นการวัดประสิทธิผลของกระบวนการผลิตแบบย้อนหลัง (Retrospective) เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับตัดสินใจว่าผลผลิตที่ได้จากกระบวนการมีคุณสมบัติสอดคล้องตามเกณฑ์ที่กำหนดหรือจำเป็นต้องปรับปรุงกระบวนการผลิตให้เหมาะสมตลอดจนอาจจำเป็นต้องละทิ้งรุ่นของการผลิตนั้น ๆ กรณีพบปัญหาร้ายแรงในภายหลัง หรือเป็นข้อมูลสำหรับการตัดสินใจปล่อยผ่านในแต่ละขั้นตอนการผลิตย่อยของกระบวนการผลิตได้ ดังนั้นแล้ว การได้ข้อมูลผลการวิเคราะห์ที่ล่าช้าจึงส่งผลต่อความต่อเนื่องของกระบวนการผลิตได้อย่างชัดเจน

แนวคิดของการประยุกต์ใช้ PAT ในกระบวนการผลิตจึงริเริ่มขึ้นเพื่อแก้ปัญหาที่พบจากการผลิตรูปแบบดั้งเดิม หัวใจสำคัญของแนวคิดดังกล่าวคือ การติดตั้งเครื่องมือหรืออุปกรณ์สำหรับการตรวจวิเคราะห์ภายในบริเวณเดียวกันกับสถานที่ผลิต โดยมีการออกแบบให้สามารถติดตั้งเครื่องมือหรืออุปกรณ์ในตำแหน่งใกล้เคียงหรือภายในกระบวนการผลิตได้ ซึ่งเครื่องมือหรืออุปกรณ์ดังกล่าวจะต้องมีคุณสมบัติทนทานต่อสภาวะแวดล้อมในสถานที่ผลิตได้และได้ผลลัพธ์ที่มีความน่าเชื่อถือ อีกทั้ง การปฏิบัติงานของเครื่องมือหรืออุปกรณ์จะต้องดำเนินการได้อย่างอัตโนมัติเพื่อให้สะดวกต่อการใช้งานสำหรับผู้ปฏิบัติงานที่ไม่เชี่ยวชาญในด้านการตรวจวิเคราะห์ (พนักงานฝ่ายผลิต) และสามารถประมวลผลแสดงข้อมูลได้อย่างทันทีตามระยะเวลาจริง (Real-time) เพื่อประโยชน์ในการติดตามและควบคุมกระบวนการผลิตได้อย่างมีประสิทธิภาพ

หากเปรียบเทียบขั้นตอนการดำเนินการระหว่างรูปแบบการตรวจวิเคราะห์กระบวนการผลิตแบบดั้งเดิมและการประยุกต์ใช้ PAT ดังแสดงตามรูปที่ 1 จะเห็นว่าการควบคุมกระบวนการแบบดั้งเดิมนั้น (รูปที่ 1(a)) ประกอบไปด้วยหลายขั้นตอนย่อยตั้งแต่การสุ่มตัวอย่าง การนำส่งตัวอย่างไปยังห้องปฏิบัติการ การดำเนินการตรวจวิเคราะห์ การรายงานผล และการตัดสินใจในขั้นตอนสุดท้าย ซึ่งส่งผลให้ใช้ระยะเวลานานในกระบวนงานทั้งหมด ทั้งนี้ ยังมีความจำเป็นต้องจัดจ้างหรือฝึกอบรมพนักงานให้มีความเชี่ยวชาญในการด้านการตรวจวิเคราะห์และจัดซื้อเครื่องมือหรืออุปกรณ์ที่มีเทคโนโลยีขั้นสูงอีกด้วย ในขณะที่ การควบคุมกระบวนการโดยใช้ PAT (รูปที่ 1(b)) ซึ่งมีเครื่องมือหรืออุปกรณ์ตรวจวิเคราะห์ที่ดำเนินการแบบอัตโนมัติและไม่จำเป็นต้องใช้พนักงานที่มีความเชี่ยวชาญเฉพาะด้าน ทำให้สามารถดำเนินการตรวจวิเคราะห์ได้อย่างรวดเร็วและตัดสินใจได้ในเวลาอันสั้น



รูปที่ 1 แสดงความแตกต่างของขั้นตอนการควบคุมกระบวนการผลิต
(a) แบบดั้งเดิม (b) แบบประยุกต์ PAT (McLennan, 1995)

จุดเริ่มต้นของการนำเทคโนโลยีที่ใช้สำหรับการวิเคราะห์ในกระบวนการผลิตในภาคเภสัชอุตสาหกรรมสืบเนื่องจากหน่วยงานกำกับดูแลด้านยาได้ตระหนักถึงการควบคุมในกระบวนการผลิตยาที่เข้มงวดเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ยาที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นและประกอบกับการพิจารณาอนุมัติทะเบียนตำรับยา ในช่วงปี ค.ศ. 2002 (พ.ศ. 2545) ได้มีการประกาศข้อกำหนดด้านหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา (Good Manufacturing Practice) เพื่อยกระดับการผลิตยาให้มีมาตรฐานมากยิ่งขึ้น อีกทั้ง กล่าวถึงเทคโนโลยีที่ใช้สำหรับการวิเคราะห์ในกระบวนการผลิต (Process Analytical Technology) ซึ่งเป็นระบบที่ในการออกแบบ การตรวจวิเคราะห์ และการควบคุมกระบวนการผลิตด้วย โดยจากคู่มือ The International Conference of Harmonization (ICH) Q8 (R2): Pharmaceutical development กำหนดนิยามของ PAT หมายถึง ระบบที่ใช้ในการออกแบบ การวิเคราะห์ และการควบคุมกระบวนการผลิตได้ตามระยะเวลาจริงในระหว่างกระบวนการ สำหรับคุณลักษณะที่สำคัญทางด้านคุณภาพและประสิทธิภาพทั้งในระดับวัตถุดิบตั้งต้นและผลิตภัณฑ์ระหว่างกระบวนการผลิต รวมไปถึงทุกขั้นตอนการผลิตที่เกี่ยวข้อง เพื่อทำให้มั่นใจได้ว่าผลิตภัณฑ์สุดท้ายมีคุณภาพตามที่กำหนด

ในปัจจุบัน มีเทคโลโนยีในการควบคุมกระบวนการผลิตที่หลากหลายสำหรับการนำไปประยุกต์ใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตในแต่ละแขนงแตกต่างกัน ตัวอย่างเช่น Chromatography, Spectroscopy, Mass spectrometry และ Process chemometrics อย่างไรก็ตาม เนื้อหาในเอกสารวิชาการฉบับนี้นำเสนอหนึ่งใน

เทคนิคที่มักจะพบการนำมาใช้ในการผลิตทางเภสัชกรรมตั้งแต่ระดับเภสัชเคมีภัณฑ์ตลอดจนเภสัชภัณฑ์สำเร็จรูป กล่าวคือ Molecular spectrometry ซึ่งในที่นี้ประกอบด้วย Mid-infrared spectrometry, Near-infrared spectrometry, UV-visible spectrometry และ Raman spectrometry โดยมีรายละเอียดตั้งแต่หลักการพื้นฐานทางสเปกโทรสโกปี คุณลักษณะสำคัญ รูปแบบการของสุ่มตัวอย่างที่เหมาะสม ประเภทของเส้นใยแก้วนำแสงและ Probe ที่เหมาะสม ชนิดของเครื่องมือหรืออุปกรณ์ที่ใช้ในการตรวจวิเคราะห์กระบวนการผลิต และตัวอย่างการประยุกต์ใช้สำหรับแต่ละเทคนิคดังกล่าว

2. นิยามศัพท์

Critical Process Parameter (CPP)

หมายถึง พารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องในกระบวนการผลิต ซึ่งความแปรปรวนของพารามอเตอร์เหล่านี้มีผลกระทบต่อ Critical quality attribute เป็นเหตุให้ต้องมีการควบคุมและติดตามเพื่อยืนยันว่ากระบวนการผลิตนั้นมีคุณภาพตามที่กำหนดไว้

Critical Quality Attribute (CQA)

หมายถึง คุณสมบัติทางกายภาพ เคมี หรือชีววิทยา รวมถึงลักษณะที่กำหนดไว้ให้อยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ หรือเกณฑ์ที่จำกัด เพื่อยืนยันว่าผลิตภัณฑ์นั้นมีคุณภาพตามที่กำหนด

Finished product (ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป)

หมายถึง ผลิตภัณฑ์ยาที่ผ่านทุกขั้นตอนของการดำเนินการผลิต รวมถึงการบรรจุใส่ภาชนะสุดท้าย

Manufacture (การผลิต)

หมายถึง การดำเนินการทุกอย่างที่เกี่ยวข้องกับการจัดซื้อวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์การดำเนินการผลิต การควบคุมคุณภาพ การปล่อยผ่าน การจัดเก็บ และการจัดส่งผลิตภัณฑ์ยา และการควบคุมอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง

Process Analytical Technology (การวิเคราะห์ในกระบวนการผลิต)

หมายถึง ระบบที่ใช้สำหรับการออกแบบ วิเคราะห์ และควบคุมในลักษณะตามระยะเวลาจริง (Real-time) ของกระบวนการผลิต โดยพิจารณาจากพารามิเตอร์ของกระบวนการผลิต (Critical Process Parameter) และคุณสมบัติของวัตถุดิบ (Critical Quality Attribute) ที่สำคัญ

Spectrometry

หมายถึง การประยุกต์ใช้องค์ความรู้ทางวิทยาศาสตร์ด้านเปกโทรสโกปี (Spectroscopy) เพื่อให้สามารถได้ผลลัพธ์ในเชิงปริมาณจากการตรวจวิเคราะห์

Spectroscopy

หมายถึง การศึกษาด้านปฏิกิริยาระหว่างสสารและพลังงานคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า

3. การตรวจวิเคราะห์และการสุ่มตัวอย่าง

การดำเนินการการตรวจวิเคราะห์ทางคุณภาพของผลิตภัณฑ์สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 วิธีการหลัก ดังนี้

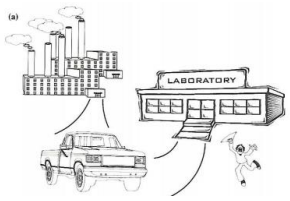
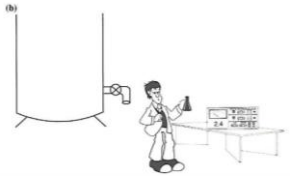
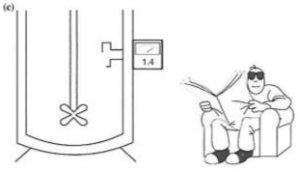
Off-line analysis การสุ่มตัวอย่าง (ทั้งแบบ Manual และ Automatic) และนำตัวอย่างสำหรับการวิเคราะห์จากกระบวนการผลิตไปตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการซึ่งสถานที่แยกจากกันกับสถานที่ผลิต และจำเป็นต้องอาศัยนักวิเคราะห์ที่มีความรู้ความเชี่ยวชาญในการปฏิบัติงาน โดยส่วนมากจะนิยมสำหรับการวิเคราะห์ที่มีความถี่ในการสุ่มตัวอย่างต่ำ ความซับซ้อนสูงในการเตรียมตัวอย่างเพื่อวิเคราะห์ หรือกระบวนการวิเคราะห์มีความซับซ้อนสูง อีกทั้ง มีความเหมาะสมสำหรับการวิเคราะห์ที่ใช้เครื่องมือที่มีราคาสูงมาก

At-line analysis การวิเคราะห์ด้วยวิธีนี้สามารถช่วยลดข้อจำกัดจากการวิเคราะห์แบบ Off-line analysis ได้ โดยมีการสุ่มตัวอย่าง (ทั้งแบบ Manual และ Automatic) ที่ใช้เครื่องมือหรืออุปกรณ์ที่จำเพาะต่อกระบวนการผลิตหนึ่ง จากนั้นจึงทำการตรวจวิเคราะห์ในบริเวณสถานที่ผลิตหรือใกล้เคียงกับจุดสุ่มตัวอย่าง ทั้งนี้มีความจำเป็นอย่างยิ่งที่เครื่องมือหรืออุปกรณ์ที่ใช้ในการตรวจวิเคราะห์มีความแข็งแรงคงทนสูง

On-line analysis การสุ่มตัวอย่างโดยใช้ระบบการตรวจวิเคราะห์อัตโนมัติ (Automated analyzer systems) หรือการใช้เครื่องหรืออุปกรณ์ในการตรวจวิเคราะห์จากกระบวนการโดยอัตโนมัติ สามารถแบ่งย่อยออกเป็น 3 รูปแบบ ได้แก่

- True on-line analysis การสุ่มตัวอย่างออกจากกระบวนการและตรวจวิเคราะห์ด้วยเครื่องมือหรืออุปกรณ์อัตโนมัติที่ตั้งอยู่ใกล้กับบริเวณสุ่มตัวอย่าง
- In-line analysis การสุ่มตัวอย่างโดยใช้ Probe ซึ่งไม่มีการสุ่มตัวอย่างออกจากกระบวนการ และการตรวจวิเคราะห์รวดเร็วกว่า True on-line analysis
- Non-invasive analysis การสุ่มตัวอย่างและตรวจวิเคราะห์โดยไม่มีการสัมผัสกับกระบวนการ

จากข้อมูลดังกล่าว สามารถสรุปการเปรียบเทียบลักษณะของวิธีการวิเคราะห์ รวมถึงข้อดี-ข้อเสียของแต่ละวิธีการตรวจวิเคราะห์ ดังแสดงในตารางที่ 1

ลักษณะ	ข้อดี	ข้อเสีย
Off-line analysis		
	- อาศัยความเชี่ยวชาญในการวิเคราะห์ - มีความยืดหยุ่นในการปฏิบัติ - สภาวะแวดล้อมถูกควบคุมอย่างเหมาะสม - เครื่องมือตรวจวิเคราะห์มีความซับซ้อน - ค่าใช้จ่ายในการตรวจวิเคราะห์ต่อครั้งต่ำ	- ดำเนินการช้า - ผลกระทบต่อการจัดลำดับความสำคัญในการดำเนินงาน - ค่าใช้จ่ายด้านอำนวยการสูง - ขาดการแสดงความเป็นเจ้าของข้อมูล
At-line analysis		
	- เครื่องมือจำเพาะต่อกระบวนการ - รวดเร็วกว่า Off-line - เครื่องมือมีความซับซ้อนน้อยกว่า - การแสดงความเป็นเจ้าของข้อมูลโดยบุคลากรฝ่ายผลิต - ควบคุมการจัดลำดับความสำคัญได้	- เครื่อง/อุปกรณ์จำเป็นต้องมีความแข็งแรงคงทน เพื่อสามารถทนต่อสภาวะในบริเวณการผลิตได้ - ไม่สามารถใช้ประโยชน์เครื่องมือ/อุปกรณ์ได้อย่างสูงสุด
On-line analysis		
	- รวดเร็วสูง - แสดงผลแบบอัตโนมัติ - เครื่องมือจำเพาะต่อกระบวนการ	- ค่าใช้จ่ายสูง - จำเป็นต้องมีระบบการตรวจสอบและติดตามปัญหาที่อาจเกิดขึ้นตลอด 24 ชั่วโมง - ใช้ทรัพยากรในการบำรุงรักษาระบบ - ต้องการระยะเวลาพักระหว่างกระบวนการ (Downtime) ต่ำ - ต้องการการจัดประเภทระบบไฟฟ้าอย่างเหมาะสม

ตารางที่ 1 แสดงรูปแบบการตรวจวิเคราะห์ของ Off-line, At-line, On-line analysis (McLennan, 1995)

เมื่อมีความเข้าใจในประเภทของการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างจากกระบวนการผลิตดังกล่าวแล้ว ต่อไปจึงได้กล่าวถึงหลักเกณฑ์การพิจารณาสำหรับการตัดสินใจคัดเลือกประเภทการตรวจวิเคราะห์ที่เหมาะสมภายหลังจากการออกแบบระบบการตรวจวิเคราะห์ของกระบวนการ ยกตัวอย่างเช่น การผลิตรูปแบบ Continuous manufacturing จำเป็นต้องมีการกำหนดจุดสุ่มตัวอย่างหลายตำแหน่งที่ความเสี่ยงแตกต่างกันและมีความถี่ในการสุ่มตัวอย่างหลายครั้งในระหว่างกระบวนการผลิต ในขณะที่การผลิตรูปแบบ Batch manufacturing โดยทั่วไปอาจกำหนดจุดสุ่มตัวอย่างเพียง 1-2 ตำแหน่งได้ ดังนั้น การพิจารณาและตัดสินใจเลือกประเภทของการตรวจวิเคราะห์ที่แตกต่างกันขึ้นอยู่กับหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

