แบบจำลองทำนายความชื้นในกระบวนการทำแห้งด้วยเครื่องฟลูอิดเบด

นายพลช ชินวัฒนวงศ์วาน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาวิศวกรรมอุตสาหการ ภาควิชาวิศวกรรมอุตสาหการ
คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2565
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Moisture Content Prediction model of Fluid Bed Drying Process

Mr. Paloch Chinwattanawongwan

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Engineering in Industrial Engineering
Department of Industrial Engineering
FACULTY OF ENGINEERING
Chulalongkorn University
Academic Year 2022
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	แบบจำลองทำนายความชื้นในกระบวนการทำแห้งด้วยเครื่องฟลูอิดเบด
โดย	นายพลช ชินวัฒนวงศ์วาน
สาขาวิชา	วิศวกรรมอุตสาหการ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ ดร.โอฬาร กิตติธีรพรชัย
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์สุรพงษ์ ศิริกุลวัฒนา

คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต

.... คณบดีคณะวิศวกรรมศาสตร์

(ศาสตราจารย์ ดร.สุพจน์ เตชวรสินสกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.... ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร.วิภาวี ธรรมาภรณ์พิลาศ)

.... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(รองศาสตราจารย์ ดร.โอฬาร กิตติธีรพรชัย)

.... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์สุรพงษ์ ศิริกุลวัฒนา)

.... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อริศรา เจียมสงวนวงศ์)

.... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(รองศาสตราจารย์ ดร.เจริญชัย โขมพัตราภรณ์)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

พลช ชินวัฒนวงศ์วาน : แบบจำลองทำนายความชื้นในกระบวนการทำแห้งด้วยเครื่องฟลูอิดเบด. (Moisture Content Prediction model of Fluid Bed Drying Process) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. ดร.โอฬาร กิตติธีรพรชัย, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ผศ.สุรพงษ์ ศิริกุลวัฒนา

ในอุตสาหกรรมเภสัชกรรม เครื่องทำแห้งฟลูอิดเบดมักถูกนำมาใช้ในกระบวนการทำแห้งเพื่อกำจัดของเหลวส่วนเกินออกจากแกรนูลยาจนกระทั้งได้ได้แกรนูลที่มีปริมาณความชื้นที่ต้องการ พนักงานสามารถถูกตรวจสอบปัจจัยและจุดยุติกระบวนการโดยหลายวิธีตั้งแต่วิธีการพื้นฐาน เช่น การตรวจโดยมนุษย์ จนถึง วิธีการใช้เทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวน เช่นเครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปี แม้ว่าการนำเครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปีมาใช้จะประสบความสำเร็จในการศึกษา แต่การประยุกต์วิธีการดังกล่าวในระดับอุตสาหกรรมการผลิตยังมีข้อจำกัดในด้านการปรับติดตั้งและด้านราคา นอกจากนี้บริษัทเภสัชกรรมหลายแห่งยังไม่ได้นำข้อมูลจากเซนเซอร์ที่มีอยู่ไปประยุกต์ใช้ ดังนั้นการศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อเปรียบเทียบข้อมูลสเปกตรัมที่ได้จากเครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปี กับ ข้อมูลความชื้นและอุณหภูมิของอากาศของเครื่องฟลูอิดเบด ของความสามารถในการทำนายปริมาณความชื้นจากแบบจำลองทำนายความชื้น เพื่อทำนายปัจจัยและจุดยุติกระบวนการ การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งสองแห่งแสดงให้เห็นถึงรายละเอียดกระบวนการและข้อสังเกตุที่มีประโยชน์ในการพัฒนาแบบจำลองการทำนายซึ่งมีพื้นฐานบนการใช้ข้อมูลอุณหภูมิ ความชื้นอากาศและใช้สเปกตรัมเนียร์อินฟราเรดเป็นปัจจัย จากผลการศึกษา เมื่อเปรียบเทียบจากค่า root mean square error (RMSE) ของทั้งสองแบบจำลอง พบว่าการใช้ข้อมูลจากตัววัดความชื้นและอุณหภูมิอากาศในการทำนายได้ผลที่ดีกว่า โดยมีค่า RMSE เท่ากับ 0.1144 ในขณะที่แบบจำลองเนียร์อินฟราเรดมีค่า RMSE เท่ากับ 0.2757 ซึ่งยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม เพื่อปรับปรุงความแม่นยำของแบบจำลองต่อไป

สาขาวิชา	วิศวกรรมอุตสาหการ	ลายมือชื่อนิสิต ....
ปีการศึกษา	2565	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก ....
		ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม ....

6370183121 : MAJOR INDUSTRIAL ENGINEERING

KEYWORD: granules, Near-infrared spectroscopy, Drying process, Prediction model

Paloch Chinwattanawongwan : Moisture Content Prediction model of Fluid Bed Drying Process. Advisor: Assoc. Prof. ORAN KITTITHREERAPRONCHAI, Ph.D. Co-advisor: Asst. Prof. SURAPONG SIRIKULVADHANA

In the pharmaceutical industry, a fluid bed dryer is commonly used to remove excess moisture content from granules until they reach the desired moisture content. During the process, an operator may monitor parameters and duration by various methods, ranging from a simple observation, such as manual inspection, to advanced process-analytical technology, such as Near-infrared spectroscopy (NIR). Despite successful studies, the monitoring fluid bed dry by NIR spectroscopy is difficult to implement in the industrial production scale due to configuration and high costs. Furthermore, some pharmaceutical companies ignore the data from sensors of equipment that are commonly available. As a result, this study aims to compare the spectrum data from NIR spectroscopy and the temperature-humidity data from equipment and combine them to predict process parameters and duration. The analysis of data reveals the operation details and helpful insights for developing a prediction model. The proposed model is based on NIR spectroscopy and the temperature-humidity data as factors. From the study results, when compared root mean square error (RMSE) of both models, temperature-humidity model has better result with RMSE 0.1144, while the RMSE of near infrared model is 0.2757. However, further studies are needed to improve the accuracy of models.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Field of Study:	Industrial Engineering	Student's Signature ....
Academic Year:	2022	Advisor's Signature ....
		Co-advisor's Signature ....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ สามารถดำเนินการสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี ต้องขอขอบพระคุณความช่วยเหลือ จากอาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ ดร. โอษาร กิตติธีรพรชัย และที่ปรึกษาช่วย ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สุรพงษ์ ศิริกุลวัฒนา ที่ได้ให้คำปรึกษาในการวางแผนการดำเนินการ การติดต่อกับโรงงานกรณีศึกษา การจัดทำรูปเล่ม ไปจนถึงคำแนะนำในการศึกษาเล่าเรียนตลอดช่วงเวลาการศึกษา และขอขอบคุณรองศาสตราจารย์ ดร. วิภาวี ธรรมาภรณ์พิลาศ ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ และคณะกรรมการสอบทุกท่าน รวมถึงคณะกรรมการภายนอก ที่ได้ทำการพิจารณา ให้คำแนะนำ ตลอดจนชี้ข้อบกพร่องเกี่ยวกับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ จนแก้ไขเสร็จสิ้นไปได้ด้วยดี

ขอขอบคุณภาควิชาวิศวกรรมอุตสาหการ คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่อนุเคราะห์ทุนผู้ช่วยสอนสำหรับเป็นทุนการศึกษาในการเรียน และทุน Young Leader Ship สำหรับทุนค่าเล่าเรียน ในช่วงการศึกษาปริญญามหาบัณฑิต

ขอขอบคุณบัณฑิตศึกษา จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่สนับสนุน ทุนอุดหนุนวิทยานิพนธ์สำหรับนิสิต สำหรับเป็นค่าใช้จ่ายในการดำเนินการการวิจัย

ขอขอบคุณศูนย์วิจัย คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภญ. ดร.นฤพร สุตัณฑวิบูลย์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภญ. ดร.นฤพร จิตติมา ชัชวาลสายสินธ์ และพี่กอลฟ์ สำหรับการให้อนุญาตใช้งานเครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปี และการให้คำแนะนำการตีความผลตลอดจนแนะนำการออกแบบการทดลอง และการเก็บข้อมูล

ขอขอบคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภญ. ดร.นฤพร สุตัณฑวิบูลย์ ที่คอยให้คำแนะนำ แนวคิดในการทำวิทยานิพนธ์ และช่วยเหลือในการติดต่อสื่อสารกับทางโรงงานกรณีศึกษา จนสามารถเข้าไปเก็บข้อมูลการทดลอง และทำการวิจัยได้

ขอขอบคุณโรงงานกรณีศึกษา คุณรชต คุณสุรินทร์ พี่สันติ พี่เบส พี่ตั้ม ทีมเภสัชกร พี่แป๋ง พนักงานปฏิบัติการฝ่ายการผลิต และฝ่ายรักษาคุณภาพทุกท่าน ที่อนุญาตให้ทำการเข้าไปเก็บข้อมูลการวิจัย และใช้เครื่องมือของทางโรงงาน จนได้ข้อมูลซึ่งเป็นส่วนสำคัญในการทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

สุดท้ายนี้ขอขอบคุณครอบครัว บิดา มารดา ตลอดเพื่อนมิตรทุกท่าน ที่คอยให้การสนับสนุนมาตลอด จนกระทั่งสำเร็จการศึกษา

พลช ชินวัฒนวงศ์วาน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญ

หน้า

.... ค

บทคัดย่อภาษาไทย.. ค

.... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ... ง

กิตติกรรมประกาศ... จ

สารบัญ.. ฉ

สารบัญภาพ 1

สารบัญตาราง... 4

บทที่ 1 บทนำ 5

1.1 ข้อมูลเบื้องต้นของโรงงานกรณีศึกษา 7

1.2 ที่มา และความสำคัญของปัญหา 9

1.2.1 ปัญหาด้านคุณภาพ.. 9

1.2.2 การวิเคราะห์สาเหตุของปัญหา 11

1.2.3 การเฝ้าติดตามกระบวนการ... 14

1.2.4 แนวทางการแก้ปัญหา.. 16

1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย 17

1.4 ขอบเขตของงานวิจัย 17

1.5 ผลที่จะได้รับ 18

1.6 ประโยชน์ที่จะได้รับ.. 18

1.7 ขั้นตอนและวิธีการดำเนินงานวิจัย... 18

บทที่ 2 ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง 19

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2.1 หลักการชองการทำแห้งด้วยเครื่องมือฟลูอิดเบด 19
2.1.1 พื้นฐานเกี่ยวกับกระบวนการทำแห้ง 19
2.1.2 พื้นฐานการทำงานเกี่ยวกับเครื่องฟลูอิดเบด 20
2.2 เทคนิคเนียร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปี 21
2.2.1 หลักการทั่วไปของเทคนิคเนียร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปี 21
2.2.2 หลักการทำงานของเครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปี 22
2.3 คณิตศาสตร์ที่ใช้ในการสร้างแบบจำลองการทำนาย 24
2.3.1 การถดถอยเชิงเส้น 24
2.3.2 การถดถอยพหุคูณแบบเป็นขั้นตอน 25
2.3.3 Multi Adaptive Regression Spline (MARS) 27
2.3.4 การถดถอยแบบพาเชี่ยลลีสแควร์ (PLS-R) 28
2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง 30
2.4.1 กลุ่มงานวิจัยที่เกี่ยวกับการกำหนดจุดยุติกระบวนการทำแห้งด้วยเครื่องฟลูอิดเบด 30
2.4.2 กลุ่มงานวิจัยที่ใช้เนียร์อินฟราเรดสเปกโตสโกปี ในการเฝ้าติดตามกระบวนการผสมแกรนูล และการทำแห้งด้วยเครื่องฟลูอิดเบด 31
2.4.3 กลุ่มงานวิจัยที่ใช้เนียร์อินฟราเรดสเปกโตสโกปี ในการเฝ้าติดตามกระบวนการทำแห้งด้วยเครื่องฟลูอิดเบด 32
บทที่ 3 โรงงานกรณีศึกษา 35
3.1 ข้อมูลทั่วไปของโรงงานกรณีศึกษา 35
3.2 โครงสร้างองค์กร 36
3.3 ประเภทของผลิตภัณฑ์ 36
3.4 กระบวนการทำแห้งแกรนูลด้วยเครื่องฟลูอิดเบด ในขั้นตอนการผลิตยาเม็ด 37
3.5 การควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ 39
3.6 การวิเคราะห์ปริมาณความชื้นของแกรนูล 41

CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 4 การจัดการข้อมูล และการวิเคราะห์ข้อมูล 43
4.1 ภาพรวมการดำเนินงาน 43
4.2 การเก็บข้อมูลการผลิต 44
4.2.1 ข้อมูลจากตัววัดความชื้น และอุณหภูมิของอากาศ ขาเข้าและขาออก 45
4.2.2 ข้อมูลสเปกตรัมเนียร์อินฟราเรด (NIR) 47
4.2.3 ข้อมูลความชื้นแกรนูลยา 48
4.3 การจัดการข้อมูล 50
4.3.1 การจัดการข้อมูลความชื้น และอุณหภูมิของอากาศขาเข้า และขาออก 51
4.3.2 การจัดการข้อมูลสเปกตรัมเนียร์อินฟราเรด 55
4.4 การวิเคราะห์ข้อมูล 58
4.4.1 การวิเคราะห์กระบวนการทำแห้งของโรงงานกรณีศึกษา 58
4.4.2 การวิเคราะห์ข้อมูลจากตัววัดความชื้นและอุณหภูมิอากาศ 58
4.4.3 การวิเคราะห์ข้อมูลจากสเปกตรัมเนียร์อินฟราเรด 65
บทที่ 5 การสร้างแบบจำลอง 68
5.1 แนวคิดของแบบจำลอง 68
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY
5.2 แบบจำลองทำนายความชื้นจากตัววัดความชื้น และอุณหภูมิอากาศ 70
5.2.1 แบบจำลองเชิงเส้นตรง 70
5.2.2 แบบจำลองการทำนายความชื้นเชิงเส้น โดยวิธีเพิ่มตัวแปรอิสระแบบขั้นตอน 74
5.2.3 แบบจำลองทำนายความชื้น MARS 76
5.2.4 เปรียบเทียบผลขอบแบบจำลองกับข้อมูลชุดทดสอบ 82
5.3 แบบจำลองทำนายความชื้นจากเนียร์อินฟราเรดสเปกโทสโกปี 84
5.3.1 แบบจำลองทำนายความชื้น PLS-R 85
5.3.2 เปรียบเทียบผลของแบบจำลอง 89
5.3.3 ข้อจำกัดในการทดลอง 96

บทที่ 6 สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ 97

6.1 สรุปผลการวิจัย 98

6.2 ข้อเสนอแนะ 100

6.2.1 ข้อมูลความชื้น และอุณหภูมิอากาศขาเข้า และขาออกเครื่องฟลูอิดเบด 100

6.2.2 การสุ่มเก็บความชื้นแกรนูล 101

6.2.3 ข้อมูลสเปกตรัมเนียร์อินฟราเรด 102

6.2.4 การนำข้อมูลจากเนียร์อินฟราเรดไปใช้ในการปฏิบัติงาน 103

6.2.5 การเลือกข้อมูลในการสร้างแบบจำลอง 104

6.2.6 การเลือกเครื่องมือที่ใช้ในการยุติกระบวนการทำแห้ง 105

บทที่ ก ภาคผนวก 106

ภาคผนวก ก. ค่า RMSE ที่ได้จากการเลือกรุ่นการผลิตต่าง ๆ เป็นข้อมูลทดสอบ 106

บรรณานุกรม 108

ประวัติผู้เขียน 112

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญภาพ

รูปที่ 1-1 มูลค่าของยาที่ผลิตในประเทศไทย ตั้งแต่ช่วงเดือนมกราคม 2016 – ธันวาคม 2022 5

รูปที่ 1-2 ขั้นตอนในการผลิตยาเม็ด ด้วยวิธีแกรนูลเปียก (Wet Granulation)................................. 6

รูปที่ 1-3 เครื่องฟลูอิดเบดขณะทำงาน(ซ้าย) และเครื่องขณะถอดชิ้นส่วนเพื่อทำความสะอาด (ขวา) 8

รูปที่ 1-4 ลำดับเวลา ของขั้นตอนการทำแห้งของทางโรงงานกรณีศึกษา.. 10

รูปที่ 1-5 ความชื้น และอุณหภูมิของอากาศขาเข้าและขาออกจากเครื่องฟลูอิดเบด ระหว่าง กระบวนการ.. 13

รูปที่ 2-1 การทำงานของเครื่องฟลูอิดเบด 20

รูปที่ 2-2 การทำงานของเครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปี 23

รูปที่ 2-3 ลักษณะเส้นของ least square ที่ลากผ่านจุดข้อมูล [10] 25

รูปที่ 2-4 เครื่องฟลูอิดเบดแบบติดตั้งตัวพ่นสารด้านบน (Top Spray) (ภาพซ้าย), ด้านล่าง (Bottom Spray) (ภาพขวา) [18] 31

รูปที่ 3-1 แผนผังโครงสร้างองค์กร.. 36

รูปที่ 3-2 การไหลของกระบวนการผลิตกรนูล ด้วยวิธีแกรนูลเปียก ของโรงงานกรณีศึกษา 38

รูปที่ 4-1 ภาพรวมการดำเนินงาน 43

รูปที่ 4-2 ตำแหน่งของอุปกรณ์วัดความชื้น และอุณหภูมิของอากาศ ของเครื่องฟลูอิดเบด.............. 45

รูปที่ 4-3 ตัวอย่างไฟล์ข้อมูลที่เก็บได้จาก Probe 46

รูปที่ 4-4 ภาพจำลองบริเวณที่พนักงานปฏิบัติทำการสุ่มหาความชื้นแกรนูล ตามปฏิบัติของโรงงาน กรณีศึกษา.. 48

รูปที่ 4-5 ตำแหน่งช่องสุ่มสาร ที่ใช้ในการสุ่มแกรนูลสำหรับวิเคราะห์ในการศึกษา 49

รูปที่ 4-6 ตัวอย่างผลการวิเคราะห์ความชื้นแกรนูลจากห้องปฏิบัติการ... 50

รูปที่ 4-7 ภาพรวมช่วงของข้อมูล Probe ที่ต้องการ... 51

รูปที่ 4-8 ข้อมูลแต่ละประเภท ที่ถูกบันทึกลงในไฟล์ดิบ 52

รูปที่ 4-9 ข้อมูลแต่ละประเภท ที่ถูกบันทึกลงในไฟล์ดิบ 54

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

รูปที่ 4-10 ข้อมูลความชื้นแกรนูล ตามรุ่นการผลิต และเวลาที่สุ่ม 55

รูปที่ 4-11 ตัวอย่างข้อมูลสเปกตรัมที่อ่าน และจัดรูปแบบด้วยโปรแกรม R/RStudio..... 56

รูปที่ 4-12 ตัวอย่างข้อมูลสเปกตรัมหลังจัดการด้วยโปรแกรม R/RStudio 57

รูปที่ 4-13 กราฟการเปลี่ยนแปลงข้อมูลจาก Probe เทียบกับเวลา..... 59

รูปที่ 4-14 ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ (บนขวา) แผนภาพการกระจายระหว่างตัวแปร (ซ้ายล่าง) ค่าสหสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร 61

รูปที่ 4-15 แสดงค่าสหสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ และค่าตอบสนอง ในช่วงโปรแกรมบี..... 62

รูปที่ 4-16 การลดลงของความชื้นแกรนูล เมื่อระยะเวลาในกระบวนการผ่านไป ของรุ่นการผลิต CPD2, CPG2, CPH1 และ CPD1 ตามลำดับ 64

รูปที่ 4-17 ลักษณะสเปกตรัมเนียร์อินฟราเรดของแกรนูลยา ระหว่างกระบวนการทำแห้ง 65

รูปที่ 4-18 การเปลี่ยนแปลงร้อยละการดูดซับแสง (% absorbance) ของสเปกตรัม เมื่อเวลาผ่านไปของรุ่นการผลิตหนึ่ง ๆ..... 66

รูปที่ 4-19 ความสัมพันธ์ระหว่างการลดลงของความชื้น และการลดลงของความเข้มข้นการดูดซับแสงเนียร์อินฟราเรดของรุ่นการผลิตหนึ่ง ๆ..... 67

รูปที่ 5-1 แผนภาพการกระจายระหว่างความชื้นแกรนูล กับความชื้นอากาศขาออก (A), แผนภาพการกระจายระหว่างความชื้นแกรนูล กับความชื้นแกรนูลเริ่มต้น (B) และแผนภาพการกระจายระหว่างความชื้นแกรนูล กับอุณหภูมิอากาศขาออก (C)..... 71

รูปที่ 5-2 การกระจายระหว่างค่าส่วนเหลือ กับค่าพยากรณ์ของแบบจำลองการถดถอยเชิงเส้น..... 73

รูปที่ 5-3 การกระจายระหว่างค่าส่วนเหลือ กับค่าพยากรณ์ของแบบจำลองการถดถอยเชิงเส้น โดยวิธีเพิ่มตัวแปรอิสระแบบขั้นตอน..... 76

รูปที่ 5-4 เปรียบเทียบค่า RMSE ที่ได้จากการสร้างแบบจำลองด้วยพารามิเตอร์ต่าง ๆ โดยแกนตั้งคือค่า RMSE และแกนนอนคือจำนวนพจน์..... 78

รูปที่ 5-5 ลักษณะการเปลี่ยนแปลงของความชื้นแกรนูลค่าทำนาย (เส้น) และค่าจริง (จุด) ณ อุณหภูมิอากาศขาออกที่จำเพาะ..... 80

รูปที่ 5-6 ลักษณะการเปลี่ยนแปลงของความชื้นแกรนูลค่าทำนาย (เส้น) และค่าจริง (จุด) ณ ระยะเวลาทำแห้งที่จำเพาะ..... 81

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

รูปที่ 5-7 การกระจายระหว่างค่าส่วนเหลือ กับค่าพยากรณ์ของแบบจำลอง MARS 81

รูปที่ 5-8 ผลการทดสอบ T-test ที่ค่าความเชื่อมั่น 95% ระหว่างแบบจำลองแต่ละชนิด 83

รูปที่ 5-9 การจัดการทางคณิตศาสตร์ต่อสเปกตรัม NIR ด้วยวิธีการต่าง ๆ....................................... 86

รูปที่ 5-10 การกระจายระหว่างค่าส่วนเหลือ และค่าทำนายของ (A) Raw model (B) SG model 90

รูปที่ 5-11 การกระจายระหว่างค่าส่วนเหลือ และค่าทำนายของ (A) First model (B) Sec model 91

รูปที่ 5-12 การกระจายระหว่างค่าส่วนเหลือ และค่าทำนายของ (A) SNV model (B) MSC model 92

รูปที่ 5-13 การกระจายระหว่างค่าส่วนเหลือ และค่าทำนายของ BLS model................................ 92

รูปที่ 6-1 เปรียบเทียบสเปกตรัมของความชื้นแกรนูลที่ถึงเป้าหมาย (สีน้ำเงิน) และที่อยู่นอกค่าเป้าหมาย (สีชมพู) 103

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญตาราง

ตารางที่ 4-1 ค่าสหสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลา กับความชื้นแกรนูล ของรุ่นการผลิตต่าง ๆ ในช่วงโปรแกรมบี 63

ตารางที่ 5-1 การกระจายของค่า RMSE และ R-square ของแบบจำลองต่าง ๆ 82

ตารางที่ 5-2 เปรียบเทียบค่า RMSE ที่ได้จากข้อมูลชุดฝึก และข้อมูลชุดทดสอบ 84

ตารางที่ 5-3 การกระจายของค่า RMSE และ R-square ของแบบจำลอง PLS-R 93

ตารางที่ 5-4 เปรียบเทียบค่า RMSE ที่ได้จากข้อมูลชุดฝึก และชุดทดสอบของแบบจำลอง PLS-R .. 95

ตารางที่ 6-1 เปรียบเทียบวิธีการวิเคราะห์ความชื้นแกรนูล ด้วยเครื่องมือต่าง ๆ 105

ตารางที่ ก-1 ค่า RMSE ที่ได้จากแบบจำลองต่าง ๆ ของ Probe เมื่อใช้ข้อมูลชดทดสอบที่แตกต่างกัน 106

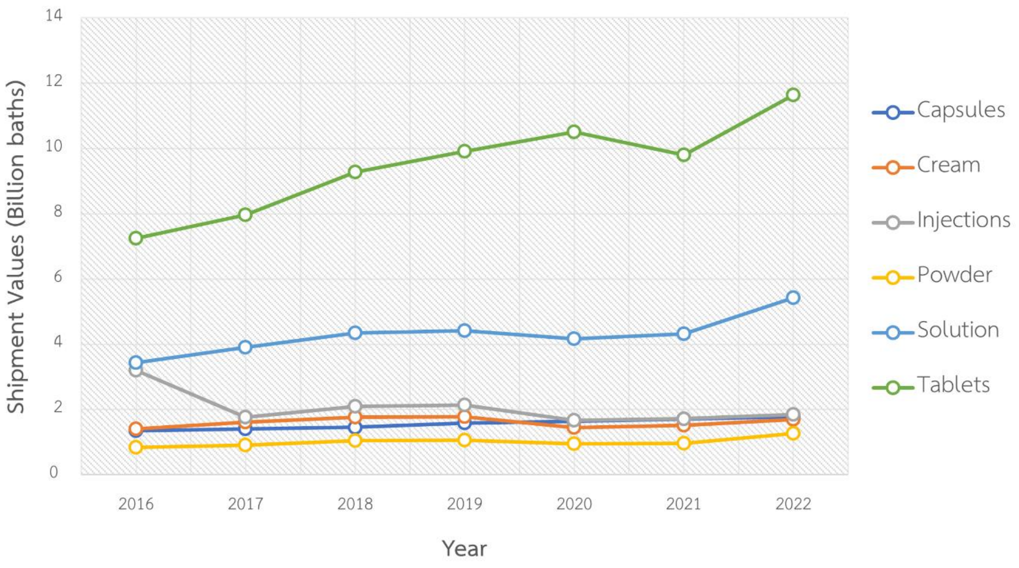
ตารางที่ ก-2 ค่า RMSE ที่ได้จากแบบจำลองต่าง ๆ ของ NIR เมื่อใช้ข้อมูลชดทดสอบที่แตกต่างกัน 107

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 1

บทนำ

อุตสาหกรรมการผลิตยาของประเทศไทยส่วนใหญ่เป็นเป็นการผลิตยาสามัญ (Generic Drugs) ซึ่งเป็นยาเลียนแบบยาต้นตำรับ (Patent Drugs) ที่หมดอายุสิทธิบัตร ดังนั้นจึงมีราคาถูก เพื่อการบริโภคเองภายในประเทศ หรืออาจส่งออกในประเทศเพื่อนบ้านในบางส่วน การผลิตยาสามัญภายในประเทศไทยมีรูปแบบการผลิตเภสัชภัณฑ์หลากหลายตั้งแต่ ยาครีม ยาแคปซูล ยาน้ำ ยาฉีด ยาผง และยาเม็ด โดยรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่คิดเป็นมูลค่าการผลิตสูงสุด ตามข้อมูลของสำนักงานเศรษฐกิจอุตสาหกรรมในช่วง 7 ปีที่ผ่านมา จะเป็นรูปแบบยาเม็ดดังแสดงในรูปที่ 1-1



รูปที่ 1-1 มูลค่าของยาที่ผลิตในประเทศไทย ตั้งแต่ช่วงเดือนมกราคม 2016 – ธันวาคม 2022

การผลิตยาเม็ด สามารถทำได้หลายวิธีขึ้นอยู่กับคุณสมบัติทางเคมี และกายภาพของตัวยาสำคัญในแต่ละตำรับยา หากตัวยาสำคัญสามารถตอกอัดได้ง่าย จะนำผงตัวยาสำคัญไปผสมกับสารช่วยอื่น ๆ ในตำรับยา จากนั้นนำไปตอกอัดโดยตรง เรียกวิธีการนี้ว่า “การตอกอัดโดยตรง” หากตัวยาสำคัญในตำรับนั้น มีคุณสมบัติการตอกอัด หรือการไหลของผงยา ที่ไม่เหมาะสมต่อการตอกอัด

โดยตรง จะนำผงยาไปทำเป็นแกรนูล (Granule) เพื่อปรับปรุงความสามารถในการไหล และการตอกอัดให้เหมาะสม ก่อนเข้าสู่กระบวนการตอกอัดต่อไป

ในการศึกษานี้ สนใจวิธีการผลิตที่เรียกว่า “การทำแกรนูลแบบเปียก” (Wet Granulation) ซึ่งแตกต่างจากการผลิตยาแบบอื่น ตรงที่มีการใช้ของเหลว เช่น น้ำ หรือแอลกอฮอล์ มาช่วยในการกระจายสารยึดเกาะ และตัวยาสำคัญ เพื่อให้ มีการกระจายสารตัวของสำคัญต่าง ๆ ไปยังแกรนูลทั้งหมดอย่างสม่ำเสมอ ซึ่งการที่ใช้ของเหลวเข้ามาเป็นส่วนหนึ่งในการผลิต จึงต้องมีขั้นตอนในการขจัดของเหลวส่วนเกินออกไปในขั้นตอนการทำแห้ง เพื่อให้แกรนูลยาที่เปียกนั้น มีปริมาณความชื้นและมีความแข็งที่เหมาะสมต่อการนำไปตอกอัดเป็นเม็ด โดยความชื้นที่หลงเหลือในแกรนูลหลังการทำแห้ง เป็นปัจจัยสำคัญ ที่ส่งผลต่อคุณภาพของแกรนูล และคุณภาพของเม็ดยาหลังการตอกอัด

รูปที่ 1-2 ขั้นตอนในการผลิตยาเม็ด ด้วยวิธีแกรนูลเปียก (Wet Granulation)

ขั้นตอนการผลิตยาแบบแกรนูลเปียกจะมีขั้นตอนดังแสดงในรูปที่ 1-2 และมีรายละเอียดดังนี้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

- **การผสมแห้ง** (Dry Mixing): เป็นการนำสารอื่น ๆ ในตำรับ อาจรวมทั้งตัวยาสำคัญ ในรูปแบบผงแห้ง มาผสมให้เข้ากัน
- **การผสมเปียก** (Wet Mixing): ของเหลวจะถูกเติมเข้าไปในขั้นตอนนี้ โดยสารช่วยการยึดเกาะ หรือ Binder มักถูกผสมโดยการละลายลงไปกับของเหลวที่ใช้ เพื่อให้เกิดการยึดเกาะของผงยาเข้าด้วยกันอย่างสม่ำเสมอ
- **การแร่งเปียก** (Wet Sieving): เป็นขั้นตอนที่จะนำผงยาเปียกที่ได้จากการผสมขั้นตอนที่แล้ว หรือที่เรียกว่า Damp mass มาทำให้เล็กลงจนมีลักษณะเป็นก้อนแกรนูล ผ่านแร่งสแตนเลสขนาดต่างกันตามแต่ละตำรับ

- **การทำแห้ง** (Drying): ขั้นตอนการทำแห้งเป็นขั้นตอนที่นำความชื้นส่วนเกินออกจากแกรนูล นิยมใช้ความร้อนในการกำจัดความชื้นส่วนเกิน ทำให้แกรนูลเปียกจากขั้นตอนก่อนหน้าแห้งลง และเปลือกนอกของแกรนูลแข็งขึ้น โดยปริมาณความชื้นที่หลงเหลือจะมีผลต่อลักษณะของแกรนูล ในด้านขนาดแกรนูล ความแข็ง และความกร่อนของแกรนูล
- **การแร่งแห้ง** (Dry Sieving): เป็นการลดขนาดแกรนูลที่แห้งแล้วผ่านแร่ง เพื่อให้ได้ขนาดแกรนูลที่ไม่ใหญ่เกินไปในการนำไปตอกอัด
- **การผสมสุดท้าย** (Final Mixing): เป็นการผสมสารช่วยอื่น ๆ กับแกรนูล เช่น สารช่วยไหล ที่ไม่สามารถผสมรวมกับสารอื่นในขั้นตอนแรกได้ เพื่อให้แกรนูลมีการไหลอย่างสม่ำเสมอในขั้นตอนการตอกอัด
- **การตอกอัด** (Compression): เป็นการนำแกรนูลที่ผสมสุดท้ายเสร็จแล้ว มาทำการตอกอัดเป็นเม็ด

1.1 ข้อมูลเบื้องต้นของโรงงานกรณีศึกษา

ในปัจจุบัน การผลิตยาเม็ดของทางโรงงานกรณีศึกษา มีการใช้วิธีการผลิตแบบแกรนูลเปียกในหลายตำรับยา ดังนั้นการขยายขนาดการผลิต และลดเวลาที่ใช้ในกระบวนการถือเป็นสิ่งจำเป็นเนื่องจากจำนวนตำรับยาที่ต้องผลิตมีปริมาณมาก ทำให้มีการนำเครื่องทำแห้งแบบฟลูอิดเบด (Fluid Bed Dryer) เข้ามาใช้แทนที่เตาอบลมร้อน (Hot Air Oven) ที่เคยใช้ในการผลิตเดิม เพื่อลดเวลาในการผลิต เนื่องจากการอบแห้งแบบเดิมกินเวลานานหลายชั่วโมงจนถือเป็นคอขวดของกระบวนการทำให้ผลิตได้เพียงวันละ 1 รุ่นการผลิต ในขณะที่เครื่องทำแห้งแบบฟลูอิดเบด จะใช้เวลาในการทำแห้งเพียงไม่เกินครึ่งชั่วโมงเท่านั้น และได้ขนาดการผลิตที่มากกว่า ทั้งนี้เวลาที่ใช้ในการทำแห้งจะแตกต่างกันไปตามแต่ละสูตรตำรับยา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

การทำงานของเครื่องทำแห้งแบบฟลูอิดเบด จะแตกต่างจากการอบแห้งแบบเดิมตรงที่ การทำแห้งด้วยฟลูอิดเบด จะใช้ลมร้อนในการเป่าแกรนูล ให้เคลื่อนที่ไปมาภายในตัวถัง (Chamber) ของ

เครื่อง เพื่อให้ความร้อน และอากาศเคลื่อนที่อย่างสม่ำเสมอไปยังแกรนูลทั้งหมด ในขณะเดียวกันก็จะมีการเปลี่ยนถ่ายอากาศที่ชื้นออกไปตลอดเวลา เมื่อเทียบกับการอบแห้งแบบเดิมซึ่งจะไม่มีการเคลื่อนที่ของแกรนูลเลย และการเปลี่ยนถ่ายอากาศน้อยกว่า จึงใช้เวลาในการทำแห้งนานกว่า

รูปที่ 1-3 เครื่องฟลูอิดเบดขณะทำงาน(ซ้าย) และเครื่องขณะถอดชิ้นส่วนเพื่อทำความสะอาด (ขวา)

อย่างไรก็ตาม การใช้เครื่องฟลูอิดเบดเป็นเครื่องมือที่มีความซับซ้อนในการควบคุมพารามิเตอร์มากกว่าการใช้ตู้อบแบบดั้งเดิมที่เป็นการอบแห้งบนถาด เนื่องจากมีการเคลื่อนที่ของแกรนูลด้วย หากทำแห้งแกรนูลนานเกินไป จะส่งผลให้แกรนูลแตกเป็นผงละเอียดจากการชนกันเองระหว่างกระบวนการได้ หรือได้ขนาดที่ไม่ต้องการ ในทางกลับกัน หากมีความชื้นมากเกินไป ก็จะทำให้คุณลักษณะของแกรนูลไม่เป็นไปตามข้อกำหนดได้ ดังนั้นการควบคุมกระบวนการทำแห้งด้วยเครื่องฟลูอิดเบด จึงมีความสำคัญต่อคุณภาพของแกรนูลอย่างมาก

CHULALONGKORN UNIVERSITY

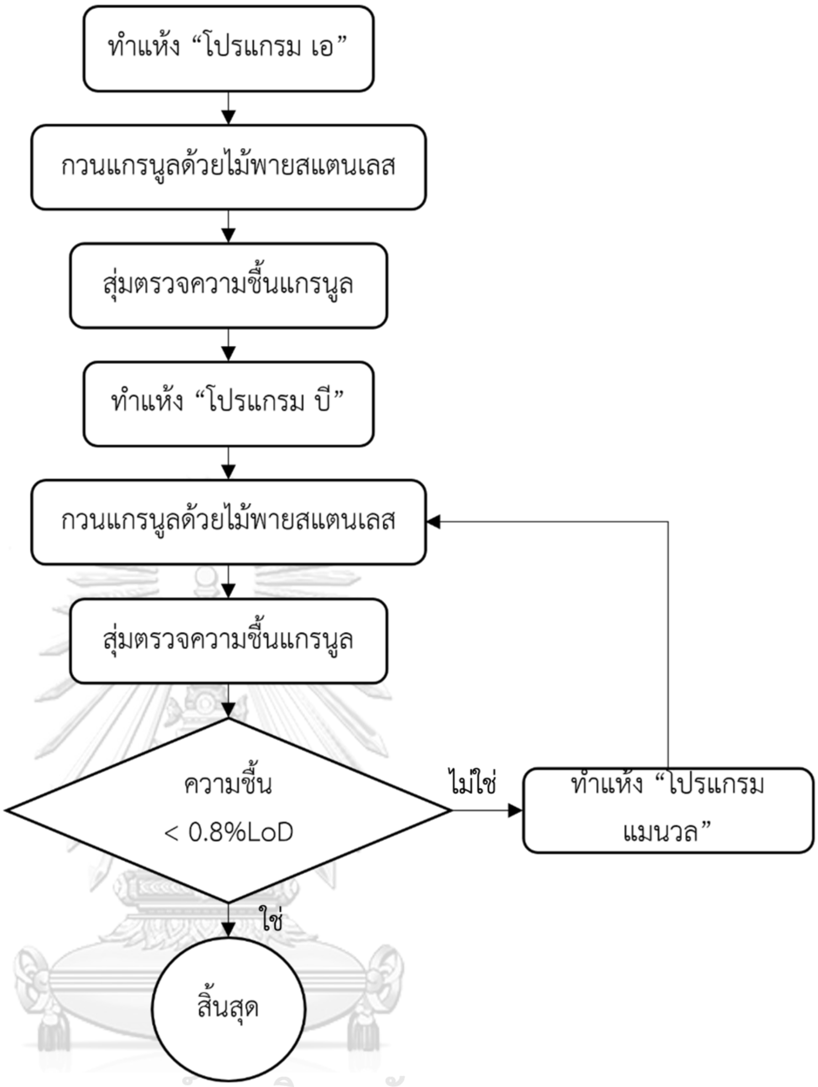
1.2 ที่มา และความสำคัญของปัญหา

1.2.1 ปัญหาด้านคุณภาพ

ในการผลิตยาเม็ดด้วยวิธีแกรนูลเปียก มีการใช้ของเหลว หรือน้ำ ทำหน้าที่ในการกระจายตัวยาหรือสารช่วยในระหว่างกระบวนการผลิตแกรนูล เพื่อให้ได้แกรนูลเปียกที่มีคุณสมบัติตามข้อกำหนดของตำรับยาที่ผลิต อย่างไรก็ตาม น้ำหรือของเหลวที่นำมาใช้ในการผลิต เป็นเพียงส่วนหนึ่งของกระบวนการ ไม่ได้เป็นส่วนหนึ่งของตำรับยา ดังนั้น เมื่อได้แกรนูลเปียกแล้วจึงนำไปผ่านกระบวนการทำแห้ง เพื่อกำจัดของเหลวส่วนเกิน ให้แกรนูลมีความชื้น และคุณสมบัติที่เหมาะสมตามกำหนด ก่อนที่จะนำไปตอกอัดให้เป็นเม็ดยาในขั้นตอนสุดท้าย [1, 2]

ทางโรงงานกรณีศึกษาได้ควบคุมกระบวนการทำแห้ง โดยการกำหนดอุณหภูมิของอากาศขาเข้าที่ใช้ แรงลมที่ใช้ในการเกิดการก่อของไหล (Fluidization) และเวลาที่ใช้ในการทำแห้งให้คงที่ เพื่อให้ได้ปริมาณความชื้นสุดท้ายตามข้อกำหนด อย่างไรก็ตาม การควบคุมกระบวนการดังวิธีการดังกล่าวนั้นไม่เพียงพอ เนื่องจากการยึดเกาะของผงยาและส่วนประกอบในตำรับมีความแตกต่างกันในแต่ละรุ่นการผลิต ทำให้มีความจำเป็นต้องปรับเปลี่ยนปริมาณน้ำที่ใช้ในขั้นตอนการผสมเปียก ส่งผลให้ปริมาณความชื้นของแกรนูลก่อนกระบวนการทำแห้ง มีความแตกต่างกันอย่างชัดเจนในแต่ละรุ่นการผลิต

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

รูปที่ 1-4 ลำดับเวลา ของขั้นตอนการทำแห้งของทางโรงงานกรณีศึกษา

การควบคุมความสม่ำเสมอของความชื้นแกรนูลในแต่ละรุ่นการผลิต ทางโรงงานกรณีศึกษาได้ คือแบ่งกระบวนการทำแห้งเป็นสองช่วง ดังรูปที่ 1-4 เพื่อให้สามารถสุ่มตรวจความชื้นแกรนูลระหว่างกระบวนการได้ โดยกำหนดพารามิเตอร์ของเครื่องมือการทำแห้งให้คงที่ เท่ากันในทุกรุ่นการผลิต โดยแบ่งช่วงการทำแห้งเป็นดังนี้

- **โปรแกรม เอ (Program A)** ซึ่งดำเนินกระบวนการระยะเวลาที่คงที่ เมื่อจบขั้นตอนของโปรแกรม เอ แล้วจะทำหยุดเครื่อง แล้วใช้ไม้พายสแตนเลสกวนแกรนูลในตัวถังเครื่องให้เข้ากัน จากนั้นการสุ่มตรวจวัดปริมาณความชื้นหลงเหลือของแกรนูล จากนั้นจะทำการอบด้วย

- **โปรแกรมบี (Program B)** ซึ่งใช้เวลาประมาณ 9-10 นาที ขึ้นอยู่กับการตัดสินใจของเภสัชกรปฏิบัติงาน โดยดูจากผลการวิเคราะห์ความชื้นจากโปรแกรม เอ เมื่อสิ้นสุดจะสุ่มตรวจความชื้นอีกรอบ หากความชื้นยังเกินที่ต้องการ อาจทำการอบเพิ่มเรียกว่า “โปรแกรมแมนวล” (Program Manual)
- **โปรแกรมแมนวล (Program Manual)** จะไม่มีการกำหนดระยะเวลาที่แน่นอน ระยะเวลาที่ใช้ในขั้นตอนนี้ จะขึ้นอยู่กับผลวิเคราะห์ปริมาณความชื้นหลงเหลือจากโปรแกรมบี และในกรณีที่ทำโปรแกรมแมนวลแล้วหากค่าที่ได้ยังไม่เป็นไปตามข้อกำหนด (ร้อยละ 0.5 - 0.8 โดยน้ำหนัก) ก็สามารถทำซ้ำได้จนกว่าจะได้ค่าที่ต้องการ เพื่อให้ค่าปริมาณความชื้นสุดท้ายที่ได้ตรงตามเป้าหมายที่กำหนด จากบันทึกการผลิตแล้ว โปรแกรมแมนวลมักใช้เวลาประมาณ 3-4 นาที

กระบวนการทำแห้งที่โรงงานใช้ จะอาศัยการกำหนดปัจจัยของกระบวนการ ในด้านเวลาเป็นหลัก ซึ่งอ้างอิงมาจากความชื้นของแกรนูลในแต่ละขณะ เพื่อประมาณเวลาที่ควรใช้ของกระบวนการ การที่ต้องอาศัยความชื้นของแกรนูลในโปรแกรมการทำแห้งก่อนหน้า เพื่อกำหนดเวลาการทำแห้ง ทำให้จำเป็นต้องแบ่งการทำแห้งออกเป็นสองช่วงอย่างน้อย นอกจากนี้ การกำหนดเวลาที่อาจมากเกินไปอาจทำให้แกรนูลแห้งเกินไป ซึ่งเป็นปัญหาที่แก้ไขได้ยาก และมีความเสี่ยงมากเกินไป เพราะการบอกจุดยุติของกระบวนการด้วยเวลาเพียงอย่างเดียว ไม่ได้คำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจเปลี่ยนแปลงได้ระหว่างกระบวนการ ทำให้กระบวนการทำแห้งไม่มีคุณภาพ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.2.2 การวิเคราะห์สาเหตุของปัญหา

ในกระบวนการผลิตยาตามปกติ จะมีการควบคุมคุณภาพในการผลิตด้วยเอกสาร โดยเจ้าหน้าที่ปฏิบัติการจะทำตามเอกสารการผลิต (Working Batch Record) พร้อมกับบันทึกพารามิเตอร์ และสิ่งที่ได้ปฏิบัติจริง โดยมีเภสัชกรหน้างานคอยควบคุมการบันทึก ตรวจสอบเอกสารและการดำเนินการผลิตในทุกขั้นตอน นอกจากนี้ข้อมูลบางอย่างที่ได้จากเครื่องจักร เช่น อุณหภูมิภายในเครื่องฟลูอิดเบดระหว่างกระบวนการ จะถูกบันทึกผ่านระบบคอมพิวเตอร์โดยอัตโนมัติ

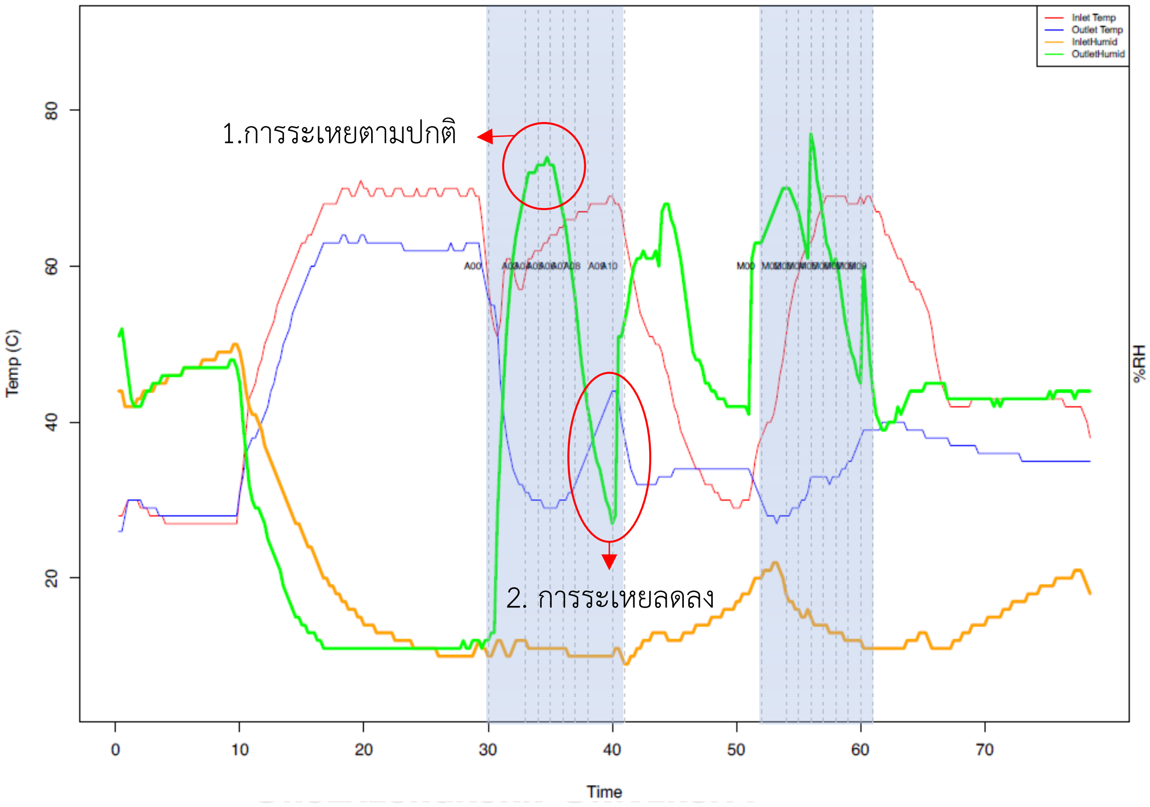
จากการศึกษาวิเคราะห์ข้อมูล และสอบถามจากผู้ปฏิบัติงาน พบว่าความแปรปรวนของความปริมาณชื้นหลงเหลือในแกรนูล ในแต่ละรุ่นการผลิต สามารถเกิดได้จากสาเหตุดังนี้

- **ปริมาณน้ำที่ใช้ และคุณภาพของสารที่ใช้ในการผลิตยา** ก่อนเข้าสู่กระบวนการทำแห้ง ปริมาณน้ำในแกรนูลได้มาจากขั้นตอนการผสม โดยน้ำที่ใส่ลงไปเพื่อเป็นตัวทำละลาย ให้แกรนูลเกาะกันเป็นก้อน เมื่อทำการอบแห้งแล้ว เปลือกภายนอกของแกรนูลที่แห้งจะแข็งขึ้น ทำให้แกรนูลสามารถคงรูปเป็นก้อนได้ ซึ่งในการผลิตจริงนั้น คุณภาพของสารในแต่ละรุ่นอาจมีความแตกต่างทางกายภาพเล็กน้อย ในเอกสารการปฏิบัติงานจึงกำหนดให้สามารถปรับปริมาณน้ำที่ใช้ในการผลิตได้ เพื่อให้ได้แกรนูลจากขั้นตอนผสมที่เกาะเป็นก้อนดี เมื่อคุณภาพการเกาะตัวต่างกัน จึงต้องใช้ปริมาณน้ำต่างกัน เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ความชื้นหลังขั้นตอนการอบแห้งได้ออกมาไม่เท่ากัน
- **คุณภาพของเครื่องฟลูอิดเบด** อากาศขาเข้าที่ใช้ในการอบไล่ความชื้นนั้น มีความแปรปรวนของอุณหภูมิ และความชื้นที่แตกต่างกันเล็กน้อยในแต่ละรุ่นการผลิต โดยวัดจากตัวเซนเซอร์ความชื้นและอุณหภูมิที่ทางโรงงานติดตั้งไว้ภายในตัวเครื่องอยู่แล้ว
- **การกำหนดจุดยุติของกระบวนการอบแห้ง** การกำหนดจุดสิ้นสุดของกระบวนการ ทำโดยการกำหนดเวลาที่ใช้ โดยที่ไม่ได้ดูจากความชื้นภายในแกรนูลโดยตรง ในกรณีที่พารามิเตอร์ในแต่ละรุ่นการผลิตมีความแปรปรวนระหว่างกัน ย่อมทำให้ผลของความชื้นที่ได้ไม่เท่ากัน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ปัจจัยในด้านความแปรปรวนของปริมาณน้ำที่ใช้ ขึ้นอยู่กับคุณภาพในการเกาะตัวกันของผงยาและส่วนประกอบอื่น ๆ ในตำรับ ที่อาจมีความแตกต่างกันในแต่ละรุ่นการผลิต ซึ่งแก้ไขได้โดยการควบคุมคุณภาพ และแหล่งที่มาของสารตั้งต้นในการผลิตให้สม่ำเสมอ อย่างไรก็ตามอยู่นอกเหนือขอบเขตของฝ่ายการผลิตที่เป็นขอบเขตของการศึกษาในโรงงานกรณีศึกษาครั้งนี้ เช่นเดียวกันกับสาเหตุที่เกิดจากความแปรปรวนของพารามิเตอร์ของเครื่องฟลูอิดเบด เนื่องจากการปรับปรุง หรือเปลี่ยนเครื่องมือต้องใช้ และเวลาจำนวนมากในการดำเนินการ จึงถือเป็นข้อจำกัดในการศึกษานี้

จากที่กล่าวมา ผู้วิจัยจึงสันนิษฐานว่าสาเหตุการเกิดความแปรปรวนของผลความชื้นที่ได้สามารถเกิดได้จากทุกสาเหตุที่กล่าวมา และการเปลี่ยนแปลงของพารามิเตอร์ต่าง ๆ ระหว่างกระบวนการ สามารถทำให้ระยะเวลาที่ควรใช้ ในการทำแห้ง เพื่อให้ได้ปริมาณความชื้นที่เหมาะสมนั้นเกิดการเปลี่ยนแปลงได้



รูปที่ 1-5 ความชื้น และอุณหภูมิของอากาศขาเข้าและขาออกจากเครื่องฟลูอิดเบด ระหว่างกระบวนการ

ปัญหาของคุณภาพของกระบวนการ ที่มีการแบ่งการทำแห้งเป็นสองช่วงนั้น นอกจากความจำเป็นในการสุ่มวิเคราะห์ความชื้นของแกรนูลแล้ว เมื่อพิจารณาจากรูปที่ 1-5 ความสัมพันธ์ของปริมาณความชื้น และอุณหภูมิของอากาศ ที่วัดได้จากตัววัดความชื้นและอุณหภูมิ ที่ติดตั้งอยู่บริเวณท่ออากาศขาเข้าและขาออกของเครื่อง พบว่าในการทำแห้งของ “โปรแกรม เอ” ช่วงท้ายนั้น มีการ

ระเหยของน้ำที่ลดลงอย่างมาก สังเกตจากความชื้นอากาศขาออกที่ลดลง และอุณหภูมิอากาศขาออกที่สูงขึ้นอย่างชัดเจน

การระเหยที่ลดลงนั้นเกิดจากการที่แกรนูลเปียกจำนวนมาก เกาะกันเป็นก้อนขนาดใหญ่ จากการกดทับกันภายในถังสแตนเลสก่อนที่จะเข้ากระบวนการทำแห้ง เมื่อเริ่มกระบวนการทำแห้งไปเป็นระยะเวลาหนึ่ง ความชื้นบริเวณรอบนอกของแกรนูลขนาดใหญ่นี้ระเหยแห้งไปจนหมด เปลือกภายนอกของก้อนแกรนูลขนาดใหญ่นี้เกิดการแข็งตัว ทำให้ความชื้นภายในระเหยออกไปสู่เปลือกนอกไม่ได้ (Case Hardening) อัตราการระเหยจึงลดลง แม้ว่าภายในจะยังคงมีปริมาณความชื้นอยู่ก็ตาม จำเป็นต้องหยุดกระบวนการ เพื่อใช้แรงกายภาพในการทำให้แกรนูลที่เกาะกันนั้น แตกตัวเป็นก้อนที่มีขนาดปกติ จึงจะเกิดการระเหยได้อีกครั้ง

จากที่กล่าวมา ผู้วิจัยจึงสังเกตเห็นประโยชน์ที่จะได้จากการเฝ้าติดตามกระบวนการ ซึ่งอาจกำจัดช่วงเวลาในการทำแห้งที่ไม่จำเป็น และช่วยในการควบคุมความสม่ำเสมอของปริมาณความชื้นในแกรนูล จากกระบวนการทำแห้งได้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.2.3 การเฝ้าติดตามกระบวนการ

การผลิตยาในระดับอุตสาหกรรม จำเป็นต้องมีการกำหนดมาตรฐานทั้งในขั้นตอนการผลิตและการตรวจวิเคราะห์คุณภาพของผลิตภัณฑ์ ซึ่งวิธีการในการตรวจวิเคราะห์คุณภาพของผลิตภัณฑ์จะใช้วิธีการการสุ่มตรวจคุณภาพของผลิตภัณฑ์บางส่วนตามข้อกำหนด ร่วมกับการใช้วิธีการทางสถิติเพื่อเป็นตัวแทนบอกถึงคุณภาพของผลิตภัณฑ์ทั้งหมดภายในรุ่นการผลิตนั้น ๆ ซึ่งการสุ่มตรวจหลังสิ้นสุด หรือระหว่างกระบวนการ จะไม่สามารถตรวจสอบคุณภาพของผลิตภัณฑ์ตามเวลาจริงได้ จึงไม่ทราบถึงสถานะและคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ณ เวลานั้น ๆ

เทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ (Process Analytical Technology; PAT) เป็นเครื่องมือที่ถูกใช้ในการส่งเสริมการควบคุมกระบวนการผลิตในด้านอุตสาหกรรมยา เพื่อควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ โดยอาศัยความเข้าใจในกระบวนการผลิต และการเฝ้าติดตามกระบวนการ (Process Monitoring) ด้วยเครื่องมือต่าง ๆ เช่น การใช้เครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโตสโกปี เพื่อเก็บข้อมูลของผลิตภัณฑ์ระหว่างกระบวนการผลิต แบบตามเวลาจริง

เครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโตสโกปี เป็นเครื่องมือที่นิยมที่ใช้ในการเฝ้าติดตามระบบ โดยใช้คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าในช่วงเนียร์อินฟราเรด ในการเก็บข้อมูลทางเคมี และทางกายภาพ ได้จากลักษณะการถูกดูดซับของคลื่น (Absorbance) เนียร์อินฟราเรด แล้วนำสเปกตรัมที่ได้ ไปดำเนินการทางคณิตศาสตร์ เพื่อแปลผลออกมาเป็นข้อมูลที่ต้องการ ซึ่งวิธีการดังกล่าวเป็นวิธีการตรวจสอบแบบไม่ทำลาย สามารถทำได้โดยใช้เวลาน้อย และไม่จำเป็นต้องหยุดกระบวนการ โดยมีรายงานการใช้งานเครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโตสโกปี ในการหาปริมาณความชื้นในเมล็ดพืช [3] ทางผู้วิจัยจึงมีแนวคิดที่จะนำเครื่องมือดังกล่าวมาใช้ในการตรวจสอบหาความชื้นของแกรนูล เพื่อเป็นการบอกข้อมูลความชื้นแบบเรียลไทม์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

อย่างไรก็ตามเครื่องมือเนียร์อินฟราเรดสเปกโตสโกปี มีราคาที่สูง และอาศัยความรู้ความเข้าใจที่มากในการปรับใช้งานในกระบวนการผลิตจริง ทางผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาเครื่องมือเซนเซอร์วัดความชื้น และอุณหภูมิของอากาศ ที่ทางโรงงานกรณีศึกษาได้มีการติดตั้ง ที่เครื่องทำแห้งฟลูอิดเบดบริเวณท่ออากาศขาเข้า และขาออกของเครื่อง ว่าสามารถนำเครื่องมือนี้มาทำนายความชื้นของแกรนูล ได้แตกต่างจากการใช้เครื่องมือเนียร์อินฟราเรดสเปกโตสโกปีอย่างไร

1.2.4 แนวทางการแก้ปัญหา

การศึกษาและเปรียบเทียบวิธีการหาความชื้นของแกรนูลระหว่างกระบวนการ ด้วยเครื่องมือสองชนิด คือ เนียร์อินฟราเรดสเปกโตสโกปี และเซนเซอร์ความชื้น และอุณหภูมิ เพื่อนำมาใช้ในการทำนายความชื้นของแกรนูลยาระหว่างกระบวนการทำแห้ง โดยทำการทดลองในตำรับยา และขนาดการผลิตที่สนใจเพียงแบบเดียว

กำหนดให้การหาความชื้นด้วยเครื่องมือทั้งสองอย่าง เป็นวิธีการแบบทุติยภูมิ (Secondary Method) โดยเปรียบเทียบความถูกต้องของค่าที่วัดกับค่าที่วัดจากวิธีการ Loss on Drying (LoD) ซึ่งเป็นวิธีการที่โรงงานกรณีศึกษาใช้ในการตรวจสอบความชื้นของแกรนูล จึงใช้วิธีการนี้ เป็นวิธีการอ้างอิง (Reference Method)

นำทั้งสองวิธีมาเปรียบเทียบความแม่นยำในการหาความชื้นกัน ด้วยการสร้างสมการถดถอยแบบ PLS (Partial Least Square Regression) [4, 5] จากข้อมูลที่เก็บโดยเนียร์อินฟราเรด และตัววัดความชื้นและอุณหภูมิ ตัดสินความแม่นยำของกระบวนการโดยการใช้ค่า Root Mean Square Error (RMSE) ซึ่งช่วงของค่าที่ยอมรับได้ จะขึ้นอยู่กับความกว้างของค่าความแปรปรวนของข้อมูลที่นำมาใช้สร้างสมการ โดยมีวิธีการ LoD เป็นวิธีอ้างอิง เนื่องจากเป็นวิธีที่โรงงานใช้เก็บข้อมูลความชื้นและใช้ข้อมูลนี้ในการตัดสินใจสิ้นสุดกระบวนการ ในการผลิตตามปกติ ทั้งนี้ในด้านของค่าความผิดพลาดจากการอ่านข้อมูลของเครื่องมือต่าง ๆ ต้องนำมาวิเคราะห์ด้วยเครื่องมือทางสถิติก่อนการสรุปผลการวิจัย เช่นการลดผลการรบกวนของข้อมูลที่ไม่เกี่ยวข้อง และการทำความเข้าใจในที่มาของข้อมูลแต่ละอย่าง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

การศึกษาวิจัยในครั้งนี้ จัดทำขึ้น ณ โรงงานกรณีศึกษา ในระหว่างการผลิตจริง ดังนั้นในการเก็บข้อมูลจึงมีข้อจำกัดที่ต้องคำนึงถึงดังต่อไปนี้

- การทำการเก็บข้อมูลและการทดลอง จำเป็นต้องทำในขณะทำการผลิตจริง ซึ่งอาจเป็นการรบกวนการผลิตในเวลาเดียวกัน ทำให้การดำเนินการบางอย่าง อาจมีสัญญาณรบกวนอย่างที่หลีกเลี่ยงไม่ได้
- เครื่องมือเนียร์อินฟราเรดของโรงงานที่ใช้วัด มีการสอบเทียบ (Calibration) โดยทางโรงงานเอง ปีละสามครั้ง เพื่อตรวจสอบความถูกต้องแม่นยำของเครื่องมือ
- การออกแบบการทดลองมีข้อจำกัดเรื่องความแปรปรวนระหว่างรุ่นการผลิต และการผลิตเองก็มีการเปลี่ยนแปลงที่ไม่สามารถกำหนดได้ เช่น การปรับวิธีการผลิต

1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

เปรียบเทียบวิธีการระบุจุดยุติของกระบวนการทำแห้งด้วยเครื่องฟลูอิดเบด ด้วยแบบจำลองการทำนายปริมาณความชื้นจากเครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปี และเครื่องวัดความชื้นและอุณหภูมิ ในระหว่างกระบวนการ

1.4 ขอบเขตของงานวิจัย

- การปรับปรุงกระบวนการต้องไม่ส่งผลกระทบให้การผลิต ไม่เป็นไปตามมาตรฐานการผลิต หรือผลของผลิตภัณฑ์ไม่เป็นไปตามที่กำหนดไว้
- เครื่องมือที่ใช้ในศึกษา คือเครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโตสโกปีของทางโรงงานกรณีศึกษา ตัวเซนเซอร์วัดความชื้นและอุณหภูมิของอากาศขาเข้า และขาออกจากเครื่องฟลูอิดเบด
- การศึกษาจะเปรียบเทียบความแม่นยำในการทำนายความชื้นของเครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา อาศัยแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ในการทำนาย โดยความชื้นเป้าหมายที่สนใจในการทำแห้งของกรณีศึกษาจะอยู่ในช่วง 0.5-0.8%LoD
- การศึกษานี้ ศึกษาการทำแห้งของแกรนูลด้วยเครื่องฟลูอิดเบด จากตำรับยาตำรับเดียวเท่านั้น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.5 ผลที่จะได้รับ

- วิธีการการใช้เครื่องมือเนียร์อินฟราเรดสเปกโตสโกปี และเซนเซอร์ความชื้น เพื่อการหาความชื้นของแกรนูลยา ขณะทำการผลิต
- ผลความชื้นหลังสิ้นสุดกระบวนการทำแห้ง มีความแปรปรวนระหว่างรุ่นการผลิตต่ำ และอยู่ภายในข้อกำหนด

1.6 ประโยชน์ที่จะได้รับ

- นำวิธีการไปประยุกต์กับตำรับยาอื่น ที่มีวิธีการผลิตเดียวกันได้
- สามารถใช้เครื่องมือที่ได้ เพื่อศึกษาต่อยอดไปยังการผลิตอื่นได้

1.7 ขั้นตอนและวิธีการดำเนินงานวิจัย

- ศึกษาการใช้งานเครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโตสโกปี ในการตรวจหาความชื้นในแกรนูลยา
- วิเคราะห์ข้อมูลของความชื้นที่เบี่ยงเบนในแต่ละรุ่นการผลิต
- วางแผนการเก็บข้อมูลความชื้นด้วยเครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโตสโกปี ในแกรนูล ขณะทำการผลิตจริง
- ทำการเก็บข้อมูลด้วยเครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโตสโกปี
- เก็บข้อมูลความชื้น และอุณหภูมิอากาศขาเข้า และขาออกของเครื่องฟลูอิดเบด
- วางแผนขั้นตอนการดำเนินงาน
- รวบรวมข้อมูลเพื่อใช้สนับสนุนผลกระทบของปัญหา
- ศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้อง
- ศึกษาขั้นตอนการวิเคราะห์ข้อมูล
- ทำการวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้มา เพื่อสร้างแบบจำลอง
- เปรียบเทียบข้อมูลแบบจำลอง
- วิเคราะห์ และสรุปผล
- จัดทำรูปเล่มวิทยานิพนธ์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 2

ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษานี้ ได้มีความรู้ ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ทั้งในด้านกระบวนการผลิตยา สถิติ เกี่ยวกับเครื่องมือ หรือวิธีการทดลอง จะถูกนำมากล่าวถึงโดยย่อไว้ในบทที่ 2 นี้

2.1 หลักการของการทำแห้งด้วยเครื่องมือฟลูอิดเบด

2.1.1 พื้นฐานเกี่ยวกับกระบวนการทำแห้ง

กระบวนการทำแห้ง เป็นขั้นตอนในการกำจัดน้ำ หรือของเหลวส่วนเกินออกไปจากวัตถุใด ๆ ด้วยวิธีการระเหย เพื่อให้มีปริมาณความชื้นหลงเหลือตามต้องการ โดยกระบวนการทำแห้ง ในการผลิตยาเม็ดด้วยวิธีการแบบแกรนูลเปียก เป็นกระบวนการหนึ่งที่สำคัญในการผลิตยา ที่สามารถส่งผลถึงขนาด ความแข็ง และคุณสมบัติในการตอกอัดของแกรนูลยาได้

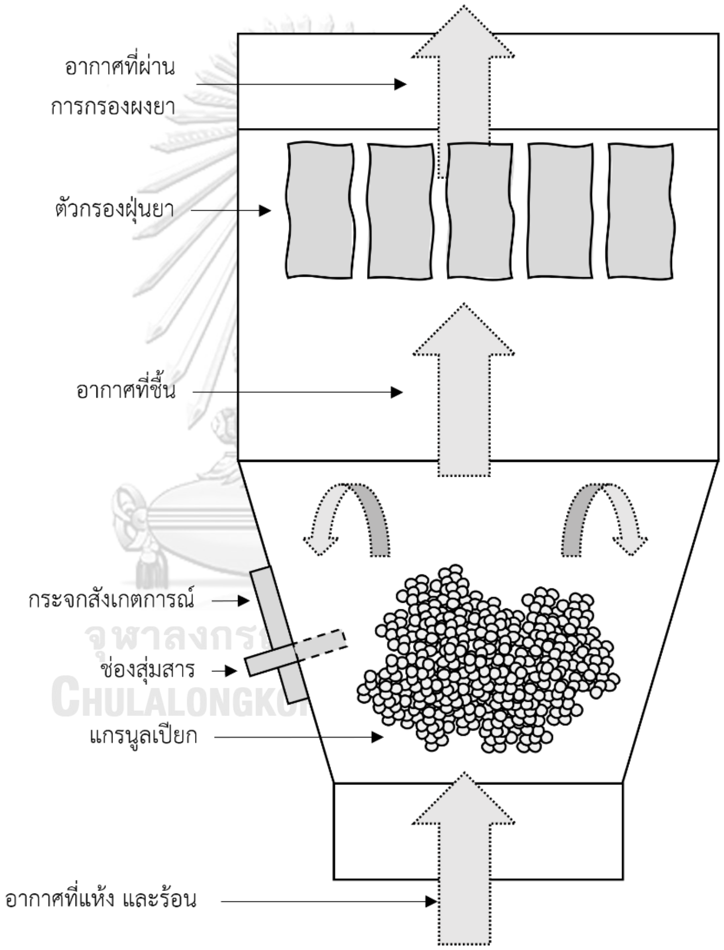
กระบวนการทำแห้งนั้นอาศัยหลักการของการถ่ายเทความร้อน และการถ่ายเทมวลสาร สองหลักการนี้จะเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องกัน การถ่ายเทความร้อน จะนำความร้อนจากแหล่งกำเนิดไปเป็นความร้อนแฝงในการระเหยของน้ำ หรือของเหลว และการถ่ายเทมวลสาร

การถ่ายเทมวลสารเป็นการแพร่ของน้ำ ไอน้ำ หรือไอของเหลวนั้น ๆ จากภายในวัตถุที่ถูกทำให้แห้ง สู่พื้นผิวของวัตถุ และจากผิวของวัตถุสู่อากาศรอบ ๆ ยิ่งความชื้นในอากาศ น้อยกว่าความชื้นของวัตถุที่นำมาทำแห้งมาก ก็จะยิ่งทำให้มีการถ่ายเทมวลสารมากขึ้น ในส่วนของการถ่ายเทความร้อนสามารถเกิดได้จากหลายรูปแบบ ทั้งการพาความร้อน จากอากาศขาเข้าที่อุณหภูมิสูง การแผ่ความร้อน จากแหล่งกำเนิดความร้อนโดยตรง และการนำความร้อนจากการวางวัตถุที่ทำแห้ง ไว้บนถาดเหล็กที่ร้อน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

2.1.2 พื้นฐานการทำงานเกี่ยวกับเครื่องฟลูอิดเบด

กระบวนการทำงานกระบวนการทำแห้งด้วยเครื่องฟลูอิดเบด ถูกนำมาใช้ในอุตสาหกรรมอาหาร ในการทำแห้งผลไม้ และเมล็ดธัญพืช [3] โดยอาศัยหลักการถ่ายเทมวลสารมาช่วยในการนำความชื้นออกจากผลิตภัณฑ์ [6] ทำให้สามารถทำแห้งสารได้ โดยใช้ความร้อนที่ไม่สูงมากได้ เมื่อเทียบกับวิธีการทำแห้งโดยการอบในเครื่องอบที่ไม่มีการเคลื่อนที่ของสาร



รูปที่ 2-1 การทำงานของเครื่องฟลูอิดเบด

เครื่องฟลูอิดเบด จะทำแห้งสาร หรือวัตถุใด ๆ โดยอาศัยลมที่ร้อน ทำให้วัตถุที่นำมาทำแห้งนั้นเกิดการแขวนลอยในอากาศ จากอากาศที่พ่นขึ้นมา และตกลงมาแบบสุ่ม ทำให้สารที่นำมาทำแห้งมีลักษณะการเคลื่อนที่คล้ายกับของเหลวที่กำลังเดือด ทำให้เกิดการถ่ายเทความชื้นส่วนเกินจากวัตถุ

นั้น ๆ ไปสู่อากาศร้อนภายในเครื่อง ซึ่งอากาศร้อนที่ใช้ในการทำแห้งจะมีการถ่ายเทออกสู่ภายนอก และอากาศภายในเครื่องจะถูกแทนที่ด้วยอากาศร้อนที่เข้ามาใหม่ ในขณะที่วัตถุที่นำมาทำแห้งจะแขวนลอยอยู่ภายในเครื่องตลอดกระบวนการ ดังรูปที่ 2-1 โดยอนุภาคของสารที่นำมาทำแห้งจะมีการกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอ โดยจากรายงานที่ผ่านมา การทำแห้งด้วยเครื่องฟลูอิดเบด มีการนำใช้งานทั้งในอุตสาหกรรมอาหาร การเกษตร ในการอบแห้งเมล็ดพืช และอุตสาหกรรมยา เมื่อเทียบกับการนำไปทำแห้งโดยการอบแห้งแล้ว การทำแห้งด้วยฟลูอิดเบดสามารถลดเวลาของกระบวนการได้มากกว่า และใช้อุณหภูมิที่ต่ำกว่าได้ เนื่องมาจากมีการเคลื่อนที่ของสารที่นำมาทำแห้ง

อากาศร้อนที่นำเข้ามา จะถูกกรองด้วยแผ่นกรองหลายชั้น จากระบบการกรองอากาศของโรงงาน เพื่อป้องกันสิ่งสกปรก เชื้อโรค หรือสิ่งปนเปื้อนเข้าไป และอากาศจะผ่านเครื่องทำความร้อนเพื่อให้อากาศที่เข้าไปทำแห้งมีความชื้น และอุณหภูมิที่เหมาะสม เมื่ออากาศได้คุณสมบัติตามที่ต้องการก็จะผ่านเข้าสู่ ภายในตัวห้องทำแห้งของเครื่องที่ความเร็วลมตามข้อกำหนด เพื่อให้วัตถุที่อยู่ภายในนั้นเกิดการแขวนลอยอย่างสม่ำเสมอ [2]