- รูปแบบของกระบวนการผลิต (Batch หรือ Continuous manufacturing)
- สเกลหรือขนาดของปริมาณการผลิต
- การสุ่มตัวอย่าง (วิธีการ, ตำแหน่ง, ความถี่)
- การออกแบบเครื่องมือการตรวจวิเคราะห์ที่มีความเหมาะสมกับกระบวนการและให้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์อย่างแท้จริง
- ข้อกำหนดสำหรับการแปลผลข้อมูลและการตรวจสอบความถูกต้องของเครื่องมือ
- ความเชี่ยวชาญในการตรวจสอบข้อบกพร่องของเครื่องมือ เช่น Fault indication and analysis
- การนำข้อมูลไปใช้ประโยชน์ เช่น มีการแสดงผลตอบกลับของข้อมูลเพื่อนำไปควบคุมกระบวนการต่อไป

หากพิจารณาถึงการตัดสินใจเลือกใช้วิธีการตรวจวิเคราะห์ระหว่าง On-line และ In-line analysis จึงควรคำนึงถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องในกระบวนการผลิต ได้แก่ ประเภทและจำนวนของสารที่ทำการตรวจวิเคราะห์ (Analyte) จำนวนของส่วนประกอบในกระบวนการผลิต คุณสมบัติของตัวอย่างที่ทำการสุ่ม จำนวนของตำแหน่งที่ทำการสุ่มตัวอย่างหรือทำการตรวจวิเคราะห์ ระยะเวลาในการตรวจวิเคราะห์ ความถูกต้องและความแม่นยำที่ต้องการ สภาวะแวดล้อมของบริเวณการสุ่มตัวอย่าง (เช่น อุณหภูมิ และความชื้น) ข้อกำหนดด้านความปลอดภัยในการปฏิบัติงาน ตลอดจนงบประมาณที่ใช้ในการดำเนินการ

นอกจากนี้ สิ่งสำคัญที่ส่งผลกระทบต่อการพิจารณาคัดเลือกวิธีการตรวจวิเคราะห์ที่แตกต่างกันและควรทำความเข้าใจอย่างถ่องแท้ คือ ความแตกต่างระหว่างเครื่องหรืออุปกรณ์ที่ใช้สำหรับการตรวจวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการและในบริเวณสถานที่ผลิต เนื่องจากในบริเวณการผลิตจะมีสภาวะแวดล้อมที่ส่งผลกระทบต่อความแปรปรวนของเครื่องมือหรืออุปกรณ์การตรวจวิเคราะห์ได้มากกว่าในห้องปฏิบัติการ ดังนั้น วิธีการแก้ปัญหานี้โดยส่วนมากจะบรรจุเครื่องมือหรืออุปกรณ์การตรวจวิเคราะห์สำหรับบริเวณสถานที่ผลิตไว้ในกล่องเหล็กที่มีความแข็งแรงและทนทาน เพื่อป้องกันผลกระทบจากสภาวะแวดล้อมภายนอกได้ โดยคุณลักษณะของเครื่องมือหรืออุปกรณ์การตรวจวิเคราะห์ที่แตกต่างกันสำหรับใช้ในห้องปฏิบัติการและในบริเวณสถานที่ผลิต ดังแสดงในตารางที่ 2

ห้องปฏิบัติการ	สถานที่ผลิต
มีความยืดหยุ่น	เครื่องมือ/อุปกรณ์จำเพาะต่อการตรวจวิเคราะห์
ค่าใช้จ่ายของเครื่องมือ/อุปกรณ์	ค่าใช้จ่ายของเครื่องมือ/อุปกรณ์ และการติดตั้ง
ทำงานแบบ Manual หรือ Semi-automated	ทำงานแบบ Automated
ผู้ใช้งาน คือ นักวิเคราะห์	ผู้ใช้งาน คือ บุคลากรฝ่ายผลิต
ใช้งานเป็นครั้งคราว	ใช้งานตลอดเวลา
สภาวะแวดล้อมถูกควบคุม	สภาวะแวดล้อมรุนแรง (Harsh)

ตารางที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบคุณลักษณะของเครื่องมือหรืออุปกรณ์การตรวจวิเคราะห์สำหรับใช้ในห้องปฏิบัติการและในบริเวณสถานที่ผลิต

มีคำกล่าวว่า “Analysis results are only ever as good as the sample” อันเนื่องมาจากการสุ่มตัวอย่าง (Sampling) ซึ่งถือเป็นขั้นตอนที่เป็นหัวใจสำคัญของกระบวนการตรวจวิเคราะห์และเป็นขั้นตอนที่ดำเนินได้ค่อนข้างยากที่สุด ทั้งนี้ ด้วยการสุ่มตัวอย่างจำเป็นต้องตอบโจทย์ได้ว่าปริมาณการสุ่มตัวอย่างเพื่อการตรวจวิเคราะห์ในสัดส่วนที่น้อย จะสามารถเป็นตัวแทนที่ดีของกระบวนการผลิตทั้งหมดได้อย่างแท้จริง ยกตัวอย่างสถานการณ์เช่น การตรวจวิเคราะห์ด้วยวิธี Gas chromatography จำเป็นต้องใช้ปริมาณตัวอย่างในรูปแบบของเหลวที่น้อยกว่า 1 ไมโครลิตร จากกระบวนการผลิตที่มีอัตราการไหลหน่วยกิโลกรัมต่อวินาที ยิ่งไปกว่านั้น ในบางกระบวนการที่ตรวจวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Mass spectrometer จำเป็นต้องใช้ปริมาณตัวอย่างในหน่วยนาโน-ลิตรเท่านั้น นอกจากนี้ สำหรับตัวอย่างที่มีคุณลักษณะเป็นของแข็งมักจะพบกับความท้าทายในการสุ่มตัวอย่างมากยิ่งขึ้น เนื่องจากการลำเลียงตัวอย่างไปยังเครื่องมือตรวจวิเคราะห์เป็นไปได้ยาก โดยส่วนใหญ่จึงมักจะเป็นการตรวจวิเคราะห์ในรูปแบบ In-line analysis อีกทั้ง ปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงเมื่อดำเนินสุ่มตัวอย่างประเภทของแข็ง ได้แก่ ความสม่ำเสมอของปริมาณสารตัวอย่างในการวิเคราะห์แต่ละครั้ง คุณสมบัติของของแข็งที่อาจเป็น Adhesive หรือ Cohesive และการป้องกันการเกาะติดของสารตัวอย่างกับเครื่องมือตรวจวิเคราะห์

โดยทั่วไป การดำเนินการสุ่มตัวอย่างสำหรับการตรวจวิเคราะห์กระบวนการผลิตสามารถแบ่งออกได้เป็น 4 วิธีการ ดังนี้

1) Grab การสุ่มตัวอย่างแบบ Manual โดยผู้ปฏิบัติงานนำส่วนหนึ่งของกระบวนการผลิตบรรจุลงในภาชนะที่เหมาะสม และนำส่งไปที่เครื่องตรวจวิเคราะห์ (รูปแบบ At-line และ On-line)
2) Extractive การสุ่มตัวอย่างแบบ Automatic นำส่วนหนึ่งของกระบวนการผลิตไปยังเครื่องตรวจวิเคราะห์โดยตรงทั้งแบบต่อเนื่องและแบบครั้งคราว (รูปแบบ On-line)
3) In-situ Probe การสุ่มตัวอย่างโดยใช้ Probe สัมผัสกับกระบวนการผลิตโดยตรงเพื่อตรวจวิเคราะห์ (รูปแบบ In-line)

4) Non-Invasive การสุ่มตัวอย่างเพื่อตรวจวิเคราะห์โดยไม่มีการสัมผัสกับตัวอย่างโดยตรง

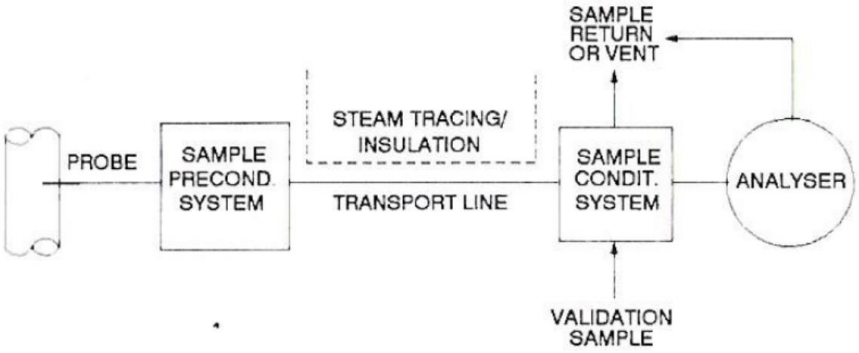
Technique	Grab	Extractive	In-situ Probe	Non-invasive
GC	Yes	Yes	No	No
Mass-Spec	Yes	Yes	No	No
Oxygen	Yes	Yes	Yes	No
pH	Yes	Yes	Yes	No
Infrared	Yes	Yes	Yes	Yes
UV/Vis	Yes	Yes	Yes	Yes
Raman	Yes	Yes	Yes	Yes
NMR	Yes	Yes	No	Yes
XRF	Yes	Yes	No	Yes
Acoustic Emission	No	No	No	Yes

ตารางที่ 3 แสดงวิธีการสุ่มตัวอย่างที่เหมาะสมในแต่ละเทคนิคการตรวจวิเคราะห์ (McLennan, 1995)

ข้อมูลในตารางที่ 3 ซึ่งแสดงถึงวิธีการสุ่มตัวอย่างทั้ง 4 รูปแบบที่มีความเหมาะสมในการนำไปใช้ตรวจวิเคราะห์ด้วยเทคนิคที่แตกต่างกัน สามารถสรุปได้ว่าเทคนิคการตรวจวิเคราะห์ทุกกรณีสามารถใช้วิธีการสุ่มตัวอย่างโดยผู้ปฏิบัติงานดำเนินการเองได้ (Grab) ยกเว้นเพียงแต่เทคนิค Acoustic emission เท่านั้น เนื่องจากวิธีการสุ่มตัวอย่างดังกล่าวเป็นการดำเนินการพื้นฐานในการตรวจสอบความถูกต้องของแต่ละเทคนิคการตรวจวิเคราะห์ ทั้งนี้ เมื่อผ่านการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการตรวจวิเคราะห์แบบ Off-line แล้ว จึงสามารถพิจารณาดำเนินการตรวจวิเคราะห์ในรูปแบบ On-line ต่อไปได้ ซึ่งขึ้นอยู่กับงบประมาณและความซับซ้อนในการสุ่มตัวอย่าง อีกทั้ง จำเป็นต้องทำให้มั่นใจได้ว่าตัวอย่างที่ผ่านการสุ่มแบบ On-line จากกระบวนการผลิตนั้นมีความถูกต้องและเหมาะสม กล่าวคือ มีการเทคนิคการสุ่มและนำส่งตัวอย่างได้อย่างปลอดภัย ตัวอย่างสามารถแสดงการเป็นตัวแทนของทั้งกระบวนการได้ ตัวอย่างมีสภาวะที่เหมาะสมก่อนนำส่งไปยังเครื่องมือตรวจวิเคราะห์ ตัวอย่างมีความเข้ากันได้กับเครื่องมือตรวจวิเคราะห์ ระยะเวลามีความเหมาะสมตั้งแต่การสุ่มตัวอย่างไปจนถึงการนำไปส่งตัวอย่างไปยังเครื่องมือตรวจวิเคราะห์ (Lag time) รวมถึงสามารถดำเนินการอย่างมีประสิทธิภาพและมีความคุ้มค่า

โดยทั่วไปแล้ว การสุ่มตัวอย่างสำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีคุณสมบัติเป็นของแข็งจะมีความยากในการดำเนินการมากที่สุด รองลงมาคือรูปแบบของเหลว โดยเฉพาะของเหลวที่ประกอบด้วยสองสถานะ (Two-phase liquid) และรูปแบบสุดท้ายคือแก๊สที่ถือว่าสามารถดำเนินการสุ่มตัวอย่างได้ง่ายที่สุด ทั้งนี้ การวางระบบการสุ่มตัวอย่างให้มีความน่าเชื่อถือเกิดจากหลักการออกแบบระบบที่ดีร่วมกับประสบการณ์ดำเนินการที่ผ่านมา โดยปัจจัยสำคัญหนึ่งที่ควรตระหนักคือ การกำหนดตำแหน่งของจุดสุ่มตัวอย่าง (Sampling point) ในกระบวนการ เนื่องจากโดยส่วนมากจะพบ Dead spot ซึ่งเป็นบริเวณที่มีการไหลเวียนน้อยและควรหลีกเลี่ยงจากการกำหนดเป็นจุดสุ่มตัวอย่าง ซึ่งจะส่งผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญต่อความน่าเชื่อถือและการแสดงประสิทธิภาพของระบบ นอกจากนี้อีกแง่มุมที่ควรพิจารณาถึงคือ การบริหารจัดการตัวอย่างที่เหลือจากกระบวนการสุ่มตัวอย่างได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัยต่อสิ่งแวดล้อม รวมถึงมีความคุ้มค่าในการลงทุนด้วย

ระบบการสุ่มตัวอย่างตั้งแต่การดึงตัวอย่างที่จุดสุ่มตัวอย่างไปจนถึงการตรวจวิเคราะห์ที่เครื่องมือหรืออุปกรณ์ ประกอบไปด้วย 6 ขั้นตอนหลัก ดังแสดงตามรูปที่ 2 แสดงถึงกระบวนการสุ่มตัวอย่างเพื่อตรวจวิเคราะห์ในรูปแบบ On-line เริ่มต้นจากบริเวณจุดสุ่มตัวอย่างที่มีการดึงตัวอย่างส่วนหนึ่งออกจากกระบวนการโดยใช้อุปกรณ์เก็บตัวอย่างอัตโนมัติและมีการสัมผัสกับตัวอย่าง หรือที่เรียกว่า Probe (ขั้นที่ 1 – Sampling point) จากนั้นตัวอย่างที่ถูกสุ่มจะนำไปทำให้อยู่ในสภาวะที่มีความเหมาะสมซึ่งขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของตัวอย่างแต่ละชนิดเพื่อให้สามารถทนทานต่อการขนส่งภายในระบบได้ (ขั้นที่ 2 – Preconditioning system) ต่อมา ตัวอย่างที่ถูกสุ่มจะถูกขนส่งไปยังบริเวณของเครื่องมือตรวจวิเคราะห์ (ขั้นที่ 3 – Sample transport system) โดยก่อนนำตัวอย่างเข้าสู่เครื่องมือตรวจวิเคราะห์ จะต้องมีการเตรียมตัวอย่างให้มีความเหมาะสมกับคุณสมบัติหรือข้อกำหนดของเครื่องมือดังกล่าว (ขั้นที่ 4 – Conditioning system) ร่วมกับการตรวจสอบความถูกต้องของเครื่องมือ (ขั้นที่ 5 – Validation system) จากนั้น จึงนำส่งตัวอย่างไปยังเครื่องมือเพื่อทำการตรวจวิเคราะห์ ท้ายที่สุดนี้ หากมีการนำกลับของตัวอย่างหรือของเสียจากการตรวจวิเคราะห์จะต้องมีระบบการแยกประเภทตัวอย่างออกจากกันอย่างชัดเจน (ขั้นที่ 6 – Sample disposal/return system)



รูปที่ 2 แสดงกระบวนการสุ่มตัวอย่างเพื่อตรวจวิเคราะห์ในรูปแบบ On-line (McLennan, 1995)

4. Introduction to molecular spectrometry

การศึกษาและพัฒนาด้านการประยุกต์ใช้ศาสตร์ของสเปกโทรสโกปี (Spectroscopy) นั้น นำไปสู่ความก้าวหน้าสำคัญของเทคนิควิธีการวิเคราะห์ในช่วงหลายปีที่ผ่านมา รังสีที่อยู่ในช่วงความยาวคลื่นระหว่างรังสีเอกซ์ (X-ray) และคลื่นไมโครเวฟมีการนำไปใช้ประโยชน์สูงสุดสำหรับเทคนิคการตรวจวิเคราะห์กระบวนการทั้งในรูปแบบ At-line, On-line, In-line และ Non-invasive โดยตัวอย่างของการประยุกต์ใช้สเปกโทรสโกปีร่วมกับเครื่องมือหรืออุปกรณ์ในการตรวจวัดเชิงปริมาณที่เป็นที่นิยมสูงสุด ได้แก่ UV-visible spectrometry, Mid-IR spectrometry, Near-IR spectrometry และ Raman spectrometry ซึ่งในแต่ละเทคนิควิธีการมักจะพบข้อดีและข้อจำกัดแตกต่างกัน ดังมีรายละเอียดตามตารางที่ 4 ทั้งนี้ ในเอกสารวิชาการฉบับนี้จะแสดงรายละเอียดถึง

หลักการพื้นฐานทางสเปกโทรสโกปี คุณลักษณะและคุณสมบัติเฉพาะ เครื่องมือหรืออุปกรณ์ที่เกี่ยวข้อง รวมถึงตัวอย่างการใช้งานในภาคอุตสาหกรรมสำหรับแต่ละเทคนิควิธีการตรวจวิเคราะห์กระบวนการดังกล่าวต่อไป

วิธีการ	ข้อดี	ข้อจำกัด
Mid- infrared	• คุณลักษณะพื้นฐาน • สัดส่วน Signal to noise ratio ดี	• ไม่เข้ากันกับ Silica fibers • Optical elements อยู่ในรูปเกลือ
Near-infrared	• มีความเข้ากันกับ Silica fibers • สัดส่วน Signal to noise ratio ดี	• ลักษณะของสเปคตรัมกว้าง อาจเกิด Overlapping ได้ • ความเข้มข้นของน้ำสูง ทำให้บดบังสเปคตรัมของสปีชีส์อื่น ๆ
UV-visible	• มีความเข้ากันกับ Silica fibers • สัดส่วน Signal to noise ratio ดี	• ลักษณะของสเปคตรัมกว้าง อาจเกิด Overlapping ได้ • ตัวอย่างในการวิเคราะห์ต้องอยู่ในรูปของเหลวใส ไม่มีสี
Raman	• ลักษณะของสเปคตรัมแคบ และชัดเจน • กระตุ้นพลังงานได้ที่ทุกความยาวคลื่น • ใช้กับตัวอย่างที่มีน้ำประกอบได้	• สัดส่วน Signal to noise ratio แย่ที่ความเข้มข้นของตัวอย่างต่ำ • อาจเกิดการบดบังจาก Fluorescence ได้

ตารางที่ 4 แสดงการเปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียของแต่ละเทคนิควิธีการวิเคราะห์ทางสเปกโทรสโกปี

สเปกโทรสโกปี คือ การศึกษาทางวิทยาศาตร์ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดปฏิกิริยาระหว่างคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Electromagnetic radiation) และสสาร โดยปฏิกิริยานั้นสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 รูปแบบสำคัญ ดังต่อไปนี้

1. Absorption คือ การดูดกลืนพลังงานจากแหล่งต้นกำเนิด ทำให้เกิดการกระตุ้นเพื่อเปลี่ยนระดับพลังงานจากระดับต่ำไปยังระดับที่สูงกว่า เรียกกระบวนการว่า “Excitation”
2. Emission คือ การคายพลังงานภายหลังการถูกกระตุ้นจากระดับพลังงานสูงไปยังระดับที่ต่ำกว่า เรียกกระบวนการว่า “Relaxation หรือ De-excitation”
3. Fluorescence คือ รูปแบบของแหล่งพลังงานที่ใช้ในการกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนระดับพลังงาน แต่วัดผลในช่วงที่มีการคายพลังงานเกิดขึ้น

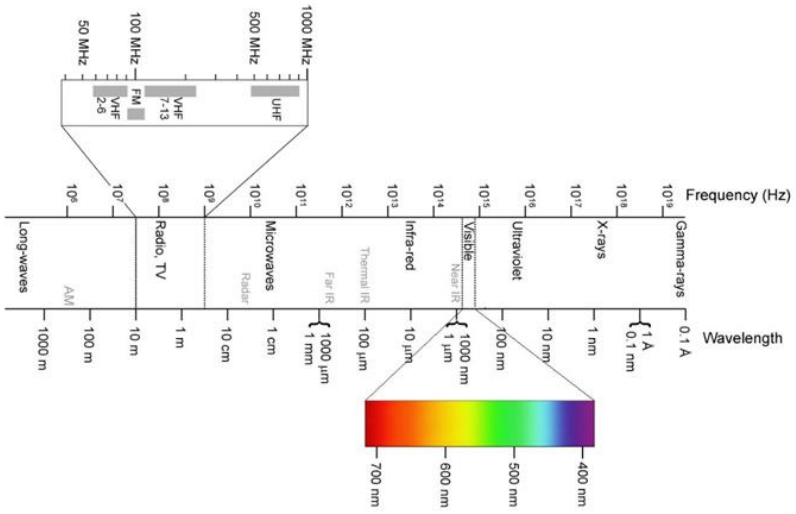
เนื่องด้วยโมเลกุลของสสารแต่ละชนิดประกอบด้วยอะตอมและพันธะที่เชื่อมระหว่างอะตอม ดังนั้น ในการศึกษาทาง Molecular spectrometry นั้น จึงมีความสนใจในสิ่งที่เกิดขึ้นกับพันธะเหล่านั้นเมื่อโมเลกุลหนึ่ง ๆ

ถูกกระตุ้นด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าหลากหลายชนิดที่ระดับพลังงานแตกต่างกัน โดยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าจัดเป็นพลังงานรูปแบบหนึ่งที่ใช้ในการกระตุ้น หรือที่เรียกว่าโฟตอน (Photon) ซึ่งมีคุณลักษณะของพลังงานสัมพันธ์กับความยาวคลื่นตามกฎของพลังค์ (Planck's Law)

$$E = hV$$
$$= hc/\lambda$$

E = พลังงานของโฟตอน (หน่วย Joules)
V = ความถี่ของคลื่น (หน่วย Hz)
λ = ความยาวคลื่น (หน่วย เมตร)
c = ความเร็วแสง (3×10^8 m/s)
h = Planck's constant (6.63×10^{-34} J.s)

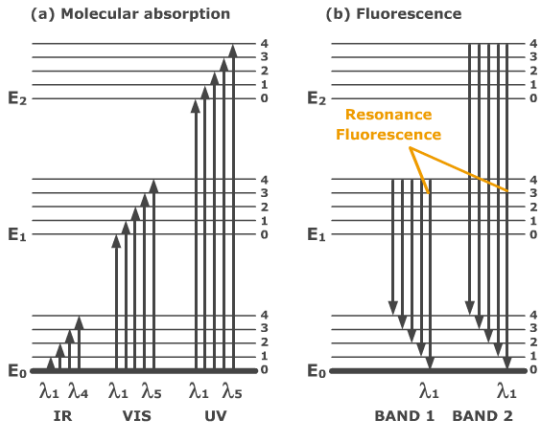
จากกฎของพลังค์ จะเห็นความสัมพันธ์ระหว่างพลังงานของคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าและความยาวคลื่นได้กล่าวคือ คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าที่มีความยาวคลื่นสูงจะมีระดับพลังงานหรือความถี่ต่ำ ส่วนคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าที่มีความยาวคลื่นต่ำจะมีระดับพลังงานหรือความถี่สูง ซึ่งสามารถนำไปจำแนกประเภทของคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าในรูปแบบสเปคตรัมได้หลากหลาย ดังแสดงตามรูปที่ 3



รูปที่ 3 แสดงสเปคตรัมของคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าที่ระดับความยาวคลื่นและความถี่ต่าง ๆ (Penner, 2017)

เมื่อโมเลกุลถูกกระตุ้นด้วยพลังงานของคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า จะเกิดกระบวนการเปลี่ยนแปลงภายในโมเลกุล หรือที่เรียกว่า “Transition” โดยการเปลี่ยนแปลงภายในโมเลกุลดังกล่าวสามารถเกิดจากการที่อิเล็กตรอนถูกกระตุ้นด้วยพลังงานในระดับสูงพอทำให้เกิดการเปลี่ยนสภาวะของอิเล็กตรอนจากระดับพลังงานต่ำที่ต่ำกว่า (Ground state) ไปยังระดับพลังงานที่สูงกว่า (Excited state) ซึ่งสามารถพบได้จากการกระตุ้นด้วยรังสี UV-visible ที่มีความยาวคลื่นในช่วง 190 nm ของรังสี UV ไปจนถึง 750 nm ของรังสี Visible โดยตัวอย่างที่มีความเหมาะสมในการดูดกลืนแสงในช่วงดังกล่าว มักจะมีโครงสร้างของโมเลกุลที่ประกอบด้วยพันธะคู่ (Double bond) ซึ่งดูดกลืนรังสี UV ได้ และมีคุณสมบัติแสดงสี ซึ่งดูดกลืนรังสี Visible ได้ ทำให้มีตัวอย่างที่มีคุณสมบัติเหมาะสมต่อการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค UV-vis spectrometry ได้ค่อนข้างกว้าง

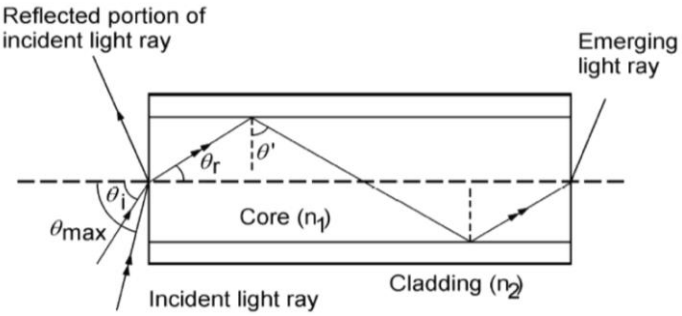
นอกเหนือจากการเปลี่ยนสภาวะของอิเล็กตรอนที่ต่างระดับชั้นพลังงานแล้ว ยังพบการเปลี่ยนแปลงภายในระดับชั้นพลังงานด้วย เนื่องจากในแต่ละระดับชั้นพลังงานของอิเล็กตรอนประกอบด้วยหน่วยย่อยของระดับพลังงานการสั่น (Vibrational energy level) ดังแสดงตามรูปที่ 4 รวมถึงในแต่ละระดับชั้นพลังงานการสั่นประกอบด้วยหน่วยย่อยของระดับพลังงานการหมุน (Rotational energy level) โดยหากโมเลกุลดูดกลืนรังสี Mid-infrared (Mid-IR) จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงจากระดับพลังงานการสั่นที่ต่ำกว่า (v=0) ไปสู่ระดับที่สูงกว่า (v=1) ซึ่งส่งผลให้เกิดการสั่นของพันธะระหว่างอะตอมภายในโมเลกุลรูปแบบนี้สามารถพบได้เป็นส่วนใหญ่ หรือที่เรียกว่า “Fundamental vibration” อย่างไรก็ตาม ในกรณีที่โมเลกุลดูดกลืนรังสี Near-infrared (Near-IR) จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับพลังงานการสั่นไปมากกว่า 1 ขั้น เช่น v=0 ไปยัง v=2 หรือ v=3 หรือที่เรียกว่า “Overtone”



รูปที่ 4 แสดงการเกิด Transition ในระดับพลังงานอิเล็กตรอนและระดับพลังงานการสั่น (Penner, 2017)

5. Optical fibers and probes

เส้นใยแก้วนำแสง หรือ Optical fiber เป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการเป็นส่วนประกอบของเครื่องมือทางสเปกโทรสโกปีสำหรับตรวจวิเคราะห์ทั้งรูปแบบ On-line, In-line และ Non-invasive เนื่องจากลดความจำเป็นในการที่เครื่องมือตรวจวิเคราะห์จะสัมผัสกับบริเวณที่อันตรายในสถานที่ผลิตได้ รวมถึงสามารถทำให้ได้ข้อมูลการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างจากบริเวณที่ยากต่อการถึง จึงไม่จำเป็นต้องต้องมีกระบวนการดึงตัวอย่างออกจากกระบวนการผลิต โครงสร้างของเส้นใยแก้วนำแสงประกอบด้วยแกนกลาง (Core) และเปลือกหุ้มด้านใน (Cladding) ซึ่งคุณสมบัติดัชนีการหักเห (Refractive index: n) ของแกนกลาง (n_1) จะสูงกว่าเปลือกหุ้ม (n_2) เสมอ เมื่อมีการตกกระทบของแสงที่บริเวณแกนกลางแล้ว บางส่วนจะเกิดการสะท้อนกลับ (Reflection) แต่บางส่วนจะเกิดการหักเห (Refraction) และไปตกกระทบที่บริเวณเปลือกหุ้มด้านในต่อไป โดยการหักเหของแสงภายในเส้นใยแก้วนำแสงนั้นจะต้องมีการหักเหของแสงทั้งหมดเพื่อให้เกิดการสูญเสียน้อยลง ซึ่งขึ้นอยู่กับคุณสมบัติดัชนีการหักเหของแกนกลาง เปลือกหุ้มด้านใน และอากาศภายนอก ดังแสดงตามรูปที่ 5



รูปที่ 5 แสดงโครงสร้างของเส้นใยแก้วนำแสง และการนำส่งแสง (Littlejohn, 2007)

ความแตกต่างของเส้นใยแก้วนำแสงแต่ละประเภทส่งผลต่อการแสดงประสิทธิภาพที่แตกต่างกันในการประยุกต์ใช้งาน รวมถึงไปประเภทของวัสดุแกนกลางที่แตกต่างกันมีผลกระทบต่อความสามารถในการนำแสงที่ต่างกันด้วย ดังนั้น จึงมีความจำเป็นในการพิจารณาเลือกใช้วัสดุและประเภทของเส้นใยนำแก้วที่เหมาะสมสำหรับค่าความยาวคลื่นที่ต้องการในแต่ละเทคนิควิธีการวิเคราะห์ ดังมีรายละเอียดตามตารางที่ 5

ช่วงความยาวคลื่น	วัสดุเส้นใยแก้ว	ความยาวสูงสุด	รายละเอียดสำคัญ
Mid-IR 500-5000 cm^{-1}	Chalcogenide As_2S_3	< 10 m	ราคาแพง, ดูดกลืนที่ช่วงความยาวคลื่น 3300 และ 2500 cm^{-1}
Mid-IR 500-5000 cm^{-1}	Polycrystalline Silver Halide	< 10 m	มีความไวต่อแสง, เสื่อมสลายที่ 6-12 เดือน
Extended Near-IR 2250-6000 cm^{-1}	Fluoride Glasses	50 m	มีคุณสมบัติในการนำแสงได้ดี
Near-IR 5000-10000 cm^{-1}	Low OH Silica	> 1000 m	ราคาไม่แพงและมีคุณสมบัติในการนำแสงได้ดี แต่ต้องอยู่ในสภาวะที่ “แห้ง” เพื่อป้องกันการดูดกลืนของพันธะ O-H
Visible and UV 10000-50000 cm^{-1}	Silica	200 m	ระวังความเสียหายของเส้นใยเนื่องจากพลังงานความร้อนของรังสี UV สูง

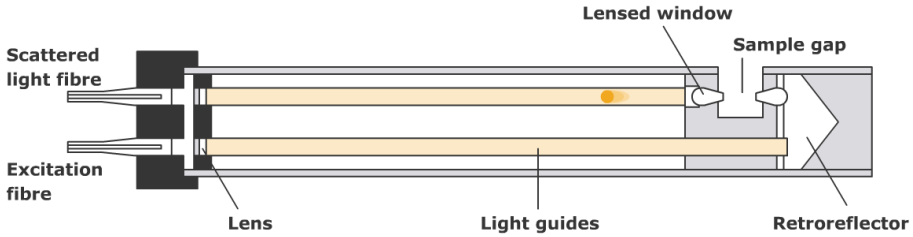
ตารางที่ 5 แสดงคุณลักษณะของวัสดุเส้นใยแก้วนำแสงแต่ละประเภท

นอกจากการพิจารณาเลือกคุณสมบัติของเส้นใยแก้วนำแสงที่เหมาะสมแล้ว ยังมีปัจจัยอื่นที่ควรคำนึงถึงเนื่องจากส่งผลกระทบโดยตรงต่อการประยุกต์ใช้เส้นใยแก้วนำแสงกับเทคนิควิธีการตรวจวิเคราะห์ต่าง ๆ ดังนี้

- เส้นใยแก้วนำแสงทุกชนิดมักจะพบการสูญเสียของแสงตกกระทบบางส่วนเสมอ เนื่องจากเกิดการดูดกลืนแสงของวัสดุที่เป็นแกนกลางได้
- การเคลื่อนที่ของเส้นใยแก้วนำแสงระหว่างกระบวนการนำส่งแสงส่งผลต่อข้อมูลที่ได้ เนื่องจากทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงมุมของแสงตกกระทบ นำไปสู่ผลของการหักเหแสงและสเปคตรัมที่เปลี่ยนไป
- ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของเส้นใยแก้วนำแสง เส้นใยขนาดเล็กมีความยืดหยุ่นสูงกว่าและค่าใช้จ่ายต่ำกว่า ในขณะที่เส้นใยขนาดใหญ่นำปริมาณแสงได้มากกว่าและง่ายต่อการเชื่อมต่อกับเครื่องมือตรวจวิเคราะห์ ทั้งนี้ สามารถนำกลุ่มของเส้นใยขนาดเล็กมารวมกันได้เพื่อเพิ่มคุณสมบัติด้านการนำแสง แต่อาจมีข้อจำกัดด้านค่าใช้จ่ายสำหรับเส้นใยบางประเภท เช่น Chalcogenide As_2S_3
- การเชื่อมต่อของเส้นใยแก้วนำแสงกับแหล่งกำเนิดแสงและเครื่องมือตรวจวิเคราะห์สามารถส่งผลต่อประสิทธิภาพการทำงานของเส้นใยได้ กล่าวคือ หากลำแสงมีขนาดใหญ่กว่าแกนกลางของเส้นใยมากจะทำให้การเกิดสูญเสียปริมาณแสง เรียกว่า “Overfilling” หากลำแสงมีขนาดเล็กกว่าแกนกลางของเส้นใยมาก จะทำให้ใช้ประสิทธิภาพในการทำงานของเส้นใยได้ไม่เต็มที่ เรียกว่า “Underfilling” ดังนั้น ลำแสงของแหล่งกำเนิดแสงจะต้องมีความเหมาะสมกับขนาดของเส้นใยนำแสงที่เลือกใช้ด้วย