2.2 เทคนิคเนียร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

2.2.1 หลักการทั่วไปของเทคนิคเนียร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปี

เทคนิคเนียร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปี เป็นเทคนิคในการวิเคราะห์ ตรวจสอบข้อมูลทางกายภาพ และทางเคมีของสาร หรือวัตถุ โดยอาศัยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าในช่วงเนียร์อินฟราเรด ซึ่งมีความถี่ของคลื่น อยู่ระหว่างช่วงคลื่นแสงที่มองเห็นได้ด้วยตาเปล่า และช่วงของคลื่นมิดอินฟราเรด (Mid Infrared) หรือที่ความยาวคลื่น 750 ถึง 2500 นาโนเมตร

ในด้านการเก็บข้อมูลและวิเคราะห์ เมื่อคลื่นเนียร์อินฟราเรดกระทบกับสารหรือวัตถุที่สนใจ ก็จะถูกดูดซับโดยสาร หรือวัตถุที่ทำการวิเคราะห์นั้น ๆ ทำให้เกิดการสั่น การยืดออก หรือการหมุน ของพันธะระหว่างอะตอม ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงไดโพลโมเมนต์ของโมเลกุลสารนั้น ๆ ซึ่ง สเปกตรัมของเนียร์อินฟราเรดที่ได้จากการวิเคราะห์ จะแสดงออกมาในรูปผลของความถี่ที่เกิดขึ้น โดย จะมีบางหมู่ฟังก์ชั่นที่สามารถดูดซับคลื่นเนียร์อินฟราเรดได้ดี เช่น หมู่ฟังก์ชั่นของน้ำ ทำให้เทคนิค เนียร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปีมีความไวต่อการวิเคราะห์ความชื้น [7]

ข้อดีของการเก็บข้อมูลด้วยเทคนิคเนียร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปี คือใช้เวลาในการเก็บ ข้อมูลรวดเร็ว น้อยกว่าสามสิบวินาทีต่อครั้ง และเป็นการตรวจสอบแบบไม่ทำลาย ทำให้สามารถ นำมาใช้เฝ้าติดตามระบบแบบตามเวลาจริงได้ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลสเปกตรัมที่ได้มา สามารถถูก รบกวนได้ด้วยคุณสมบัติอื่น ๆ ของสารที่ตรวจสอบทั้งทางเคมีและกายภาพ จริงต้องอาศัยวิธีการทางคี โมเมทริกซ์ และการวิเคราะห์พหุตัวแปร ในการกรองข้อมูลที่ต้องการออกมา

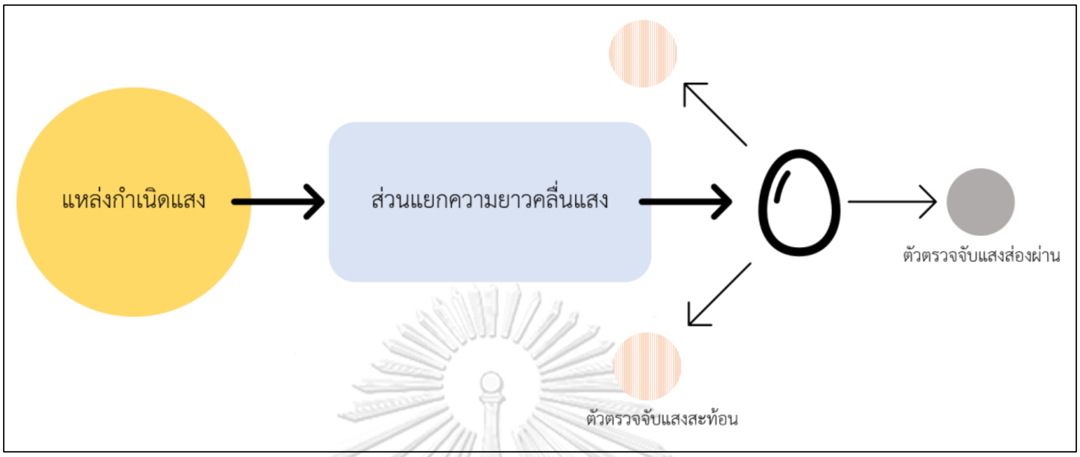
การสร้างแบบจำลองจากสเปกตรัมจากเครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปี ไปใช้ในการ ทำนาย จะนิยมใช้สมการการถดถอยแบบ PLS [4, 5] เนื่องจากในการสร้างแบบจำลองสมการ โครงสร้าง หรือ Structural Equation Model (SEM) ที่อธิบายความสัมพันธ์ของตัวแปรต่าง ๆ แล้ว พบว่าการใช้สมการการถดถอยแบบ PLS ให้ผลทางสถิติที่ดีกว่ารูปแบบอื่น [8]

2.2.2 หลักการทำงานของเครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปี

เครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปีจะประกอบไปด้วยสามส่วนหลัก คือ แหล่งกำเนิดแสง ส่วนแยกความยาวแสง และตัวตรวจจับ ซึ่งย่อยเป็นตัวตรวจจับแสงสะท้อน และตัวตรวจจับแสงส่อง ผ่าน โดยแสงจากแหล่งกำเนิดแสงจะเป็นแสงให้ช่วงหลายความยาวคลื่น แสงจากแหล่งกำเนิดจึงต้อง

Chulalongkorn University

ผ่านส่วนแยกความยาวแสงเพื่อให้เหลือเพียงช่วงความยาวคลื่นที่ต้องการใช้ จากนั้นเมื่อคลื่นไปกระทบยังสารที่ต้องวิเคราะห์แล้ว จะเข้าไปยังตัวตรวจจับ เพื่อบันทึกสเปกตรัมที่ได้ตามลำดับ



รูปที่ 2-2 การทำงานของเครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปี

เครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปีจะประกอบไปด้วยสามส่วนหลัก คือ แหล่งกำเนิดแสง ส่วนแยกความยาวแสง และตัวตรวจจับ ซึ่งย่อยเป็นตัวตรวจจับแสงสะท้อน และตัวตรวจจับแสงส่องผ่าน โดยแสงจากแหล่งกำเนิดแสงจะเป็นแสงให้ช่วงหลายความยาวคลื่น แสงจากแหล่งกำเนิดจึงต้องผ่านส่วนแยกความยาวแสงเพื่อให้เหลือเพียงช่วงความยาวคลื่นที่ต้องการใช้ จากนั้นเมื่อคลื่นไปกระทบยังสารที่ต้องวิเคราะห์แล้ว จะเข้าไปยังตัวตรวจจับ เพื่อบันทึกสเปกตรัมที่ได้ตามลำดับ [7]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

เครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปี สามารถตรวจจับคลื่นได้ทั้งแบบตรวจจับแสงสะท้อนและตรวจจับแสงส่องผ่าน เนื่องจากการดูดซับของคลื่นเนียร์อินฟราเรดนั้นน้อยกว่าคลื่นช่วงอินฟราเรดทั่วไป คือมีความเข้มของยอดสเปกตรัมที่น้อยกว่า ทั้งนี้การใช้การตรวจจับแบบใดนั้นขึ้นอยู่กับความเหมาะสมในการวิเคราะห์ และตำแหน่งของตัวตรวจจับ ซึ่งในศึกษาการใช้เครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปี เพื่อเฝ้าติดตามความชื้นของแกรนูลเพื่อระบุจุดสิ้นสุดกระบวนการนั้น จะใช้ไฟเบอร์ออฟติกโพรบในการเก็บข้อมูล

2.3 คณิตศาสตร์ที่ใช้ในการสร้างแบบจำลองการทำนาย

การสร้างแบบจำลองการทำนายความชื้น เป็นการหาความสัมพันธ์ระหว่างความชื้นของแกรนูล กับตัวแปรต้นที่นำมาใช้ทำนาย ไม่ว่าจะเป็นอุณหภูมิ ความชื้นในอากาศ หรือสเปกตรัมเนียร์อินฟราเรด โดยนำวิธีการทางคณิตศาสตร์มาอธิบายความสัมพันธ์ในเชิงปริมาณ ระหว่างตัวแปรต้นและผลการทำนาย

2.3.1 การถดถอยเชิงเส้น

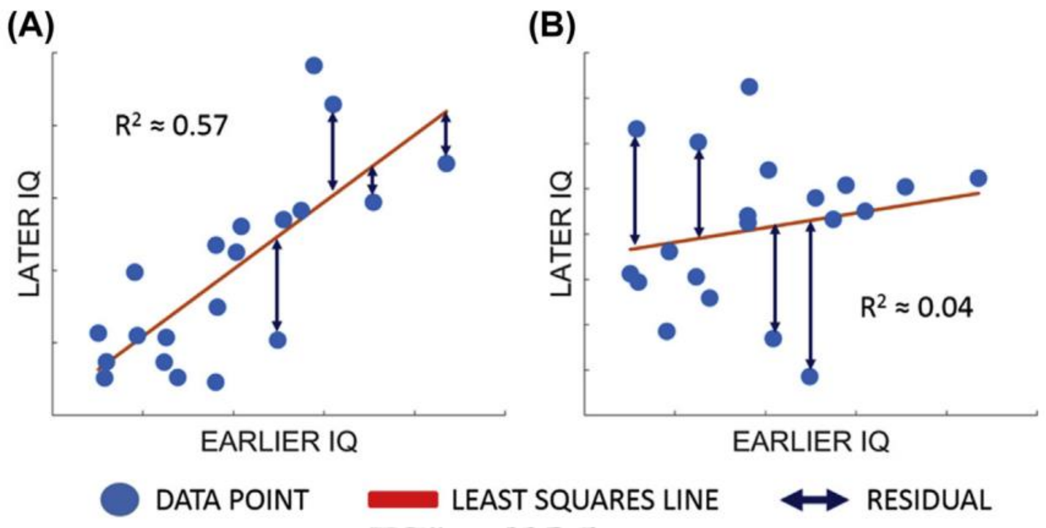
การวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้น หรือ Linear regression เป็นวิธีการทางคณิตศาสตร์ในการหาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรใด ๆ ที่กล่าวได้ว่าเรียบง่ายที่สุด จากการอนุมานว่าความสัมพันธ์นั้นเป็นไปในเชิงเส้นตรง เพื่อนำมาสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ ในการทำนายผลจากตัวแปรใด ๆ โดยมีลักษณะเป็นดังสมการที่ 2-1

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \cdots + \beta_i X_i + \varepsilon \quad (2\text{-}1)$$

เมื่อ Y คือข้อมูลที่สนใจ หรือข้อมูลตัวแปร (Respond) ตาม β_0 คือค่าคงที่ (Intercept) β_iคือค่าสัมประสิทธิ์การถดถอย X_i คือค่าตัวทำนาย (Predictor) หรือตัวแปรอิสระ ที่ใช้ในการทำนายผล และ ε คือค่าความคลาดเคลื่อน

อย่างไรก็ตาม ข้อมูลที่จะหาความสัมพันธ์เชิงเส้นได้ ควรอยู่ภายใต้สมมติฐานดังนี้ [9]

1. ตัวแปรต้น และตัวแปรตาม มีความสัมพันธ์ในรูปแบบเส้นตรง
2. ตัวแปรต้นและตัวแปรตาม ไม่ควรมีความสัมพันธ์กัน
3. มีลักษณะการกระจายของข้อมูลที่ปกติ (Normal Distribution) ตลอดค่าของ X
4. ค่าความแปรปรวนของ Y หรือ Variance คงที่



รูปที่ 2-3 ลักษณะเส้นของ least square ที่ลากผ่านจุดข้อมูล [10]

หลักการวิเคราะห์การถดถอยแบบเส้นตรง คือการอธิบายความสัมพันธ์ของตัวแปรทำนายและตัวแปรตอบสนอง ว่าข้อมูลตัวแปรทำนายที่มีนั้น สามารถอธิบายตัวแปรตอบสนองได้อย่างไรในรูปแบบของสมการเส้นตรง อาศัยข้อมูลที่ได้มาเป็นข้อมูลชุดฝึก [10] เพื่อคำนวณหาเส้นตรงที่เหมาะสมในการอธิบายความสัมพันธ์ที่สุด โดยใช้วิธีการกำลังสองน้อยที่สุด หรือ Least Sqaure Method เพื่อหาสมการเส้นตรง ที่ทำให้ผลรวมกำลังสองของความผิดพลาดการทำนายมีค่าน้อยที่สุด ดังแสดงในรูปที่ 2-3

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

2.3.2 การถดถอยพหุคูณแบบเป็นขั้นตอน

การวิเคราะห์สมการถดถอยพหุคูณแบบเป็นขั้นตอน หรือ Linear Stepwise Regression มีลักษณะสมมติฐานของข้อมูลตัวแปรต้น ตัวแปรตาม และลักษณะของความสัมพันธ์ เช่นเดียวกับการถดถอยเชิงเส้นในหัวข้อ 2.4.1 อย่างไรก็ตาม การถดถอยเชิงเส้น จะแสดงให้เห็นว่าตัวทำนายทั้งหมดสามารถอธิบายความแปรปรวน (Variance) ที่เกิดขึ้นได้เพียงใด แต่การวิเคราะห์สมการถดถอย

พหุคูณแบบเป็นขั้นตอน จะวิเคราะห์ความแปรปรวนที่เปลี่ยนไป เมื่อมีการเพิ่ม หรือลดตัวทำนายใด ๆ เข้า หรือออกจากสมการ เพื่อนำตัวแปรที่มีผลต่อการทำนายเข้าไปอยู่ในแบบจำลอง

สมการการถดถอยเชิงเส้น โดยวิธีเพิ่มตัวแปรอิสระแบบขั้นตอน เป็นวิธีการเลือกตัวแปรทำนาย อย่างเป็นขั้นตอนเข้าสู่สมการด้วยวิธีการทางสถิติ โดยทั่วไปการวิเคราะห์การเลือกตัวแปรจะประกอบไปด้วยขั้นตอนการเลือกดังนี้

1. การเลือกแบบก้าวหน้า (Forward Selection)

วิธีการนี้จะเริ่มจากการเลือกตัวแปรเข้าสู่สมการทีละตัว โดยทดสอบว่าตัวแปรที่นำเข้ามานั้น ส่งผลต่อตัวตอบสนองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่ หากใช่ จะนำตัวแปรนั้นเข้าสู่สมการ และทำเช่นนี้ต่อไป โดยลำดับการนำเข้า จะสัมพันธ์กับค่าสหสัมพันธ์ (Correlation) ระหว่างตัวแปร และตัวตอบสนอง ตัวแปรที่มีค่าสหสัมพันธ์สูงจะถูกนำมาคัดเลือกก่อน และทำไปจนพบตัวแปรที่ไม่ส่งผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [11] อย่างไรก็ตาม วิธีการนี้ไม่ได้พิจารณาผลกระทบของการเพิ่มตัวแปรใหม่ ต่อตัวแปรที่มีอยู่ก่อนหน้าแล้ว

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2. การตัดทิ้งแบบถอยหลัง (Backward Elimination)

วิธีการนี้จะตรงกันข้ามกับการเลือกแบบก้าวหน้า โดยนำตัวแปรทั้งหมดเข้าสู่สมการทดสอบนัยสำคัญทางสถิติของแต่ละตัวแปร จากนั้นคัดตัวแปรออก สังเกตว่าการนำตัวแปรนั้น ๆ ออก จะส่งผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่ โดยเรียงลำดับจากค่านัยสำคัญทางสถิติน้อยที่สุดก่อน หากตัวแปรใดไม่มีนัยสำคัญจะตัดออกจากสมการ จนกว่าตัวแปรที่เหลือทดสอบแล้วพบว่ามีนัยสำคัญทั้งหมด อย่างไรก็ตาม วิธีการนี้จะไม่สามารถบอกได้ว่าตัวแปร

ใด สามารถอธิบายผลของตัวแปรตอบสนองได้มากน้อยเพียงใด บอกเพียงว่าตัวแปรที่เหลือทั้งหมด สามารถร่วมกันอธิบายตัวแปรตอบสนองได้ โดยไม่ต้องอาศัยตัวแปรอื่นที่ถูกตัดออกไป [12]

การเลือกตัวแปรโดยวิธีเพิ่มตัวแปรอิสระแบบขั้นตอน (Stepwise Selection) จะนำวิธีการคัดเลือกตัวแปรทั้งการเลือกแบบก้าวหน้า และการตัดทิ้งแบบถอยหลังมาใช้ เริ่มจากการคัดเลือกตัวแปรเข้าโดยการตรวจสอบนัยสำคัญ จากนั้นตัดตัวแปรทิ้งด้วยวิธีการตัดทิ้งแบบถอยหลัง ทำเช่นนี้ไปเรื่อย ๆ จนกว่าจะพบว่าตัวแปรทั้งหมดมีนัยสำคัญต่อตัวแปรตอบสนอง วิธีการนี้จะเป็นการพิจารณาผลของตัวแปรแต่ละตัวต่อแบบจำลองการทำนายได้ ซึ่งเป็นการกำจัดข้อเสียของการเลือกตัวแปรทั้งสองวิธีที่กล่าวไปได้

2.3.3 Multi Adaptive Regression Spline (MARS)

แบบจำลองการทำนายความสัมพันธ์ของข้อมูลในทางคณิตศาสตร์นั้นมีหลากหลายรูปแบบ โดยทั่วไปรูปแบบที่เรียบง่าย และถูกนำมาใช้กับการทำความเข้าใจข้อมูลทั่วไปคือแบบจำลองสมการการถดถอยเชิงเส้นตรง (Linear regression) ซึ่งจะอนุมานความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลตัวแปร และข้อมูลตอบสนองเป็นเส้นตรง แบบจำลองดังกล่าวมีข้อดีในด้านของความเรียบง่ายในการสร้าง และความเร็วในการคำนวณ

ในกรณีที่ลักษณะความสัมพันธ์ของข้อมูลไม่ได้เป็นเส้นตรง อาจใช้สมการการถดถอยแบบโพลีโนเมียล (Polynomial Regression) ซึ่งจะมีตัวแปร และพจน์ที่ยกกำลัง โดยทั่วไปเมื่อมีพจน์ที่ยกกำลัง 3 และ 4 ขึ้นไปมักทำให้แบบจำลองเกิดการ Overfit มากเกินไปเนื่องจากการยกกำลังที่สูงจะทำให้แบบจำลองปรับเข้าหาชุดข้อมูลฝึก (Train data) ได้ดีเกินไป นอกจากนี้การใช้สมการแบบโพลีโนเมียลนั้น ยังต้องระบุการยกกำลังของแต่ละตัวแปรในแต่ละพจน์อีกด้วย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

MARS หรือ Multi Adaptive Regression Splines เป็นแบบจำลองการถดถอยแบบหนึ่งที่นิยมใช้ในการจัดการข้อมูลที่มีความสัมพันธ์ที่ไม่เป็นเส้นตรง หลักการของ MARS จะคล้ายกับการใช้แบบจำลองเชิงเส้น แต่แทนที่จะใช้แค่แบบจำลองเดียว MARS จะใช้เส้นตรงหลายเส้น โดยเส้นตรงแต่ละเส้นจะเชื่อมต่อกันที่จุดตัด หรือ knot ที่มีลักษณะคล้ายจุดแบ่งในฟังก์ชั่นขั้นบันได โดยจะหาจุดแบ่งจากค่าในแกน x กล่าวคือ จาก y = f(x) จะหา x ที่แบ่งช่วงของเส้นตรง แล้วได้จุดที่ทำให้เกิด Sum of Square Error (SSE) น้อยที่สุด ทำการหาจุดดังกล่าวไปเรื่อย ๆ จนได้แบบจำลองที่เข้ากับข้อมูลมากที่สุด อย่างไรก็ตาม การทำเช่นนี้จะทำให้เกิดการ overfit ของแบบจำลองกับข้อมูลชุดฝึก จึงต้องมีขั้นตอนในการลด knot ลง เรียกว่าการ ‘pruning’ โดยจะลดจุดแบ่งที่ไม่เพิ่มความแม่นยำของแบบจำลองขึ้นอย่างมีนัยยสำคัญออกไป นอกจากนี้ยังสามารถใช้การ cross validate เพื่อหาจำนวน knot ที่เหมาะสมได้

ในขั้นตอนการ pruning และการสร้างพจน์ต่าง ๆ ของ MARS ในโปรแกรม R นั้น จะต้องกำหนดจำนวนของพจน์ที่เราต้องการในตอนท้าย (nprune) และจำนวนของ interaction หรือดีกรีระหว่างแต่ละ variable เพื่อเป็นขอบเขตให้โปรแกรมได้คำนวณสมการที่เป็นไปได้ในรูปแบบต่าง ๆ โดยในทางปฏิบัติ เราจะกำนดเป็นช่วงของพจน์และดีกรี เรียกว่า ‘hyper parameter’ โดยช่วงทั้งหมดที่คำนวณจะมีการเปรียบเทียบความแม่นยำของแบบจำลองด้วยค่า RMSE เพื่อหาชุด parameter ที่เหมาะสมที่สุด ซึ่งขั้นตอนการเลือก ‘hyper parameter’ จะถูกอธิบายในหัวข้อที่ 5.2.3

2.3.4 การถดถอยแบบพาเชี่ยลลีสแควร์ (PLS-R)

เนื่องจากข้อมูลตัวแปรจากเครื่อง NIR คืออัตราการดูดซับแสงแต่ละช่วงคลื่นแสงตลอดทั้งสแปกตัม ซึ่งเป็นตัวแปรที่ไม่เป็นอิสระจากันดังนั้นการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของตัวแปรและการสร้าง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

แบบจำลองคณิตศาสตร์จึงอาศัยวิธีสมการถดถอยแบบพาเชี่ยลลีสแควร์ (Partial Least Square Regression; PLS-R) หรือ แบบจำลอง PLS-R เป็น การลดมิติของข้อมูล (Dimension Reduction) ซึ่งคัดเลือกตัวแปรที่มีความเกี่ยวข้องกันสร้างเป็นตัวแปรต้นชุดใหม่ที่มีผลต่อสมการ เรียกว่า PLS Factor โดยตัวแปรแต่ละตัวตั้งฉาก (Orthogonal) ซึ่งกันละกัน และ เรียงลำดับจากตัวแปรที่มีผลต่อข้อมูลตัวทำนาย (Predictor) จากมากไปน้อย จากนั้นจึงนำตัวแปร PLS Factor และ ข้อมูลตัวทำนาย สร้างเป็นสมการถดถอยเชิงเส้นตรงแบบหลายตัวแปร (Multiple Variate Regression) โปรแกรมสำเร็จมักประเมินความถูกต้อง (Validation) ของแบบจำลองโดยการแบ่งข้อมูลชุดทดสอบ (Training Dataset) ออกเป็นข้อมูลชุดทดสอบเทียบ (Calibration Dataset) เพื่อสร้างแบบจำลอง และชุดตรวจสอบความถูกต้อง (Validation Dataset) เพื่อคำนวณหาความคลาดเคลื่อน ในการศึกษานี้คณะผู้วิจัยเลือกใช้ ค่า RMSE (Root Mean Square Error) ในการวิเคราะห์ความคลาดเคลื่อน ดังแสดงในสมการที่ 2-2

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^{N}(\hat{y}_j - y_j)^2}{N}} \qquad (2\text{-}2)$$

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

เมื่อ $\hat{y}_j =$ ค่า LoD จากการพยากรณ์ของตัวอย่างที่ j

$y_j =$ ค่า LoD จากการได้จริงของตัวอย่างที่ j

$N =$ จำนวนของตัวอย่างที่นำมาคำนวณ

แบบจำลองที่เหมาะสมควรต้องมีค่า RMSE ที่ต่ำ และ จำนวนตัวแปร PLS-Factor ที่เหมาะสม ขึ้นอยู่กับรูปแบบการวิเคราะห์ และจุดประสงค์ของผู้วิเคราะห์

2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.4.1 กลุ่มงานวิจัยที่เกี่ยวกับการกำหนดจุดยุติกระบวนการทำแห้งด้วยเครื่องฟลูอิดเบด

การกำหนดจุดยุติกระบวนการทำแห้งด้วยเครื่องฟลูอิดเบด นิยมใช้การกำหนดเวลาของกระบวนการอย่างไรก็ตาม การใช้จุดยุติดังกล่าวนั้นไม่เพียงพอ เนื่องจากไม่ได้คำนึงถึงการเปลี่ยนแปลงของปัจจัยอื่น ๆ ระหว่างกระบวนการ จึงมีการใช้พารามิเตอร์อื่น ๆ มาเพื่อใช้กำหนดจุดยุติกระบวนการ เช่น การเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิ หรือความผันผวนของความดันภายในเครื่องฟลูอิดเบด

อุณหภูมิของอากาศภายในเครื่องฟลูอิดเบดที่เปลี่ยนแปลงไป เป็นผลมาจากการการถ่ายเทความชื้นจากผงยา หรือแกรนูลยาไปยังอากาศร้อนที่ถูกนำเข้ามาเพื่อทำแห้ง ดังนั้น (Lipsanen, T. และคณะ) จึงมีการนำผลต่างของอุณหภูมิอากาศ ภายในเครื่องฟลูอิดเบด มาใช้ในการทำนายความชื้นของแกรนูล เพื่อระบุจุดยุติของกระบวนการทำแห้ง [13] โดยผลการวิจัยพบว่า การใช้ผลต่างอุณหภูมิของอากาศในการระบุจุดยุตินั้น สามารถกำจัดผลของความแปรปรวน ของอุณหภูมิ และความชื้นในอากาศขาเข้าได้ อย่างไรก็ตาม วิธีการดังกล่าวอาจถูกรบกวนได้ หากการก่อสภาพของไหลไม่เหมาะสม เนื่องจากจะทำให้อุณหภูมิเปลี่ยนแปลงไป

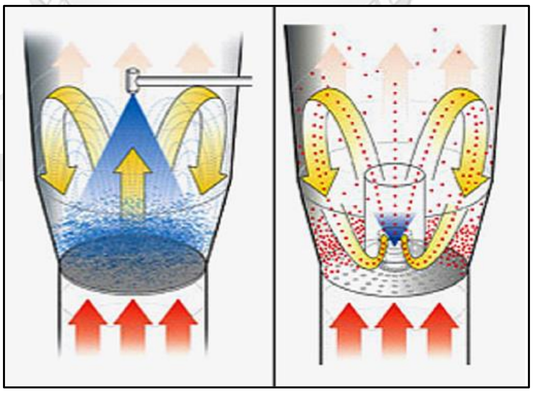
ในการระบุจุดยุติด้วยการตรวจจับความผันผวนของความดันภายในเครื่องฟลูอิดเบด de Martín, L. และคณะ พบว่าสามารถใช้การวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของสัญญาณแรงดันภายในเครื่อง ในการเฝ้าติดตามกระบวนการฟลูอิดเบดได้อีกด้วย [14] โดยงานวิจัยดังกล่าวได้เปรียบเทียบชนิดของข้อมูลที่นำมาสร้างแบบจำลองการทำนายซึ่งให้ผลที่แตกต่างกัน แสดงให้เห็นถึงความสำคัญในการจัดการข้อมูลก่อนสร้างแบบจำลอง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2.4.2 กลุ่มงานวิจัยที่ใช้เนียร์อินฟราเรดสเปกโตสโกปี ในการเฝ้าติดตามกระบวนการผสมแกรนูลและการทำแห้งด้วยเครื่องฟลูอิดเบด

จากการที่เนียร์อินฟราเรดสเปกโตสโกปี มีความสามารถในการตรวจสอบที่รวดเร็ว และเป็นการตรวจสอบแบบไม่ทำลาย จึงทำให้เป็นเครื่องมือที่นิยมนำมาใช้ในการเฝ้าติดตามกระบวนการ [15] และมีการนำมาปรับใช้กับอุตสาหกรรมการผลิตยาในหลายขั้นตอน เช่น กระบวนการผสมแกรนูล [16-18]

การผลิตยาในอุตสาหกรรมยา เครื่องฟลูอิดเบด สามารถนำมาใช้ในกระบวนการผสมแกรนูลแบบเปียกได้ด้วย โดยการติดตั้งอุปกรณ์พ่นสารยึดเกาะ เพื่อพ่นสารยึดเกาะเข้าไปในขณะที่กำลังผงยากำลังแขวนลอยในเครื่องฟลูอิดเบด แล้วทำการทำแห้งอย่างต่อเนื่องทันที [18] ซึ่งทำให้ลักษณะการเคลื่อนที่ และอุณหภูมิของผงยา หรือแกรนูลยามีความซับซ้อนที่แตกต่างไปจากกระบวนการทำแห้งเพียงอย่างเดียว



รูปที่ 2-4 เครื่องฟลูอิดเบดแบบติดตั้งตัวพ่นสารด้านบน (Top Spray) (ภาพซ้าย), ด้านล่าง (Bottom Spray) (ภาพขวา) [18]

ในการเฝ้าติดตามจุดยุติของกระบวนการทำแห้ง มีงานวิจัยที่ใช้เครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโตสโกปีมาเป็นเครื่องมือ ดังงานวิจัยของ Manel A. และคณะ [19] ได้มีการทดลองในเครื่องฟลูอิด

เบดขนาดอุตสาหกรรม (260 กิโลกรัม) เก็บข้อมูลของสเปกตรัมเนียร์อินฟราเรดผ่านกระจกของเครื่องฟลูอิดเบดด้วยการใช้ Probe ในการเก็บข้อมูลความชื้น เพื่อมาสร้างแบบจำลองความสัมพันธ์ เทียบกับการทดสอบด้วย LoD ด้วยสมการถดถอยแบบ PLS ซึ่งพบว่าผลที่ได้ เมื่อทำการตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลองการทำนายแล้ว พบว่าแบบจำลองที่ได้นั้นมีความสามารถในการทำนายอย่างถูกต้อง สามารถใช้เนียร์อินฟราเรดสเปกโตสโกปีในการวัดความชื้นของแกรนูลยาได้

นอกจากนี้ ยังมีงานวิจัยที่คล้ายคลึงกันของ Tian, G., และคณะ [20] โดยใช้เนียร์อินฟราเรดสเปกโตสโกปีในเครื่องพัลส์สเปรย์ฟลูอิดเบด โดย Probe ที่ใช้เก็บสเปกตรัมนั้น ยื่นผ่านผนังของเครื่องฟลูอิดเบดเข้าไปในภายใน การทดลองนี้ได้ออกแบบการทดลองด้วยตัวแปร 6 ชนิด ที่ระดับต่างกัน และแบบจำลองการทำนายถูกสร้างโดยอาศัยข้อมูลจากสเปกตรัม มาสร้างสมการพาเชี่ยลลีสแควร์รีเกรสชั่น ทำให้แบบจำลองที่ได้สามารถบอกผลกระทบของตัวแปรต่าง ๆ ต่อการเพิ่มขนาดของแกรนูลระหว่างกระบวนการได้

2.4.3 กลุ่มงานวิจัยที่ใช้เนียร์อินฟราเรดสเปกโตสโกปี ในการเฝ้าติดตามกระบวนการทำแห้งด้วยเครื่องฟลูอิดเบด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Obregón, L., และคณะ [5] ได้ทำการศึกษาทดลองสร้างแบบจำลองการทำนายปริมาณความชื้นภายในกระบวนการทำแห้งด้วยฟลูอิดเบด โดยอาศัยการเก็บข้อมูลตามเวลาจริงจากเครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปี เพื่อใช้ข้อมูลที่ได้ในการควบคุมพารามิเตอร์ของระบบแบบอัตโนมัติ เพื่อให้กระบวนการทำแห้งมีคุณภาพที่สม่ำเสมอ การศึกษานี้ถือเป็นการนำเทคโนโลยีวิเคราะห์กระบวนการมาปรับใช้ ทั้งในด้านการเฝ้าติดตามกระบวนการ และการควบคุมกระบวนการ โดยผลที่ได้จากการทดลองคือระบบสามารถลดพลังงานที่ใช้ในกระบวนการลงจากเดิมถึงร้อยละ 60 และยังคงได้กระบวนการที่มีประสิทธิภาพที่เหมาะสม อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังเป็นการทดลองทำในขนาด

ปฏิบัติการเท่านั้น และยังคงต้องการการพัฒนาแบบจำลองที่ใช้เฝ้าติดตามแกรนูลที่กำลังแขวนลอยอยู่ในอากาศ เพื่อผลลัพธ์ที่แม่นยำขึ้น

อีกการศึกษาหนึ่งของ Fonteyne, M., และคณะ [4] ได้ทำการทดลองการใช้เนียร์อินฟราเรดเพื่อเฝ้าติดตามความชื้นของแกรนูลในกระบวนการทำแห้งในเครื่องซิกส์เซกเมนฟลูอิดเบด (Six-Segmented Fluid Bed Dryer) ซึ่งเป็นเครื่องทำแห้งแบบต่อเนื่องหกส่วน โดยแกรนูลที่ถูกทำแห้งในส่วนก่อนหน้า จะถูกถ่ายไปทำแห้งยังส่วนต่อไปจนครบทั้งหกส่วนของเครื่อง การศึกษานี้ทำขึ้นเพื่อยืนยันความถูกต้องของการใช้เครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปี เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการอ้างอิงที่ใช้ในการหาความชื้นหลงเหลือ ผลการศึกษาพบว่าเครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปีมีประสิทธิภาพในการหาความความชื้นจากกระบวนการทำแห้งด้วยเครื่องซิกส์เซกเมนฟลูอิดเบด ได้เทียบเท่ากับวิธีการอ้างอิง

อย่างไรก็ตามวิธีอ้างอิงในการหาปริมาณความชื้นในการศึกษาของ Fonteyne, M., และคณะ ใช้วิธีการคาร์ล-ฟิชเชอร์ ซึ่งเป็นวิธีการหาปริมาณน้ำในสารด้วยวิธีการทางเคมี ซึ่งแตกต่างจากในการผลิตของทางโรงงานกรณีศึกษา และโรงงานยาส่วนมากมักนิยมใช้วิธีการ LoD ซึ่งเป็นการหาปริมาณความชื้นทางกายภาพ จะการอบแกรนูลด้วยความร้อน เพื่อหาส่วนต่างของน้ำหนักที่หายไป ซึ่งผลของความแตกต่างนี้จำเป็นต้องศึกษาต่อเพิ่มเติมในการศึกษาต่อไป

CHULALONGKORN UNIVERSITY

	M. Alcalà และคณะ [19]	G. Tian และคณะ [20]	M. Fonteyne และคณะ [4]	L. Obregón และคณะ [5]	T. Lipsanen และคณะ [13]	L. de Martín และคณะ [14]
Lab Scale/ Pilot Scale				✓	✓	
Industrial Scale/ Six-Segmented fluid bed	✓		✓			
Fluid Bed Granulator	✓	✓				
Near-Infrared Spectroscopy	✓	✓			✓	
Loss on Drying as Reference Method	✓				✓	
Comparison of Analytical Method						✓
Temperature sensor probe				✓		

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 3

โรงงานกรณีศึกษา

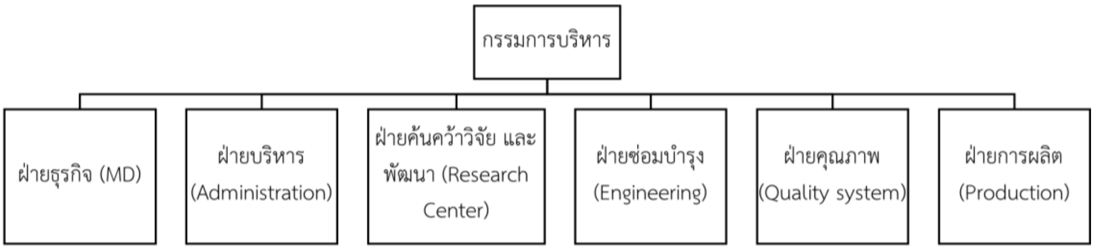
3.1 ข้อมูลทั่วไปของโรงงานกรณีศึกษา

โรงงานกรณีศึกษาตั้งอยู่ในนิคมบางปู จังหวัดสมุทรปราการ วิสัยทัศน์ของโรงงานต้องการพัฒนาการผลิตยาให้มีมาตรฐานที่ดียิ่งขึ้น เพื่อเป็นศูนย์กลางการผลิตยาในระดับนานาชาติ โรงงานมีคู่ค้าทั้งภายในประเทศ และต่างชาติ ทั้งในและนอกเอเชีย เช่น มาเลเซีย สิงค์โปร ศรีลังกา ลาว พม่า ฮ่องกง และไนจีเรีย จึงมีการพัฒนาและตรวจสอบมาตรฐานการผลิต โดยหน่วยงานต่าง ๆ ทั้งภายในและนอกประเทศมาโดยตลอด รายการมาตรฐานคุณภาพที่ได้รับการรับรองมีดังต่อไปนี้