อุปกรณ์สำคัญอีกอย่างหนึ่งที่ใช้สำหรับการสุ่มตัวอย่างเพื่อตรวจวิเคราะห์ คือ Probe โดยเทคนิควิธีการวิเคราะห์ที่แตกต่างกันอาจใช้ Probe รูปแบบต่างกันได้ ซึ่งจะกล่าวถึงในแต่ละวิธีการต่อไป อย่างไรก็ตาม โดยทั่วไปแล้ว Probe ที่ใช้ในทางอุตสาหกรรมมักจะพบเป็น 4 รูปแบบดังนี้

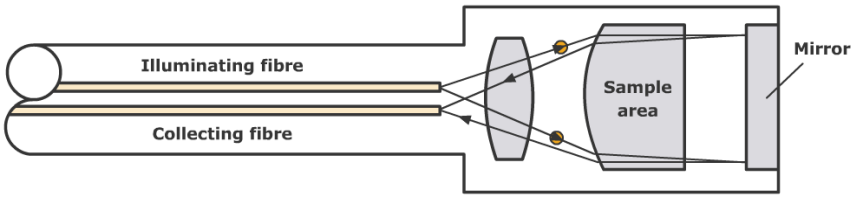
1. Transmission probe มีหลักการทำงานโดยแหล่งกำเนิดแสงจากด้านปลายของ Probe (Excitation fiber) ผ่านการหักเหของลำแสง 180° จากนั้นจึงผ่านไปยังช่องสัมผัสตัวอย่าง (Sample gap) และส่งสัญญาณกลับไปยังด้านปลายของ Probe (Scattered light fiber) ดังแสดงตามรูปที่ 6 ซึ่ง Probe ลักษณะนี้เหมาะสมสำหรับการตรวจวัดเชิงปริมาณได้



รูปที่ 6 แสดงโครงสร้างและหลักการทำงานของ Transmission probe (Littlejohn, 2007)

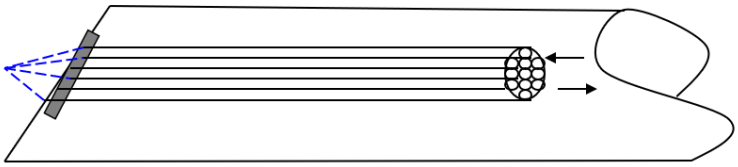
2. Transflection probe มีหลักการทำงานโดยแหล่งกำเนิดแสงจาก Illuminating fiber ผ่านไปยังช่องสัมผัสตัวอย่าง และสะท้อนสัญญาณโดยใช้กระจกกลับไปยัง Collecting fiber ดังแสดงตามรูปที่ 7

ซึ่ง Probe รูปแบบนี้ผลิตได้ง่ายและราคาถูกกว่า Transmission probe นอกจากนี้ Probe ทั้ง 2 รูปแบบดังกล่าวสามารถใช้กับวิธีการวิเคราะห์แบบ In-line ที่มีตัวอย่างเป็นของเหลวได้



รูปที่ 7 แสดงโครงสร้างและหลักการทำงานของ Transflection probe (Littlejohn, 2007)

3. Reflectance probe มีหลักการทำงาน โดยเส้นใยที่ทำหน้าที่รับ-ส่งสัญญาณ (Illuminating and Collecting fiber) จะอยู่รวมกันเป็นมัดที่ด้านเดียวกัน เมื่อมีการส่งสัญญาณไปที่ด้านปลายของ Probe จะเกิดการสะท้อนกับตัวอย่างและรับสัญญาณกลับส่งไปที่เครื่องมือตรวจวิเคราะห์ต่อไป ดังแสดงตามรูปที่ 8 ซึ่ง Probe รูปแบบนี้สามารถใช้กับวิธีการวิเคราะห์แบบ Non-invasive ที่มีตัวอย่างเป็นของแข็งได้

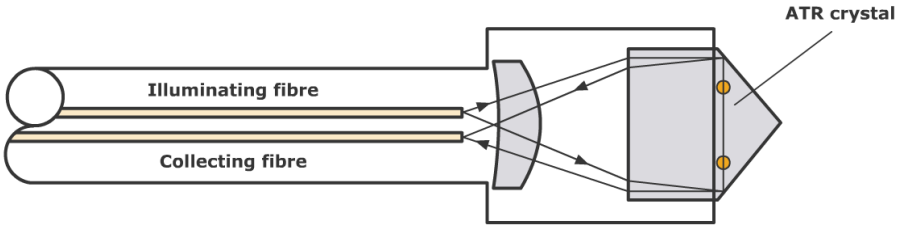


รูปที่ 8 แสดงโครงสร้างและหลักการทำงานของ Reflectance probe (Littlejohn, 2007)

4. Attenuated total reflection (ATR) probe มีหลักการทำงานโดยแหล่งกำเนิดแสงจาก Illuminating fiber ผ่านไปยัง Crystal ที่ปลายของ Probe ซึ่งสัมผัสกับตัวอย่างโดยตรงและนำส่งข้อมูลทางสเปกโทรสโกปิคสะท้อนกลับไปยัง Collecting fiber ดังแสดงตามรูปที่ 9 ดังนั้น Probe ลักษณะนี้จึงมีความเหมาะสมกับวิธีการวิเคราะห์แบบ In-line หรือ In-situ โดยในส่วนปลายของ Probe มักจะใช้วัสดุที่เป็นคริสตัลหรือมีคุณสมบัติคล้ายกับเพชร ซึ่งมีความสามารถในการทนต่อสภาวะแวดล้อมที่รุนแรงได้ อีกทั้ง คุณสมบัติของคริสตัลยังมีระยะทางที่แสงผ่านตัวอย่างที่สั้นมาก (Pathlength) จึงทำให้มีความเหมาะสมต่อการวิเคราะห์ส่วนประกอบในตัวอย่างที่มีความสามารถในการดูดกลืนแสงได้สูง นอกจากนี้ ATR probe ยังมีคุณสมบัติเด่นที่เอื้อในการนำไปใช้งานร่วมกับเครื่องมือตรวจวิเคราะห์ได้ดังนี้

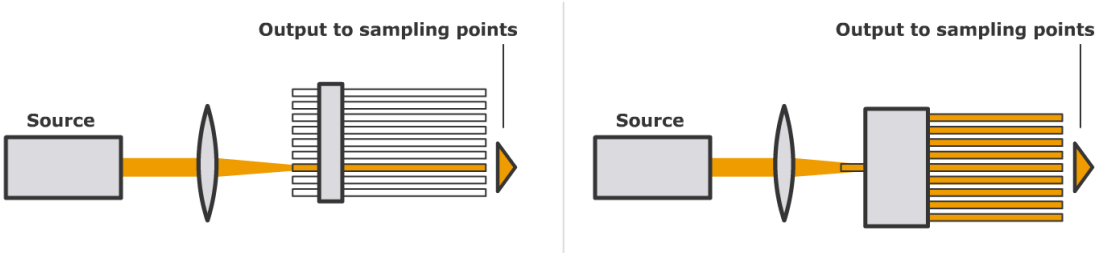
   - ✓ วัสดุคริสตัล รวมถึงเพชรและแซฟไฟร์ มีความเฉื่อย (Inert) และแข็งแรง จึงสามารถทนต่อสภาวะแวดล้อมที่รุนแรงได้ดี

- ✓ สามารถใช้กับตัวอย่างที่มีอนุภาค หรือมีฟองอากาศได้ โดยไม่มีผลกระทบต่อการตรวจวิเคราะห์
- ✓ สามารถใช้กับตัวอย่างที่มีความเข้มข้นสูงได้ จึงไม่จำเป็นต้องเตรียมตัวอย่างด้วยการเจือจาง
- ✓ สามารถใช้กับตัวอย่างที่มีความหนืดได้ โดยไม่มีผลกระทบต่อการตรวจวิเคราะห์



รูปที่ 9 แสดงโครงสร้างและหลักการทำงานของ ATR probe (Littlejohn, 2007)

อนึ่ง ในกรณีที่แหล่งกำเนิดแสงมีความเข้มสูงเพียงพอ จะสามารถนำมาเชื่อมต่อกับเส้นใยแก้วนำแสงจำนวนมากเพื่อกระจายแหล่งกำเนิดแสงไปยังจุดตรวจวิเคราะห์ได้หลายจุดผ่านอุปกรณ์ที่เรียกว่า Multiplexer ซึ่งประกอบด้วย 2 รูปแบบ ดังแสดงตามรูปที่ 10 รูปแบบแรกคือ Time multiplexer มีการกระจายแหล่งกำเนิดแสงตามลำดับเวลาโดยมี Translation stage ที่เคลื่อนไหวได้เพื่อส่งสัญญาณผ่านเส้นใยแก้วนำแสงในแต่ละครั้ง (รูปที่ 10a) และรูปแบบที่สองคือ Space multiplexer มีการกระจายแหล่งกำเนิดแสงพร้อมกันในครั้งเดียวโดยใช้ Star coupler ช่วยในการส่งสัญญาณไปยังตำแหน่งที่มีการสุ่มตัวอย่างตลอดจนเครื่องมือการตรวจวิเคราะห์ได้มากกว่า 1 ตำแหน่ง (รูปที่ 10b) ซึ่งรูปแบบนี้เหมาะสมกับแหล่งกำเนิดแสงที่มีความเข้มสูงมาก ตัวอย่างเช่น Raman spectrometry



(a) (b)

รูปที่ 10 แสดงโครงสร้างและหลักการทำงานของ Multiplexer
(a) Time multiplexer (b) Space multiplexer (Littlejohn, 2007)

6. Mid-infrared spectrometry

คุณลักษณะที่สำคัญของเทคนิค Mid-infrared spectrometry (Mid-IR) รวมถึงข้อพิจารณาสำคัญทั้งข้อได้เปรียบและข้อจำกัด มีดังนี้

- บริเวณที่ครอบคลุมช่วงของความถี่ (Wavenumber) คือ 4000 – 400 cm^{-1}
- คุณสมบัติของโมเลกุลที่สามารถดูดกลืนแสงในช่วงของ Mid-IR ได้คือ โมเลกุลสารอินทรีย์ (Organic molecules) เนื่องจากมีการเปลี่ยนแปลงสภาพขั้วของโมเลกุล (Dipole moment) เกิดขึ้นในระหว่างการกระตุ้นที่ระดับพลังงานการสั่น (Vibrational energy level)
- สามารถตรวจสอบหมู่ฟังชั่นก์ (Functional group) ภายในโมเลกุลของสารตัวอย่างได้
- รูปแบบของสเปคตรัมแสดงระดับความถี่ที่ใช้ในการสั่นรูปแบบ Fundamental vibration (v=0 to v=1) ของหมู่ฟังชั่นก์ภายในโมเลกุลสารอินทรีย์
- สเปคตรัมของ Mid-IR มีลักษณะแคบและเด่นชัดกว่า Near-IR
- ได้ข้อมูลผลการวิเคราะห์ทั้งในเชิงปริมาณและเชิงคุณภาพ เนื่องจากความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงแปรผันโดยตรงกับความเข้มข้นของสารตัวอย่าง ซึ่งสอดคล้องตามกฎของ Beer-Lambert law ดังสมการด้านล่าง

$$A = \varepsilon cl$$

A = ค่าการดูดกลืนแสง
ε = molar absorptivity (หน่วย (L $mol^{-1}cm^{-1}$)
c = ความเข้มข้น (หน่วย Mol/L)
l = pathlength (หน่วย เซนติเมตร)

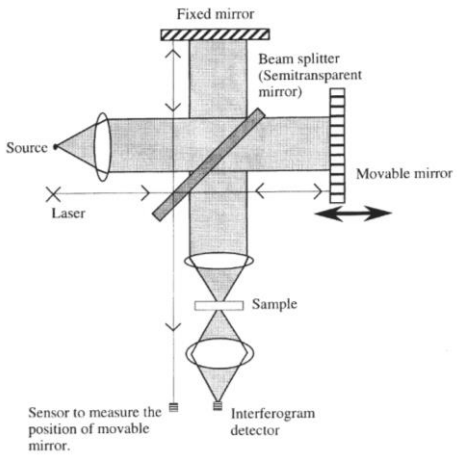
- สเปคตรัมของตัวอย่างที่เป็นสารประกอบเชิงซ้อนจะแสดงผลที่ค่อนข้างซับซ้อน และจำเป็นต้องใช้สถิติขั้นสูง (Multivariate analysis) เพื่อคำนวณปริมาณของส่วนประกอบแต่ละชนิด
- ความถี่หรือพลังงานของ Mid-IR ที่ใช้ในการดูดกลืนสูงกว่า Near-IR มาก ด้วยเหตุนี้จึงเป็นข้อจำกัดสำหรับวัสดุที่ใช้ในการนำส่งสัญญาณ เนื่องจากต้องมีคุณสมบัติที่ช่วยลดความเข้มของแสงได้สูงมาก ดังนั้น ระยะของเส้นใยแก้วนำแสงที่ใช้โดยทั่วไปจึงเชื่อมต่อได้ในระยะสั้น
- ระยะทางที่แสงผ่านตัวอย่าง (Pathlength) ต้องมีระยะที่แคบมาก เนื่องจากตามกฎของ Beer-Lambert law เมื่อค่าการดูดกลืนแสงและความเข้มข้นของสารตัวอย่างสูงมาก ระยะทางที่แสงผ่านตัวอย่างจะต้องน้อยมาก ดังนั้น จึงมีความเหมาะสมอย่างยิ่งกับ ATR probe เนื่องจากกำหนดระยะในระดับเพียงไมโครมิเตอร์เท่านั้น

ประเภทของเครื่องมือที่ใช้สำหรับการตรวจวิเคราะห์ด้วยเทคนิค Mid-IR สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ประเภท ซึ่งมีความแตกต่างกันทั้งด้านคุณสมบัติและข้อจำกัด ดังมีรายละเอียดตามตารางที่ 6

Filter IR	Dispersive IR	FT-IR
Signal to noise ratio ต่ำ	Signal to noise ratio ต่ำ	Signal to noise ratio สูง
Energy throughput ปานกลาง	Energy throughput ต่ำ	Energy throughput สูง
พบปัญหา Stray radiation	พบปัญหา Stray radiation	ไม่พบ Stray radiation
จำเพาะกับส่วนประกอบบางชนิด	ใช้ได้กับสารโดยทั่วไป	ใช้ได้กับสารโดยทั่วไป
รับสัญญาณแบบ Monochromatic หรือ Limited sequential polychromatic	รับสัญญาณแบบ Sequential polychromatic	รับสัญญาณแบบ Simultaneous polychromatic
ใช้ได้กับตัวอย่างประเภทแก๊ส	ใช้ได้กับตัวอย่างประเภทของเหลว	ใช้ได้กับตัวอย่างประเภทแก๊ส ของเหลว และของแข็ง

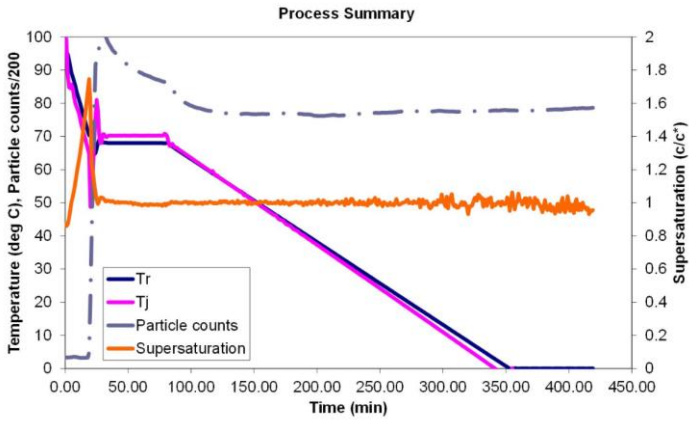
ตารางที่ 6 แสดงการเปรียบเทียบคุณสมบัติของ Mid-IR spectrometer ทั้ง 3 ประเภท

จากการเปรียบเทียบคุณสมบัติดังตารางข้างต้นแล้ว FT-IR หรือ Fourier Transform Infrared Spectrometry จึงเป็นเครื่องมือที่ได้รับความนิยมสูงสุดและพบการใช้งานได้ในภาคอุตสาหกรรมทั่วไปสำหรับการตรวจวิเคราะห์กระบวนการด้วยประโยชน์ที่เหนือกว่า Mid-IR spectrometer ประเภทอื่น ๆ โดยมีหลักการทำงานคือ เมื่อแสงผ่านตัวอย่างจะเกิดการแทรกแซงด้วยส่วนประกอบของเครื่องมือ ได้แก่ Beam splitter และ Moving mirror เพื่อปรับโฟกัสของลำแสงไปที่จุดรับสัญญาณที่เรียกว่า Interferogram ซึ่งจะทำหน้าที่ในการเปลี่ยนรูปแบบสัญญาณเป็นสเปคตรัมต่อไป ดังแสดงตามรูปที่ 11 ทั้งนี้ เครื่อง FT-IR ไม่จำเป็นต้องใช้ส่วนประกอบของ Filter หรือ Slit ในการลดความเข้มของแสงลง จึงทำให้สามารถใช้ประสิทธิภาพของพลังงานได้สูงสุด (Energy throughput) อีกทั้ง มีสัดส่วนของ Signal to noise ratio ที่ดี เนื่องจากการรับสัญญาณของช่วงความยาวคลื่นทั้งหมดที่สะสมไว้ตามระยะเวลาส่งผลให้ค่าเฉลี่ยของสัญญาณพื้นหลังสามารถลดระดับของสัญญาณรบกวนลง นอกจากนี้ เครื่อง FT-IR ยังสามารถพบการใช้งานสำหรับการตรวจวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการได้เนื่องจากข้อดีด้านความรวดเร็วและการประมวลผล



รูปที่ 11 แสดงโครงสร้างและหลักการทำงานของ FT-IR (Smith, 2011)

ตัวอย่างการนำเทคนิควิธีการของ FT-IR ไปประยุกต์ใช้งานในทางเภสัชอุตสาหกรรมสำหรับการติดตามหรือควบคุมการเกิดสภาวะ Supersaturation (สัดส่วนของความเข้มข้นต่อค่าการละลายจำเพาะของผลิตภัณฑ์) ในระหว่างกระบวนการเกิดคริสตัล (Crystallization) ดังแสดงตามรูปที่ 12 แสดงกระบวนการเกิดคริสตัลของเภสัชเคมีภัณฑ์ (Active pharmaceutical ingredient) ซึ่ง FT-IR ใช้ในการติดตามสภาวะ Supersaturation ในช่วงของกระบวนการที่อุณหภูมิลดลงและคงที่ (Cooling phase) โดยที่เวลาเริ่มต้น (t=0) อุณหภูมิลดลงอย่างต่อเนื่องส่งผลให้เกิดสภาวะ Supersaturation ที่เพิ่มขึ้น ต่อมาเวลาที่ 20 นาที (t=20) เกิดนิวเคลียสของคริสตัล (Nucleation) ขึ้น ทำให้สภาวะ Supersaturation ลดลงอย่างรวดเร็ว ประกอบกับเมื่อติดตามระบบด้วยเครื่องมือวัดขนาดอนุภาค จะเห็นว่าที่เวลาดังกล่าวกราฟของขนาดอนุภาค (Particle counts) เพิ่มขึ้นอย่างฉับพลับแสดงถึงการเกิดนิวเลียสขึ้นด้วยเช่นกัน หลังจากเวลาที่ 80 นาที อุณหภูมิจะค่อย ๆ ลดระดับลงจนถึง 0°C ทั้งนี้ เพื่อให้สามารถคงสภาวะ Supersaturation ไว้อย่างสม่ำเสมอ จึงจำเป็นต้องใช้หลักการของ Mid-IR ในการตรวจติดตามสภาวะดังกล่าวของระบบให้คงอยู่อย่างต่อเนื่อง เพื่อเอื้อต่อการควบคุมการเกิดนิวเคลียสของคริสตัล รวมไปถึงการเพิ่มขนาดของคริสตัล ซึ่งทำให้ได้คุณสมบัติของคริสตัลที่มีความหนาแน่นสูง อย่างไรก็ตาม หากไม่มีการควบคุมโดยเกิดสภาวะ Supersaturation ที่ลดลง จะส่งผลให้สัดส่วนความเข้มข้นของสารละลายน้อยกว่าค่าการละลายของผลิตภัณฑ์ และเมื่อความสามารถในการละลายสูงกว่าทำให้นิวเคลียสของคริสตัลที่เกิดขึ้นมีการละลายเพิ่มขึ้นและขนาดของนิวเคลียสลดลง ดังนั้น จึงไม่สามารถตกผลึกให้เกิดคริสตัลของเภสัชเคมีภัณฑ์ที่ต้องการต่อไปได้



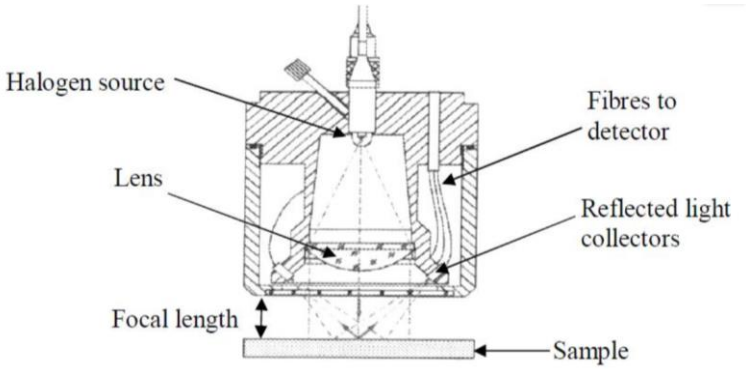
รูปที่ 12 แสดงตัวอย่างการประยุกต์ใช้ FT-IR ในกระบวนการเกิดคริสตัลของเภสัชเคมีภัณฑ์ (Borissova *et al.*, 2017)

7. Near-infrared spectrometry

หลักการพื้นฐานสำคัญของ Near-infrared spectrometry (Near-IR) คือ การที่โมเลกุลดูดกลืนรังสีในช่วงอินฟราเรด แล้วส่งผลให้อิเล็กตรอนในโมเลกุลถูกกระตุ้นในระดับพลังงานการสั่นดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น อย่างไรก็ตาม คุณลักษณะที่ทำให้ Near-IR แตกต่างจาก Mid-IR มีดังนี้

- ช่วงของความถี่ในการดูดกลืน (Wavenumber) คือ 12,800 – 4,000 cm^{-1}
- สเปคตรัมจากการวิเคราะห์แสดงพันธะระหว่าง C-H, O-H และ N-H และมีลักษณะกว้าง และความชัดเจนน้อยกว่า Mid-IR จึงจำเป็นต้องใช้เครื่องมือทางสถิติขั้นสูงหรือ Multivariate analysis ร่วมด้วยในการตรวจวิเคราะห์เชิงปริมาณ
- สเปคตรัมเกิดจากผลของการดูดกลืนในรูปแบบ Overtone (v=0 to v=2 ขึ้นไป) รวมไปถึงการเกิด Fundamental vibration (v=0 to v=1) ที่พบใน Mid-IR ร่วมด้วย
- เนื่องจากค่าการดูดกลืนในช่วง Near-IR มีค่าน้อย ดังนั้นจึงจำเป็นต้องใช้ Probe ที่มีระยะทางที่แสงผ่านตัวอย่าง (Pathlength) ขนาดกว้างกว่า Mid-IR เช่น Transmission หรือ Transflection probe เพื่อช่วยให้ตัวอย่างผ่านเข้ามาในบริเวณที่แสงผ่านในปริมาณมากขึ้นโดยเฉพาะตัวอย่างชนิดของเหลว
- สเปคตรัมที่ได้จากตัวอย่างชนิดของเหลว จะขึ้นอยู่กับอุณหภูมิของสารละลายด้วย
- สามารถใช้ตรวจวิเคราะห์กับตัวอย่างชนิดของแข็งได้ ซึ่งมีความเหมาะสมกับการสุ่มตัวอย่างโดยใช้ร่วมกับ Reflectance probe เนื่องจากการดูดกลืนที่น้อย จึงสามารถรับการสะท้อนกลับของแสงได้ดีกว่า ซึ่งสามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้กับการวิเคราะห์แบบ Non-invasive เช่น การตรวจสอบขั้นตอนการผสมของผลิตภัณฑ์ชนิดของแข็ง (Powder blending) ดังแสดงตามรูปที่ 13

- ความถี่ของ Near-IR ที่ใช้ในการดูดกลืนต่ำกว่า Mid-IR จึงสามารถใช้เส้นใยแก้วนำแสงที่เชื่อมต่อในระยะทางไกลได้ เช่น Silica เนื่องจากไม่จำเป็นต้องลดความเข้มของแสงลง



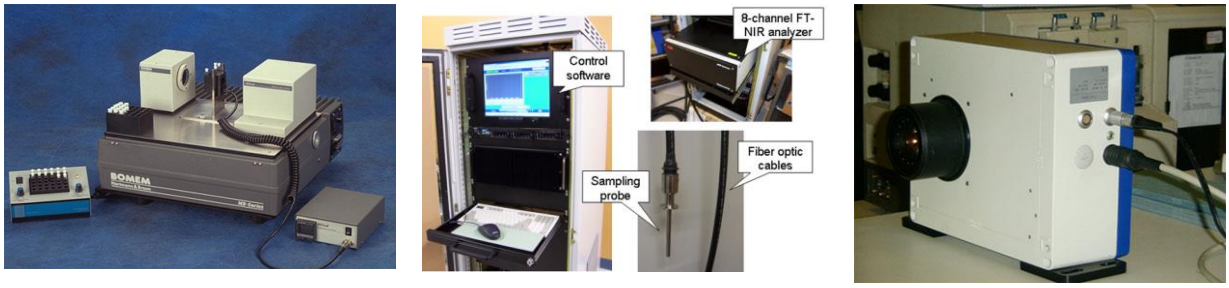
รูปที่ 13 แสดงโครงสร้างของ Non-invasive probe (Smith, 2011)

ประเภทของเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจวิเคราะห์ด้วยเทคนิค Near-IR spectrometry มีรายละเอียดดังที่ได้กล่าวไปแล้วในหัวข้อของ Mid-IR spectrometry ซึ่งยังมีความคล้ายคลึงกับของเทคนิค Uv-visible spectrometry แต่มีความแตกต่างที่แหล่งกำเนิดแสง ชนิดของ Filter หรือ Grating และ Detector ที่จำเป็นต้องเปลี่ยนให้เข้ากับแต่ละเทคนิค ทั้งนี้ ตามที่คุณลักษณะของ Near-IR สามารถเชื่อมต่อกับเส้นใยแก้วนำแสงในระยะทางไกลได้เนื่องจากมีค่าการดูดกลืนที่ต่ำ ประกอบกับมีช่วงของความถี่ในการดูดกลืนสูง ซึ่งสัมพันธ์กับระดับพลังงานของแหล่งกำเนิดแสง ส่งผลให้อัตราส่วนของ Signal to noise ratio ที่สูงกว่าและมี Sensitivity ของ Detector ที่สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ Mid-IR

โดยทั่วไปแล้วประเภทของเครื่องมือที่นิยมใช้สำหรับ Near-IR ได้แก่ Dispersive IR หรือ ระบบกระจายแสง มีหลักการทำงานโดยแสงผ่านตัวอย่างจะเกิดการบันทึกค่าความเข้มแสงเฉพาะความยาวคลื่นแสงที่สามารถเข้าสู่ช่องขนาดเล็ก (Slit) ตามช่วงเวลาที่กำหนดและถูกกระจายแสงด้วย Prism หรือ Grating ออกเป็นความยาวคลื่นขนาดต่างๆ ไปสู่ Detector เพื่อประมวลผลแสดงสเปคตรัมต่อไป อีกรูปแบบหนึ่งคือ FT-IR ซึ่งในทางตรงกันข้ามนั้นจะสามารถบันทึกค่าความเข้มของแสงได้ในช่วงความยาวคลื่นที่ต่อเนื่องภายในคราวเดียวกัน ร่วมกับ Interferogram ที่เปลี่ยนรูปแบบสัญญาณเป็นสเปคตรัมต่อไป ดังที่ได้กล่าวถึงหลักการทำงานไว้แล้วข้างต้น ดังนั้นเครื่องมือรูปแบบ FT-IR จึงมีความรวดเร็วกว่า Dispersive IR ในการประมวลผลเพื่อแสดงสเปคตรัม

ข้อจำกัดหนึ่งของเครื่องมือรูปแบบ Dispersive IR คือ อาจเกิดการเบี่ยงเบนของสเปคตรัมที่ได้ในแต่ละครั้ง เนื่องจากอุปกรณ์ประกอบของเครื่องมือในส่วน Prism หรือ Moving grating มีความซับซ้อนสูงและจำเป็นต้องได้รับการบำรุงรักษาอย่างเคร่งครัด ซึ่งหากไม่มีความเชี่ยวชาญในส่วนนี้อาจทำให้การทำงานของเครื่องมือเบี่ยงเบนไปด้วย ในขณะที่เครื่องมือ FT-IR ไม่มีอุปกรณ์ประกอบที่มีความไวในที่สามารถส่งผลต่อการประมวลผลสัญญาณได้ จึงได้ผลของสเปคตรัมที่มีความถูกต้องมากกว่า นอกจากนี้ เครื่องมือ FT-IR ยังสามารถตรวจสอบความถูกต้อง

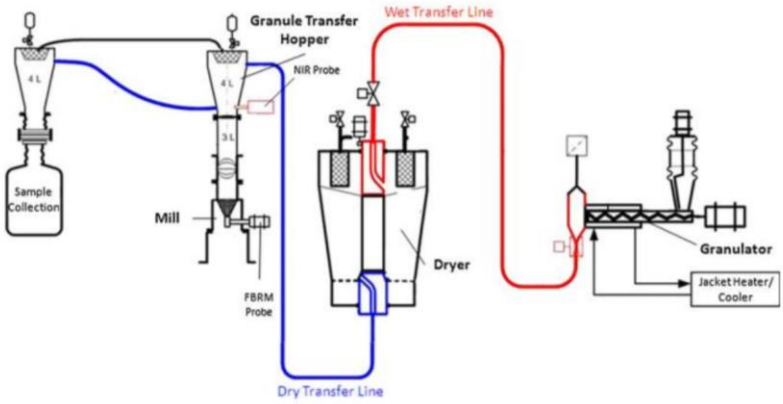
ภายใน (Internal calibration) ระหว่างการประมวลผลสัญญาณแต่ละครั้งได้ ซึ่งเป็นคุณลักษณะสำคัญที่สามารถกำจัดความแปรปรวนระหว่างเครื่องมือได้ ทั้งนี้ เครื่องมือ FT-IR สำหรับการสุ่มตัวอย่างตรวจวิเคราะห์สามารถดำเนินการได้ทั้งในรูปแบบ At-line, In-line, On-line และ Non-invasive ดังแสดงตามรูปที่ 14



(a) (b) (c)

รูปที่ 14 แสดงเครื่องมือ FT-IR (a) รูปแบบ At-line (b) รูปแบบ On-line หรือ In-line โดยใช้ร่วมกับ Transmission หรือ Transflectance probe (c) รูปแบบ Non-invasive ร่วมกับ Reflectance probe (Nordon, 2018)

เทคนิค Near-IR สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในทางอุตสาหกรรมได้อย่างกว้างขวางรวมถึงทางเภสัชกรรมด้วยเหตุผลหนึ่งคือ เทคนิค Near-IR มีความไว (Sensitivity) ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับ Mid-IR ทำให้สามารถนำไปตรวจวิเคราะห์กับตัวอย่างได้หลากหลายกว่า จึงมักนิยมสำหรับการตรวจวิเคราะห์ตั้งแต่ระดับการผลิตเภสัชเคมีภัณฑ์ไปจนถึงเภสัชภัณฑ์สำเร็จรูป ตัวอย่างการประยุกต์ใช้ดังแสดงตามรูปที่ 15 แสดงแผนผังกระบวนการผลิตยาเม็ดในขั้นตอนการเป่าแกรนูลให้แห้งด้วยเครื่อง Fluid-bed dryer โดยทำการสุ่มตัวอย่างเพื่อตรวจติดตามคุณภาพในหัวข้อ Moisture content ด้วยเทคนิค Near-IR spectrometry ซึ่งมีการติดตั้ง Probe ไว้ที่บริเวณ 4L hopper ภายหลังจากแกรนูลถูกเป่าแห้งแล้ว



รูปที่ 15 แสดงแผนผังขั้นตอนการทำแกรนูลด้วยเครื่อง Fluid-bed dryer (Aulton, 2018)

8. UV-visible spectrometry

คุณลักษณะสำคัญของเทคนิค UV-visible spectrometry รวมถึงข้อพิจารณาสำคัญทั้งข้อได้เปรียบและข้อจำกัด มีรายละเอียดดังนี้