- PIC/S GMP certificate (ตั้งแต่ปี 2009)
- EU GMP certificate
- Integrated Management System
    - ISO 9001:2008
    - ISO 14001:2015
    - OHSAS 18001:2007
    - GMP standard
- Thai FDA Quality Award, since 2009
- Halal certificate
- ISO/IEC 17025 certificate (Quality assurance)
- Sterile Powder Filling จาก ANVISA (Brazil)
- Environmental Governance award (green star – white flag)
- Thailand First FDA Quality Award (7 ครั้ง)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

3.2 โครงสร้างองค์กร



รูปที่ 3-1 แผนผังโครงสร้างองค์กร

โรงงานที่ทำกรณีศึกษา แบ่งเป็น 5 หน่วยงานหลัก ๆ คือฝ่ายบริหาร, ผ่ายธุรกิจ, ค้นคว้าวิจัยและพัฒนา, ซ่อมบำรุง, ฝ่ายคุณภาพ และฝ่ายการผลิต ทั้งหมดอยู่ภายใต้กรรมการบริหาร หน้าที่ของแต่ละฝ่ายมีดังนี้

- ฝ่ายบริหาร: การจัดซื้อ การจัดการบุคคลากร จ่ายค่าแรง
- ฝ่ายธุรกิจ: วางแผนการผลิต การขึ้นทะเบียนยา การเพิ่ม productivity เพื่อลดต้นทุน
- ฝ่ายค้นคว้าวิจัยและพัฒนา: ทำ R&D เพื่อพัฒนาตำรับยาใหม่ และจัดการวิธีการวิเคราะห์
- ฝ่ายซ่อมบำรุง: งานซ่อมบำรุงเครื่องจักร ระบบต่าง ๆ ปรับ layout และ งานก่อสร้าง
- ฝ่ายคุณภาพ: ควบคุมคุณภาพของกระบวนการผลิต กรตรวจสอบ และคุณภาพผลิตภัณฑ์
- ฝ่ายการผลิต: รับผิดชอบด้านการผลิตทั้งหมด ให้กับผลิตภัณฑ์ทุกรูปแบบ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

3.3 ประเภทของผลิตภัณฑ์

ประเภทของผลิตภัณฑ์ที่โรงงานทำแบ่งเป็นสองประเภทใหญ่ ๆ ตามหน่วยงานการผลิต คือ ยาปราศจากเชื้อ (Sterile Product) เช่น ยาฉีด และ ยาไม่ปราศจากเชื้อ (Non-Sterile Product) เช่น ยาเม็ดและแคปซูล ,ยาน้ำและยาครีม ,ยาฮอร์โมน ,ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร และตัวยาสำคัญ (Active Pharmaceutical Ingredient; API) ซึ่งมีผลิตภัณฑ์ดังนี้

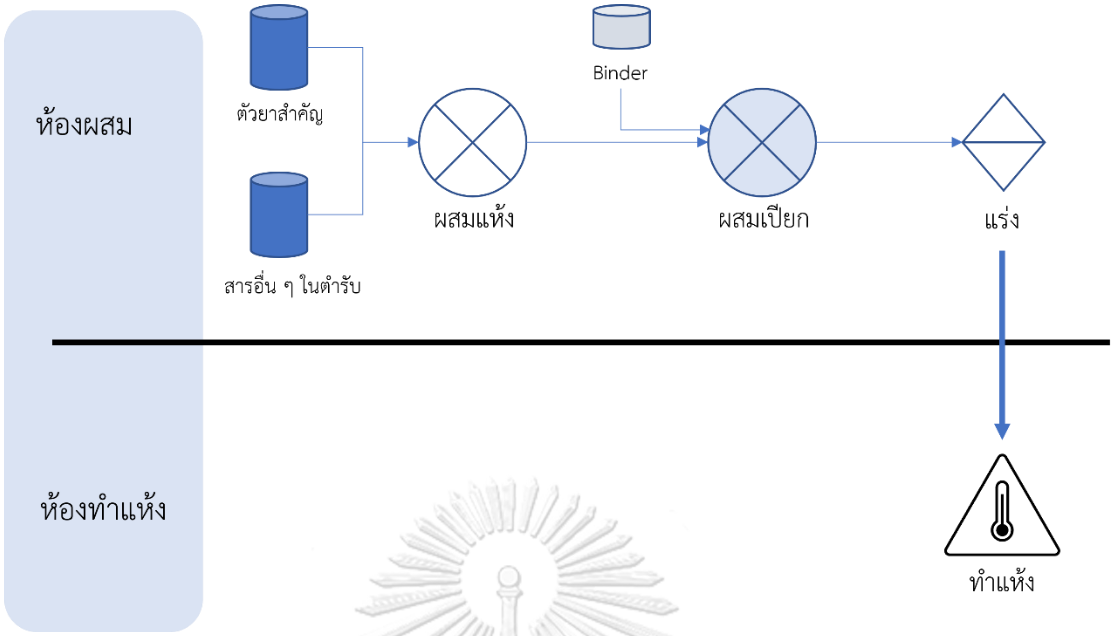
- **ยาเม็ดและแคปซูล** ผลิตยาที่เป็นยาเม็ด และยาแคปซูล ที่ไม่ใช่ยาฮอร์โมน หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร
- **ยาน้ำและยาครีม** ผลิตยาน้ำ ยาครีม ยาขี้ผึ้ง ทั้งแบบรับประทาน และใช้ทาภายนอก
- **ยาฮอร์โมน** ผลิตยาที่มีส่วนประกอบของฮอร์โมนเพศ ในรูปแบบยาเม็ด
- **ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร** ผลิตผลิตภัณฑ์เสริมอาหารทั้งในรูปแบบเม็ด แคปซูล และผง
- **ตัวยาสำคัญ** ผลิตตัวยาสำคัญในบางสูตรตำรับ เพื่อใช้ในการผลิตในโรงงานส่วนของยาปราศจากเชื้อจะแบ่งย่อย ซึ่งมีผลิตภัณฑ์ดังนี้
- **ยาปราศจากเชื้อทั่วไป** ผลิตยาฉีดปราศจากเชื้อ แบบน้ำ และยาแบบผงสำหรับฉีด (powder for injection)
- **ยาเซฟาโลสปอริน** ผลิตยาฉีด ที่มีตัวยาสำคัญเป็นยาจำพวกยาเซฟาโลสปอริน
- **ยาคาบาพีเนม** ผลิตยาฉีด ที่มีตัวยาสำคัญเป็นยาจำพวกยาคาบาพีเนม

จากยาที่ทำการผลิตทั้งหมด การผลิตยาในรูปแบบยาเม็ด เป็นหนึ่งในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่มีการผลิตเป็นจำนวนมาก ทั้งในแผนกยาเม็ดและแคปซูล ยาฮอร์โมน และผลิตภัณฑ์อาหารเสริม ซึ่งวิธีการผลิตยาเม็ดที่มักใช้ในโรงงานกรณีศึกษา คือการผลิตยาเม็ดด้วยวิธีการแบบแกรนูลเปียก

3.4 กระบวนการทำแห้งแกรนูลด้วยเครื่องฟลูอิดเบด ในขั้นตอนการผลิตยาเม็ด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

กระบวนการอบแห้งที่ใช้ในการผลิตยาเม็ด ด้วยวิธีการผสมแกรนูลแบบเปียกของโรงงาน มีขั้นตอนคล้ายกับการผลิตยาเม็ดทั่วไป ในตำรับยาที่ทำการศึกษาจะใช้เครื่องฟลูอิดเบดในขั้นตอนการทำแห้ง และในกระบวนการผลิตแกรนูล ด้วยวิธีการผลิตแกรนูลแบบเปียก จะประกอบไปด้วยขั้นตอนดังภาพ



รูปที่ 3-2 การไหลของกระบวนการผลิตกรนูล ด้วยวิธีแกรนูลเปียก ของโรงงานกรณีศึกษา

1. ขั้นตอนการผสมแห้ง จะผสมสารและตัวยาสำคัญเข้าด้วยกัน โดยเครื่องปั่นผสม
2. ขั้นตอนการผสมเปียก ผสมสารช่วยการยึดเกาะ (Binder) ที่สามารถละลายในตัวทำละลายลงไป เพื่อให้การกระจายของสารช่วยมีความเป็นเนื้อเดียวกันได้ดีขึ้น และตำรับยาก่อตัวเป็นก้อนยาที่เปียก (Dump Mass)
3. ทำการแร่งตำรับยาที่เปียก ให้ออกมาเป็นก้อนแกรนูลเปียก จากนั้นนำก้อนแกรนูลเปียกเข้าสู่ห้องทำแห้ง
4. ขั้นตอนการทำแห้ง จะทำแห้งแกรนูลในเครื่องฟลูอิดเบด โดยให้แกรนูลถูกแขวนลอยในอากาศที่ร้อนภายในเครื่อง เพื่อกำจัดความชื้นส่วนเกินที่ไม่ต้องการ โดยความชื้นที่ได้ต้องเป็นไปตามข้อกำหนด

ในกระบวนการทำแกรนูล จะประกอบไปด้วย 2 บริเวณ คือห้องผสม และห้องทำแห้ง ซึ่งมีหน้าที่ดังนี้

- **ห้องผสม** มีวัตถุประสงค์เพื่อใช้ผสมยาที่มีในตำรับให้เข้ากัน โดยใช้บริเวณนี้ในการตรวจสอบสารที่ใช้ในการผสม ทำการผสม และทำการแร่ง เมื่อแร่งเสร็จแล้วจะเก็บแกรนูลเปียกที่ได้ลงไปในหม้อสแตนเลส (Stainless Steel Bowl) แล้วคลุมด้วยผ้าไร้ไยฝุ่น (Lint-Free) เพื่อรอการเคลื่อนย้ายไปยังห้องอบแห้ง

- **ห้องทำแห้ง** มีวัตถุประสงค์สำหรับใช้ทำแห้งแกรนูลด้วยเครื่องฟลูอิดเบด โดยแกรนูลจะถูกนำเข้ามาด้วยหม้อสแตนเลสที่คลุมด้วยผ้าไร้ไยฝุ่น จากบริเวณห้องผสม จากนั้นนำผ้าคลุมไรฝุ่นออกเพื่อประกอบหม้อเข้ากับเครื่องฟลูอิดเบดเพื่อเริ่มการทำแห้ง

การทำแห้งด้วยเครื่องฟลูอิดเบดของทางโรงงาน จะใช้การกำหนดเวลาเป็นจุดยุติการทำแห้ง โดยแบ่งช่วงในการอบเป็น 2 รอบ รอบแรกเป็นการทำแห้งโปรแกรมเอ 10 นาที แล้วหยุดพักเพื่อสุ่มหาความชื้นของแกรนูลในเครื่อง จากนั้นกำหนดระยะเวลาในการทำแห้งโปรแกรมบี จากความชื้นที่สุ่มได้ โดยพนักงานปฏิบัติการจะคาดเดาระยะเวลาการทำแห้งจากข้อมูลการทำแห้งย้อนหลัง โดยมักอยู่ในระยะ 8-10 นาที จากนั้นสุ่มอีกครั้งเมื่อสิ้นสุดกระบวนการ หากความชื้นยังไม่ถึงเกณฑ์ที่กำหนด อาจทำการทำแห้งเพิ่มอีกประมาณ 3-4 นาที ขึ้นอยู่กับความชื้นหลงเหลือภายในแกรนูล โดยระหว่างการทำแห้งรอบแรก และรอบที่สองจะมีการใช้ไม้พายสแตนเลสเกลี่ยแกรนูลภายในเครื่อง เพื่อลดการเกาะกลุ่มของแกรนูล และกระจายแกรนูลที่อาจมีความชื้นแตกต่างกันให้ทั่ว เพื่อลดไบแอสที่เกิดจากการสุ่มวิเคราะห์ความชื้น โดยระหว่างโปรแกรมการอบ พนักงานปฏิบัติการจะใช้เวลาสุ่มเก็บแกรนูลและนำผลมาตัดสินใจดำเนินการ เป็นระยะเวลาประมาณ 5-10 นาที แล้วแต่ปริมาณความชื้นแกรนูล

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ช่วงเวลาหยุดเครื่องและวิเคราะห์ความชื้นแกรนูล หลังโปรแกรมเอ จะใช้เวลาประมาณ 10 นาที และหลังโปรแกรมบีอีกประมาณ 5 นาที ดังนั้นในกรณีที่ไม่มีโปรแกรมทำแห้งเพิ่มเติม จะใช้เวลาในกระบวนการนี้ทั้งหมดประมาณ 35 – 40 นาที

3.5 การควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์

การควบคุมภาพของผลิตภัณฑ์ยา จะเป็นไปตามหลักเกณฑ์การผลิตที่ดี มีการควบคุมทั้งขั้นตอนการผลิต โดยการวัด และจดบันทึกจากพารามิเตอร์ระหว่างกระบวนการผลิตจริง การสุ่มตรวจคุณภาพของยาในแต่ละขั้นตอน การควบคุมการจัดเก็บ การบันทึกการทำงานเป็นลายลักษณ์

อักษรในแต่ละรุ่นการผลิต การฝึกฝนพนักงานปฏิบัติการ การสุ่มตรวจคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาก่อนและหลังการบรรจุ และการสุ่มเก็บผลิตภัณฑ์ยาในแต่ละรุ่นการผลิต เผื่อยืนยันคุณภาพของยาเมื่อจัดเก็บตามสภาวะที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้

การควบคุมคุณภาพของแกรนูลยาที่ผ่านกระบวนการทำแห้งด้วยเครื่องฟลูอิดเบด มีดังนี้

- การควบคุมการผลิตในขั้นตอนการผสมแห้ง และผสมเปียก
- บันทึกพลังงานรวมที่เครื่องปั่นผสมใช้ในขั้นตอนการปั่นผสมทั้งหมด
- บันทึกรอบการปั่นของเครื่องผสม ในหน่วยรอบต่อนาที และควบคุมเวลาที่ใช้ในการปั่นผสมให้เป็นไปตามข้อกำหนดที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้
- ตรวจสอบชื่อสาร และวัตถุดิบต่าง ๆ ให้มีปริมาณที่ถูกต้อง และลำดับการผสมที่เป็นไปตามข้อกำหนด
- เมื่อสิ้นสุดกระบวนการผสม เภสัชกรปฏิบัติงานจะเป็นผู้ตรวจสอบคุณลักษณะของแกรนูล เปียกที่ได้อีกครั้ง ก่อนนำเข้ากระบวนการทำแห้งต่อไป
- การควบคุมกระบวนการผลิตในขั้นตอนการทำแห้งด้วยเครื่องฟลูอิดเบด
- ก่อนกระบวนการจะมีการอุ่นเครื่องตามอุณหภูมิ และระยะเวลาที่กำหนด เพื่อเป็นการควบคุมพารามิเตอร์อุณหภูมิที่ใช้ในการผลิต
- ควบคุมเวลาที่ใช้ในโปรแกรมเอ บี และเวลาที่ใช้ในโปรแกรมแมนวล ถ้ามี จากนั้นบันทึกอุณหภูมิที่ใช้จริง
- ระหว่างขั้นตอนแต่ละโปรแกรม และหลังสิ้นสุดการทำแห้ง สุ่มแกรนูล จากเครื่องฟลูอิดเบดมาวัดปริมาณความชื้น โดยมีการหยุดเครื่องในขณะสุ่มแกรนูล
- เมื่อสิ้นสุดกระบวนการแกรนูลที่ได้ต้องสุ่มวัดความชื้น ให้ได้ตามข้อกำหนดในเอกสารการผลิต โดยรายละเอียดวิธีการสุ่มตัวอย่าง และลักษณะข้อมูลที่ได้ จะแสดงในหัวข้อที่ 4.2 การเก็บข้อมูลการผลิต หัวข้อย่อยที่ 4.2.3 ข้อมูลความชื้นแกรนูลยา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

3.6 การวิเคราะห์ปริมาณความชื้นของแกรนูล

ระหว่างกระบวนหารผลิต ในขั้นตอนการทำแห้งด้วยเครื่องฟลูอิดเบด จะมีการวิเคราะห์ปริมาณความชื้นของแกรนูลระหว่างกระบวนการ คือ ในตอนสิ้นสุดโปรแกรมเอ เพื่อคาดเดาช่วงเวลาที่ต้องใช้ในโปรแกรมแมนวล และในตอนสิ้นสุดโปรแกรมแมนวล เพื่อให้ได้แกรนูลที่มีปริมาณความชื้นตามเป้าหมาย

วิธีการที่ใช้ในการวิเคราะห์ จะใช้วิธีการการตรวจสอบความชื้นสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการทำแห้ง ด้วยวิธีการหาน้ำหนักที่หายไป หรือ LoD ซึ่งเป็นการหาน้ำหนักที่หายไปของสารเมื่อให้ความร้อนในช่วงเวลาหนึ่ง จนกว่าสารจะไม่เปลี่ยนแปลงน้ำหนักต่อไปอีก นำมาคำนวณเป็นร้อยละของปริมาณความชื้นที่มีอยู่ โดยมีข้อจำกัดคือไม่สามารถใช้กับสารที่มีส่วนประกอบของสารระเหยง่าย (Volatile) ได้ เนื่องจากน้ำหนักของสารที่หายไป อาจเป็นทั้งปริมาณความชื้นที่หลงเหลือและสารระเหยง่ายที่หายไป ทำให้ค่าที่ได้คลาดเคลื่อน การคำนวณร้อยละของปริมาณความชื้นมีวิธีคิดดังสมการที่ 3-1

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

$$\%LoD = \frac{w^{before} - w^{after}}{w^{before}} \times 100 \tag{3-1}$$

เมื่อ $\%LoD$ = ร้อยละน้ำหนักที่หายไป
w^{before} = น้ำหนักสารก่อนการอบ (กรัม)
w^{after} = น้ำหนักสารหลังการอบ (กรัม)

ค่าทีได้จากการวิเคราะห์ จะมีหน่วยเป็นร้อยละปริมาณความชื้น วิธีการทดสอบมักใช้สารตัวอย่างประมาณ 1 ถึง 2 กรัม โดยสารที่มีขนาดใหญ่ต้องทำการลดขนาดให้เหลือประมาณ 2 มิลลิเมตรด้วยวิธีการบด ใส่ภาชนะที่นำไปกำจัดความชื้น และควบคุมอุณหภูมิแล้ว จากนั้นนำไปอบที่อุณหภูมิ และระยะเวลาที่ควบคุม โดยหากจุดหลอมเหลวของสารที่ทดสอบต่ำกว่าอุณหภูมิที่ใช้ทดสอบ ให้ลดอุณหภูมิที่ใช้ลงมา 5-10 องศาเซลเซียส นับจากจุดหลอมเหลวแล้วอบจนน้ำหนักคงที่

ในการสุ่มความชื้นจากแกรนูล จะมีการหยุดกระบวนการทำแห้งหลังจบโปรแกรมเอ เพื่อดึงถังสแตนเลสที่บรรจุแกรนูลออกมาจากเครื่องฟลูอิดเบดเพื่อทำการสุ่มแกรนูลจากจุดต่าง ๆ รวมประมาณ 3 กรัม จากนั้นจึงนำแกรนูลที่สุ่มไปวิเคราะห์ด้วยวิธีการดังที่กล่าวไว้ แล้วรอจนได้ผลการวิเคราะห์เสร็จ จึงจะดำเนินการในขั้นตอนโปรแกรมแมนวลต่อไป เมื่อสิ้นสุดโปรแกรมแมนวล จะหยุดกระบวนการแล้วสุ่มแกรนูลออกมาด้วยวิธีการเดียวกัน หากวิเคราะห์แล้วได้แกรนูลที่มีปริมาณความชื้นตามเป้าหมาย คือ 0.5 - 0.8 %LoD จึงจะถือว่าสิ้นสุดกระบวนการ แต่หากความชื้นยังมากกว่าเป้าหมาย จะทำการทำแห้งซ้ำในเครื่องฟลูอิดเบดต่อเป็นระยะเวลา 1-2 นาที จนกว่าจะได้ความชื้นตามเป้าหมายที่กำหนด

ในกระบวนการทำแห้งด้วยฟลูอิดเบดของทางโรงงานกรณีศึกษา ในสายการผลิตยาเม็ดนั้นยังคงใช้ผลการวิเคราะห์ความชื้นดังกล่าวในการตัดสินคุณภาพแกรนูล ก่อนนำไปตอกอัด และในการตัดสินใจหยุดกระบวนการทำแห้งโดยเภสัชกรปฏิบัติงาน โดยทั่วไปความชื้นแกรนูลเมื่อหยุดกระบวนการจะอยู่ที่ต่ำกว่า 0.6 %LoD

การศึกษานี้ อาศัยเก็บข้อมูลลักษณะต่าง ๆ กันจากการผลิตจริง โดยข้อมูลที่เก็บมาแต่ละชนิด มีรูปแบบข้อมูล และอาจมีความผิดปกติที่แตกต่างกันได้ ดังนั้นในบทถัดไปจะขอกล่าวถึงขั้นตอนวิธีการในการจัดการ และวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของข้อมูลเหล่านั้น ก่อนนำไปใช้สร้างแบบจำลองการทำนายความชื้น ในบทที่ 5 ต่อไป

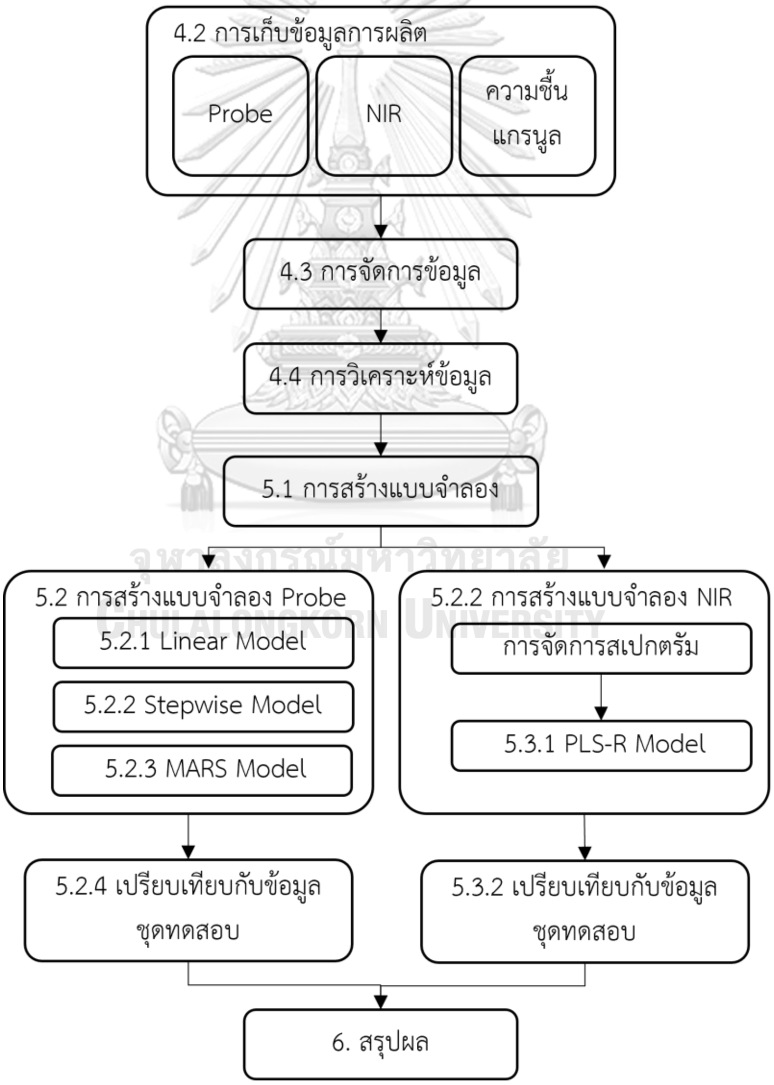
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 4

การจัดการข้อมูล และการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 ภาพรวมการดำเนินงาน

การดำเนินการจัดการและการวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมด จะมีภาพรวมของขั้นตอนดังรูปที่ 4-1 โดยแต่ละขั้นตอนจะถูกอธิบายในหัวข้อเดียวกันกับที่ระบุไว้ในแผนภาพนี้



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

รูปที่ 4-1 ภาพรวมการดำเนินงาน

จากรูปที่ 4-1 ตัวเลขในกรอบข้อความ จะแสดงถึงหัวข้อแต่ละหัวข้อที่มีในรายงานฉบับนี้ โดยเมื่อพิจารณาลักษณะการดำเนินงานวิจัย จะเริ่มตั้งแต่ข้อมูลที่ใช้ในการศึกษาทั้งหมด ถูกเก็บระหว่างกระบวนการทำแห้ง ณ โรงงานกรณีศึกษา ในการศึกษานี้ จะสนใจที่ตำรับยาเดียว ข้อมูลที่ถูกเก็บจะมีสามประเภท คือ ข้อมูลสเปกตรัมเนียร์อินฟราเรด (NIRs), ข้อมูลความชื้น และอุณหภูมิของอากาศขาเข้า และขาออก ซึ่งต่อไปจะเรียกว่า “ข้อมูลจาก Probe” และข้อมูลความชื้นของแกรนูลที่ได้จากการสุ่ม

เมื่อข้อมูลถูกบันทึก หรือจัดเก็บเข้าสู่ระบบคอมพิวเตอร์แล้ว ข้อมูลทั้ง 3 อย่างนี้ จะถูกนำไปคัดกรอง เพื่อกำจัดข้อมูลที่เกิดความผิดพลาดจากการเก็บ หรือไม่ได้อยู่ในส่วนที่จะถูกนำมาใช้ในการศึกษา จากนั้นจัดให้อยู่ในรูปแบบที่ง่ายต่อการนำไปวิเคราะห์หาความสัมพันธ์เพื่อสร้างแบบจำลอง โดยแบ่งเป็นแบบจำลอง Probe และแบบจำลอง NIR จากนั้นนำผลที่ได้มาเปรียบเทียบเพื่อสรุปผลที่ได้ต่อไป

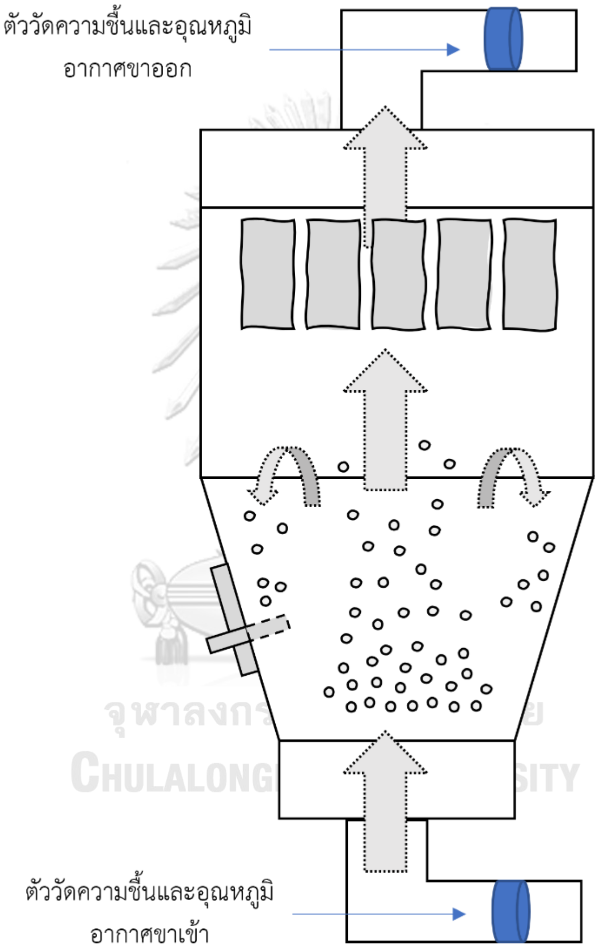
4.2 การเก็บข้อมูลการผลิต

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ข้อมูลจากการผลิต จะถูกแบ่งเป็น 3 ส่วน คือ ข้อมูลความชื้นของแกรนูลระหว่างการผลิต, ข้อมูลความชื้น และอุณหภูมิของอากาศ ก่อน และหลังเข้าเครื่องฟลูอิดเบด ณ เวลาต่าง ๆ และข้อมูลสเปกตรัมของเนียร์อินฟราเรด โดยข้อมูลทั้งสามชนิด จะมีวิธีการเก็บข้อมูลที่แตกต่างกัน โดยมีวิธีการรวบรวมดังต่อไปนี้

4.2.1 ข้อมูลจากตัววัดความชื้น และอุณหภูมิของอากาศ ขาเข้าและขาออก

ตัวเครื่องฟลูอิดเบด มีอุปกรณ์ตรวจวัดความชื้น และอุณหภูมิของอากาศ (Moisture – Temperature Sensor Probe) ซึ่งต่อไปนี้จะเรียกว่า “Probe” อยู่บริเวณท่ออากาศขาเข้า และขาออก ของเครื่องฟลูอิดเบด ดังรูปที่ 4-2

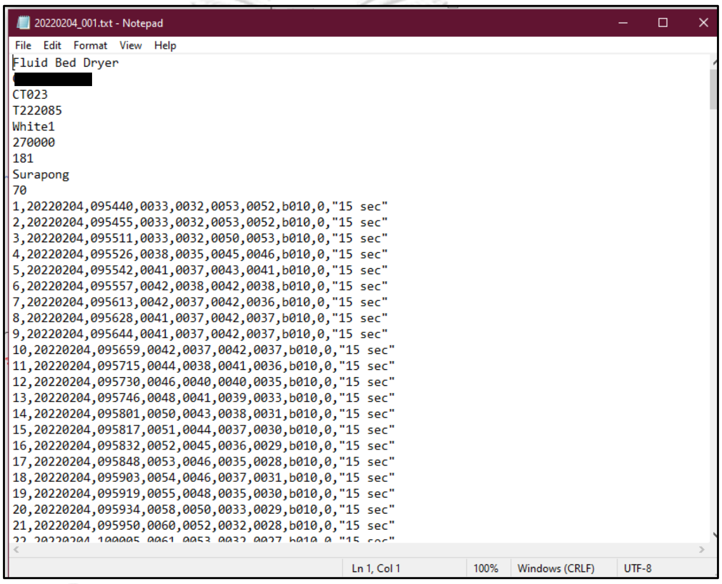


รูปที่ 4-2 ตำแหน่งของอุปกรณ์วัดความชื้น และอุณหภูมิของอากาศ ของเครื่องฟลูอิดเบด

ข้อมูลดังกล่าวจะถูกบันทึกโดยระบบคอมพิวเตอร์ทุก ๆ 15 วินาที เป็นการเก็บข้อมูลการผลิตที่มีการบันทึกไว้ตามปกติ ไม่จำเป็นต้องทำการเก็บเพิ่มเติมเอง อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจาก Probe ไม่ได้มีการตั้งค่าให้ทำงานโดยอัตโนมัติพร้อมกับการเดินเครื่องฟลูอิดเบด ก่อนเริ่มกระบวนการทำแห้ง

พนักงานปฏิบัติการจะเปิดเครื่องคอมพิวเตอร์ในห้องควบคุม และป้อนคำสั่งเริ่มบันทึกข้อมูล ก่อนเริ่มเดินเครื่องฟลูอิดเบด จากนั้นป้อนคำสั่งหยุดการบันทึกเมื่อสิ้นสุดการทำแห้งในรุ่นการผลิตนั้น ๆ

ในแต่ละรุ่นการผลิต จะมีการหยุดการเดินเครื่องเพื่อดึงฐานของเครื่องที่มีแกรนูลอยู่ ออกมาสุ่มแกรนูล ในระหว่างกระบวนการ ในช่วงนี้แม้จะหยุดการเดินเครื่อง แต่การบันทึกข้อมูลไม่ได้มีการหยุด ทำให้มีข้อมูลอากาศในช่วงหยุดการเดินเครื่องถูกบันทึกไว้ด้วย ซึ่งข้อมูลส่วนนี้จะเป็นส่วนเกิน ที่ไม่ถูกนำไปใช้ในการศึกษานี้


20220204_001.txt - Notepad

File Edit Format View Help

```
Fluid Bed Dryer
[redacted]
CT023
T222085
White1
270000
181
Surapong
70
1,20220204,095440,0033,0032,0053,0052,b010,0,"15 sec"
2,20220204,095455,0033,0032,0053,0052,b010,0,"15 sec"
3,20220204,095511,0033,0032,0050,0053,b010,0,"15 sec"
4,20220204,095526,0038,0035,0045,0046,b010,0,"15 sec"
5,20220204,095542,0041,0037,0043,0041,b010,0,"15 sec"
6,20220204,095557,0042,0038,0042,0038,b010,0,"15 sec"
7,20220204,095613,0042,0037,0042,0036,b010,0,"15 sec"
8,20220204,095628,0041,0037,0042,0037,b010,0,"15 sec"
9,20220204,095644,0041,0037,0042,0037,b010,0,"15 sec"
10,20220204,095659,0042,0037,0042,0037,b010,0,"15 sec"
11,20220204,095715,0044,0038,0041,0036,b010,0,"15 sec"
12,20220204,095730,0046,0040,0040,0035,b010,0,"15 sec"
13,20220204,095746,0048,0041,0039,0033,b010,0,"15 sec"
14,20220204,095801,0050,0043,0038,0031,b010,0,"15 sec"
15,20220204,095817,0051,0044,0037,0030,b010,0,"15 sec"
16,20220204,095832,0052,0045,0036,0029,b010,0,"15 sec"
17,20220204,095848,0053,0046,0035,0028,b010,0,"15 sec"
18,20220204,095903,0054,0046,0037,0031,b010,0,"15 sec"
19,20220204,095919,0055,0048,0035,0030,b010,0,"15 sec"
20,20220204,095934,0058,0050,0033,0029,b010,0,"15 sec"
21,20220204,095950,0060,0052,0032,0028,b010,0,"15 sec"
```

Ln 1, Col 1 100% Windows (CRLF) UTF-8

CHULALONGKORN UNIVERSITY

รูปที่ 4-3 ตัวอย่างไฟล์ข้อมูลที่เก็บได้จาก Probe

ไฟล์ข้อมูลจาก Probe ดังรูปที่ 4-3 จะอยู่รูปของไฟล์ *.txt หรือไฟล์ตัวอักษร มีการบันทึกชื่อเครื่องมือ ชื่อตำรับยาที่ผลิต เลขรุ่น ขนาดการผลิต และชื่อผู้ดำเนินการ ในข้อมูลบรรทัดที่ 1-9 นอกจากนั้น ข้อมูลที่ได้จากตัววัด 4 ชนิด คือ ความชื้นและอุณหภูมิของอากาศ ขาเข้าและขาออก เวลาที่ข้อมูลแต่ละจุดถูกบันทึกไว้ จะถูกบันทึกตั้งแต่บรรทัดที่ 10 ลงไป

4.2.2 ข้อมูลสเปกตรัมเนียร์อินฟราเรด (NIR)

เครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโตสโกปี (NIRs) ที่ใช้ในการศึกษานี้ เป็นเครื่องขนาดที่ใช้สำหรับในห้องปฏิบัติการ (Lab Scale) ที่มีอุปกรณ์ “Fiber Optic Probe” สำหรับใช้เก็บสเปกตรัม โดยใช้อุปกรณ์ส่วนนี้ในการเก็บข้อมูลสเปกตรัมผ่านกระจกสังเกตการณ์ของเครื่องฟลูอิดเบด ไปยังผิวของแกรนูลที่กำลังเคลื่อนที่ภายในเครื่อง กำหนดค่าการสแกนสเปกตรัมไว้ที่ Resolution: 8.000 ช่วงของหมายเลขคลื่น (Wave Number) ที่ทำการสแกนคือ 3999.6399 ถึง 10001.0283 cm^{-1} ซึ่งเป็นช่วงของแสงที่เป็นเนียร์อินฟราเรด