- สามารถวัดผลได้ทั้งในรูปแบบการดูดกลืนพลังงาน (Absorption) และการคายพลังงาน (Fluorescence) ในช่วงความถี่ของ UV-visible โดยมักจะนิยมรูปแบบการดูดกลืนมากกว่า
- ช่วงความยาวคลื่นของ UV คือ 200-400 nm และช่วงความยาวคลื่นของ Visible คือ 400-800 nm
- เมื่อเกิดการกระตุ้นของพลังงานแล้ว จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับพลังงานของอิเล็กตรอน (Electronic energy level) ภายในโมเลกุลขึ้น
- ประเภทของโมเลกุลที่มักจะพบการดูดกลืนในช่วงของ UV-visible ได้แก่ โมเลกุลสารอินทรีย์โดยส่วนใหญ่ และโมเลกุลสารอนินทรีย์บางชนิด อย่างไรก็ตาม โมเลกุลเหล่านี้อาจไม่พบการคายพลังงานในรูปแบบ Fluorescence ร่วมด้วยเสมอไป
- สเปคตรัมของ UV-vis มีลักษณะกว้างและสามารถเกิดการซ้อนทับ (Overlapping) ของสเปคตรัมในกรณีตัวอย่างเป็นสารผสมที่มีส่วนประกอบมากกว่า 1 ชนิด
- ได้ข้อมูลผลการวิเคราะห์ในเชิงปริมาณ ซึ่งสอดคล้องตามกฎของ Beer-Lambert law
- เกณฑ์การตรวจพบ (Detection limit) มีค่าน้อยกว่า Mid-IR และ Near-IR spectrometry ทำให้การตรวจวิเคราะห์ด้วยเทคนิคนี้มีความไว (Sensitivity) ในการตรวจพบสูงกว่า
- ในกรณีสารตัวอย่างดูดกลืนได้สูง (ความเข้มข้นสูง และ/หรือ ความสามารถในการดูดกลืนสูง) มักจะนิยมใช้ร่วมกับ ATR probe หากกรณีสารตัวอย่างดูดกลืนได้น้อย (ความเข้มข้นต่ำ และ/หรือ ความสามารถในการดูดกลืนต่ำ) มักจะใช้ร่วมกับ Transmission probe
- คุณสมบัติของสารที่สามารถดูดกลืนแสงช่วง UV-vis ที่ช่วงความยาวคลื่นตั้งแต่ 254 nm ขึ้นไป และสารที่ไม่ดูดกลืนในช่วงดังกล่าว ดังมีรายละเอียดตามตารางที่ 7

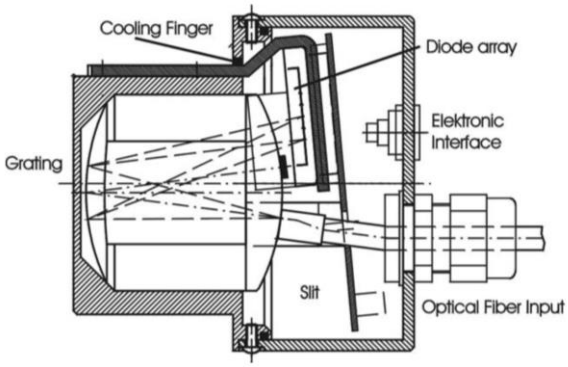
ดูดกลืนแสงช่วงตั้งแต่ 254 nm ขึ้นไป	<u>ไม่</u>ดูดกลืนแสงช่วงตั้งแต่ 254 nm ขึ้นไป
▪ Halogens ▪ Aromatic compounds: phenols, xylene, azo dyes, naphthalene ▪ Oxidizing agents: sodium hypochlorite, chlorine dioxide, hydrogen peroxide, ozone, potassium permanganate	▪ Inorganics: hydrochloric acid, carbon monoxide, carbon dioxide, hydrogen, oxygen, water ▪ Saturated hydrocarbons: butane, methane, ethane, propane ▪ Unsaturated hydrocarbons: acetylene, ethylene, propylene

▪ Inorganic compounds: salts of iron, nickel, manganese, copper ▪ Sulphur compounds: hydrogen sulphide, sulphur dioxide ▪ Pollutants: NOx, SOx, chlorine, phosgene, ozone	▪ Lower alcohols: ethanol, methanol, n-butanol, n-propanol, isopropanol and isobutanol ▪ Acids: acetic, butyric and propanoic ▪ Esters: butyl acetate, ethyl acetate and vinyl acetate ▪ All ethers ▪ Chlorides: ethyl, methyl, and vinyl chlorides

ตารางที่ 7 แสดงคุณสมบัติของสารที่ดูดกลืนและไม่ดูดกลืนที่ช่วงความยาวคลื่นตั้งแต่ 254 nm ขึ้นไป

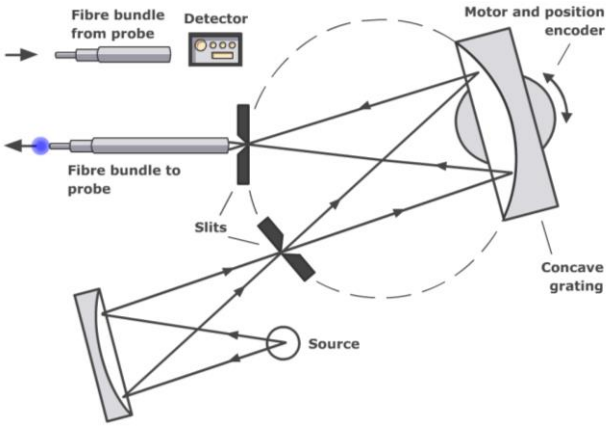
เครื่องมือการตรวจวิเคราะห์ที่ใช้ร่วมกับเทคนิค UV-visible spectrometry ที่นิยมนำมาใช้ในกระบวนการผลิต ประกอบด้วย 3 รูปแบบ ซึ่งเครื่องมือแต่ละรูปแบบมีความแตกต่างกันที่กระบวนการแบ่งแยกและการรับสัญญาณของความยาวคลื่นที่ศึกษา มีรายละเอียดดังนี้

Fixed grating with diode array detector เครื่องมือชนิดนี้จะใช้อุปกรณ์รับสัญญาณในรูปแบบ Diode array detector ซึ่งมีโครงสร้างและหลักการทำงานคล้ายคลึงกับเครื่องมือตรวจวิเคราะห์ที่ใช้ในห้องปฏิบัติการ ดังแสดงตามรูปที่ 16 โดยหลังจากที่ Probe ทำหน้าที่รับ-ส่งแหล่งกำเนิดแสงจากกระบวนการผลิตแล้ว จึงถูกนำไปกระจายแสงด้วย Grating ที่ตายตัวไว้เพื่อสามารถหาความยาวคลื่นที่ต้องการศึกษาได้ จากนั้นจึงเกิดการสะท้อนส่งไปยังอุปกรณ์รับสัญญาณต่อไป ข้อได้เปรียบของเครื่องมือชนิดดังกล่าวคือ สามารถทำการตรวจวิเคราะห์ที่ทุกค่าของช่วงความยาวคลื่น UV-vis ได้ในคราวเดียวกันและรวดเร็ว อีกทั้ง มีความยืดหยุ่นในการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเครื่องมือเพื่อให้สามารถปรับใช้งานได้หลากหลายวัตถุประสงค์



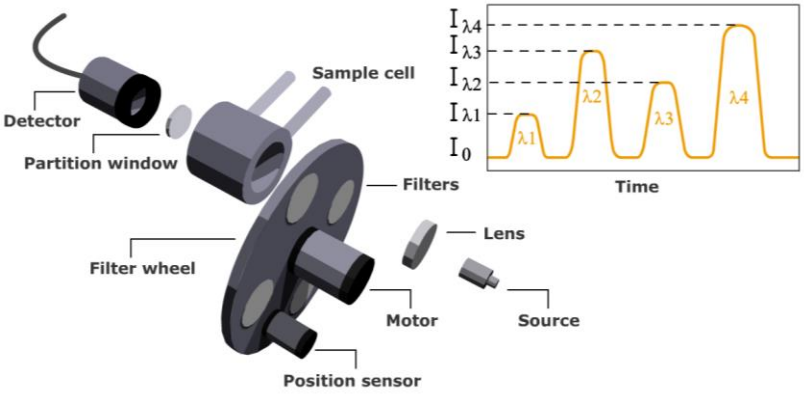
รูปที่ 16 แสดงโครงสร้างและหลักการทำงานของ Fixed grating with diode array detector (Smith, 2011)

Scanning grating and PMT detector หรือเรียกอีกอย่างว่า Fiber optic UV-visible spectrometer ซึ่งมีโครงสร้างและหลักการทำงานดังแสดงตามรูปที่ 17 โดยหลังจากที่ Probe ทำหน้าที่รับ-ส่งแหล่งกำเนิดแสงจากกระบวนการผลิตแล้ว จึงถูกนำไปกระจายแสงและสแกนหาความยาวคลื่นที่ต้องการศึกษาได้ด้วย Grating ก่อนส่งไปยังอุปกรณ์รับสัญญาณต่อไป ซึ่งส่งผลให้การประมวลผลสัญญาณในรูปแบบสเปคตรัมเกิดได้ช้ากว่า Diode array detector อย่างไรก็ตาม เครื่องมือดังกล่าวนี้มีค่าใช้จ่ายที่ต่ำกว่าและสามารถทำให้ได้สเปคตรัมที่มีความละเอียดสูงกว่าได้ รวมถึงมีความเหมาะสมกับสารตัวอย่างที่มีส่วนประกอบหลายชนิด



รูปที่ 17 แสดงโครงสร้างและหลักการทำงานของ Scanning grating and PMT detector (Nordon, 2018)

Filter instrument with diode detector หรือเรียกอีกอย่างว่า Filter instrument ซึ่งมีค่าใช้จ่ายต่ำสุดเมื่อเปรียบเทียบกับเครื่องมือทั้งสองรูปแบบข้างต้น มีลักษณะการทำงานที่สำคัญคือ มีการบันทึกค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่นแตกต่างกันจำนวน 2 ครั้งในคราวเดียวกัน ดังแสดงตามรูปที่ 18 โดยก่อนที่แสงผ่านตัวอย่างจะต้องผ่าน Filter ที่ทำหน้าที่เลือกความยาวคลื่นที่แสดงค่าการดูดกลืนสูง (I_n) และความยาวคลื่นที่แสดงค่าการดูดกลืนต่ำหรือไม่มีการดูดกลืน (I_0) ซึ่งเป็นค่าการดูดกลืนที่ใช้ในการเปรียบเทียบเพื่อทดแทนความเบี่ยงเบนที่อาจเกิดขึ้นจากฝุ่นที่สะสมในเซลล์บรรจุตัวอย่างและแสงรบกวนจากแหล่งอื่น ๆ



รูปที่ 18 แสดงโครงสร้างและหลักการทำงานของ Filter instrument with diode detector (Nordon, 2018)

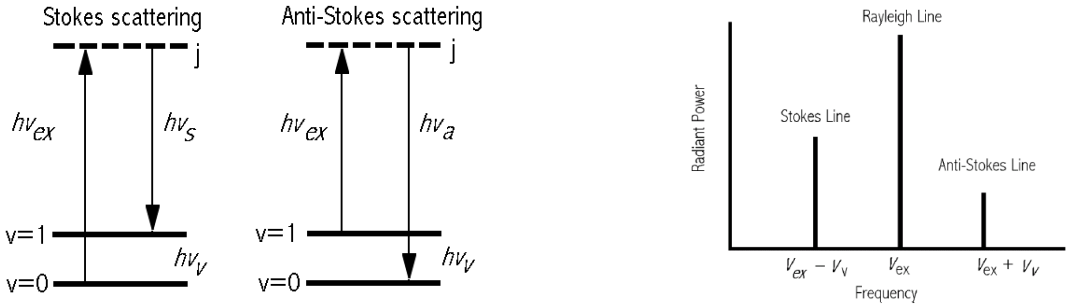
ตัวอย่างการประยุกต์ใช้ในกระบวนการผลิตเภสัชเคมีภัณฑ์นั้นตอนของการตกผลึก (Crystallization) ซึ่งผลผลิตสุดท้ายต้องการเภสัชเคมีภัณฑ์ที่มีความบริสุทธิ์สูงสุด อย่างไรก็ตาม โดยปกติจะสามารถพบสารอื่น ๆ ปะปนได้ในระหว่างกระบวนการดังกล่าว ทำให้จำเป็นต้องมีการตรวจติดตามกระบวนการอย่างต่อเนื่องและดำเนินการแยกสารเหล่านั้นออกจากเภสัชเคมีภัณฑ์ จากการศึกษาของ Saleemi และคณะ (2012) ทำการทดลองติดตามกระบวนการผลิตสารสำคัญด้วยการประยุกต์ใช้เทคนิค ATR-UV/vis spectroscopy ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องของเครื่องมือแล้ว สำหรับตรวจสอบและติดตามส่วนประกอบแต่ละชนิดในกระบวนการร่วมกับเทคนิคอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง เพื่อให้สามารถระบุส่วนประกอบที่เกิดขึ้นและนำไปสู่ขั้นตอนการทำให้บริสุทธิ์ได้อย่างมีประสิทธิภาพต่อไป

9. Raman spectrometry

เทคนิคการตรวจวิเคราะห์ด้วย Raman spectrometry เป็นที่นิยมค่อนข้างมากเนื่องจากในปัจจุบันภายหลังได้รับการพัฒนาเครื่องมือการตรวจวิเคราะห์ทั้งในส่วนของแหล่งกำเนิดแสงในรูปแบบ Monochromatic ที่มีค่าความยาวคลื่นเดียวที่จำเพาะ และอุปกรณ์รับสัญญาณที่มีความไวมากขึ้น ส่งผลให้สามารถประมวลผลแสดงข้อมูลได้อย่างรวดเร็ว ร่วมกับความเข้ากันได้ของ Probe แบบ Non-invasive โดยที่ไม่มีการสัมผัสกับตัวอย่าง อีกทั้ง การรับสัญญาณในรูปแบบค่าการกระเจิงแสงจากตัวอย่างทำให้สามารถใช้งานได้กับเส้นใยแก้วนำแสงในระยะไกลได้ ซึ่งเอื้อต่อการติดตั้งเครื่องตรวจวิเคราะห์ได้หลายตำแหน่งในบริเวณการผลิต

หลักการพื้นฐานของ Raman spectrometry มีความคล้ายคลึงกับ IR spectrometry เนื่องด้วยมีการเปลี่ยนแปลงของอิเล็กตรอนภายในโมเลกุลไปที่ระดับพลังงานการสั่นเช่นเดียวกัน โดยหลักการแล้ว เมื่อโมเลกุลของสารตัวอย่างทั้งชนิดของแข็ง ของเหลว หรือแก๊สเกิดการดูดกลืนจากแหล่งพลังงานแล้ว จะถูกกระตุ้นไปสู่ระดับพลังงานการสั่นที่สูงกว่าเรียกว่า Virtual state ซึ่งจะใช้ระยะเวลาอยู่ในระดับนี้น้อยมาก (10^{-14} วินาที) เมื่อเปรียบเทียบกับระยะเวลาที่อยู่ในระดับพลังงานของอิเล็กตรอน (10^{-8} วินาที) จากนั้นจึงเกิดการคายพลังงานในรูปแบบการกระเจิงของแสง (Light scattering) ซึ่งโดยส่วนมากจะพบการกระเจิงของแสงชนิดที่ไม่มีการสูญเสียหรือได้รับพลังงานเกิดขึ้น หรือที่เรียกว่า Rayleigh scattering อย่างไรก็ตาม ประมาณ 1 ใน 10^6-10^8 สามารถพบการกระเจิงแสงชนิดที่มีการสูญเสียหรือได้รับพลังงานเกิดขึ้นภายในโมเลกุลได้ ซึ่งเป็นรูปแบบพลังงานของ Raman ที่ต้องการศึกษาประกอบด้วย 2 ชนิด คือ Stoke scattering ในกรณีที่มีการสูญเสียพลังงาน และ Anti-stoke scattering ในกรณีที่ได้รับพลังงาน ดังแสดงตามรูปที่ 19(a) นอกจากนี้ เมื่อเปรียบเทียบระดับความเข้มของพลังงานที่ได้จากการกระเจิงแสงแต่ละชนิดนั้น จะเห็นว่าสเปคตรัมที่ได้จาก Rayleigh มีความเข้มสูงที่สุด รองลงมาคือ Stoke และ Anti-stoke ตามลำดับ ดังแสดงตามรูปที่ 19(b) อันเนื่องมาจากสเปคตรัมที่ได้ของ Stoke และ Anti-stoke นั้นเป็นซีรี่ย์ที่เกิดจากการเปลี่ยนระดับพลังงานหรือความถี่เพียงเล็กน้อยจาก Rayleigh

line ทั้งนี้ ขึ้นอยู่กับค่าของพลังงานที่ทำให้เกิดการสั่นภายในโมเลกุลด้วย ซึ่งจะเห็นว่า Anti-stoke ใช้พลังงานในการกระตุ้นสูงสุด แต่มีระดับความเข้มของสเปคตรัมต่ำสุดเนื่องจากโอกาสและความเสถียรในการเกิดได้น้อยสุด



(a) (b)

รูปที่ 19 แสดง (a) การกระเจิงแสงชนิด Stoke และ Anti-stoke (b) เปรียบเทียบระดับความเข้มของพลังงานและความถี่ที่ทำให้เกิดจากการกระเจิงแสงของแต่ละชนิด (Rodriguez-Saona *et al.*, 2017)

ตามที่ได้กล่าวไว้ข้างต้นว่าคุณสมบัติของโมเลกุลที่สามารถดูดกลืนแสงในช่วงของ IR ได้จะต้องสามารถแสดงสภาพขั้วบวก-ลบ (Dipole moment) ของอะตอมบนพันธะหรือภายในโมเลกุลได้ ในขณะที่ โมเลกุลที่สามารถทำให้เกิดการกระเจิงแสงในช่วงของ Raman ได้นั้น จะต้องสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นอิเล็กตรอนของอะตอมบนพันธะหรือภายในโมเลกุล (Polarizability) ได้ ดังนั้นจึงสามารถสรุปได้ว่า IR และ Raman มีความสัมพันธ์กัน กล่าวคือ การเกิดสเปคตรัม IR ในพันธะ C-H สามารถเกิดได้ดีกว่า C=C ในขณะที่การเกิดสเปคตรัม Raman ในพันธะ C=C สามารถเกิดได้ดีกว่า C-H รวมถึงโมเลกุลเดียวกันที่มีโหมดการสั่นที่แตกต่างกันสงผลให้มีความสามารถในการเกิดสเปคตรัมของ IR และ Raman ต่างกันด้วย ตัวอย่างเช่น CO_2 และ H_2O ที่มีการสั่นรูปแบบ Symmetric stretching จะเป็น Raman active แต่เป็น IR inactive สำหรับการสั่นรูปแบบ Asymmetric stretching จะเป็น IR active แต่เป็น Raman inactive ดังแสดงตามรูปที่ 20

(a) โมเลกุล H_2O

(b) โมเลกุล CO_2

รูปที่ 20 แสดงรูปแบบการสั่นของ (a) โมเลกุล H_2O และ (b) โมเลกุล CO_2 (Rodriguez-Saona *et al.*, 2017)

อย่างไรก็ตาม เทคนิค Raman spectroscopy พบว่าเป็นวิธีที่มีความไวต่ำ โดยเฉพาะสารตัวอย่างที่มีความเข้มข้นต่ำในช่วง 0.1-1% มักจะทำการตรวจวิเคราะห์ได้ยาก อันเป็นผลโดยตรงเนื่องมาจากโอกาสในการเกิดการกระเจิงของแสงในช่วง Raman เกิดได้น้อย อีกทั้ง ลักษณะการกระเจิงแสง Raman เกิดขึ้นทุกทิศทางทำให้มีแสงเพียงบางส่วนที่ส่งไปถึงเครื่องรับสัญญาณ รวมถึงอาจทำให้เกิดการกระเจิงแสงรูปแบบอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ Raman เรียกว่า non-Raman light ทำให้เกิดเป็นสัญญาณรบกวนซึ่งหากมีปริมาณมากอาจบดบังสเปคตรัมของ Raman ได้ นอกจากการรบกวนด้วยการกระเจิงของแสงอื่น ๆ แล้ว ยังสามารถพบการรบกวนจากแสง Fluorescence ด้วย ดังที่กล่าวไว้ข้างต้นว่าแสง Fluorescence เกิดจากการคายพลังงาน ซึ่งมีประสิทธิภาพและโอกาสในการเกิดสูงกว่ามากเมื่อเทียบกับ Raman ทำให้มักจะพบการบดบังสเปคตรัมของ Raman ด้วย Fluorescence ได้บ่อย และข้อจำกัดที่สำคัญคือค่าใช้จ่ายและมีความซับซ้อนของเครื่องมือและอุปกรณ์สำหรับการตรวจวิเคราะห์ที่สูงด้วยเช่นกัน

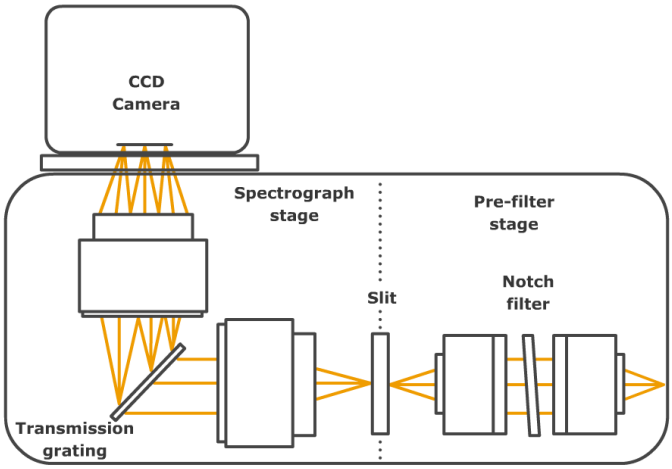
แหล่งกำเนิดแสงของ Raman อยู่ในรูปของแสงเลเซอร์ (Laser) ในช่วงความยาวคลื่น 700-1200 nm และยังสามารถใช้ความยาวคลื่นต่ำสุดถึง 500 nm เนื่องจากความสัมพันธ์ระหว่างความยาวคลื่นที่ระดับต่ำลงส่งผลให้ความเข้มของการกระเจิงแสงที่สูงขึ้น อย่างไรก็ตาม ที่ระดับความยาวคลื่นต่ำก่อให้เกิดการรบกวนจากแสง Fluorescence ด้วย ดังนั้น ความยาวคลื่นจึงเป็นปัจจัยหนึ่งในการพิจารณาเลือกใช้ประเภทของแสงเลเซอร์ที่เป็นแหล่งกำเนิดแสงของเทคนิคนี้ นอกจากนี้ ยังมีปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้อง ยกตัวอย่างเช่น ระดับพลังงานขาเข้า (Power input) ซึ่งที่ระดับพลังงานสูงอาจส่งผลต่อความปลอดภัยของผู้ปฏิบัติงานได้ ความสเถียร อายุการใช้งานของแสงเลเซอร์ ความปลอดภัยจากการใช้งาน ความเข้ากันได้กับเส้นใยแก้วนำแสงชนิด Silica และโอกาสเกิดการรบกวนจากแสง Fluorescence เป็นต้น ทั้งนี้ ข้อมูลประเภทของแสงเลเซอร์ที่แสดงถึงคุณสมบัติ รวมถึงข้อได้เปรียบและข้อจำกัดของแต่ละประเภท ดังมีรายละเอียดตามตารางที่ 8 ซึ่งแสงเลเซอร์ประเภท Nd: YAG laser line (ความยาวคลื่น 1.064 μm) เป็นที่นิยมในการตรวจวิเคราะห์กระบวนการด้วยเทคนิค Raman มากที่สุด

ประเภทแสงเลเซอร์	คุณสมบัติ
514 nm argon laser line	▪ มีประสิทธิภาพในการกระเจิงแสงได้ดี แต่เกิดการรบกวนจากแสง Fluorescence สูง ▪ แสงเลเซอร์มีราคาสูง และไม่เหมาะกับการนำมาใช้ในทางอุตสาหกรรม ▪ ไม่เข้ากันกับ Silica fiber
632.8 nm helium-neon laser line	▪ สามารถใช้กับระดับพลังงานต่ำ ▪ แสงเลเซอร์มีราคาต่ำ ▪ ประสิทธิภาพการกระเจิงแสงปานกลาง ▪ เข้ากันได้กับ Silica fiber ▪ มีโอกาสเกิดการรบกวนจากแสง Fluorescence บ้าง

676 nm krypton laser line	▪ สามารถใช้กับระดับพลังงานปานกลาง ▪ ประสิทธิภาพการกระเจิงแสงปานกลาง ▪ เข้ากันได้กับ Silica fiber แต่ไม่เหมาะกับการนำมาใช้ในทางอุตสาหกรรม ▪ มีโอกาสเกิดการรบกวนจากแสง Fluorescence บ้าง
725-830 nm diode laser	▪ สามารถใช้กับระดับพลังงานต่ำ-ปานกลาง ▪ ประสิทธิภาพการกระเจิงแสงปานกลาง ▪ มีโอกาสเกิดการรบกวนจากแสง Fluorescence น้อย ▪ เข้ากันได้กับ Silica fiber และได้ผลลัพธ์ที่น่าเชื่อถือ
1.064 μm Nd: YAG laser line	▪ สามารถใช้กับระดับพลังงานสูง ▪ ประสิทธิภาพการกระเจิงแสงต่ำ ▪ มีโอกาสเกิดการรบกวนจากแสง Fluorescence น้อยมาก ▪ เข้ากันได้กับ Silica fiber ดีมาก และได้ผลลัพธ์ที่น่าเชื่อถือ

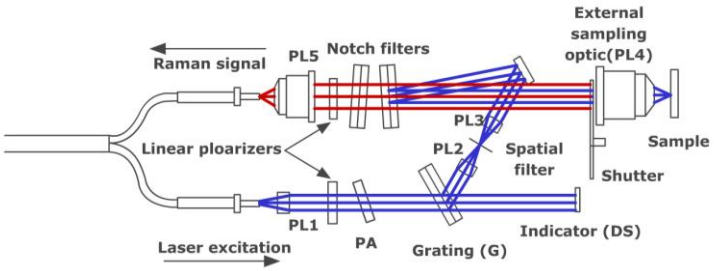
ตารางที่ 8 แสดงคุณสมบัติของแสงเลเซอร์ที่เป็นแหล่งกำเนิดแสงทั้ง 5 ประเภท

เครื่องมือการตรวจวิเคราะห์ที่ใช้ร่วมกับเทคนิค Raman spectrometry รูปแบบแรกคือ Dispersive axial transmission spectrometer ซึ่งมักจะนิยมใช้ร่วมกับแสงเลเซอร์ประเภท Diode laser (785 nm) มีหลักการทำงานสำคัญคือ กระจายแสงเลเซอร์ด้วย Grating ชนิดที่มีประสิทธิภาพในการส่องผ่านของแสงได้สูง เพื่อให้ได้ภาพจากการประมวลผลสัญญาณที่มีคุณภาพสูงผ่านเครื่องรับสัญญาณชนิด Charged Couple Devices (CCD) ที่สามารถรับความยาวคลื่นในช่วงกว้างได้พร้อมกัน นอกจากนี้ เครื่องมือดังกล่าวยังมีขั้นตอนการกรองแสงเลเซอร์เพื่อลดระดับความแรงของแสง เรียกว่า Pre-filter stage โดยกรองแสงเลเซอร์ผ่านแผ่นกรอง Notch filter ช่วยคัดกรองเฉพาะความยาวคลื่นแสงที่ทำให้เกิดสเปคตรัม Raman ได้ดีขึ้น และกำจัดการกระเจิงแสงชนิด Rayleigh scattering จากนั้น จึงผ่านเข้าสู่ช่องขนาดเล็ก (Slit) ทำหน้าที่ช่วยลดการส่องผ่านของแสงรบกวน (Stray light) ก่อนเข้าสู่ขั้นตอนการประมวลผลสัญญาณต่อไป ดังแสดงตามรูปที่ 21



รูปที่ 21 แสดงโครงสร้างและหลักการทำงานของ Dispersive axial transmission spectrometer (Nordon, 2018)

โดยส่วนมากนิยมใช้ร่วมกับ Probe ทั้งชนิด Unfiltered fiber bundle และ Filtered fiber optic โดยชนิดแรกจะมีราคาถูกกว่า แต่มักพบปัญหาการรบกวนจากแสง Fluorescence รวมถึงแสงสะท้อนอื่น ๆ ในระหว่างการรับ-ส่งสัญญาณทำให้บดบังสเปคตรัมของ Raman ดังนั้น Probe ชนิดที่สองจึงพัฒนาขึ้นเพื่อกำจัดปัญหาดังกล่าวโดยการเพิ่มแผ่นกรองทั้งในการส่งและรับสัญญาณ หรือเป็นที่รู้จักในนาม PhAT probe ซึ่งมีความเหมาะสมสำหรับสุ่มตัวอย่างตรวจวิเคราะห์แบบ Non-invasive โดยไม่มีการสัมผัสตัวอย่าง ดังแสดงตามรูปที่ 22



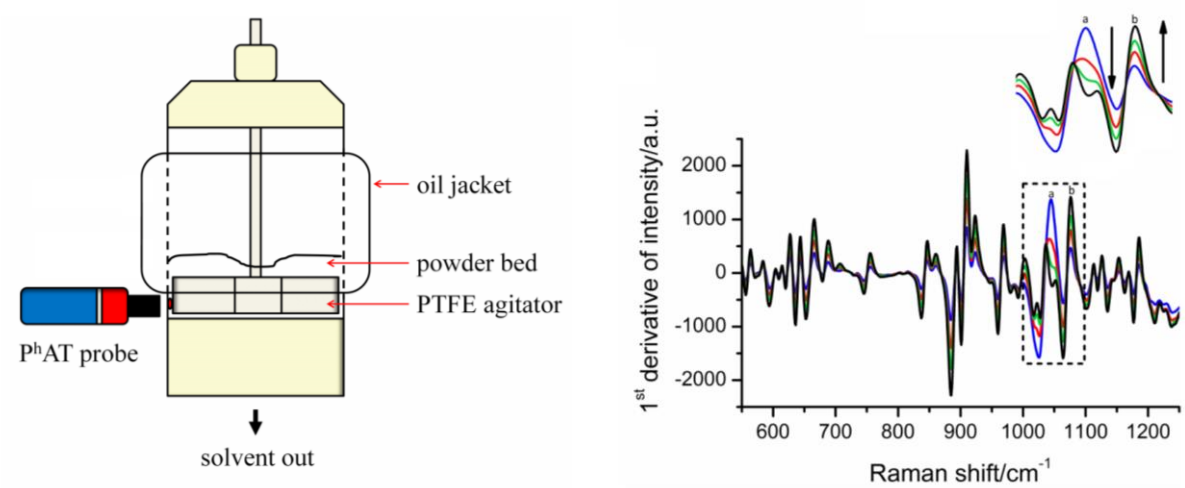
รูปที่ 22 แสดงโครงสร้างและหลักการทำงานของ Filtered fiber optic probe (Nordon, 2018)

อีกรูปแบบหนึ่งของเครื่องมือการตรวจวิเคราะห์คือ FT-Raman spectrometer ซึ่งมักจะนิยมใช้ร่วมกับแสงเลเซอร์ประเภท Nd: YAG laser (1.064 μm) เนื่องจากมีความเข้มแสงสูงพอที่เอื้อต่อการตรวจวิเคราะห์ในเวลาอันสั้น หรือมีการสุ่มตัวอย่างหลายตำแหน่งในคราวเดียวกันด้วยการทำงานร่วมกับ Multiplexer โดยหลักการทำงานคล้ายกับ FT-IR spectrometer ดังที่กล่าวไว้ข้างต้น อย่างไรก็ตาม เพื่อป้องกันการรบกวนของแสงสะท้อนที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการรับ-ส่งสัญญาณ รวมถึง Rayleigh scattering จึงมีการใส่แผ่นกรองในหลายขั้นตอนของการทำงานเพื่อกำจัดแสงรบกวนดังกล่าวให้ได้มากที่สุด และมักจะนิยมใช้ร่วมกับ Probe ชนิด Unfiltered fiber bundle โดยสรุปแล้ว สามารถเปรียบเทียบคุณสมบัติของเครื่องมือตรวจวิเคราะห์ด้วยเทคนิค Raman ระหว่างประเภท Grating และ Interferometric instrument ดังมีรายละเอียดตามตารางที่ 9

Grating instrument	Interferometric instrument
▪ กลไกการทำงานเรียบง่าย และราคาถูก ▪ Resolution ต่ำ ▪ ช่วงความยาวคลื่นที่วิเคราะห์ได้กว้าง ▪ ใช้ร่วมกับแสงเลเซอร์ชนิด Diode laser	▪ กลไกการทำงานซับซ้อน และราคาแพง ▪ Resolution สูง ▪ ช่วงความยาวคลื่นที่วิเคราะห์ได้กว้าง ▪ ใช้ร่วมกับแสงเลเซอร์ชนิด YAG laser

ตารางที่ 9 แสดงการเปรียบเทียบคุณสมบัติของเครื่องมือระหว่าง Grating และ Interferometric instrument

ตัวอย่างการประยุกต์ใช้เทคนิค Raman spectrometry ในการตรวจวิเคราะห์กระบวนการ จากการศึกษาของ Hamilton และคณะ (2013) ได้ทำการตรวจสอบหาจุดยุติ (End point) ในขั้นตอนการทำให้แห้งของสารสำคัญ Cellobiose octaacetate (COA) ในรูปแบบผงร่วมกับตัวทำละลาย Methanol ด้วยการใช้ PhAT probe สุ่มตัวอย่างแบบ Non-invasive ติดตามการระเหยของตัวทำละลายระหว่างขั้นตอนการเป่าแห้งในแต่ละช่วงเวลา เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการแห้งมากเกินไป (Over-drying) ดังแสดงตามรูปที่ 23(1) สเปคตรัม Raman ของส่วนผสม COA และ Methanol ที่ได้จากการบันทึกผลในแต่ละช่วงเวลาพบว่า เมื่อเวลาผ่านไปความเข้มของตัวทำละลาย Methanol (peak a) ลดลง ในขณะที่ความเข้มของสารสำคัญ COA (peak b) เพิ่มขึ้น แสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงจากการระเหยของตัวทำละลายเพิ่มมากขึ้นและการเป่าแห้งของสารสำคัญที่เพิ่มขึ้นด้วยเช่นกัน ดังแสดงตามรูปที่ 23(2)



(1) (2)

รูปที่ 23 แสดง (1) การใช้ PhAT probe สุ่มตัวอย่างแบบ Non-invasive (2) สเปคตรัม Raman ของส่วนผสม COA และ Methanol ในแต่ละช่วงเวลา (Hamilton *et al*., 2013)

โดยสรุป จากผลการรวบรวม วิเคราะห์ และสรุปผลเชิงสังเคราะห์ของข้อมูลเทคนิค Spectrometry ในแต่ละประเภทนั้น จึงสามารถสรุปภาพรวมของข้อได้เปรียบและข้อจำกัดของ Spectrometry แต่ละประเภท เพื่อ