การเก็บข้อมูล NIR ของแกรนูลขณะเคลื่อนที่ อาจเกิดความผิดพลาดในการอ่านค่าสเปกตรัมจากการเคลื่อนที่ของแกรนูลภายในเครื่องฟลูอิดเบด แนวโน้มของค่าสเปกตรัมที่อ่านได้จะเกิดความผันผวน (Fluctuation) ดังนั้นจึงออกแบบการเก็บข้อมูลให้เก็บต่อเนื่องทุก 8 วินาที เพื่อทำให้ผู้วิจัยสามารถสังเกตุแนวโน้มของสเปกตรัมที่เปลี่ยนแปลง เมื่อเวลาในกระบวนการผ่านไป ได้ชัดเจนยิ่งขึ้นและนำค่าสเปกตรัมที่เก็บได้มาจัดการข้อมูล เพื่อลดผลของความผันผวนได้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ข้อมูลที่เก็บจากเครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปี จะแตกต่างจากการเก็บข้อมูล probe ในด้านของช่วงเวลาการเก็บข้อมูล การเก็บข้อมูล probe นั้นเก็บด้วยระบบคอมพิวเตอร์โดยอัตโนมัติ ทำให้มีการเก็บข้อมูลในช่วงที่ไม่ได้มีการเดินเครื่อง หรือดำเนินกระบวนการทำแห้งรวมอยู่ด้วย แต่การเก็บข้อมูล NIR นั้น ทำโดยผู้วิจัย โดยเก็บในช่วงที่มีการเดินเครื่องเท่านั้น ทำให้การจัดการข้อมูลจะมีความแตกต่างกัน ซึ่งจะกล่าวเพิ่มเติมในหัวข้อ 4.3.2

ข้อมูลสเปกตรัมที่ได้มา จะเป็นไฟล์ *.spa ซึ่งสามารถอ่านได้โดยโปรแกรม TQ analyst ที่เป็นโปรแกรมลิขสิทธิ์เฉพาะ ทางผู้วิจัยจึงต้องนำมาจัดรูปแบบให้อ่านได้ด้วยโปรแกรม R/RStudio เพื่อให้ออกมาอยู่ในรูปแบบของตาราง และง่ายต่อการจัดการต่อไป

4.2.3 ข้อมูลความชื้นแกรนูลยา

ข้อมูลความชื้นแกรนูลยา คือข้อมูลความชื้นที่ถูกวิเคราะห์จากแกรนูลที่ถูกสุ่มออกมาจากกระบวนการด้วยวิธีการ LoD เพื่อเฝ้าดูกระบวนการ ซึ่งอยู่ในขั้นตอนการปฏิบัติโดยทั่วไปของทางโรงงานกรณีศึกษา แกรนูลยาจะถูกสุ่มหยิบจากตัวถังเครื่อง ระหว่างช่วงพักกระบวนการ โดยการสุ่มจะทำหลังจากคนแกรนูลในถังด้วยไม้พายสแตนเลส จากนั้นสุ่มแกรนูลจาก 5 จุดในปริมาณเท่า ๆ กัน จุดที่สุ่มจะถูกกำหนดดังแสดงในรูปที่ 4-4

(ภาพมุมมองทั่วไป) *(ภาพมุมมองจากด้านบน)*

รูปที่ 4-4 ภาพจำลองบริเวณที่พนักงานปฏิบัติทำการสุ่มหาความชื้นแกรนูล ตามปฏิบัติของโรงงานกรณีศึกษา

รูปดาวสีฟ้าในรูปที่ 4-4 แสดงถึงจุดที่พนักงานทำการสุ่ม โดยขั้นตอนการสุ่มนี้ทำเพื่อลดปัจจัยด้านการกระจายของความชื้นที่ไม่เท่ากัน (Non-uniformity) ภายในเครื่องฟลูอิดเบด การสุ่มความชื้นแกรนูลสำหรับการศึกษานี้ จะไม่สามารถใช้วิธีการเดียวกันกับที่ทางโรงงานกรณีศึกษาทำตามปกติ วิธีการดังกล่าวสามารถทำได้เมื่อหยุดเครื่องฟลูอิดเบดเท่านั้น การสุ่มความชื้นสำหรับการศึกษานี้ จำเป็นต้องสุ่มในความถี่ที่มากกว่าการสุ่มตามปกติของโรงงาน การหยุดเครื่องทุกครั้งที่ต้องสุ่มจะทำให้สูญเสียความร้อนสะสม และรบกวนการผลิต ดังนั้นจึงใช้วิธีการสุ่มแกรนูลจากช่องสุ่มสารแทน

การสุ่มจากช่องสุ่มสาร ทำให้สามารถสุ่มสารได้บ่อยกว่าการสุ่มแบบเดิม อย่างไรก็ตาม ช่องสุ่มสารนี้จะตั้งอยู่บริเวณตัวถัง ข้างกระจกสังเกตการณ์ ดังรูปที่ 4-5 ที่เดียวเท่านั้น ทำให้ผลเรื่องการกระจายความชื้นอาจส่งผลต่อค่าความชื้นของแกรนูลที่คำนวณได้ หากเครื่องฟลูอิดเบดมีการกระจายความร้อนระหว่างกระบวนการไม่ทั่วถึง

(มุมมองจากด้านนอก) *(มุมมองจากด้านใน)*

รูปที่ 4-5 ตำแหน่งช่องสุ่มสาร ที่ใช้ในการสุ่มแกรนูลสำหรับวิเคราะห์ในการศึกษา

ความชื้นที่ได้จากการวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ จะถูกบันทึกและแสดงออกมาในรูปแบบของกระดาษที่พิมพ์ออกมาจากเครื่องวิเคราะห์ ดังรูปที่ 4-6 จากนั้นผู้วิจัยจึงนำไปบันทึกลงระบบคอมพิวเตอร์ เพื่อจัดรูปแบบสำหรับการวิเคราะห์ต่อไป

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

รูปที่ 4-6 ตัวอย่างผลการวิเคราะห์ความชื้นแกรนูลจากห้องปฏิบัติการ

4.3 การจัดการข้อมูล

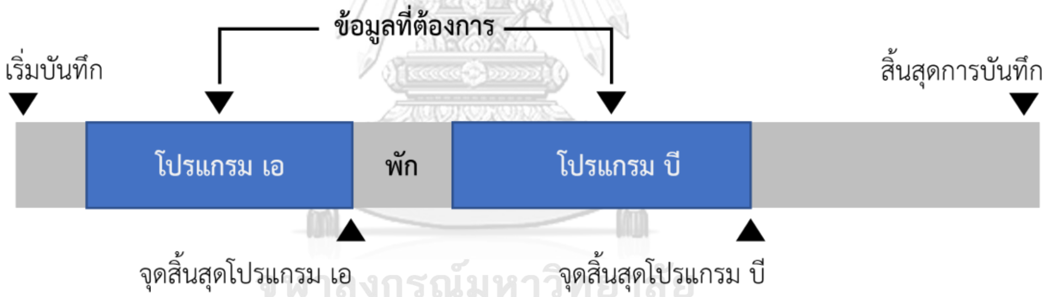
ข้อมูลที่เก็บมาจากแหล่งต่าง ๆ จะมีลักษณะ รูปแบบการบันทึกข้อมูล และความถี่ในการเก็บที่แตกต่างกัน ดังนั้นก่อนการนำข้อมูลเหล่านี้มาเชื่อมโยงเพื่อหาความสัมพันธ์และนำไปใช้ จึงจำเป็นต้องจัดการทั้งรูปแบบ และความถี่ของข้อมูล ให้อยู่ในลักษณะ และช่วงเวลาเดียวกัน รวมไปถึงการจัดการข้อมูลที่อาจเป็นข้อมูลจากการเก็บที่ผิดพลาด และจำแนกส่วนที่ไม่เกี่ยวข้อง ออกจากข้อมูลทั้งหมดด้วย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ข้อมูลจาก Probe, NIR และความชื้นแกรนูล มีรูปแบบข้อมูล และความถี่ในการเก็บที่แตกต่างกัน ก่อนนำการดำเนินการวิเคราะห์ความสัมพันธ์จึงต้องมีวิธีการจัดการข้อมูลให้เป็นรูปแบบและความถี่เดียวกัน

4.3.1 การจัดการข้อมูลความชื้น และอุณหภูมิของอากาศขาเข้า และขาออก

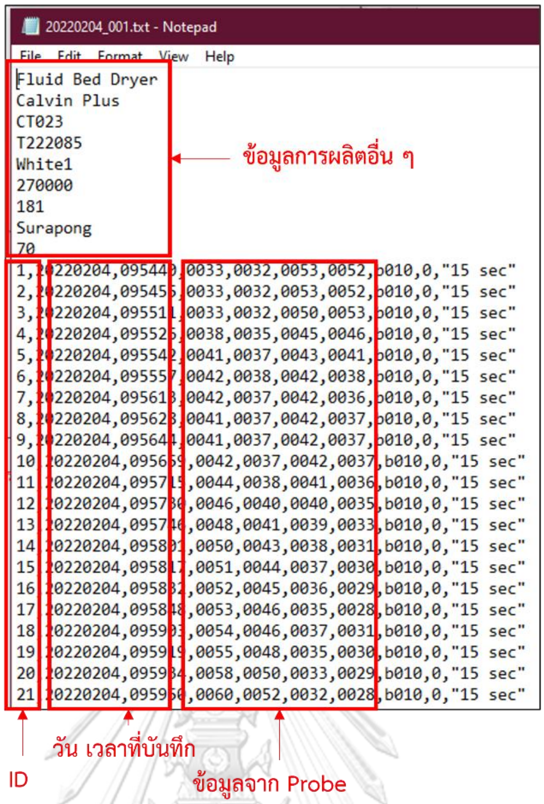
ลักษณะการเก็บข้อมูลที่ได้จาก probe จะมีการเก็บในช่วงที่ไม่เกี่ยวข้องกับการทำแห้ง ซึ่งทางผู้วิจัย ไม่ได้นำข้อมูลส่วนนี้มาใช้ในการสร้างแบบจำลองด้วย พิจารณาลักษณะการบันทึกของข้อมูล Probe ที่กล่าวไว้ในหัวข้อ 4.2.1 ข้อมูลจะมีการบันทึกจาก Probe ด้วยระบบคอมพิวเตอร์ ตั้งแต่ก่อนเริ่มเดินเครื่องฟลูอิดเบด หรือก่อนเริ่มกระบวนการทำแห้ง ครอบคลุมช่วงเวลาพัก ไปจนถึงหลังสิ้นสุดกระบวนการ ซึ่งช่วงเวลาที่ชุดข้อมูลจะถูกนำไปใช้ จะมีเพียงช่วงที่เดินเครื่องฟลูอิดเบดเท่านั้น ดังรูปที่ 4-7 ในการจัดการข้อมูลขั้นแรก ก่อนนำไปเข้าคู่กับข้อมูลความชื้นอ้างอิง จึงต้องทำการนำเฉพาะข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ และข้อมูลความชื้นแกรนูลจากการวิเคราะห์ มาสร้างเป็นชุดข้อมูลเดียวกัน ก่อนนำชุดข้อมูลนี้ไปสร้างแบบจำลองในบทที่ 5



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

รูปที่ 4-7 ภาพรวมช่วงของข้อมูล Probe ที่ต้องการ

การจัดการข้อมูล และการจับคู่กับความชื้นของข้อมูลจาก probe นั้น จะใช้ข้อมูลเลขบรรทัดในการจัดการ เพื่อให้ง่ายต่อการทำความเข้าใจ โดยจะเรียกข้อมูลตัวเลขบรรทัดนี้ว่า “ID” ข้อมูล ID นี้เป็นข้อมูลที่บันทึกโดยอัติโนมัติ จากไฟล์ข้อมูลเดิมอยู่แล้ว ดังรูปที่ 4-8 ซึ่งเลข ID นี้จะใช้ในเรียกจุดข้อมูลที่เราสนใจ ในแต่ละรุ่นการผลิต โดยแต่ละ ID จะมีการบันทึกห่างกัน 15 วินาที



รูปที่ 4-8 ข้อมูลแต่ละประเภท ที่ถูกบันทึกลงในไฟล์ดิบ

วิธีการจัดการข้อมูล probe จะมีขั้นตอนทั้งหมด 4 ขั้นตอนดังนี้

- **หา “จุดสิ้นสุด” ของโปรแกรมการทำแห้ง** ทั้งเอ และบี โดยสังเกตุจากความร้อนของอากาศขาเข้า เนื่องจากขณะที่เครื่องฟลูอิดเบดทำงานเต็มที่ ความร้อนของอากาศขาเข้าจะอยู่ในช่วงประมาณ 67 ถึง 70 องศาเซลเซียส แต่เมื่อผ่าน “จุดสิ้นสุด” การทำงานของเครื่องความร้อนของอากาศขาเข้าจะหยุด ทำให้อุณหภูมิของอากาศขาเข้าตกลงอย่างต่อเนื่อง
- **หา “จุดเริ่มต้น” ของโปรแกรมการทำแห้ง** เมื่อทราบจุดที่เป็น “จุดสิ้นสุด” ของโปรแกรมการทำแห้งแล้ว ให้ดูข้อมูลเวลาการทำแห้งที่ใช้ ในแต่ละโปรแกรมของแต่ละรุ่นการผลิต เพื่อนับเวลาย้อนกลับไปหาจุดเริ่มต้น
- **ระบุจุดเวลาต่าง ๆ ระหว่างการทำแห้ง** เนื่องจากข้อมูลมีการบันทึกทุก ๆ 15 วินาที ดังนั้น เมื่อทราบว่าข้อมูลเริ่มที่เวลาใด และสิ้นสุดที่ใด จะสามารถ ระบุได้ว่าข้อมูลไหนอยู่ในช่วงเวลาที่ทำการสุ่มเก็บแกรนูล จากนั้นทำการระบุ ID ไว้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

- **จับคู่กับความชื้นที่ได้จากการวิเคราะห์แกรนูล** นำข้อมูล ID ณ จุดเริ่มต้น จุดสิ้นสุด และช่วงเวลาต่าง ๆ ระหว่างกระบวนการ ใส่เข้าไปในข้อมูลความชื้นที่บันทึกอยู่ในรูปแบบตาราง จากนั้นนำมาจับคู่กับข้อมูล probe ที่ ID เดียวกัน รุ่นการผลิตเดียวกัน ด้วยโปรแกรม R/Rstudio

การจำแนกข้อมูล จะทำในโปรแกรม R/RStudio ข้อมูลที่นำเข้าไปในโปรแกรม จะอยู่ในรูปของไฟล์ *.csv หรือรูปแบบของตาราง โดยข้อมูลจากแต่ละรุ่นการผลิตจะถูกแยกในแฟ้มข้อมูลที่มีชื่อเดียวกันกับรุ่นการผลิตนั้น ๆ ทำให้การดึงข้อมูลเข้าโปรแกรม จะสามารถระบุได้ทันทีว่ามาจากรุ่นการผลิตใด และลดโอกาสในการปนกันของข้อมูลในแต่ละรุ่นการผลิต

ในขั้นตอนการระบุจุดสิ้นสุด ใช้หลักการดังกล่าว มาสร้างอัลกอริทึ่ม (Algorithm) ในการระบุจุดเริ่มต้น และสิ้นสุด ด้วยหลักการที่กล่าวไว้ในหัวข้อการหา “จุดสิ้นสุด” ก่อนหน้า ในโปรแกรม R/Rstudio โดยวิธีการดังนี้

- หาจุดที่ความร้อนอากาศขาเข้าลดลงอย่างต่อเนื่อง โดยหาผลต่างของความร้อนอากาศขาเข้าแต่ละจุด เรียกว่า “slope” จะสังเกตการณ์ลดลงเมื่อ slope มีค่าเป็นลบ
- การลดลงของความร้อนอากาศขาเข้า อาจเกิดได้บ้างตลอดกระบวนการ อย่างไรก็ตาม มักอยู่ในช่วงระหว่าง 67 ถึง 70 องศาเซลเซียส และลักษณะการลดลงของอุณหภูมิอากาศขาเข้าเมื่อผ่าน “จุดสิ้นสุด” จะมีการลดลงอย่างต่อเนื่อง
- ดังนั้นกำหนดให้จุดที่ตรงกับเงื่อนไข “ข้อมูลอุณหภูมิสูงกว่า 67 องศา” และ “ความชันเป็นลบติดกันมากกว่า หรือเท่ากับสามจุดขึ้นไป” จะถือเป็นจุดสิ้นสุด เพื่อแยกแยะระหว่างความแปรปรวนของอุณหภูมิอากาศขาเข้า และการที่อุณหภูมิอากาศขาเข้าลดลงจากการที่เครื่องหยุดทำงาน

เมื่อใช้อัลกอริทึ่มดังกล่าวค้นหา จะทำให้ได้จุดข้อมูลที่เข้าข่าย “จุดสิ้นสุด” ของแต่ละกระบวนการมา ดังรูปที่ 4-9 นำข้อมูล ID ของจุดสิ้นสุดทั้งหมด มานับย้อนกลับไปในแต่ละนาที เพื่อระบุ ID ของข้อมูล แต่ละนาที และหาจุดเริ่มต้น

Filter

	ID	IT	OT	IH	OH	Lot	Batch	time	diff.IT	End
1	231	69	41	16	48	T222085	white1	2022-02-04 10:54:07	0	End
2	147	69	31	17	81	T222085	white1	2022-02-04 10:32:24	0	End
3	131	70	32	15	72	T222085	white2	2022-02-04 12:52:11	0	End
4	45	68	30	18	85	T222085	white2	2022-02-04 12:29:57	0	End
5	261	68	42	16	50	T222097	white1	2022-02-09 11:09:34	0	End
6	177	69	32	17	91	T222097	white1	2022-02-09 10:47:50	0	End
7	124	70	34	16	75	T222097	white2	2022-02-09 13:02:23	0	End
8	44	69	30	19	93	T222097	white2	2022-02-09 12:41:42	0	End
9	250	66	42	15	39	T222107	white1	2022-02-14 11:02:30	0	End
10	161	69	31	16	75	T222107	white1	2022-02-14 10:39:30	0	End
11	128	70	32	15	68	T222107	white2	2022-02-14 13:19:18	0	End
12	41	71	30	20	83	T222107	white2	2022-02-14 12:56:49	0	End
13	252	69	38	16	52	T222109	white1	2022-02-15 11:04:20	0	End
14	170	69	31	17	79	T222109	white1	2022-02-15 10:43:08	0	End
15	121	69	32	16	71	T222109	white2	2022-02-15 13:09:04	0	End
16	31	69	30	20	86	T222109	white2	2022-02-15 12:45:48	0	End
17	311	69	47	16	39	T223168	white1	2022-03-15 11:04:19	0	End

รูปที่ 4-9 ข้อมูลแต่ละประเภท ที่ถูกบันทึกลงในไฟล์ดิบ

อย่างไรก็ตาม วิธีการนี้ควรจะระบุจุดสิ้นสุด ได้สองจุดในแต่ละชุดข้อมูลการผลิต เนื่องจากแต่ละครั้งของกระบวนการทำแห้ง จะประกอบไปด้วยการเดินเครื่องสองช่วง แต่ในรุ่นการผลิตบางรุ่นที่มีการ 'warm up' เครื่องฟลูอิดเบด อัลกอริทึมนี้จะไปนับจุดสิ้นสุดของการ 'warm up' ด้วย เพราะมีลักษณะที่เหมือนกัน จึงทำการตัดจุดสิ้นสุดจุดแรกออกไป

ในการระบุจุดสิ้นสุด เพื่อนำข้อมูลมาทำแบบจำลองการทำนาย ไม่ได้มีการนำข้อมูลในช่วง "โปรแกรมเมนวล" มาใช้ เนื่องจากลักษณะของการทำแห้งในโปรแกรมเมนวลนั้น ใช้ระยะเวลาน้อยกว่ามาก ทำให้ความร้อน และความชื้นของอากาศภายในเครื่อง มีค่าแตกต่างจากโปรแกรมการทำแห้งปกติ และอาจรบกวนผลของแบบจำลองได้ นอกจากนี้ เมื่อพิจารณากระบวนการทำแห้งแล้ว การทำแห้งโปรแกรมเมนวล มีลักษณะคล้ายการทำ Re-process ของการทำแห้ง มากกว่าการเป็นการทำแห้งโดยปกติ จึงไม่ได้มีการนำข้อมูลช่วงนี้มาใช้ในการศึกษานี้

เมื่อได้ข้อมูลจุดเริ่มต้น จุดสิ้นสุดกระบวนการ และข้อมูลของแต่ละช่วงเวลาที่มีการสุ่มความชื้นอ้างอิง จะทำการนำเฉพาะข้อมูลจาก probe ที่เก็บในช่วงเวลาเดียวกันกับที่มีการสุ่ม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ความชื้น มาเข้าคู่กันแล้วจัดในรูปแบบตารางดังรูปที่ 4-10 เพื่อนำไปหาความสัมพันธ์ต่อไป โดยจากข้อมูลทั้งหมดก่อนการจัดการ 4,024 ข้อมูล สามารถนำมาจับคู่กับข้อมูลความชื้นทั้งหมด 129 ข้อมูล ซึ่งทั้งหมดเป็นข้อมูลที่อยู่ในช่วงการทำแห้งของโปรแกรมเอ และบี ซึ่งจะถูกนำไปสร้างแบบจำลองต่อไป

Filter

	Lot	Batch	CP	min	ID	moist
1	T222085	white2	CPB2	A06	29	4.81
2	T222085	white2	CPB2	A07	33	5.84
3	T222085	white2	CPB2	A08	37	4.82
4	T222085	white2	CPB2	A09	41	4.63
5	T222085	white2	CPB2	A10	45	4.03
6	T222085	white2	CPB2	B06	115	1.94
7	T222085	white2	CPB2	B07	119	1.11
8	T222085	white2	CPB2	B08	123	1.13
9	T222085	white2	CPB2	B09	127	1.20
10	T222085	white2	CPB2	B10	131	0.87
11	T222097	white1	CPC1	A06	161	5.68
12	T222097	white1	CPC1	A07	165	4.16
13	T222097	white1	CPC1	A08	169	3.75
14	T222097	white1	CPC1	A09	173	3.57
15	T222097	white1	CPC1	A10	177	2.97
16	T222097	white1	CPC1	B06	245	0.81
17	T222097	white1	CPC1	B07	249	0.69

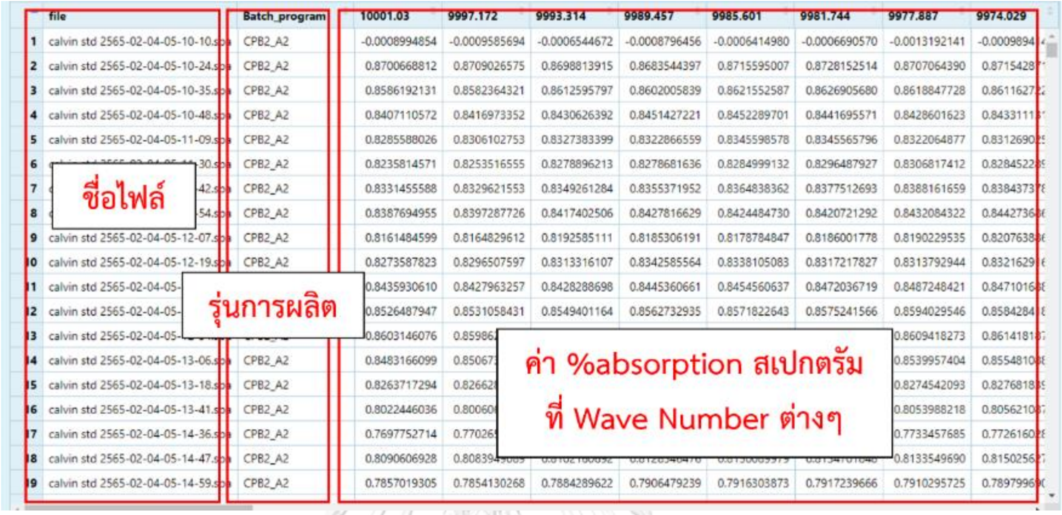
รูปที่ 4-10 ข้อมูลความชื้นแกรนูล ตามรุ่นการผลิต และเวลาที่สุ่ม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

4.3.2 การจัดการข้อมูลสเปกตรัมเนียร์อินฟราเรด

ข้อมูล NIR จะถูกบันทึกด้วยอุปกรณ์ไฟเบอร์ออฟติกโพรบ ของเครื่องเนียร์อินฟราเรด โดยเก็บเมื่อเริ่มกระบวนการ ทุก ๆ 8 วินาที จนสิ้นสุดกระบวนการ การจัดการข้อมูลของ NIR ยังมีความจำเป็น ในด้านของการจัดรูปแบบข้อมูล จากไฟล์ *spa ซึ่งเป็นไฟล์จำเพาะกับรูปแบบของสเปกตรัมที่อ่านได้โดยโปรแกรมเฉพาะ ให้อยู่ในรูปของตาราง จากนั้นจะทำการเฉลี่ยสเปกตรัมที่เก็บได้ในแต่ละนาที เพื่อลดความแปรปรวนจากการเคลื่อนที่ของแกรนูล และทำให้มีความถี่เดียวกันกับข้อมูลความชื้นอ้างอิง

ข้อมูล NIR ในรูปแบบของไฟล์ *.spa จะถูกนำข้อมูลสเปกตรัมเข้าสู่โปรแกรม R/RStudio ในรูปแบบตาราง โดยนอกจากค่าสเปกตรัมที่บันทึก ยังอ่านเวลา และวันที่ของแต่ละสเปกตรัมที่ถูกบันทึก รุ่นการผลิต และโปรแกรมการผลิตเพื่อเป็นข้อมูลเสริมในตารางอีกด้วย ดังรูปที่ 4-11



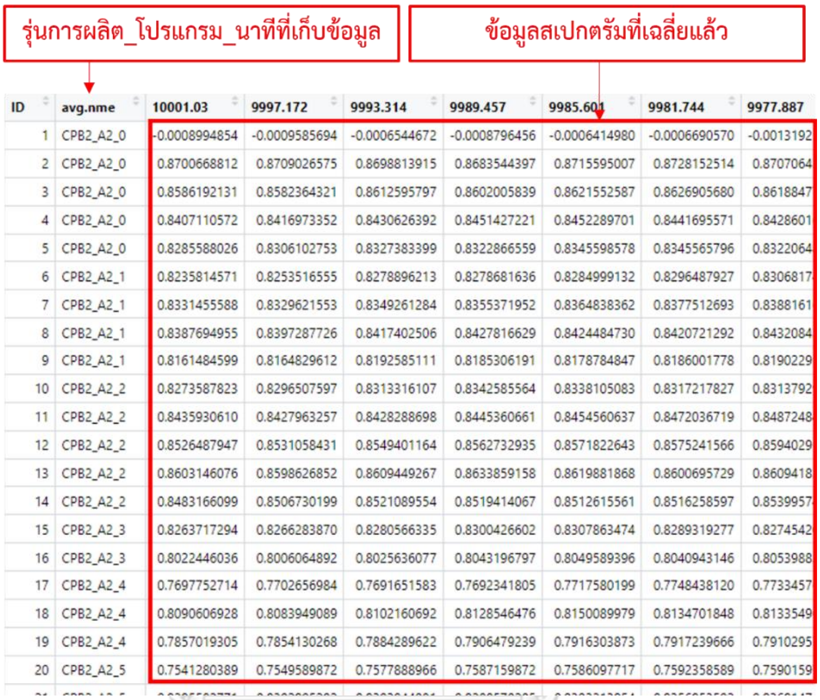
รูปที่ 4-11 ตัวอย่างข้อมูลสเปกตรัมที่อ่าน และจัดรูปแบบด้วยโปรแกรม R/RStudio

ในขั้นตอนการจัดการข้อมูลสเปกตรัม NIR จะมีขั้นตอนการจัดการดังนี้

- ข้อมูลสเปกตรัมแรกที่เก็บ ถือเป็นข้อมูลเมื่อเริ่มกระบวนการใช้เวลาที่สเปกตรัมนั้นถูกบันทึกเป็นจุดเริ่มต้น แล้วแบ่งสเปกตรัมเป็นกลุ่มด้วยกรอบเวลา 1 นาที นับจากจุดเริ่ม
- ทำการสร้างแผนภาพสามมิติของสเปกตรัม เพื่อหาสเปกตรัมที่อ่านค่าผิดพลาด กล่าวคือลักษณะของค่า %Absorbance หรือร้อยละการดูดซับแสง มีค่าต่ำอย่างแตกต่างตลอดเส้นสเปกตรัม หรือมีค่าเป็นศูนย์
- นำข้อมูลที่มีค่าผิดพลาดดังกล่าวออกจากชุดข้อมูล โดยไม่ได้แทนข้อมูลอื่นเข้าไป
- เมื่อนำข้อมูลที่ผิดพลาดออกแล้ว ทำการเฉลี่ยค่าการดูดซับแสงของสเปกตรัม ในแต่ละกรอบเวลา จะได้สเปกตรัมที่เป็นตัวแทนค่าเฉลี่ยของสเปกตรัมทั้งหมด ในกรอบเวลา (นาที) นั้น ๆ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

จากวิธีการจัดการข้อมูลดังกล่าว ข้อมูลจะอยู่ในรูปตารางของสเปกตรัมดังรูปที่ 4-12 ที่เกิดจากค่าเฉลี่ยของสเปกตรัมในกรอบเวลาเดียวกัน โดยทุกข้อมูลจะมีการระบุระยะเวลา (Duration) ในหน่วยนาทีไว้ เพื่อให้อยู่ในรูปแบบที่เหมาะสมต่อการนำไปเข้าคู่กับความชื้นแกรนูล



ID	avg.nme	10001.03	9997.172	9993.314	9989.457	9985.601	9981.744	9977.887
1	CPB2_A2_0	-0.0008994854	-0.0009585694	-0.0006544672	-0.0008796456	-0.0006414980	-0.0006690570	-0.0013192
2	CPB2_A2_0	0.8700668812	0.8709026575	0.8698813915	0.8683544397	0.8715595007	0.8728152514	0.8707064
3	CPB2_A2_0	0.8586192131	0.8582364321	0.8612595797	0.8602005839	0.8621552587	0.8626905680	0.8618847
4	CPB2_A2_0	0.8407110572	0.8416973352	0.8430626392	0.8451427221	0.8452289701	0.8441695571	0.8428601
5	CPB2_A2_0	0.8285588026	0.8306102753	0.8327383399	0.8322866559	0.8345598578	0.8345565796	0.8322064
6	CPB2_A2_1	0.8235814571	0.8253516555	0.8278896213	0.8278681636	0.8284999132	0.8296487927	0.8306817
7	CPB2_A2_1	0.8331455588	0.8329621553	0.8349261284	0.8355371952	0.8364838362	0.8377512693	0.8388161
8	CPB2_A2_1	0.8387694955	0.8397287726	0.8417402506	0.8427816629	0.8424484730	0.8420721292	0.8432084
9	CPB2_A2_1	0.8161484599	0.8164829612	0.8192585111	0.8185306191	0.8178784847	0.8186001778	0.8190229
10	CPB2_A2_2	0.8273587823	0.8296507597	0.8313316107	0.8342585564	0.8338105083	0.8317217827	0.8313792
11	CPB2_A2_2	0.8435930610	0.8427963257	0.8428288698	0.8445360661	0.8454560637	0.8472036719	0.8487248
12	CPB2_A2_2	0.8526487947	0.8531058431	0.8549401164	0.8562732935	0.8571822643	0.8575241566	0.8594029
13	CPB2_A2_2	0.8603146076	0.8598626852	0.8609449267	0.8633859158	0.8619881868	0.8600695729	0.8609418
14	CPB2_A2_2	0.8483166099	0.8506730199	0.8521089554	0.8519414067	0.8512615561	0.8516258597	0.8539957
15	CPB2_A2_3	0.8263717294	0.8266283870	0.8280566335	0.8300426602	0.8307863474	0.8289319277	0.8274542
16	CPB2_A2_3	0.8022446036	0.8006064892	0.8025636077	0.8043196797	0.8049589396	0.8040943146	0.8053988
17	CPB2_A2_4	0.7697752714	0.7702656984	0.7691651583	0.7692341805	0.7717580199	0.7748438120	0.7733457
18	CPB2_A2_4	0.8090606928	0.8083949089	0.8102160692	0.8128546476	0.8150089979	0.8134701848	0.8133549
19	CPB2_A2_4	0.7857019305	0.7854130268	0.7884289622	0.7906479239	0.7916303873	0.7917239666	0.7910295
20	CPB2_A2_5	0.7541280389	0.7549589872	0.7577888966	0.7587159872	0.7586097717	0.7592358589	0.7590159

รูปที่ 4-12 ตัวอย่างข้อมูลสเปกตรัมหลังจัดการด้วยโปรแกรม R/RStudio

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ในการเข้าคู่กับข้อมูลความชื้น จะใช้ข้อมูลตารางความชื้นเดียวกันกับข้อมูลความชื้นในหัวข้อ 4.3.1 และทำการจับคู่ข้อมูลที่มีรุ่นการผลิต นาทีการเก็บข้อมูล และโปรแกรมการผลิตเดียวกัน โดยทำในโปรแกรม R/Rstudio เมื่อสิ้นสุดกระบวนการจัดการข้อมูลนี้แล้ว จากไฟล์สเปกตรัมทั้งหมด 1,502 สเปกตรัม เฉลี่ยค่าสเปกตรัมตามแต่ละนาที ได้ออกมา 315 สเปกตรัม แล้วเข้าคู่กับความชื้นได้ทั้งหมด 124 สเปกตรัม

4.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ถูกตรวจสอบ และจัดการให้อยู่ในรูปแบบของ “ชุดข้อมูล” นั้น จะถูกนำมาใช้ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ ร่วมกับข้อมูลดิบ ข้อมูลการทำงานของพนักงานปฏิบัติ และข้อมูลความชื้นแกรนูล เพื่อทำความเข้าใจระหว่างข้อมูลที่ได้มา กับกระบวนการในภาพรวม และหาความเป็นไปได้ในการสร้างแบบจำลองการทำนายด้วยวิธีการทางคณิตศาสตร์

4.4.1 การวิเคราะห์กระบวนการทำแห้งของโรงงานกรณีศึกษา

ในแต่ละรุ่นการผลิตของทางโรงงานกรณีศึกษา ขนาดการผลิตในแต่ละรุ่นจะมีขนาดใหญ่กว่าความจุการผลิตของเครื่องปั่นผสม และเครื่องทำแห้ง ทำให้จำเป็นต้องมีการแบ่งผลิตสองครั้งในแต่ละรุ่นการผลิต ทั้งนี้ การผลิตทั้งสองรอบจะมีส่วนผสมทั้งหมดเหมือนกัน ในปริมาณเดียวกัน ยกเว้นปริมาณน้ำที่ใส่ในขั้นตอนการปั่นผสมอาจเท่ากัน หรือไม่เท่ากัน ขึ้นอยู่กับการตัดสินใจของเภสัชปฏิบัติงาน ณ ขณะนั้น นอกจากนี้ ในขั้นตอนการทำแห้ง จะมีการวอร์มเครื่องฟลูอิดเบดก่อนการเริ่มกระบวนการ เพียงแค่การผลิตครั้งแรก ของแต่ละรุ่นการผลิตเท่านั้น ทำให้ผลของความร้อนหลงเหลือในเครื่องก่อนการเริ่มทำแห้งครั้งแรก มากกว่าในรอบการผลิตครั้งที่สอง

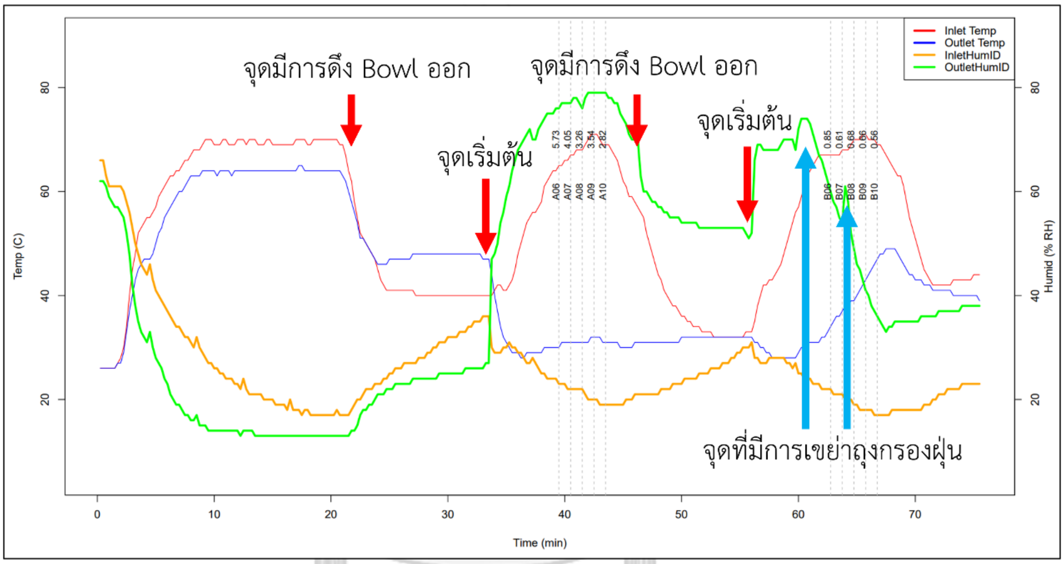
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

4.4.2 การวิเคราะห์ข้อมูลจากตัววัดความชื้นและอุณหภูมิอากาศ

นำข้อมูลทั้งหมดมาเรียงตามช่วงเวลา สร้างเป็นแผนภาพเส้นเพื่อพิจารณาความสัมพันธ์ของแต่ละข้อมูล ตามช่วงเวลาที่เปลี่ยนไปของกระบวนการ

พิจารณาอากาศขาเข้าของเครื่องฟลูอิดเบด โดยหลักการการแลกเปลี่ยนมวลสาร และความร้อนแล้ว เราต้องการอากาศที่ร้อน และแห้ง เพื่อใช้ในการระเหยของน้ำในแกรนูล ดังนั้นอุณหภูมิและความชื้นของอากาศขาเข้า เป็นตัวแปรควบคุมที่ส่งผลต่อกระบวนการ

- อุณหภูมิอากาศขาเข้าจะถูกเร่งให้ร้อน จนคงที่ที่ประมาณ 70 องศาเซลเซียส เช่นเดียวกับความชื้นที่ต่ำกว่าความชื้นสัมพัทธ์ที่ร้อยละ 20 โดยสองตัวแปรนี้มีความสัมพันธ์กันในเชิงลบ กล่าวคือยิ่งอุณหภูมิสูงขึ้น ความชื้นอากาศขาเข้ายิ่งต่ำลง
- อย่างไรก็ตาม ในช่วงแรกที่บรรจุแกรนูลเข้าไปในเครื่องฟลูอิดเบด ตัวเครื่องจะถูกเปิดออกทำให้อากาศภายในห้องปฏิบัติการที่อุณหภูมิต่ำกว่าเข้าไปแทนที่ได้บางส่วน ในตอนเริ่มต้นกระบวนการอุณหภูมิจึงสูงไม่ถึง 70 องศาเซลเซียสในทันที ดังสังเกตเห็นได้ในรูปที่ 4-13



รูปที่ 4-13 กราฟการเปลี่ยนแปลงข้อมูลจาก Probe เทียบกับเวลา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

เมื่อพิจารณาแนวโน้มการลดลงของอุณหภูมิอากาศขาออก แสดงให้เห็นว่าแกรนูลมีการนำความร้อนไปใช้ในการระเหยมากขึ้นตามระยะเวลา แต่ความชื้นอากาศไม่ได้เพิ่มขึ้นในอัตราเดียวกัน สามารถอธิบายได้ดังนี้

- ความชื้นที่ระเหยในช่วงแรก นั้นมาจากการระเหยของน้ำที่อยู่ภายนอกผิวแกรนูล ที่สัมผัสอากาศได้ดีกว่า จึงเกิดการระเหยได้มากกว่า
- ต่อมาเมื่อความชื้นภายนอกหมดไป ความชื้นที่อยู่ภายในแกรนูลที่ได้รับความร้อนสะสม แต่ระเหยออกมาสู่ภายนอกได้ยากกว่า ทำให้มีความร้อนสะสมในแกรนูลมากขึ้น โดยที่อัตราการระเหยไม่ได้เพิ่มขึ้นตาม ดังที่เห็นได้จากการทำแห้งในช่วงแรก

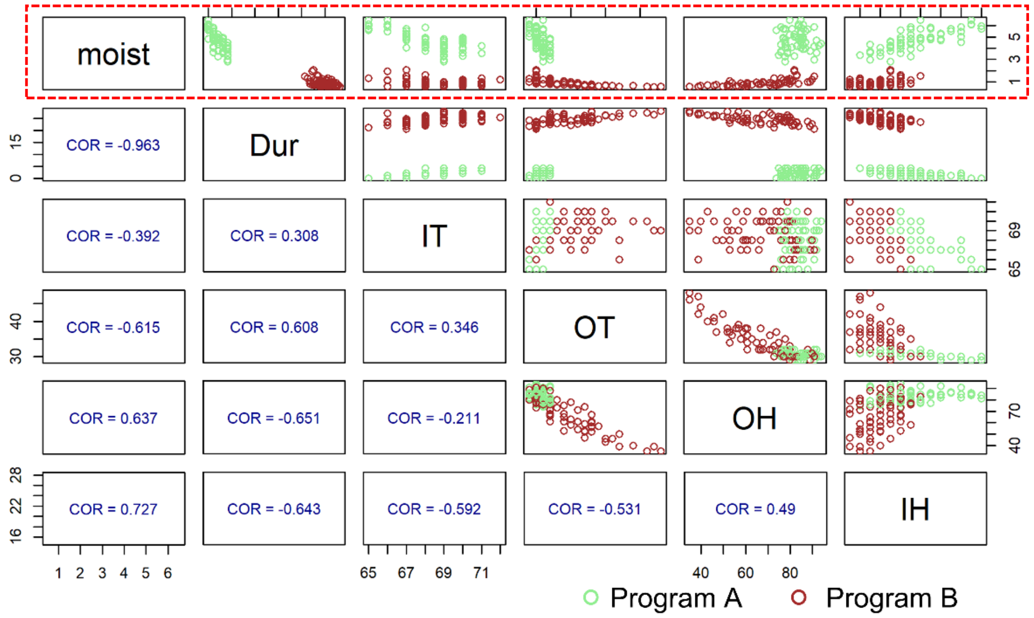
- ในช่วงแรกของการทำแห้งแกรนูลที่เปียก และมีน้ำหนักมาก ได้ทับและเกาะกลุ่มกันเป็นก้อนที่ขนาดใหญ่กว่าแกรนูลทั่วไป เมื่อเกิดการระเหย ความชื้น หรือน้ำที่ผิวภายนอกของกลุ่มก้อนนี้ได้ระเหยออกไปก่อน ทำให้เกิดการแข็งตัวเป็นก้อนขนาดใหญ่ และความชื้นข้างในระเหยออกมาได้ยากขึ้น
- เมื่อจบช่วงการทำแห้งในครึ่งแรก พนักงานปฏิบัติงานได้ที่การคนด้วยไม้พายสแตนเลส ก้อนแกรนูลขนาดใหญ่จึงแตกออกมาเป็นแกรนูลขนาดเล็ก ทำให้ความชื้นภายในสารถระเหยออกมาได้ ดังที่เห็นในช่วงการทำแห้งครั้งที่สอง

ในการทำแห้งครึ่งหลัง แนวโน้มของความชื้นอากาศขาออกค่อย ๆ ลดลงอย่างชัดเจน แสดงถึงอัตราการระเหยที่ลดลง จากการแข็งตัวของผิวนอกแกรนูล ทำให้ความชื้นภายในนั้นยากต่อการระเหย นอกจากนี้หากพิจารณาการทำแห้งในช่วงครึ่งหลัง จะพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วของความชื้นอากาศขาออกในบางช่วง ดังที่แสดงในรูปที่ 4-13 ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเกิดจากการที่เครื่องฟลูอิดเบด หยุดการถ่ายเทอากาศออกชั่วขณะ เขย่าถุงกรองยา ที่อยู่บริเวณก่อนอากาศขาออก เพื่อลดก้อนแกรนูลยาที่ขึ้นไปเกาะอยู่ที่ถุงผ้ามากเกินไปจนรบกวนลักษณะการเคลื่อนที่ของแกรนูลภายในเครื่อง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์เบื้องต้น ผู้วิจัยได้ทำการสร้างแผนภาพแสดงความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ เมื่อพิจารณาจากค่าสหสัมพันธ์จากรูปที่ 4-14 (มุมซ้ายล่าง) ความชื้นแกรนูลมีความสัมพันธ์ในเชิงลบกับระยะเวลาของกระบวนการ โดยมีค่าสหสัมพันธ์ -0.963 และยังสัมพันธ์กับตัวแปรอื่น ๆ จาก probe อีกด้วย ยกเว้นความร้อนอากาศขาเข้า ที่ค่าสหสัมพันธ์น้อยที่สุดที่ -0.392

นอกจากนี้ หากวิเคราะห์แผนภาพการกระจายจากรูปที่ 4-14 (กรอบสีแดงมุมบนขวา) จะพบว่าการกระจายของความชื้น กับตัวแปรอื่น ๆ เช่น ความชื้นอากาศขาออก และอุณหภูมิอากาศขาออก มีลักษณะพฤติกรรมที่แตกต่างกันอย่างชัดเจนระหว่างโปรแกรมเอ และโปรแกรมบี ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงเห็นว่า จะนำข้อมูลเฉพาะของโปรแกรมบีมาใช้ในการสร้างแบบจำลอง



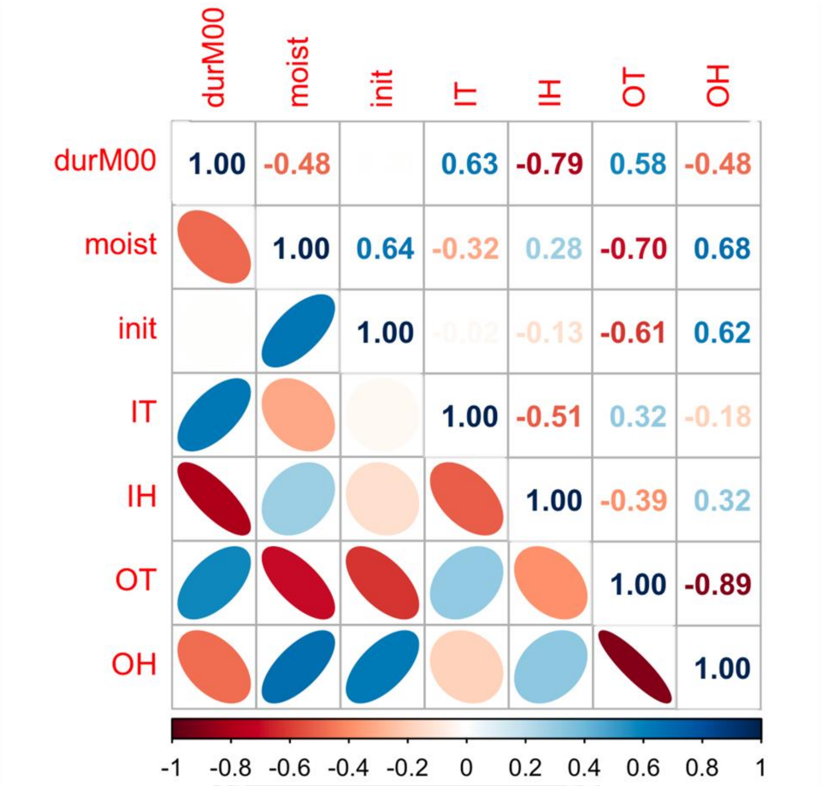
รูปที่ 4-14 ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ (บนขวา) แผนภาพการกระจายระหว่างตัวแปร (ซ้ายล่าง) ค่าสหสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร

เมื่อทำความเข้าใจกับลักษณะข้อมูลความชื้น และอุณหภูมิอากาศ กับกระบวนการทำแห้งด้วยฟลูอิดเบดในแต่ละโปรแกรมการทำแห้งแล้ว จึงนำชุดข้อมูลจากหัวข้อ 4.4.1 ในส่วนของโปรแกรมบี มาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ต่อ พบว่าข้อมูลจากตัววัดอากาศขาเข้านั้น มีผลต่อการระเหย และมีผลต่อปริมาณความชื้นของแกรนูลระหว่างกระบวนการ ในทำนองเดียวกันนั้น การระเหยของแกรนูล ก็มีผลต่ออุณหภูมิและความชื้นของอากาศขาออกเช่นกัน

นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้อง และสามารถนำไปใช้สร้างแบบจำลองการทำนายได้ต่อดังนี้

1. ความชื้นเริ่มต้น (Initial Moisture: Init.M) (ร้อยละโดยน้ำหนัก: %w/w)
2. อุณหภูมิอากาศขาเข้า (Inlet Temperature: IT) (องศาเซลเซียส: °C)
3. ความชื้นอากาศขาเข้า (Inlet Humidity: IH) (ร้อยละความชื้นสัมพัทธ์: %RH)
4. อุณหภูมิอากาศขาออก (Outlet Temperature: OT) (องศาเซลเซียส: °C)
5. ความชื้นอากาศขาออก (Outlet Humidity: OH) (ร้อยละความชื้นสัมพัทธ์: %RH)
6. ระยะเวลาที่ผ่านไปในการทำแห้ง (Duration: Dur) (นาที)

ซึ่งระยะเวลาที่ผ่านไปในการทำแห้งนั้น จะคิดเป็นเวลาในเชิงสัมพัทธ์จากจุดเวลาที่นำมาเป็นความชื้นเริ่มต้น นับเป็นนาทีที่ 0 ไปจนจุดที่เป็นความชื้นสุดท้าย



รูปที่ 4-15 แสดงค่าสหสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ และค่าตอบสนอง ในช่วงโปรแกรมบี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

- ความชื้น อุณหภูมิอากาศขาออก และความชื้นเริ่มต้นของแกรนูล มีความสัมพันธ์ในเชิงบวกกับความชื้นแกรนูล
- ในทางกลับกัน ความชื้นและอุณหภูมิอากาศขาเข้า กลับไม่สัมพันธ์กับความชื้นแกรนูล มีค่าสหสัมพันธ์ที่น้อยกว่า 0.5 เนื่องจากความชื้นและอุณหภูมิของอากาศขาเข้าเป็นพารามิเตอร์ที่ถูกควบคุมระหว่างกระบวนการ โดยไม่ได้เปลี่ยนผันตามความชื้นหรือการระเหยของแกรนูล
- ค่าสหสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาการทำแห้งกับค่าความชื้นแกรนูล มีค่า -0.4844 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าความสัมพันธ์ระหว่างสองตัวแปรนี้ น้อย หรืออาจไม่มีความเกี่ยวข้องกัน

- ความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาการทำแห้งกับค่าความชื้นแกรนูล เป็นที่ต้องพิจารณาเพิ่มเติม เนื่องจากในการทำงานปกติของโรงงานกรณีศึกษานั้น ใช้เวลาในการกำหนดจุดยุติการทำแห้ง กล่าวได้ว่า เวลามีความสัมพันธ์กับความชื้นแกรนูลในทางลบที่มากพอจะเห็นความสัมพันธ์ได้ในทางปฏิบัติ ยิ่งเมื่อพิจารณาตามหลักการแล้ว ระยะเวลาของกระบวนการผ่านไปมาก ความชื้นของแกรนูลก็ควรที่จะลดลง

จากผลของค่าสหสัมพันธ์ที่ได้ จึงทำการวิเคราะห์เพิ่มเติม โดยตั้งสมมติฐานว่า ค่าสหสัมพันธ์ที่น้อย อาจมาจากค่าความชื้นในบางรุ่นการผลิต ที่อาจไม่ได้สัมพันธ์กับระยะเวลาด้วยสาเหตุบางอย่าง และทำการสังเกตค่าสหสัมพันธ์ระหว่างสองตัวแปรนี้ภายในแต่ละรุ่นการผลิตมาเปรียบเทียบกัน

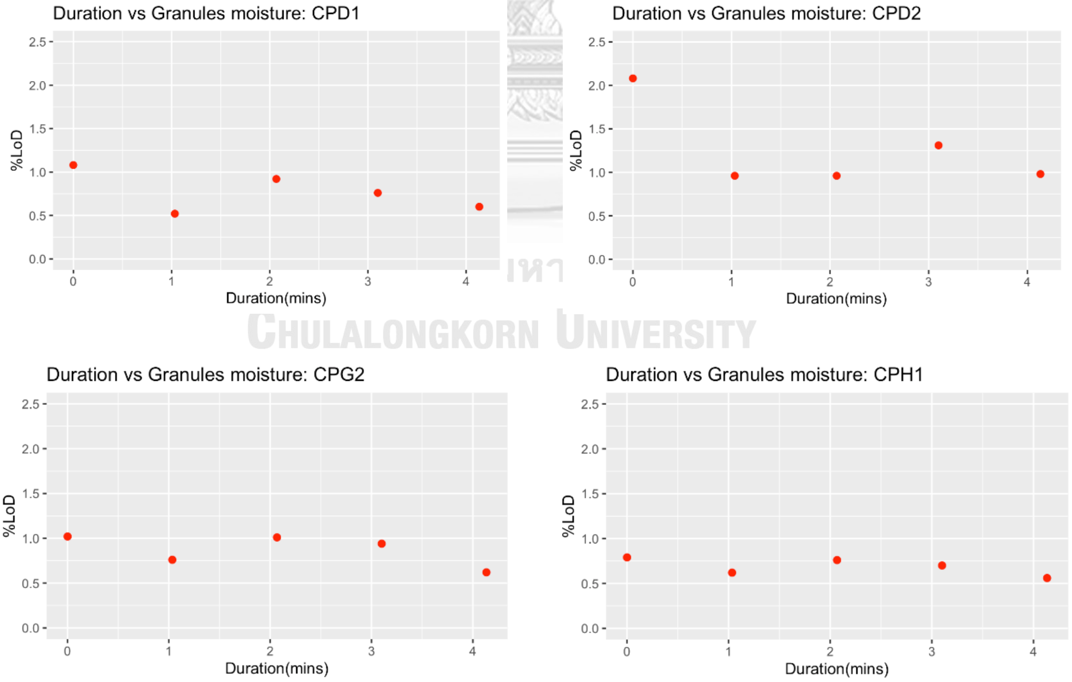
ตารางที่ 4-1 ค่าสหสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลา กับความชื้นแกรนูล ของรุ่นการผลิตต่าง ๆ ในช่วงโปรแกรมบี

รุ่นการผลิต	ค่าสหสัมพันธ์
CPB2	-0.8
CPC1	-0.804
CPC2	-0.836
CPD1	-0.497
CPD2	-0.606
CPE1	-0.766
CPE2	-0.91
CPF1	-0.916
CPF2	-0.799
CPG1	-0.763
CPG2	-0.562
CPH1	-0.627
CPH2	-0.736

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ค่าสหสัมพันธ์ในรุ่นการผลิตส่วนมาก จากตารางที่ 4-1 พบว่าจะอยู่ในค่าที่น้อยกว่า -0.7 ลงไป ยกเว้นในรุ่นการผลิต CPD1, CPD2, CPG2 และ CPH1 ที่มีค่าสหสัมพันธ์อยู่ที่ -0.497, -0.606, -0.562 และ -0.627 ตามลำดับ

เพื่อพิจารณาถึงสาเหตุของค่าสหสัมพันธ์ที่ต่ำ ในรุ่นการผลิต CPD1, CPD2, CPG2 และ CPH1 จึงได้สร้างแผนภาพความสัมพันธ์ระหว่างความชื้นแกรนูล และระยะเวลาที่ผ่านไป ในแต่ละรุ่นการผลิตทั้ง 4 พบว่า ดังรูปที่ 4-16 จากที่ความชื้นแกรนูลควรจะลดลงเมื่อระยะเวลาผ่านไป กลับมีการเพิ่มขึ้นในบางจุด สาเหตุอาจมาจากการสุ่มวิเคราะห์ความชื้นที่ไม่สามารถเป็นตัวแทนความชื้นของแกรนูลทั้งหมดได้ อย่างไรก็ตาม หากพิจารณาจากแนวโน้ม พบว่ามีความเป็นไปได้ในการหาความสัมพันธ์

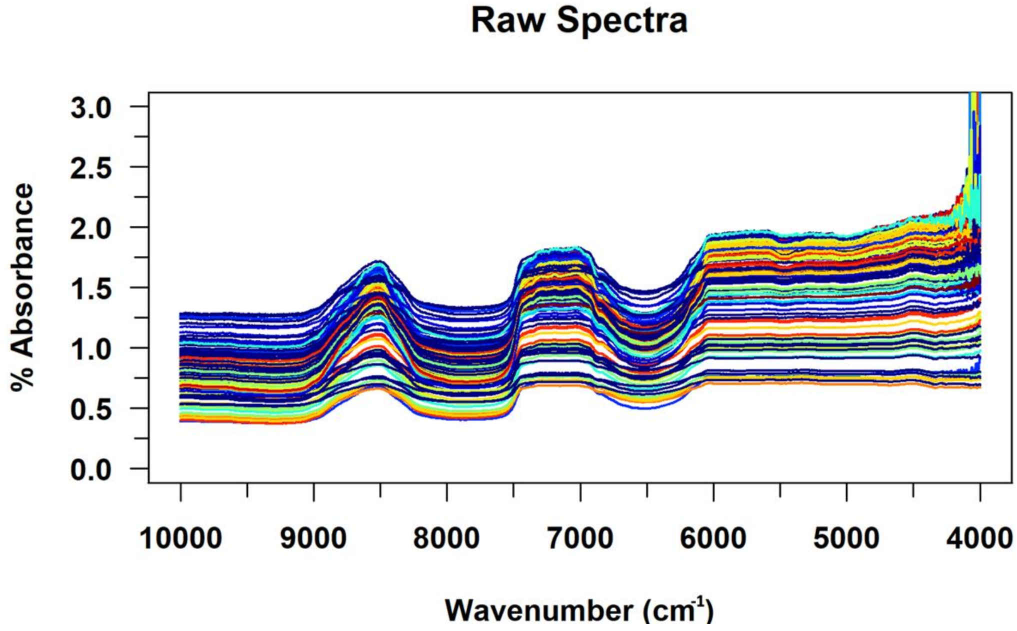


Chulalongkorn University

รูปที่ 4-16 การลดลงของความชื้นแกรนูล เมื่อระยะเวลาในกระบวนการผ่านไป ของรุ่นการผลิต CPD2, CPG2, CPH1 และ CPD1 ตามลำดับ

4.4.3 การวิเคราะห์ข้อมูลจากสเปกตรัมเนียร์อินฟราเรด

สเปกตรัมของ NIR จะถูกเก็บข้อมูลความเข้มข้นการดูดซับแสงของสาร ที่แตกต่างกันไปในแต่ละเลขคลื่น โดยลักษณะการดูดซับแสงในแต่ละเลขคลื่นนี้คือลักษณะของสเปกตรัม เมื่อสังเกตุลักษณะดังกล่าวจากสเปกตรัม NIR ที่ได้จากการศึกษา พบว่าสเปกตรัมมีลักษณะที่ใกล้เคียงกัน แต่แตกต่างกันที่ความสูงของสเปกตรัม หรือค่าการดูดซับแสง ดังรูปที่ 4-17 จะเห็นว่าสเปกตรัมมีการโค้งที่บริเวณเดียวกันจำนวนมาก ที่บริเวณเลขคลื่น 8,500 7,000 และ 6500 cm^{-1}

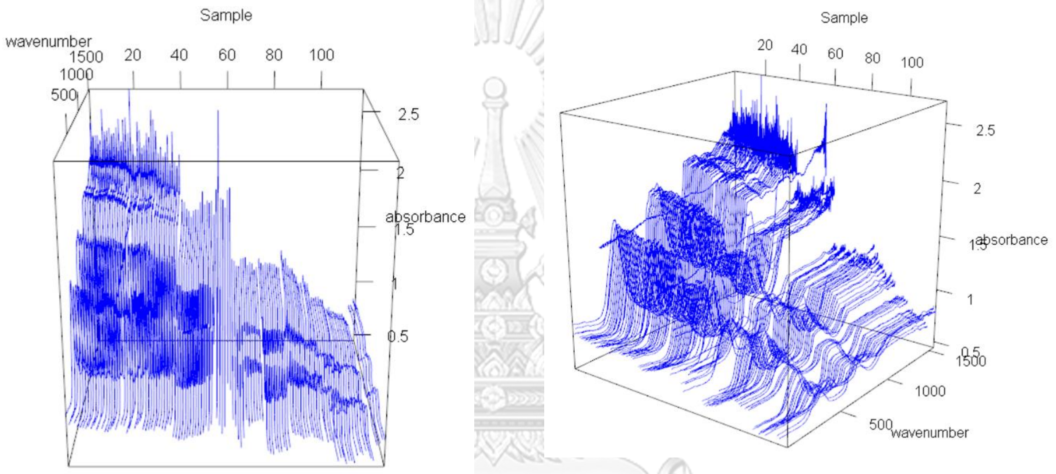


รูปที่ 4-17 ลักษณะสเปกตรัมเนียร์อินฟราเรดของแกรนูลยา ระหว่างกระบวนการทำแห้ง

เพื่อความชัดเจนในการวิเคราะห์ข้อมูล จึงทำการสร้างแผนภาพสามมิติของสเปกตรัม ในรุ่นการผลิตหนึ่ง ดังรูปที่ 4-18 โดยแกน x คือสเปกตรัมแต่ละตัวอย่าง เรียงตามเวลาการเก็บสเปกตรัม พบว่ามีการแนวโน้มการลดลงของร้อยละการดูดซับ (%Absorbance) โดยรวม นอกจากนี้ ยังได้นำค่าเฉลี่ยสเปกตรัม ในช่วงเลขคลื่น 7,200 – 6,800 cm^{-1} และ 5,400 – 5,100 cm^{-1} มาสร้างแผนภาพ

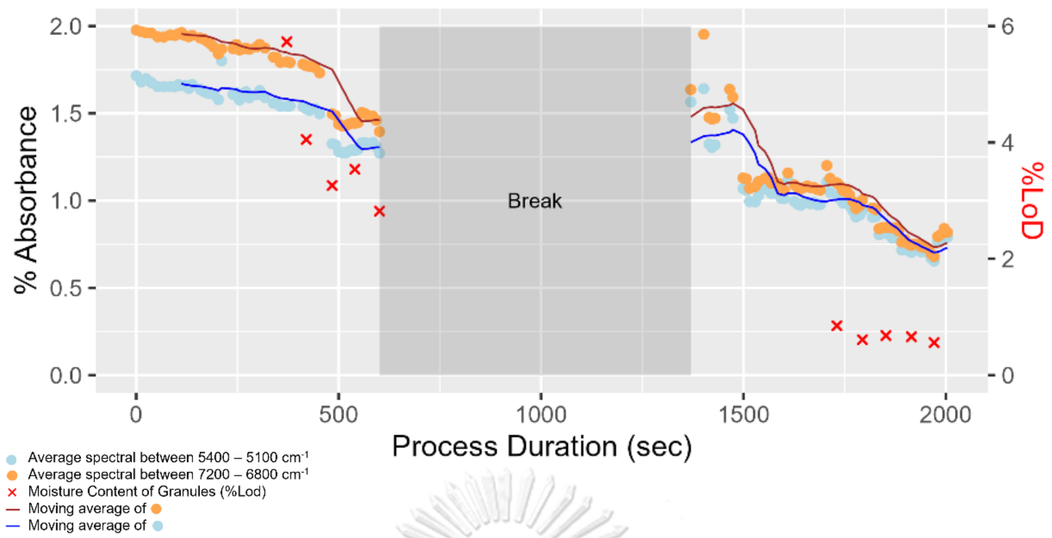
เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการลดลงของความชื้น และการลดลงของความเข้มข้นการดูดซับแสงเนียร์อินฟราเรด ดังรูปที่ 4-19

อย่างไรก็ตาม ในหลายรุ่นการผลิต ไม่พบแนวโน้มการลดลงในลักษณะเช่นนี้ ข้อมูลสเปกตรัมส่วนมาก มีสเปกตรัมที่สูง และต่ำ สลับกันเป็นช่วง ๆ โดยไม่สัมพันธ์กับระยะเวลาการอบ หรือความชื้น เป็นเช่นนี้ทั้งในสเปกตรัมที่ไม่ผ่านการ pre-process และผ่านกระบวนการแล้ว



รูปที่ 4-18 การเปลี่ยนแปลงร้อยละการดูดซับแสง (% absorbance) ของสเปกตรัม เมื่อเวลาผ่านไปของรุ่นการผลิตหนึ่ง ๆ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



รูปที่ 4-19 ความสัมพันธ์ระหว่างการลดลงของความชื้น และการลดลงของความเข้มข้นการดูดซับแสงเนียร์อินฟราเรดของรุ่นการผลิตหนึ่ง ๆ

การสรุปความสัมพันธ์ระหว่างสเปกตรัมกับความชื้นแกรนูลในการทดลองนี้ อาจไม่สามารถวิเคราะห์ได้ด้วยการสังเกตความสูงของสเปกตรัมด้วยตาเปล่า อาจเนื่องด้วยปัจจัยรบกวน เช่น ระยะระหว่างตัวเก็บข้อมูล และแกรนูลที่กำลังเคลื่อนที่ การสะท้อนของกระจกสังเกตุการณ์ หรือความละเอียดของความแตกต่างความชื้นแกรนูลที่ต่ำ จึงต้องอาศัยการหาความสัมพันธ์ด้วยการวิเคราะห์พาเชี่ยวลิสแควร์ ในบทที่ 5 เพิ่มเติม เพื่ออธิบายความสัมพันธ์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 5

การสร้างแบบจำลอง

หลังจากวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของข้อมูลแล้ว ในบทนี้จะกล่าวถึงขั้นตอนการประยุกต์แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ และการเปรียบเทียบแบบจำลอง

5.1 แนวคิดของแบบจำลอง

แบบจำลองทำนายความชื้นที่ใช้ในการศึกษานี้ ใช้ข้อมูลจากตัววัดอุณหภูมิ ความชื้นของอากาศขาเข้า และออก (Probe) และข้อมูลสเปกตรัมเนียร์อินฟราเรด (NIR) เป็นข้อมูลตัวทำนาย สร้างเป็นแบบจำลองสองประเภท คือ

- แบบจำลองของตัววัดอากาศ (Probe Model: PM)
- แบบจำลองของสเปกตรัมเนียร์อินฟราเรด (NIR Model: NIRM)

ข้อมูลที่นำมาใช้สร้างแบบจำลองทั้ง 2 แบบจะเป็นข้อมูลที่เก็บได้จากรุ่นการผลิตเดียวกันจากโรงงานกรณีศึกษา โดยแบบจำลองแต่ละแบบ จะมีแนวคิดต่างกันดังต่อไปนี้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

แบบจำลองของตัววัดอากาศ (Probe Model: PM) นั้น จะอาศัยหลักการของความสัมพันธ์ระหว่างความชื้นของวัตถุ และอากาศโดยรอบ เมื่อเกิดการระเหย และนำข้อมูลของความชื้น กับอุณหภูมิของอากาศที่เปลี่ยนแปลงไป มาหาความสัมพันธ์ในเชิงปริมาณ กับความชื้นของแกรนูลยาที่อยู่ระหว่างการทำแห้งภายในเครื่องฟลูอิดเบด เพื่อทำนายความชื้นที่หลงเหลือในขณะนั้น

แบบจำลองของสเปกตรัมเนียร์อินฟราเรด (NIR Model: NIRM) จะเป็นการวัดการดูดซับสเปกตรัมในช่วงคลื่นเนียร์อินฟราเรดของตัวแกรนูลยา ซึ่งเครื่องมือเนียร์อินฟราเรดนั้นมีความไวต่อความชื้นของวัตถุ และมีการใช้ในการหาความชื้นในอุตสาหกรรมการเกษตร อาหาร และยามาแล้ว

อย่างไรก็ตาม การใช้เครื่องมือดังกล่าวให้ได้ผลที่แม่นยำ จำเป็นต้องมีระบบการทำแห้ง ระบบการตรวจวัด ที่แม่นยำและมีความสม่ำเสมออย่างทั่วถึง รวมถึงเครื่องมือที่ใช้ก็ควรจะออกแบบความไวในการเก็บข้อมูล และ Resolution ที่เหมาะสมกับสภาพแวดล้อมในการเก็บข้อมูลอีกด้วย

ข้อแตกต่างระหว่างแบบจำลองทั้งสองชนิด คือข้อมูล Probe เป็นการวัดที่ขาเข้า และขาออกของเครื่องฟลูอิดเบด หรือก็คือเป็นผลรวมจากความชื้น และอุณหภูมิของอากาศก่อน และหลังผ่านการระเหยของน้ำในแกรนูลยาทั้งหมด ในขณะที่สเปกตรัมเนียร์อินฟราเรดเป็นการเก็บข้อมูลเพียงบริเวณเดียวของเครื่อง ที่แกรนูลยาจะมีการเคลื่อนที่ อาจได้รับผลกระทบจากความไม่เป็นเนื้อเดียวกัน (Non-uniformity) ของกระบวนการได้ แม้จะแก้ไขด้วยการเก็บข้อมูลในความถี่ที่สูงกว่า Probe ก็ตาม

เมื่อสร้างแบบจำลองทั้งสองแบบแล้ว จะทำการเปรียบเทียบแบบจำลองจากข้อมูลทั้งสองแหล่ง หรือจากแบบจำลองในรูปแบบต่าง ๆ ใช้ค่า RMSE ซึ่งเป็นการผลรวมกำลังสองของความคลาดเคลื่อนของค่าที่ทำนายได้เทียบกับค่าจริง มาเป็นค่าเปรียบเทียบ โดยสนใจแบบจำลองที่มีค่า RMSE น้อยที่สุด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

การคำนวณค่า RMSE จะใช้วิธีการ 10-fold Cross-validation ด้วยโปรแกรม Rstudio เพื่อลดไบแอส (Bias) จากการเลือกกลุ่มข้อมูล โดยมีวิธีการดังนี้

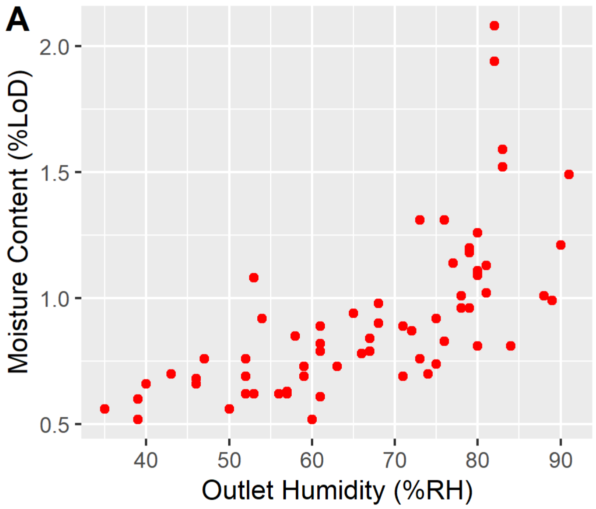
- นำข้อมูลฝึกทั้ง 6 รุ่นการผลิต มาคละ แล้วสุ่มแบ่งเป็นสิบกลุ่ม กลุ่มละเท่า ๆ กัน
- นำข้อมูลกลุ่มหนึ่ง เก็บไว้เป็นข้อมูลทดสอบ นำข้อมูลที่เหลือไปสร้างแบบจำลอง
- ทดสอบหาค่า RMSE ด้วยข้อมูลทดสอบที่เก็บไว้
- ทำเช่นนี้จนครบ 10 กลุ่ม โดยในแต่ละครั้งจะได้ค่า RMSE ที่ของแต่ละการทดสอบ จากนั้นนำค่า RMSE ทั้ง 10 ครั้งมาเฉลี่ย จะได้เป็นค่า RMSE จากการทำ 10-fold Cross validation เพื่อเป็นตัวแทนของแบบจำลองนั้น ๆ

5.2 แบบจำลองทำนายความชื้นจากตัววัดความชื้น และอุณหภูมิอากาศ

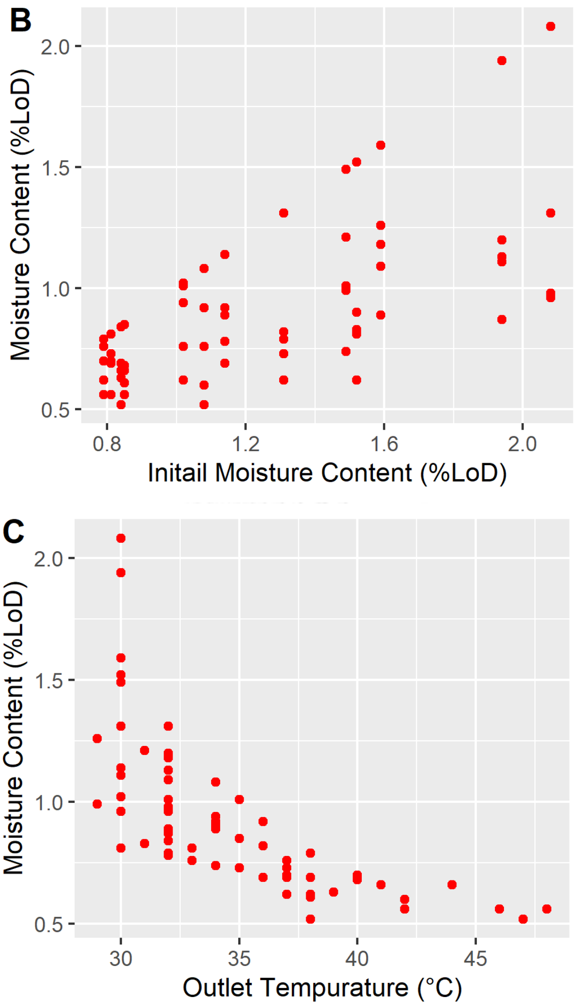
เมื่อทำความเข้าใจ กับลักษณะของชุดข้อมูลแล้ว นำข้อมูลมาสร้างแบบจำลองการทำนายในรูปแบบต่าง ๆ เพื่อหาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่เหมาะสมที่สุด โดยในการสร้างแบบจำลอง ได้แบ่งส่วนข้อมูลเป็นสองส่วน ข้อมูลชุดฝึก (Training Set) สำหรับเป็นใช้สร้างแบบจำลอง และข้อมูลชุดทดสอบ (Test Set) โดยเลือกจากรุ่นการผลิตสุดท้ายที่เก็บมา[1] สำหรับทดสอบความถูกต้อง

5.2.1 แบบจำลองเชิงเส้นตรง

เมื่อมองจากลักษณะของแผนภาพการกระจายในรูปที่ 5-1 พบว่ามีความเป็นไปได้ในการหาความสัมพันธ์เชิงเส้น โดยเฉพาะเมื่อพิจารณากับตัวแปรที่มีค่าสหสัมพันธ์สูงอย่างความชื้น และอุณหภูมิอากาศภายนอก และค่าความชื้นเริ่มต้นซึ่งค่าความชื้นเริ่มต้นนี้ อาจนำมาพิจารณาร่วมกับความชื้นแกรนูล ณ เวลาใด ๆ เพื่อเพิ่มความสามารถในการทำนายได้



[1] ผลของแบบจำลองที่ใช้รุ่นการผลิตอื่นเป็นข้อมูลทดสอบ (Test set) สามารถดูเพิ่มเติมได้ในภาคผนวก ก.