ประโยชน์ในการนำเทคนิคไปปรับใช้ได้อย่างเหมาะสมส่งผลให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดในการประยุกต์ใช้ ดังแสดงในตารางที่ 10

	ข้อได้เปรียบ	ข้อจำกัด
Mid-IR	☑ เหมาะสมกับสารที่มีขั้ว รูปแบบของเหลวหรือแก๊ส ☑ ลักษณะสเปคตรัมแคบ มีความจำเพาะสูง ☑ มีความไว (Sensitivity) สูง	☒ ใช้สำหรับการสุ่มตัวอย่างแบบ In-line เท่านั้น ☒ อุณหภูมิมีผลต่อสเปคตรัม ☒ ไม่เหมาะกับตัวอย่างที่มีความเข้มข้นต่ำ
Near-IR	☑ เหมาะสมกับสารที่มีขั้ว รูปแบบของเหลวหรือของแข็ง ☑ สามารถใช้สุ่มตัวอย่างแบบ Non-invasive ได้ ☑ เส้นใยแก้วนำแสงมีราคาถูกสุดและความยาวสูงสุด	☒ ลักษณะสเปคตรัมกว้าง อาจเกิดการทับซ้อนทำให้แปลผลได้ยาก ☒ มีความไว (Sensitivity) ต่ำ ☒ อุณหภูมิมีผลต่อสเปคตรัม ☒ ไม่เหมาะกับตัวอย่างที่มีความเข้มข้นต่ำ
UV-vis	☑ เหมาะกับสารอินทรีย์/อนินทรีย์ที่มี Chromophores รูปแบบของเหลว ☑ มีความไว (Sensitivity) สูงมาก	☒ เหมาะสำหรับการสุ่มตัวอย่างแบบ In-line เท่านั้น ☒ ลักษณะสเปคตรัมกว้าง อาจเกิดการทับซ้อนทำให้แปลผลได้ยาก
Raman	☑ เหมาะสมกับสารที่มีขั้ว รูปแบบของเหลวหรือของแข็ง ☑ สามารถใช้สุ่มตัวอย่างแบบ Non-invasive ได้ ☑ ลักษณะสเปคตรัมแคบ มีความจำเพาะสูง ☑ เหมาะกับตัวอย่างที่มีความเข้มข้นต่ำ	☒ อุปกรณ์ Spectrometer มีความซับซ้อนสูง ☒ มีความไว (Sensitivity) ต่ำ ☒ เกิดการรบกวนจากแสง Fluorescence

ตารางที่ 10 แสดงการเปรียบเทียบข้อได้เปรียบและข้อจำกัดของ Spectrometry ทั้ง 4 ประเภท

บทที่ 5 สรุปและข้อเสนอแนะ

สรุป

หลักการของ Process Analytical Technology หรือ PAT นั้น คือการนำเทคนิคด้านการตรวจวิเคราะห์ไปใช้สำหรับตรวจติดตามและควบคุมกระบวนการผลิต เพื่อประโยชน์ในการควบคุมกระบวนการให้มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนด และยังเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพของกระบวนการด้านความสามารถในการผลิต ความสม่ำเสมอของกระบวนการ และการรักษาไว้ซึ่งมาตรฐานด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์ นอกจากนี้ ลักษณะหนึ่งที่สำคัญของ PAT คือ มีการออกแบบและติดตั้งเครื่องมือหรืออุปกรณ์การตรวจวิเคราะห์ในตำแหน่งใกล้เคียงหรือภายในกระบวนการผลิตได้ ซึ่งจะต้องมีคุณสมบัติทนทานต่อสภาวะแวดล้อมในสถานที่ผลิต ปฏิบัติงานได้โดยง่าย และได้ผลลัพธ์ที่มีความน่าเชื่อถือ รวมถึงสามารถประมวลผลแสดงข้อมูลได้อย่างทันทีตามระยะเวลาจริง (Real-time) โดยข้อมูลที่ได้จะสะท้อนให้เห็นถึงคุณลักษณะด้านคุณภาพที่สำคัญ (Critical quality attributes: CQAs) ของผลิตภัณฑ์และประสิทธิภาพของกระบวนการผลิต

จากผลการรวบรวมและศึกษาข้อมูลด้านการตรวจวิเคราะห์กระบวนการผลิตด้วยเทคนิค Spectrometry ซึ่งมักจะได้รับความนิยมนำมาใช้กับกระบวนการผลิตยานั้น ประกอบไปด้วย 4 ประเภท ได้แก่ Mid-infrared spectrometry, Near-infrared spectrometry, UV-visible spectrometry และ Raman spectrometry โดยแต่ละเทคนิคมีหลักการพื้นฐานทางสเปกโทรสโกปีที่แตกต่างกันอย่างชัดเจน จึงก่อให้เกิดความแตกต่างในการประยุกต์ใช้งานของแต่ละเทคนิควิธีการอย่างเหมาะสมทั้งในประเด็นของรูปแบบการสุ่มตัวอย่าง Probe ที่ใช้สำหรับสุ่มตัวอย่าง เส้นใยแก้วนำแสง และประเภทของเครื่อง Spectrometer อันนำไปสู่ความแตกต่างของลักษณะการตรวจวิเคราะห์และติดตามกระบวนการในการปฏิบัติงานจริง ตัวอย่างเช่น MIR และ NIR ซึ่งสามารถใช้กับสารตัวอย่างที่มีคุณสมบัติทางโมเลกุลเหมือนกัน รวมถึงสามารถใช้เครื่อง Spectrometer ชนิดเดียวกันได้ อย่างไรก็ตาม เทคนิคทั้งสองดังกล่าวไม่สามารถใช้ในการตรวจวิเคราะห์กระบวนการทดแทนกันได้ เนื่องจากความเหมาะสมของชนิดสารตัวอย่างในรูปแบบของแข็งและของเหลวที่แตกต่างกัน รวมไปถึงระดับความไวและลักษณะของสเปคตรัมที่ได้แตกต่างกันด้วย ดังนั้นแล้ว การมีความรู้ความเข้าใจในหลักการตรวจวิเคราะห์กระบวนการด้วยเทคนิค Spectrometry จึงมีความสำคัญต่อการส่งเสริมและพัฒนาเพื่อยกระดับมาตรฐานการผลิตยาต่อไป ทั้งนี้ผู้จัดทำได้สรุปข้อมูลแสดงการเปรียบเทียบคุณลักษณะที่สำคัญของทั้ง 4 ประเภทไว้ ดังแสดงในภาคผนวก 1

ข้อเสนอแนะ

แม้ว่าหลักการของ PAT นั้น ไม่จัดว่าเป็นองค์ความรู้ใหม่เสียทีเดียวเนื่องจากเป็นการนำเทคนิคที่ใช้ในการตรวจวิเคราะห์จากห้องปฏิบัติการมาปรับใช้ในกระบวนการผลิต อย่างไรก็ตาม การนำไปประยุกต์ใช้จริงในภาคอุตสาหกรรมสำหรับผู้ประกอบการด้านยานั้น จำเป็นต้องอาศัยความรู้ความเข้าใจด้านอื่น ๆ ที่สำคัญเพิ่มเติม

เช่น วิธีการวิเคราะห์ทางสถิติที่มีตัวแปรหลายชนิด (Multivariate analysis) การบริหารจัดการความเสี่ยง (Risk management) ซึ่งเป็นเครื่องมือในการระบุ CQAs และโปรแกรมทางคอมพิวเตอร์ที่สามารถจำลองกระบวนการผลิต (Process simulation) ตามตัวแปรที่กำหนดได้ เป็นต้น เหล่านี้เป็นองค์ประกอบภายใต้หลักการของ Quality by Design อีกทั้ง บทบาทการส่งเสริมและพัฒนาจากหน่วยงานภาครัฐเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่สำคัญ โดยหน่วยงานภาครัฐควรมีการจัดการฝึกอบรมทั้งทางทฤษฎีและทางปฏิบัติให้ผู้ประกอบการด้านยาอย่างทั่วถึง เพื่อให้เกิดความรู้ความเข้าใจอย่างถูกต้องและสื่อสารถึงความต้องการหรือทิศทางการดำเนินการของหน่วยงานภาครัฐอย่างชัดเจนก่อน พร้อมกำหนดระยะเวลาที่เหมาะสมในการเรียนรู้และนำไปปฏิบัติได้จริงก่อนมีการประกาศบังคับใช้ตามกฎหมายต่อไป

บรรณานุกรม

Aulton, M.E., and Taylor, K.M. (2018). *Aulton's pharmaceutics: the design and manufacture of medicines*. 5th edition. Elsevier Ltd., Edinburgh.

Borissova, A., Dashova, Z., Lai, X., and Roberts, K.J. (2004). Examination of the Semi-Batch Crystallization of Benzophenone from Saturated Methanol Solution via Aqueous Antisolvent Drowning-Out as Monitored In-Process Using ATR FTIR Spectroscopy. *Crystal Growth & Design*, 2004, 4(5), 1053–1060.

Hamilton, P., Littlejohn, D., Nordon, A., Sefcik, J., Slavin, P., Andrews, J., and Dallin, P. (2013). Investigation of factors affecting isolation of needle-shaped particles in a vacuum-agitated filter drier through non-invasive measurements by Raman Spectrometry. *Chemical Engineering Science*, 101, 878-885.

ICH harmonized tripartite guideline. (2009). *Pharmaceutical development Q8(R2)*.

Littlejohn, D. (2007). *Optical Fibres* [On-line sheets]. Department of Pure and Applied Chemistry/CPACT, University of Strathclyde. Available at: https://doczz.net/doc/8019434 /print---university-of-strathclyde (Accessed: 15 August 2021).

McLennan, F., Kowalski, B.D. (1995). *Process Analytical Chemistry*. Springer, Netherlands.

Penner M.H. (2017). Basic Principles of Spectroscopy. In: Nielsen S. (eds) *Food Analysis*. Springer, Cham, 79-88.

Nordon, A. (2018). *Process Analytical Chemistry* [PowerPoint presentation]. CH913 Process Analytical Technology and Quality by Design in Manufacturing, Strathclyde University, delivered 15 November 2018.

Penner M.H. (2017). Ultraviolet, Visible, and Fluorescence Spectroscopy. In: Nielsen S. (eds) *Food Analysis*. Springer, Cham, 89-106.

Rodriguez-Saona L., Ayvaz H., Wehling R.L. (2017). Infrared and Raman Spectroscopy. In: Nielsen S. (eds) *Food Analysis*. Springer, Cham, 107-127.

Saleemi, A.N., Reilly, C.D., Nagy, Z.K. (2012). Monitoring of the combined cooling and antisolvent crystallisation of mixtures of aminobenzoic acid isomers using ATR-UV/vis spectroscopy and FBRM. *Chemical Engineering Science*, 77, 122-129.

Smith, B.C. (2011). *Fundamentals of fourier transform infrared spectroscopy*. 2nd edition. CRC Press, New York.

United States Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. (2004). *Guidance for Industry PAT – A framework for innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance*.

Workman, J., Koch, M., and Veltkamp, D. (2007). Process analytical chemistry. *Anal. Chem.*, 79(12), 4345-4364.

ภาคผนวก

ภาคผนวก 1

การเปรียบเทียบคุณลักษณะโดยรวมของเทคนิค Spectrometry ทั้ง 4 ประเภท

	Mid-IR	Near-IR	UV-vis	Raman
ช่วงความถี่ที่รองรับ (Wavenumber)	4,000-400 cm^{-1}	12,800-4,000 cm^{-1}	800-200 nm	1,200-500 nm
หลักการพื้นฐาน	Absorption			Scattering
	- มีการเปลี่ยนแปลงในระดับพลังงานการสั่นรูปแบบ Fundamental vibration (v=0 to v=1) พบได้ทั่วไป - สเปคตรัมแสดงพีคของหมู่ฟังชั่นก์ที่แตกต่างกันในโมเลกุล	- มีการเปลี่ยนแปลงในระดับพลังงานการสั่นรูปแบบ Overtone (v=0 to v=2,3) พบโอกาสเกิดต่ำกว่า - สามารถเกิดร่วมกับ Fundamental vibration ได้ - สเปคตรัมแสดงพีคของพันธะ C-H, O-H และ N-H ในโมเลกุล	- มีการเปลี่ยนแปลงในระดับพลังงานของอิเล็กตรอนรูปแบบ Electronic transition	- มีการเปลี่ยนแปลงในระดับพลังงานการสั่นไปยัง Virtual state - Rayleigh = การกระเจิงของแสงที่ไม่มีการสูญเสียหรือได้รับพลังงาน พบได้ทั่วไป - Raman = การกระเจิงแสงชนิดที่มีการสูญเสีย (Stokes) หรือได้รับ (Anti-stokes) พลังงาน โอกาสพบ 1 ใน 10^6-10^8
คุณสมบัติของโมเลกุล	- มีการเหนี่ยวนำให้เกิดขั้วบวก-ลบ (Dipole moment) ของอะตอมในโมเลกุล - เกิดการสั่นของโมเลกุลรูปแบบ Asymmetric		- สารอินทรีย์โดยส่วนใหญ่และสารอนินทรีย์บางชนิดที่มีอนุพันธ์ Chromophores หรือ Conjugate unsaturated species	- มีการเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นอิเล็กตรอน (Polarizability) ของอะตอมในโมเลกุล - เกิดการสั่นของโมเลกุลรูปแบบ Symmetric
ประเภทของ Probe	1 – ATR 2 – transmission flow cell	1 – transmission 2 – transflectance 3 – reflectance	1 – ATR 2 – transmission	Filtered fiber optic เช่น PhAT probe
ชนิดของสารตัวอย่าง (ประเภทของ Probe)	ของเหลว (1) แก๊ส (2)	ของเหลว (1,2) ของแข็ง (3)	ของเหลว (1 –สารความเข้มข้นสูง 2 –สารความเข้มข้นต่ำ)	ของเหลว ของแข็ง
รูปแบบการตรวจวิเคราะห์	In-line	On-line, In-line, Non-invasive	In-line	On-line, In-line, Non-invasive

ภาคผนวก 1

การเปรียบเทียบคุณลักษณะโดยรวมของเทคนิค Spectrometry ทั้ง 4 ประเภท (ต่อ)

	Mid-IR	Near-IR	UV-vis	Raman
เส้นใยแก้วนำแสง และความยาว	Chalcogenide (3 m), Silver Halide (5 m)	Low OH Silica (1 Km)	Silica (200 m)	Silica (ความยาวไม่จำกัด)
ชนิดของ Spectrometer	1. Filter (monochromatic) IR 2. Dispersive (sequential polychromatic) IR + moving grating 3. Fourier Transform (polychromatic) IR		1. Fixed grating + diode detector 2. Scanning grating + PMT detector 3. Filter instrument + diode detector	1. Dispersive + diode laser (785 nm) 2. Fourier Transform + YAG laser (1.064 μm)
ลักษณะสเปคตรัม	แคบ และจำเพาะกับโมเลกุล	กว้าง และทับซ้อนกัน (Overlapping)	กว้าง และทับซ้อนกัน (Overlapping)	แคบ และจำเพาะกับโมเลกุล
วิธีการทางสถิติสำหรับตรวจวิเคราะห์สเปคตรัม	Univariate analysis หรือ Multivariate analysis สำหรับสารประกอบเชิงซ้อน	Multivariate analysis	Multivariate analysis	Univariate analysis
ระดับความไว (Sensitivity)	สูง	ต่ำ	สูงมาก	ต่ำ
ปัจจัยที่มีผลต่อสเปคตรัมที่ได้	- อุณหภูมิ - การใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย (น้อยกว่า Near-IR) จึงไม่เหมาะกับตัวอย่างความเข้มข้นต่ำ	- อุณหภูมิ - การใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย จึงไม่เหมาะกับตัวอย่างความเข้มข้นต่ำ	ตัวทำละลายที่มีอนุพันธ์ Chromophores	- ประเภทของแสงเลเซอร์ - ตัวอย่างความเข้มข้นต่ำ (0.1-1%) - การรบกวนของแสง Fluorescence
ตัวอย่างการประยุกต์ใช้ในการตรวจวิเคราะห์กระบวนการ	- การติดตามสภาวะ Supersaturation ของสารละลายระหว่างการเกิดคริสตัล - การวิเคราะห์ Off-gas analysis เพื่อตรวจหา Solvent content	- การติดตามปฏิกิริยาของสารละลายจากระดับความเข้มข้น - การติดตามการผสมของผงยา (Powder blending) หรือระดับ Water content ในส่วนผสมของผงยา	- การติดตามปฏิกิริยาของสารละลายจากระดับความเข้มข้น - ใช้กับตัวอย่างที่มีน้ำเป็นตัวทำละลายได้	- การติดตามรูปแบบ Polymorph ระหว่างการเกิดคริสตัล - การติดตามการผสมของผงยา (Powder blending) - การติดตามปฏิกิริยาของสารละลาย - ใช้กับตัวอย่างที่มีน้ำเป็นตัวทำละลายได้