รูปที่ 5-1 แผนภาพการกระจายระหว่างความชื้นแกรนูล กับความชื้นอากาศขาออก (A), แผนภาพการกระจายระหว่างความชื้นแกรนูล กับความชื้นแกรนูลเริ่มต้น (B) และแผนภาพการกระจายระหว่างความชื้นแกรนูล กับอุณหภูมิอากาศขาออก (C)

เมื่อพิจารณาความเป็นไปได้ในการนำข้อมูลมาหาความสัมพันธ์ด้วยแบบจำลองเชิงเส้นตรง จึงนำข้อมูลชุดฝึกมาสร้างแบบจำลองด้วยโปรแกรม R/RStudio โดยใช้ชุดคำสั่ง (Package) caret โดยในการสร้างแบบจำลองเส้นตรง ได้นำพจน์ที่เป็นค่า intercept ออกด้วยคำสั่ง intercept = FASLE เนื่องจากในการทดลองนี้ ค่า intercept ส่งผลด้านลบต่อความแม่นยำของแบบจำลอง โดยมีลักษณะของชุดคำสั่งดังนี้

<u>ชุดคำสั่งในการแบ่งข้อมูลชุดฝึก และข้อมูลชุดทดสอบ</u>

```
Training <- Model.data[1:55,]      ## Calibration Batch
Testing  <- Model.data[-c(1:55),]  ## Validation Batch
Ctrl     <- trainControl(method = “cv”, number = 10)
```

<u>สร้างแบบจำลองเชิงเส้นด้วย package ‘caret’</u>

```
set.seed(12)
caret.list$lm.init <- train(moist ~ durM00 + init + IT + OT + OH +
                      IH ,data = training,
                      method = 'lm',
                      trControl = ctrl,
                      tuneGrid = expand.grid(intercept = FALSE))
```

<u>ผลภาพรวมของแบบจำลอง</u>

```
Call:
lm(formula = .outcome ~ 0 + ., data = dat)

Residuals:
     Min       1Q   Median       3Q      Max 
-0.43977 -0.13898  0.01908  0.11074  0.55496 

Coefficients:
         Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)    
durM00 -0.1086392  0.0383921  -2.830  0.00673 ** 
init    0.4553276  0.0964051   4.723 1.99e-05 ***
IT      0.0009545  0.0128503   0.074  0.94109    
OT      0.0074079  0.0160734   0.461  0.64692    
OH      0.0043898  0.0045947   0.955  0.34406    
IH     -0.0035890  0.0255838  -0.140  0.88901    
---
Signif. codes:  0 ‘***’ 0.001 ‘**’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’ 1

Residual standard error: 0.2074 on 49 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.961,	Adjusted R-squared:  0.9562 
F-statistic: 201.1 on 6 and 49 DF,  p-value: < 2.2e-16
```

เมื่อพิจารณาผลที่ได้สรุปว่า ได้สมการการทำนายดังสมการที่ 5-1

$$Predicted\ Moist = -0.1086(durM00) + 0.4553(init) + 0.0009(IT) + 0.0074\,(OT) + 0.0044(OH) - 0.0036(IH) \quad (5\text{-}1)$$

เมื่อ $durM00$ = ระยะเวลาการทำแห้งในแต่ละโปรแกรม

$init$ = ความชื้นแกรนูลเริ่มต้น

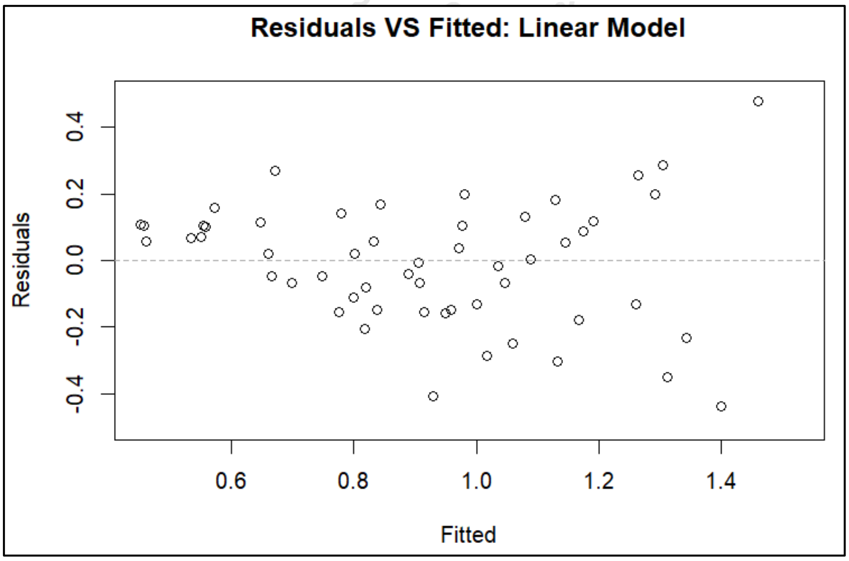
IT = อุณหภูมิอากาศขาเข้า

OH = ความชื้นอากาศขาออก

OT = อุณหภูมิอากาศขาออก

IH = ความชื้นอากาศขาเข้า

ผลความแม่นยำของแบบจำลองจากการคำนวณ 10-fold cross validation ได้ค่าเฉลี่ยความคลาดเคลื่อน RMSE เท่ากับ 0.2109 และค่าเฉลี่ย R-square เท่ากับ 0.6936 เมื่อนำค่าส่วนเหลือ (Residuals) มาสร้างแผนภาพการกระจายกับค่าพยากรณ์ (Fitted Value) ดังรูปที่ 5-2 จะพบว่าการกระจายมีลักษณะสมมาตร อย่างไรก็ตาม มีการกระจายที่กว้าง เมื่อเทียบกับค่าพยากรณ์ของข้อมูล และมีข้อมูลบางจุดที่ไม่เกาะกลุ่มกับข้อมูลทั้งหมด



รูปที่ 5-2 การกระจายระหว่างค่าส่วนเหลือ กับค่าพยากรณ์ของแบบจำลองการถดถอยเชิงเส้น

เมื่อพิจารณาถึงความสำคัญของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง จะพบว่าตัวแปรที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อแบบจำลองเชิงเส้น จะมีเพียงระยะเวลาของกระบวนการ กับค่าความชื้นแกรนูลเริ่มต้นเท่านั้น แบบจำลองนี้ไม่ได้มีการใช้ประโยชน์จากข้อมูลตัววัดอากาศมาทำนายแต่อย่างใด

5.2.2 แบบจำลองการทำนายความชื้นเชิงเส้น โดยวิธีเพิ่มตัวแปรอิสระแบบขั้นตอน

แบบจำลองชนิด Stepwise Linear Regression เป็นอีกหนึ่งวิธีการในการสร้างแบบจำลองเชิงเส้น แต่จะเพิ่ม หรือลดตัวแปรทีละตัวแปรโดยอาศัยค่านัยสำคัญในการคัดตัวแปรเข้า และออก ขั้นตอนแรกจะคัดตัวแปรที่ส่งผลต่อค่า Y หรือในกรณีศึกษานี้คือค่าความชื้นแกรนูล อย่างมีนัยสำคัญ เพื่อคัดตัวแปรเข้า จากนั้นคัดตัวแปรออก โดยตัวแปรที่เมื่อนำออกแล้ว ไม่ได้ส่งผลต่อความแม่นยำอย่างมีนัยสำคัญ จะถูกนำออกจากแบบจำลอง วิธีการนี้จะทำให้แบบจำลองใช้เฉพาะตัวแปรที่ส่งผลต่อการทำนายอย่างมีนัยสำคัญเท่านั้น

<u>สร้างแบบจำลองเชิงเส้นโดยวิธีเพิ่มตัวแปรอิสระแบบขั้นตอน ด้วย package ‘caret’</u>

```
set.seed(12)
caret.list$stepwise.init <- train(moist ~ durM00 + init + IT + OT +
                            OH + IH -1,data = training,
                            method = "lmStepAIC",
                            trControl = ctrl,
                            trace = F)
```

<u>ผลภาพรวมของแบบจำลอง</u>

```
Call:
lm(formula = .outcome ~ durM00 + init, data = dat)

Residuals:
     Min       1Q   Median       3Q      Max 
-0.46589 -0.11655  0.01907  0.10731  0.53711 

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)    
(Intercept)  0.51541    0.09772   5.274 2.62e-06 ***
durM00      -0.11322    0.01869  -6.056 1.57e-07 ***
init         0.49398    0.06470   7.635 4.82e-10 ***
---
Signif. codes:  0 ‘***’ 0.001 ‘**’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’ 1

Residual standard error: 0.2027 on 52 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.6464,    Adjusted R-squared:  0.6328 
F-statistic: 47.52 on 2 and 52 DF,  p-value: 1.831e-12
```

โดยผลที่ได้จากการสร้างแบบจำลอง ได้เป็นสมการดังสมการที่ 5-2

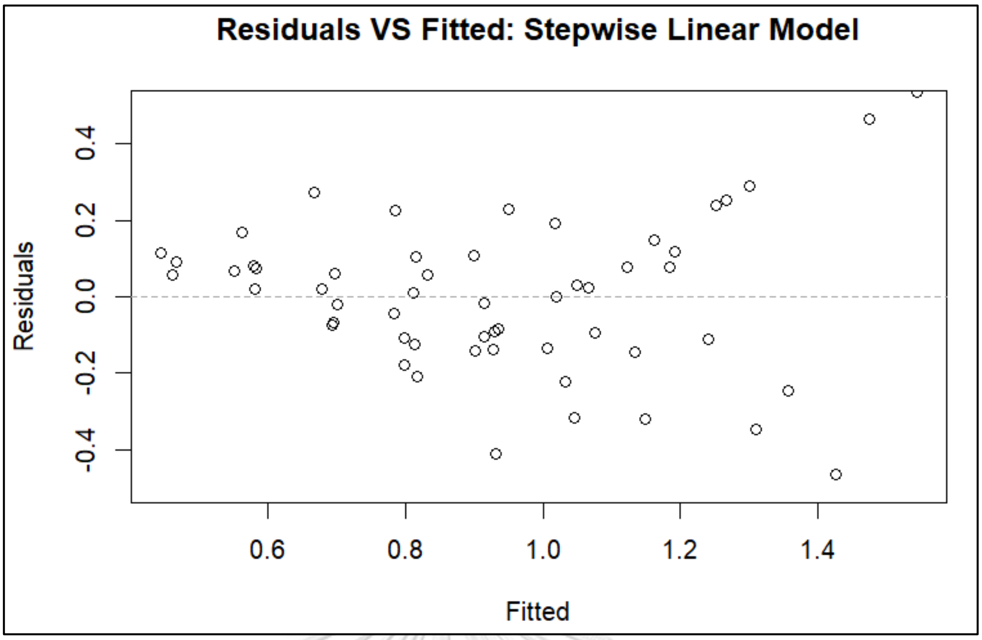
$$Predicted\ Moist = 0.5154 - 0.1132(durM00) + 0.4940\ (init) \quad (5\text{-}2)$$

เมื่อ $durM00$ = ระยะเวลาการทำแห้งในแต่ละโปรแกรม

$init$ = ความชื้นแกรนูลเริ่มต้น

ผลความแม่นยำของแบบจำลองจาก 10-fold cross validation ได้ค่าเฉลี่ย RMSE เท่ากับ 0.2020 และค่าเฉลี่ย R-square เท่ากับ 0.7205 เมื่อนำค่าส่วนเหลือ (Residuals) มาสร้างแผนภาพการกระจายกับค่าพยากรณ์ (Fitted Value) ดังรูปที่ 5-3 จะพบว่าการกระจายมีลักษณะสมมาตร มีการกระจายที่กว้าง เมื่อเทียบกับค่าพยากรณ์ของข้อมูล ข้อมูลบางจุดที่ไม่เกาะกลุ่มกับข้อมูลทั้งหมด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



รูปที่ 5-3 การกระจายระหว่างค่าส่วนเหลือ กับค่าพยากรณ์ของแบบจำลองการถดถอยเชิงเส้น โดยวิธีเพิ่มตัวแปรอิสระแบบขั้นตอน

เมื่อทำการเปรียบเทียบแบบจำลองสมการที่ 5-1 และ 5-2 พบว่ามีการกระจายค่าส่วนเหลือในลักษณะคล้ายกัน แต่ค่า RMSE มีค่าต่ำลง และ R-square สูงขึ้น แม้จำนวนพจน์ที่ใช้จะน้อยลงก็ตาม เนื่องจากแบบจำลอง Stepwise มีการทดสอบ ตัดตัวแปรที่ไม่เกี่ยวข้องออกไป และนำเฉพาะตัวแปรที่ช่วยส่งผลดีต่อการทำนายเข้ามาในสมการ ซึ่งตัวแปรที่เกี่ยวข้องในแบบจำลอง Stepwise จะเหลือเพียง “ระยะเวลาในการทำแห้ง” และ “ความชื้นแกรนูลเริ่มต้น” ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่า ข้อมูลจาก Probe ไม่ได้มีความสัมพันธ์ในเชิงเส้นตรงกับความชื้นของแกรนูล

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

5.2.3 แบบจำลองทำนายความชื้น MARS

พิจารณาสมการแบบจำลอง 5-1 และ 5-2 พบว่า การอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลจาก Probe กับความชื้นของแกรนูลในแต่ละช่วงเวลา นั้นอาจไม่ได้เป็นเชิงเส้นตรง โดยเฉพาะเมื่อสังเกตุจากสมการ 5-2 ซึ่งตัดตัวแปรที่ไม่ส่งผลดีต่อความแม่นยำของสมการออกไป พบว่าตัวแปรที่เหลืออยู่

นั้น ไม่ใช่ข้อมูลที่เก็บมากจาก Probe แต่อย่างใด ในหัวข้อนี้ จึงได้พิจารณาใช้แบบจำลอง MARS ซึ่งมีลักษณะเป็น Piecewise linear ในการจัดการกับความสัมพันธ์ที่เป็น Non-linear

ในการสร้างแบบจำลอง MARS จำเป็นต้องหาพารามิเตอร์ที่เหมาะสม จึงต้องกำหนดชุดขอบเขตของพารามิเตอร์ที่ต้องการ ก่อนทดลองสร้างแบบจำลอง โดยการกำหนดพารามิเตอร์สำหรับ MARS ในการสร้างแบบจำลองนี้ จะกำหนดดีกรีของอินเตอร์แอคชั่นในช่วง 1 ถึง 3 จากการที่พิจารณาผลของค่าสหสัมพันธ์ (Correlation) นั้น มีเพียงสามปัจจัย คือระยะเวลา (Duration) ความชื้นอากาศขาออก (OH) และอุณหภูมิอากาศขาออก ที่มีผลต่อความชื้นสูง นอกจากนี้กำหนดจำนวนพจน์ของสมการที่ควรมีในช่วง 1 ถึง 10 พจน์ เนื่องจากจำนวนพจน์ของสมการที่มากเกินไปจะทำให้แบบจำลองเกิดความจำเพาะต่อชุดข้อมูลฝึก หรือ “Overfit” ได้

<u>กำหนดพารามิเตอร์ของแบบจำลอง MARS</u>

```
Hyper_grid      <- expand.grid(degree = 1:3, nprune = 1:10 %>%
                    floor())
```

โดยโปรแกรม R จะทำการสร้างแบบจำลองตามพารามิเตอร์นี้ทั้งหมด จากนั้นเลือกรูปแบบที่มีค่า RMSE ต่ำที่สุด โดยค่า RMSE จะได้จากการทำ 10-fold cross validation ภายในชุดข้อมูลฝึก

<u>สร้างแบบจำลอง MARS ด้วย package ‘caret’</u>

```
set.seed(12)
caret.list$mars <- train(moist ~ durMOO + init + IT + OT + OH + IH
                    -1,
                    data = temp,
                    method = 'earth',
                    metric = 'RMSE',
                    trControl = ctrl,
                    tuneGrid = Hyper_grid)
```

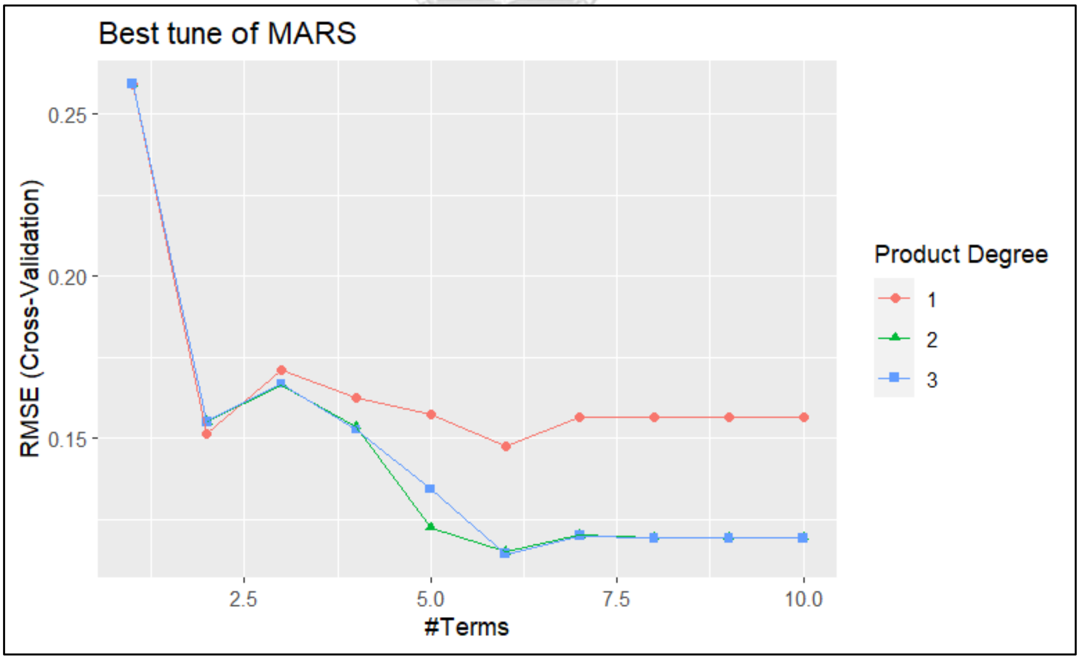
<u>ผลภาพรวมของแบบจำลอง</u>

```
Call: earth(x=matrix[53,6], y=c(1.11,1.13,1.2...), keepxy=TRUE, degree=3, nprune=6)

                          coefficients
(Intercept)                 0.68548317
h(1.03333-durM00)          -0.90811464
h(38-OT)                    0.21339718
h(1.03333-durM00) * init    0.98042114
h(durM00-3.1) * OH         -0.00257317
h(38-OT) * IH              -0.00895375

Selected 6 of 14 terms, and 5 of 6 predictors (nprune=6)
Termination condition: Reached nk 21
Importance: OT, durM00, init, IH, OH, IT-unused
Number of terms at each degree of interaction: 1 2 3
GCV 0.01360748    RSS 0.4005861    GRSq 0.8086209    RSq 0.8895713
```

เมื่อพิจารณาผลที่ได้พบว่าพารามิเตอร์ที่เหมาะสมคือ ดีกรี 3 และจำนวนพจน์ที่ 6 โดยตัวแปรทั้งหมดถูกนำมาใช้ ยกเว้นความร้อนอากาศขาเข้า (IT) โดยค่า RMSE ของแต่ละพารามิเตอร์ จะถูกคำนวณออกมาและเปรียบเทียบดังรูปที่ 5-4



รูปที่ 5-4 เปรียบเทียบค่า RMSE ที่ได้จากการสร้างแบบจำลองด้วยพารามิเตอร์ต่าง ๆ โดยแกนตั้งคือค่า RMSE และแกนนอนคือจำนวนพจน์

แบบจำลอง MARS ที่สร้างด้วยพารามิเตอร์ดังกล่าว ได้ค่า RMSE เท่ากับ 0.1144 และค่า R-square เท่ากับ 0.8012 โดยมีสมการแบบจำลองดังสมการที่ 5-3

$$\begin{aligned} Predicted\ Moist &= 0.6855 - 0.9081 * h(1.0333 - durM00) \\ &+ 0.2134 * h(38 - OT) + 0.9804 * h(1.0333 \\ &- durM00) * init - 0.0026 * h(durM00 - 3.1) \\ &* OH - 0.0090 * h(38 - OT) * IH \end{aligned} \quad (5\text{-}3)$$

เมื่อ $durM00$ = ระยะเวลาการทำแห้งในแต่ละโปรแกรม

$init$ = ความชื้นแกรนูลเริ่มต้น

OT = อุณหภูมิอากาศขาออก

OH = ความชื้นอากาศขาออก

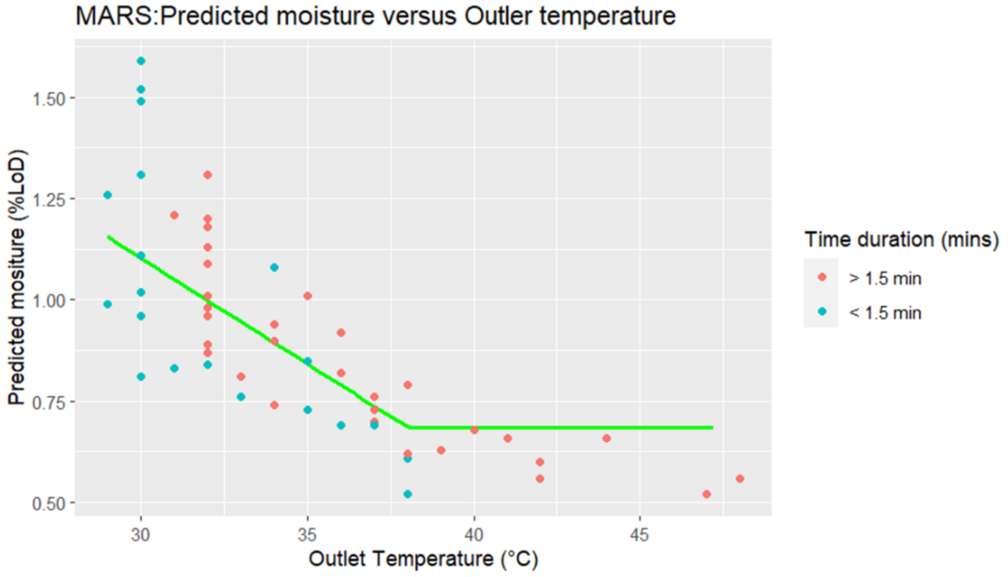
IH = ความชื้นอากาศขาเข้า

ลักษณะของแบบจำลอง MARS จะเป็นเส้นตรงหลายเส้น หรือ piecewise linear ดังนั้น หากพิจารณาสมการที่ 5-3 ของแบบจำลอง MARS พบว่ามีพจน์ที่อยู่ในรูป $h(x - a)$ เมื่อ x คือตัวแปรทำนาย และ a คือค่า “Cut point value” พจน์ในลักษณะนี้เรียกว่า “Hinge function” โดยจะเป็นตัวกำหนดช่วงของ linear แต่ละช่วง ตัวอย่างเช่น ในพจน์ที่ 2 ของสมการที่ 5-3 จะมีตัวแปร $h(1.0333 - durM00)$ ความหมายของพจน์นี้ คือพจน์นี้จะมีค่าอยู่ในช่วง 0 ถึง $1.0333 - durM00$ เท่านั้น หรือกล่าวโดยง่ายว่า พจน์นี้จะถูกนำมาคำนวณค่าตอบสนอง ต่อเมื่อตัวแปร $durM00$ มีค่าน้อยกว่า 1.0333 เท่านั้น โดยในสมการนี้จะมีตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับ hinge function สองตัวคือ $durM00$ กับ OT

เมื่อทำความเข้าใจกับ hinge function ของสมการ 5-3 แล้ว หากพิจารณาจากสมการจะพบว่าการทำนายความชื้นของแบบจำลองจะเปลี่ยนแปลงตามค่าของระยะเวลาทำแห้ง (Duration)

CHULALONGKORN UNIVERSITY

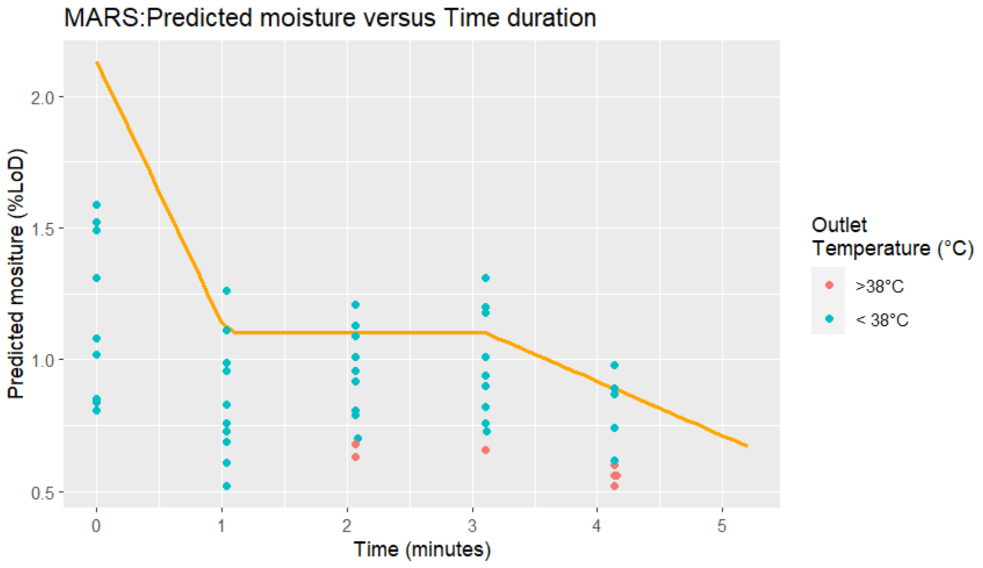
เมื่อมากกว่า 1.0333 และ 3.1 นาที และเมื่ออุณหภูมิอากาศขาออก (OT) มากกว่า 38 องศาเซลเซียส ซึ่งสามารถสังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงแนวโน้มของความชื้นแกรนูล กับตัวแปรทั้งสองนี้ได้จากรูปที่ 5-5 และ 5-6



รูปที่ 5-5 ลักษณะการเปลี่ยนแปลงของความชื้นแกรนูลค่าทำนาย (เส้น) และค่าจริง (จุด) ณ อุณหภูมิอากาศขาออกที่จำเพาะ

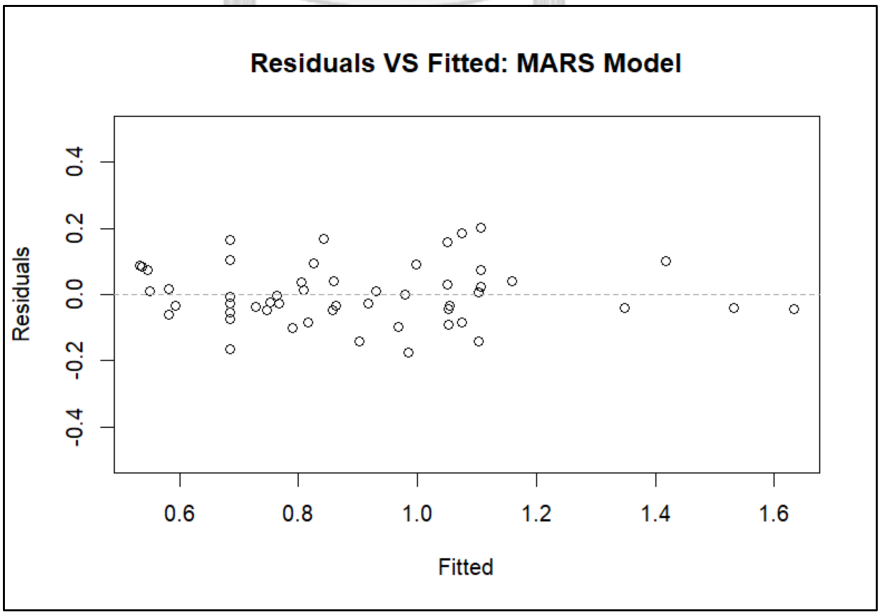
จากรูปที่ 5-5 เส้นสีเขียว แสดงถึงความชื้นแกรนูลที่ได้จากการทำนายโดยแบบจำลอง มีการเปลี่ยนแปลงแนวโน้ม เมื่ออุณหภูมิอากาศขาออกมีค่ามากกว่า 38 องศาเซลเซียส และเมื่อพิจารณาการกระจายของจุด ที่แสดงถึงค่าความชื้นแกรนูลที่ได้จากการสุ่มตัวอย่าง พบว่ามีการกระจายที่เปลี่ยนแปลงในลักษณะเดียวกัน และในทำนองเดียวกันกับรูปที่ 5-5 จากรูปที่ 5-6 เส้นสีส้มแสดงถึงค่าความชื้นจากแบบจำลอง เปลี่ยนแปลงแนวโน้มเมื่อระยะเวลาการทำแห้งเท่ากับ 1.0333 และ 3.1

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 5-6 ลักษณะการเปลี่ยนแปลงของความชื้นแกรนูลค่าทำนาย (เส้น) และค่าจริง (จุด) ณ ระยะเวลาทำแห้งที่จำเพาะ

เมื่อนำค่าส่วนเหลือ (Residuals) มาสร้างแผนภาพการกระจายกับค่าพยากรณ์ (Fitted Value) ดังรูปที่ 5-7 จะพบว่าการกระจายมีลักษณะสมมาตร มีการกระจายที่แคบลงกว่าแบบจำลองก่อนหน้า อยู่ในช่วง ±0.2 ค่า RMSE และ R-square มีผลดีขึ้น



รูปที่ 5-7 การกระจายระหว่างค่าส่วนเหลือ กับค่าพยากรณ์ของแบบจำลอง MARS

5.2.4 เปรียบเทียบผลขอบแบบจำลองกับข้อมูลชุดทดสอบ

เมื่อได้แบบจำลองในรูปแบบต่าง ๆ แล้ว นำแบบจำลองทั้งหมดมาเปรียบเทียบความแม่นยำด้วยค่า RMSE ที่ได้จากการคำนวณความถูกต้องด้วยวิธีการ 10-fold Cross Validation โดยค่า RMSE ที่ได้จะเกิดจากการทำซ้ำทั้งหมด 10 ครั้ง (10-fold) ทำให้มีค่า RMSE และค่า R-square ทั้งหมด 10 ค่า ดังแสดงลักษณะของการกระจายในตารางที่ 5-1

เมื่อพิจารณาจากตารางที่ 5-1 ค่า RMSE ซึ่งเป็นค่าที่เราสนใจของการตัดสินความแมนยำของแบบจำลอง พบว่าการกระจายของแบบจำลอง MARS มีช่วงการกระจายที่แคบกว่า และค่าเฉลี่ยข้อมูลแตกต่างไปจากข้อมูลของแบบจำลองที่เหลือทั้งสอง จึงนำมาหานัยสำคัญของความแตกต่างระหว่างกลุ่มข้อมูลด้วย T-test ด้วยคำสั่ง diff() ในโปรแกรม RStudio ดังแสดงในรูปที่ 5-8

ตารางที่ 5-1 การกระจายของค่า RMSE และ R-square ของแบบจำลองต่าง ๆ

RMSE

	Mean	Min.	1st Qu.	Median	3rd Qu.	Max.
Linear	0.2109	0.1229	0.1649	0.2035	0.2362	0.3956
Stepwise	0.202	0.0986	0.1574	0.1954	0.2311	0.3937
MARS	0.1144	0.0545	0.1023	0.1218	0.1343	0.1688

R-square

	Mean	Min.	1st Qu.	Median	3rd Qu.	Max.
Linear	0.6936	0.343	0.5886	0.7395	0.8035	0.9291
Stepwise	0.7205	0.3848	0.6209	0.7256	0.8841	0.9225
MARS	0.8012	0.2346	0.8147	0.8673	0.9145	0.9917

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

```
Call:
summary.diff.resamples(object = diff(result, models = result$models, metric
 = result$metrics, test = t.test, confLevel = 0.95))

p-value adjustment: bonferroni
Upper diagonal: estimates of the difference
Lower diagonal: p-value for H0: difference = 0

MAE
         Linear  Stepwise MARS
Linear           0.00852  0.07140
Stepwise 0.14194          0.06288
MARS     0.02170 0.05665

RMSE
         Linear  Stepwise MARS
Linear           0.008841 0.096509
Stepwise 0.08089          0.087667
MARS     0.01913 0.04137

Rsquared
         Linear Stepwise MARS
Linear          -0.02687 -0.10759
Stepwise 0.3680          -0.08072
MARS     0.8808 1.0000
```

รูปที่ 5-8 ผลการทดสอบ T-test ที่ค่าความเชื่อมั่น 95% ระหว่างแบบจำลองแต่ละชนิด

การทดสอบ T-test ระหว่างแบบจำลองทั้ง 3 ตั้งสมมติฐาน (Null hypothesis: H_0) ว่าค่าเฉลี่ยของ MAE, RMSE หรือ R-square จากการ cross validation ทั้ง 10 ครั้ง ของแต่ละกลุ่มข้อมูลนั้น ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ภายใต้ค่าความเชื่อมั่น (Confident Interval) ที่ 95% และสมมติฐานทางเลือก (Alternative hypothesis: H_A) ว่าค่าเฉลี่ยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นหากค่า p-value จากผลการทดสอบ t-test มีค่าน้อยกว่า 0.05 จะแสดงถึงความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

เมื่อพิจารณาผลที่ได้ พบว่าค่า RMSE ระหว่างแบบจำลอง MARS และ Linear regression มีค่าแตกต่างกันมีนัยสำคัญ โดยค่า p-value เท่ากับ 0.0191 และเป็นเช่นเดียวกัน เมื่อทดสอบระหว่าง MARS กับ แบบจำลอง Stepwise linear regression พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมี

นัยสำคัญ โดยค่า p-value เท่ากับ 0.0414 ในขณะที่ผลระหว่าง Linear regression และ Stepwise linear regression ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

เมื่อแบบจำลองทั้งหมดมาทดสอบการทำนายกับข้อมูลชุดทดสอบ (Testing Data) พบว่าแบบจำลอง MARS มีค่า RMSE จากข้อมูลทดสอบ ในทำนองเดียวกันกับข้อมูลชุดฝึก คือมีค่าน้อยที่สุด ในขณะที่แบบจำลองเชิงเส้นตรงที่มีความซับซ้อนของแบบจำลองน้อยที่สุด มีค่า RMSE ที่สูงที่สุดดังตารางที่ 5-2

ตารางที่ 5-2 เปรียบเทียบค่า RMSE ที่ได้จากข้อมูลชุดฝึก และข้อมูลชุดทดสอบ

	RMSE (Training Data)	RMSE (Testing Data)
Linear	0.2109	0.1282
Stepwise	0.2020	0.1268
MARS	0.1144	0.0713

เมื่อพิจารณาจากเป้าหมายความชื้นแกรนูลที่ต้องการ จากหัวข้อ 3.6 ในบทที่ 3 มีค่าช่วงความชื้นเท่ากับ 0.5 – 0.8%LoD โดยมีพิสัยของช่วงความชื้นเท่ากับ 0.3%LoD หากเปรียบเทียบกับค่า RMSE จากแบบจำลองทั้งหมด ค่า RMSE ของแบบจำลอง MARS จะอยู่ที่ 0.1144 ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ ในขณะที่แบบจำลอง Linear และ Stepwise มีค่า RMSE ที่ 0.2109 และ 0.2020 ซึ่งมากกว่าครึ่งนึงของพิสัยของช่วงความชื้นเป้าหมายที่ต้องการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

5.3 แบบจำลองทำนายความชื้นจากเนียร์อินฟราเรดสเปกโทสโกปี

การทำนายความชื้นจาก NIR จะใช้ความเข้มของการดูดกลืนคลื่นเนียร์อินฟราเรดของวัตถุที่ถูกตรวจสอบ หรือ %Absorbance ที่เก็บค่าได้ในแต่ละเลขคลื่น มาเป็นตัวแปรในการทำนาย โดยแต่ละสเปกตรัมจะมีค่าที่ถูกบันทึกตามความละเอียดของเครื่องมือ ในการทดลองนี้ เครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปีมีการบันทึกข้อมูลการดูดกลืนแสงตั้งแต่เลขคลื่น 10,001 cm^{-1} ไปจนถึง

3,999 cm^{-1} ทั้งหมด 1557 ข้อมูลต่อหนึ่งสเปกตรัม ดังนั้นตัวแปรที่ใช้ในการทำนายค่าความชื้นหนึ่งค่าจึงมีมากกว่าหนึ่งพันตัวแปร ทำให้ผู้วิจัยเลือกใช้สมการ PLS-R เพื่อลดจำนวนตัวแปรในการสร้างแบบจำลองการทำนาย

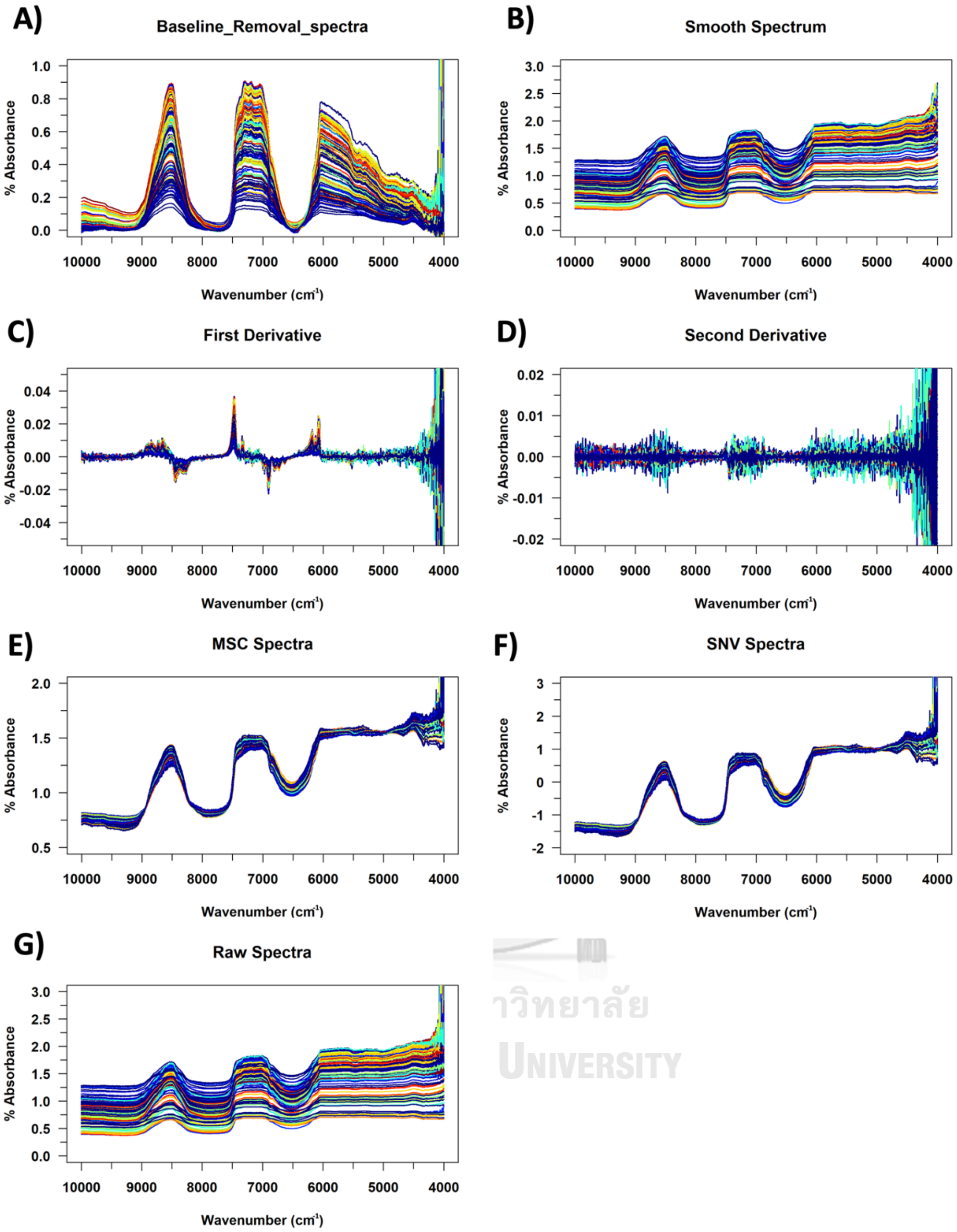
5.3.1 แบบจำลองทำนายความชื้น PLS-R

หลังจากการจัดการข้อมูลในหัวข้อที่ 4.3.2 ข้อมูลที่นำมาใช้ในการสร้างแบบจำลองจะเป็นสเปกตรัมที่ถูกเฉลี่ยในแต่ละนาที ทั้งหมด 315 สเปกตรัม และเข้าคู่กับความชื้นทั้งหมด 124 สเปกตรัม นำข้อมูลการทำแห้งช่วงโปรแกรมบีทั้หมด 62 โปรแกรม มาสร้างแบบจำลอง PLS-R ในโปรแกรม R/Rstudio โดยใช้ค่า RMSE เป็นตัวชี้วัด และทดสอบด้วยวิธี Cross-Validation โดยในการศึกษาแบบจำลองจาก NIR นี้ จะทำการเปรียบเทียบความแม่นยำระหว่างแบบจำลอง ทั้งหมด 7 แบบจำลอง ประกอบไปด้วย

- แบบจำลอง NIR จากสเปกตรัมดิบ ที่ไม่ผ่านการจัดการใด ๆ 1 แบบจำลอง
- แบบจำลอง NIR ที่มีการจัดการทางคณิตศาสตร์ของสเปกตรัม 6 แบบจำลอง

ความแม่นยำในแบบจำลอง PLS-R ที่สร้างจากข้อมูลของ NIR อาจได้รับอิทธิพลจากปัจจัยแปรปรวนภายนอก ทำให้มีความแม่นยำของแบบจำลองที่น้อยลง จึงได้มีวิธีการจัดการทางคณิตศาสตร์ เช่น การประมาณค่า (Smoothing) หรือ การปรับแก้การกระเจิงแสง (Scatter Correction) เพื่อกำจัดผลรบกวนเหล่านั้น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



าวิทยาลัย
UNIVERSITY

รูปที่ 5-9 การจัดการทางคณิตศาสตร์ต่อสเปกตรัม NIR ด้วยวิธีการต่าง ๆ

โดยหลักการแล้ว เราไม่สามารถบอกได้ว่าวิธีการจัดการใด จะทำให้ได้ผลความแม่นยำของแบบจำลองที่ดีที่สุด ดังนั้นทางผู้วิจัย จึงจัดทำ และเปรียบเทียบ แบบจำลองแต่ละแบบจากข้อมูล NIR ผ่านการจัดการทางคณิตศาสตร์ในรูปแบบต่าง ๆ เพื่อหารูปแบบที่เหมาะสมที่สุด

การจัดการทางคณิตศาสตร์ที่นำมาใช้ จะแบ่งเป็น 4 วิธีการดังนี้

- การลดผลของ Baseline (Baseline Removal): เพื่อกำจัดผลของค่าพื้นฐานเริ่มต้น (Baseline offset) โดยการนำค่า Baseline เหล่านี้ออกจากสเปกตรัม ดังรูปที่ 5-9 (A)
- การประมาณค่าอนุพันธ์ (Smoothing): เพื่อลดผลของปัจจัยรบกวนโดยวิธีการประมาณค่า ดังรูปที่ 5-9 (B) โดยจะได้เส้นสเปกตรัมที่มีความเรียบมากกว่าสเปกตรัมดิบ
- การประยุกต์ค่าอนุพันธ์ (Derivatives): เพื่อกำจัดค่าของแนวโน้มเชิงเส้น โดยวิธีการสร้างค่าอนุพันธ์ ประกอบไปด้วยการสร้างอนุพันธ์ลำดับที่ 1 (First Derivative) และการสร้างอนุพันธ์ลำดับที่ 2 (Second Derivative) ดังรูปที่ 5-9 (C),(D) สเปกตรัมที่ได้จะมีลักษณะเปลี่ยนไปโดยสิ้นเชิง โดยเป็นผลจากการหาค่าอนุพันธ์
- การปรับแก้การกระเจิงแสง (Scatter Correction): เพื่อลดผลที่เกิดจากการกระเจิงของแสง เนื่องจากขนาดอนุภาค ระยะห่าง หรือแสงรบกวนระหว่างกระบวนการ ดังรูปที่ 5-9 (E),(F) สเปกตรัมที่ได้จะมีลักษณะคล้ายเดิม แต่ระยะความสูงของแต่ละสเปกตรัมจะใกล้ชิดกันมากขึ้น

อย่างไรก็ตาม วิธีการจัดการทางคณิตศาสตร์เหล่านี้ อาจไม่ได้ช่วยให้ผลการทำนายแม่นยำขึ้นเพียงอย่างเดียว แต่อาจลดทอนอัตราส่วนระหว่างค่าที่สนใจกับสิ่งรบกวนได้ (Signal to Noise ratio) หรือสามารถทำให้ผลของการทำนายแม่นยำน้อยลงได้ ดังนั้น ผู้วิจัยจึงจัดทำแบบจำลองเปรียบเทียบแบบจำลอง จากสเปกตรัมดิบ 1 แบบจำลอง และรูปแบบการจัดการสเปกตรัมทั้ง 6 รูปแบบ อีก 6 แบบจำลอง รวมทั้งหมด 7 แบบจำลอง ได้แก่

1. แบบจำลองจากสเปกตรัมดิบ (Raw model)
2. แบบจำลองสเปกตรัมจากการประมาณค่า (SG model)
3. แบบจำลองสเปกตรัมปรับแก้การกระเจิงแบบผลคูณ (MSC model)
4. แบบจำลองสเปกตรัมปรับแก้ความแปรปรวนเป็นมาตรฐาน (SNV model)
5. แบบจำลองสเปกตรัมอนุพันธ์ลำดับที่ 1 (First model)
6. แบบจำลองสเปกตรัมอนุพันธ์ลำดับที่ 2 (Sec model)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

7. แบบจำลองสเปกตรัมปรับแก้ Baseline (BLS model)

โดยข้อมูลที่นำมาสร้างแบบจำลอง จะแบ่งรุ่นการผลิตสุดท้าย ไว้สำหรับการทดสอบความถูกต้อง หรือเป็นข้อมูลชุดทดสอบ (Testing set)[2] โดยการสร้างแบบจำลองทำโดยโปรแกรม R/Rstudio มีขั้นตอนการสร้างดังนี้

<u>การแบ่งชุดข้อมูลสำหรับฝึกแบบจำลอง และทดสอบแบบจำลอง</u>

```
training <- data_B[1:53,]      ## Calibration Batch
testing  <- data_B[54:62,]     ## Validation Batch
```

<u>การสร้างแบบจำลอง PLS-R</u>

```
Set.seed(12)
PLS.list$raw <- train(moist ~ .,
                            data = training,
                            method = 'pls',
                            metric = 'RMSE',
                            trControl = ctrl)
```

<u>การทดสอบแบบจำลอง PLS-R</u>

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

```
#Prediction value
pcr_pred <- predict(Pls.list$raw, testing)
#Calculate RMSE of Prediction
RMSE.list$raw <- sqrt(mean((pcr_pred - testing$moist)^2))
```

[2] ผลของแบบจำลองที่ใช้รุ่นการผลิตอื่นเป็นข้อมูลทดสอบ (Test set) สามารถดูเพิ่มเติมได้ในภาคผนวก ก.

<u>ผลการสร้างแบบจำลอง</u>

```
$raw
$raw$results
  ncomp      RMSE  Rsquared       MAE    RMSESD RsquaredSD      MAESD
1     1 0.3055335 0.3299882 0.2459249 0.1328288  0.2414723 0.08694199
2     2 0.3112191 0.2387904 0.2487206 0.1274035  0.2367803 0.08175106
3     3 0.3488453 0.2469647 0.2656775 0.1423659  0.3105711 0.08015914


$SG
$SG$results
  ncomp      RMSE  Rsquared       MAE    RMSESD RsquaredSD      MAESD
1     1 0.2853827 0.2999181 0.2260059 0.1340979  0.2764110 0.07303493
2     2 0.2889272 0.2667247 0.2297742 0.1315527  0.2393956 0.07136134
3     3 0.3474362 0.4319505 0.2680086 0.1652574  0.2968276 0.09036317


$MSC
$MSC$results
  ncomp      RMSE  Rsquared       MAE    RMSESD RsquaredSD      MAESD
1     1 0.2757388 0.1748391 0.2208516 0.1175142  0.2002380 0.07326322
2     2 0.3062211 0.2669417 0.2429544 0.1201009  0.2543147 0.07557265
3     3 0.3194190 0.2961710 0.2507273 0.1532487  0.1848687 0.10120756


$SNV
$SNV$results
  ncomp      RMSE  Rsquared       MAE    RMSESD RsquaredSD      MAESD
1     1 0.2759643 0.1739971 0.2210127 0.1177097  0.2006885 0.07344771
2     2 0.3076101 0.2680001 0.2439712 0.1210795  0.2565026 0.07645677
3     3 0.3212862 0.2884479 0.2515609 0.1551479  0.1528357 0.10201823


$fisrt
$fisrt$results
  ncomp      RMSE  Rsquared       MAE    RMSESD RsquaredSD      MAESD
1     1 0.2898005 0.1865837 0.2335613 0.1183648  0.1411323 0.07067133
2     2 0.2978063 0.1790594 0.2273504 0.1191726  0.2110341 0.06794957
3     3 0.3139573 0.2480947 0.2377461 0.1350045  0.3088838 0.07368863


$sec
$sec$results
  ncomp      RMSE  Rsquared       MAE    RMSESD RsquaredSD      MAESD
1     1 0.2841853 0.2974218 0.2266718 0.1135041  0.2768701 0.06926704
2     2 0.2928784 0.1423797 0.2336681 0.1083146  0.1423993 0.06541978
3     3 0.3095323 0.2379603 0.2431216 0.1217427  0.1791959 0.07747951


$BLS
$BLS$results
  ncomp      RMSE  Rsquared       MAE    RMSESD RsquaredSD      MAESD
1     1 0.2765148 0.2472539 0.2225354 0.1186548  0.2334074 0.06828699
2     2 0.2992208 0.2625536 0.2419259 0.1348844  0.2879494 0.09625940
3     3 0.3199485 0.3018507 0.2535656 0.1506944  0.2440033 0.09534411
```

5.3.2 เปรียบเทียบผลของแบบจำลอง

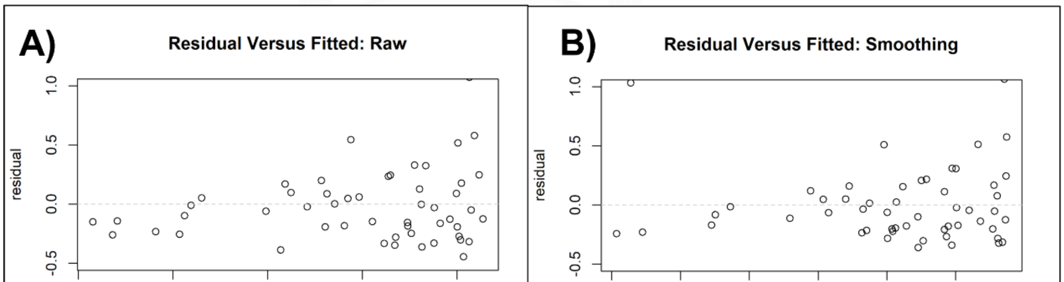
พิจารณาจากผลของแบบจำลองที่ได้จากหัวข้อ 5.3.1 จะได้ข้อมูลเปรียบเทียบค่า RMSE ของแต่ละแบบจำลอง ค่า ‘ncomp’ คือจำนวนของพจน์ หรือตัวแปร (Principle Component: PC) ที่

ถูกนำมาใช้ในสมการ โดยเมื่อพิจารณาแล้ว พบว่าในทุกสมการ จำนวนพจน์ที่ทำให้ค่า RMSE ต่ำที่สุด เท่ากับ 1 พจน์ ดังนั้นจึงเลือกแบบจำลอง PLS-R ที่มีจำนวนพจน์เท่ากับ 1 พจน์ มาใช้ในการทำนายและวิเคราะห์ผล

เมื่อพิจารณาแบบจำลองทั้งหมด 7 แบบ จะพบข้อสังเกตว่า มีความคล้ายคลึงกันระหว่างแบบจำลองทั้งหมด 3 คู่ ได้แก่

- แบบจำลองของสเปกตรัมดิบ (Raw model) และแบบจำลองที่ผ่านการประมาณค่า (SG model)

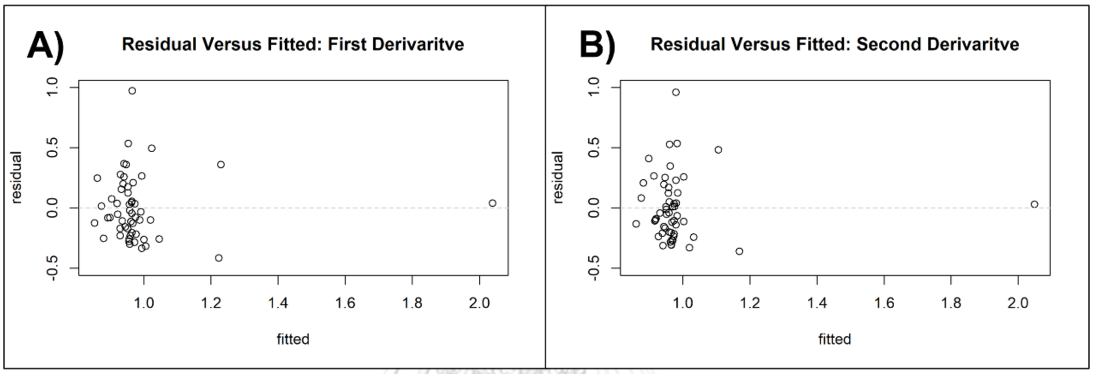
  การกระจายค่าส่วนเหลือ และค่าทำนายของ Raw model และ SG Model ดังรูปที่ 5-10 มีลักษณะการกระจายที่ใกล้เคียงกัน ข้อมูลส่วนมากมีการกระจายสมมาตรในช่วงค่าส่วนเหลือ -0.5 ถึง 0.5 และพบค่าที่ไม่เกาะกลุ่ม บริเวณค่าทำนายความชื้น 1.10 %LoD นอกจากนี้ค่า RMSE ของแบบจำลอง Raw model และ SG model มีค่า 0.3055 และ 0.2854 ตามลำดับ



รูปที่ 5-10 การกระจายระหว่างค่าส่วนเหลือ และค่าทำนายของ (A) Raw model (B) SG model

- แบบจำลองค่าอนุพันธ์ลำดับที่ 1 (First model) และ 2 (Second Model)

การกระจายค่าส่วนเหลือ และค่าทำนายของ First model และ Sec Model ดังรูปที่ 5-11 มีลักษณะการกระจายที่ใกล้เคียงกัน ข้อมูลส่วนมาก ยังคงมีการกระจายสมมาตรในช่วงค่าส่วนเหลือ -0.5 ถึง 0.5 และพบค่าที่ไม่เกาะกลุ่ม บริเวณค่าทำนายความชื้น 1.00, 1.20 และ 2.10 %LoD นอกจากนี้ค่า RMSE ของแบบจำลอง First model และ Sec Model มีค่า 0.2898 และ 0.2841 ตามลำดับ

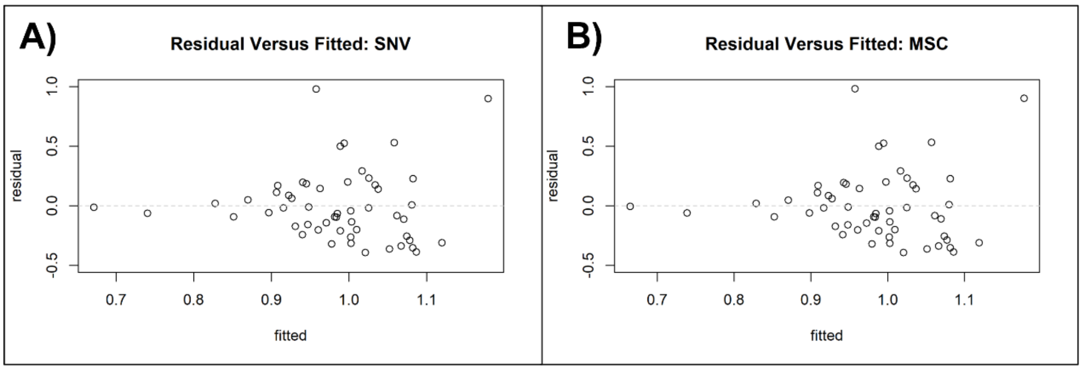


รูปที่ 5-11 การกระจายระหว่างค่าส่วนเหลือ และค่าทำนายของ (A) First model (B) Sec model

- แบบจำลองปรับแก้การกระเจิงแสง SNV (SNV Model) และ MSC (MSC Model)

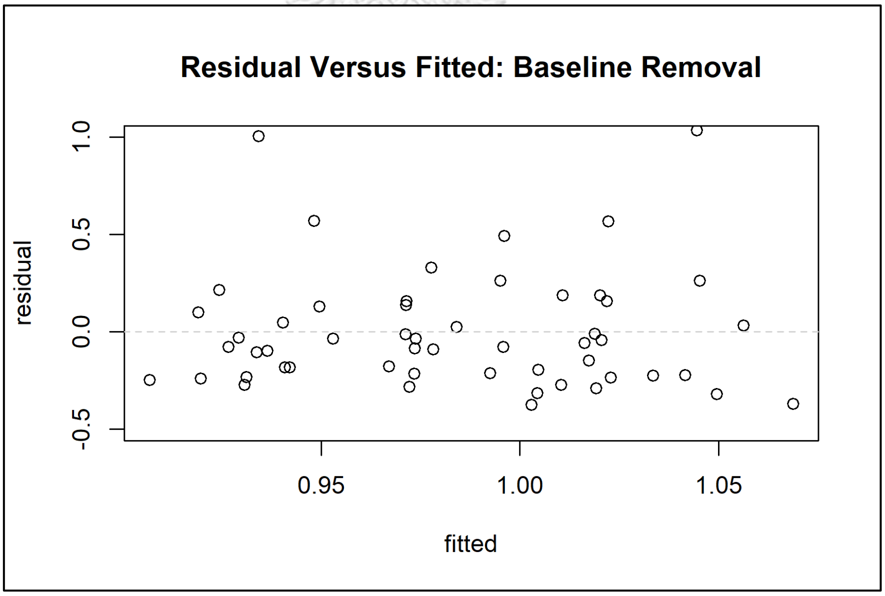
เมื่อพิจารณาในกลุ่มสุดท้าย พบว่าการกระจายค่าส่วนเหลือ และค่าทำนายของ SNV model และ MSC Model ดังรูปที่ 5-12 มีลักษณะการกระจายที่ใกล้เคียงกัน ข้อมูลส่วนมาก ยังคงมีการกระจายสมมาตรในช่วงค่าส่วนเหลือ -0.5 ถึง 0.5 เช่นเดียวกับแบบจำลองอื่น ๆ โดยมีค่า RMSE ของ SNV model และ MSC Model เท่ากับ 0.2760 และ 0.2757 ตามลำดับ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



รูปที่ 5-12 การกระจายระหว่างค่าส่วนเหลือ และค่าทำนายของ (A) SNV model (B) MSC model

นอกจากแบบจำลองที่มีผลคล้ายกันทั้งสามกลุ่มนี้ แบบจำลองสเปกตรัมปรับแก้ Baseline (BLS model) มีลักษณะการกระจายข้อมูลแตกต่างกับทุกแบบจำลอง เนื่องจากในแบบจำลองทั้งหมดที่เปรียบเทียบมานั้น มีลักษณะของสเปกตรัมที่คล้ายคลึงกัน ทำให้การกระจายค่าส่วนเหลือและค่า RMSE ออกมาใกล้เคียงกัน เมื่อพิจารณา BLS model ดังรูปที่ 5-13 พบว่ามีการกระจายสม่ำเสมอของค่าส่วนเหลือในช่วงระหว่าง -0.5 และ 0.5 เช่นกัน



รูปที่ 5-13 การกระจายระหว่างค่าส่วนเหลือ และค่าทำนายของ BLS model

ตารางที่ 5-3 การกระจายของค่า RMSE และ R-square ของแบบจำลอง PLS-R

RMSE

	Mean	Min.	1st	Median	3rd	Max.
RAW	0.3055	0.1703	0.2196	0.2750	0.3157	0.5867
SG	0.2854	0.1634	0.1872	0.2341	0.3102	0.5504
First	0.2898	0.162	0.2160	0.2643	0.3012	0.5213
Second	0.2842	0.1623	0.2068	0.2500	0.3085	0.5037
SNV	0.2760	0.1676	0.1857	0.2409	0.3081	0.4835
MSC	0.2757	0.1679	0.1851	0.2409	0.3074	0.4831
BLS	0.2765	0.1672	0.1924	0.2234	0.3088	0.4879

R-squared

	Mean	Min.	1st	Median	3rd	Max.
RAW	0.3300	0.0025	0.1318	0.3716	0.4942	0.6595
SG	0.2999	0.0051	0.0825	0.2478	0.4369	0.8874
First	0.1866	0.0286	0.1171	0.1356	0.2106	0.4872
Second	0.2974	0.0116	0.1197	0.1771	0.4096	0.7972
SNV	0.1740	0.0013	0.0224	0.0983	0.2725	0.5404
MSC	0.1748	0.001	0.0214	0.0977	0.2748	0.5414
BLS	0.2473	0.0164	0.0676	0.1800	0.3036	0.6751

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

พิจารณาค่า RMSE และ R-square ที่ได้จากการทำ 10-fold validation จะได้ค่าดังตารางที่ 5-3 และทดสอบ t-test ระหว่างค่า RMSE และ R-square ของแบบจำลองต่าง ๆ ด้วยคำสั่ง diff() และ resamples() ในโปรแกรม R/Rstudio โดยมีชุดคำสั่งในการคำนวณดังนี้

```
result <- resamples(list(RAW = Pls.list$raw,
                         SG = Pls.list$SG,
                         First = Pls.list$fisrt,
                         Second = Pls.list$sec,
                         SNV = Pls.list$SNV,
                         MSC = Pls.list$MSC,
                         BLS = Pls.list$BLS))
```

```
summary(diff(result,models = result$models,
             metric = result$metrics,
             test = t.test,
             confLevel = 0.95))
```

<u>ผลการทดสอบ t-test ระหว่างค่า RMSE และ R-square ของแต่ละแบบจำลอง</u>

```
Call:
summary.diff.resamples(object = diff(result, models = result$models, metric
 = result$metrics, test = t.test, confLevel = 0.95))

p-value adjustment: bonferroni
Upper diagonal: estimates of the difference
Lower diagonal: p-value for H0: difference = 0

RMSE
       RAW SG         First      Second     SNV        MSC        BLS
RAW        0.0201508  0.0157330  0.0213483  0.0295692  0.0297947  0.0290187
SG     1             -0.0044178  0.0011975  0.0094184  0.0096439  0.0088679
First  1   1                     0.0056152  0.0138362  0.0140616  0.0132857
Second 1   1          1                     0.0082210  0.0084464  0.0076705
SNV    1   1          1          1                     0.0002254 -0.0005505
MSC    1   1          1          1          1                    -0.0007760
BLS    1   1          1          1          1          1

Rsquared
       RAW SG        First     Second    SNV       MSC       BLS
RAW        0.030070  0.143405  0.032566  0.155991  0.155149  0.082734
SG     1             0.113334  0.002496  0.125921  0.125079  0.052664
First  1   1                  -0.110838  0.012587  0.011745 -0.060670
Second 1   1         1                   0.123425  0.122583  0.050168
SNV    1   1         1         1                  -0.000842 -0.073257
MSC    1   1         1         1         1                  -0.072415
BLS    1   1         1         1         1         1
```

การทดสอบ T-test ระหว่างแบบจำลองทั้ง 7 ตั้งสมมติฐาน (H_0) ว่าค่าเฉลี่ย RMSE หรือ R-square จากการทำ cross validation ของแต่ละกลุ่มทดสอบนั้นไม่แตกต่างกัน โดยใช้ค่าความเชื่อมั่น (Confident Interval) ที่ 95% และสมมติฐานทางเลือก (Alternative hypothesis: H_A) ว่าค่าเฉลี่ยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นหากค่า p-value จากผลการทดสอบ t-test มีค่าน้อยกว่า 0.05 จะแสดงถึงความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

เมื่อพิจารณาผลที่ได้ พบว่าค่า RMSE และ R-square ระหว่างแบบจำลองทั้งหมด ไม่ได้มีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยค่า p-value เท่ากับ 1

ทำการทดสอบการทำนายโดยนำแบบจำลองไปทำนายกับข้อมูลชุดทดสอบ เพื่อคำนวณหาค่า RMSE เปรียบเทียบกับค่า RMSE จากแบบจำลองได้ดังตารางที่ 5-4

ตารางที่ 5-4 เปรียบเทียบค่า RMSE ที่ได้จากข้อมูลชุดฝึก และชุดทดสอบของแบบจำลอง PLS-R

แบบจำลอง	RMSE (Training set)	RMSE (Testing set)
Raw model	0.3055	0.2317
SG model	0.2854	0.3827
First model	0.2898	0.3825
Sec model	0.2842	0.3781
SNV model	0.2760	0.3474
MSC model	0.2757	0.3477
BLS model	0.2765	0.3676

พิจารณาจากตารางที่ 5-3 แล้ว พบว่าค่า RMSE จากชุดฝึกมีค่าที่ต่ำกว่า RMSE จากข้อมูลทดสอบในทุกแบบจำลอง ยกเว้นแบบจำลอง Raw model แสดงให้เห็นว่าข้อมูลมีความจำเพาะแบบจำลองชุดสร้างมากเกินไป (Overfit) และในทางกลับกัน แบบจำลอง Raw model มีความจำเพาะแบบจำลองชุดสร้างน้อยเกินไป (Underfit)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ผลค่า RMSE ที่ได้จากแบบจำลองชุดฝึกทั้งหมด อยู่ในช่วง 0.27 – 0.30 เมื่อพิจารณากับช่วงของค่าความชื้นเป้าหมายที่ต้องการ พบว่าอยู่ในช่วง 0.5 – 0.8 %LoD ซึ่งมีพิสัย (range) เพียง 0.3 ซึ่งเท่ากับช่วงความผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้น ดังนั้นจากผลการทดลองอาจสรุปได้ว่า แบบจำลองจากข้อมูลที่เกิดขึ้น อาจยังไม่เพียงพอต่อการนำไปใช้ในการผลิตจริง

5.3.3 ข้อจำกัดในการทดลอง

การเก็บข้อมูลสเปกตรัมจากหน้าไลน์การผลิตจริง จะพบว่ามีข้อจำกัดมากกว่าการทดลองในห้องปฏิบัติการ ในส่วนของการตั้งค่าเครื่องเนียร์อินฟราเรดสเปกโทสโกปี ตัว Fiber Optic Probe จะไม่สามารถกำหนดระยะห่างที่แน่นอนได้ เนื่องจากตัวเครื่องฟลูอิดเบดมีการสั่นที่รุนแรงตลอดกระบวนการ การนำเครื่องมือสำหรับใช้ในห้องปฏิบัติการไปยึดติดกับเครื่องฟลูอิดเบด อาจทำให้เกิดความเสียหายต่อเครื่องมือได้ จึงใช้ขาตั้งกล้องตั้งตัว Probe ไว้ ในระยะที่ใกล้เคียงเดิม เพื่อให้ได้ระยะที่ใกล้ที่สุด นอกจากนี้ การเก็บข้อมูลสเปกตรัม NIR นั้นมีความอ่อนไหวต่อการเปลี่ยนแปลง ในการเคลื่อนที่ของวัตถุอย่างฉับพลัน เช่น การเคลื่อนที่ของแกรนูลที่มีการเคลื่อนที่อย่างไม่สม่ำเสมอ อาจทำให้ค่าที่อ่านได้มีความแตกต่างกัน จนบดบังสัญญาณที่เกี่ยวข้องกับความชื้นของแกรนูล

ในส่วนของเครื่องฟลูอิดเบด เครื่องมือเป็นเครื่องฟลูอิดเบดขนาด 250 กิโลกรัม ที่มีการใช้งานมายาวนาน ทำให้ในการทำงานจริง ความเป็นเนื้อเดียวกันของแกรนูล หรือการกระจายอากาศร้อนภายในเครื่อง ทำได้ไม่สม่ำเสมอ ส่งผลให้แกรนูลทั่วทั้งเครื่องมีความชื้นที่อาจแตกต่างกันได้ นอกจากนี้ ลักษณะการเคลื่อนที่ของแกรนูล มีการเปลี่ยนแปลงตามปริมาณความชื้นที่เปลี่ยนไป เช่น มีการเกาะกันเป็นก้อน หรือเกาะที่บริเวณตัวเครื่องจำนวนมาก เมื่อยังมีความชื้นในแกรนูลมาก และในทางกลับกัน แกรนูลมีลักษณะแตกเป็นผงที่เยอะขึ้น เมื่อมีความชื้นที่ต่ำ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว เป็นข้อจำกัดในด้านคุณภาพการผลิต ที่ทางผู้วิจัยไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้

ข้อจำกัดที่กล่าวมา ส่งผลทั้งในด้านความสม่ำเสมอ ในการเก็บความชื้นแกรนูล และส่งผลต่อลักษณะของสเปกตรัมที่เก็บได้ แม้จะมีการเก็บสเปกตรัมอย่างต่อเนื่อง แต่ความคลาดเคลื่อนจากความชื้นแกรนูล และการเคลื่อนที่ของแกรนูล ก็ส่งผลต่อความแม่นยำของแบบจำลอง มากกว่าข้อมูลความชื้นแกรนูลที่สนใจ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

ยาเม็ด เป็นรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่นิยมใช้ พกพาสะดวก ใช้งานได้ง่าย และอายุการเก็บรักษายาวนาน เนื่องจากเป็นตำรับยาแห้งที่ไม่มีน้ำหรือของเหลวเป็นส่วนประกอบ การผลิตยาเม็ดโดยทั่วไป จะใช้การตอกอัดผงให้เป็นเม็ด แต่บางครั้งจะใช้วิธีที่เรียกว่า “การผลิตแกรนูลเปียก” ในตำรับยาที่คุณสมบัติไม่เหมาะสมต่อการตอกอัด โดยใช้ของเหลวกับสารยึดเกาะทำผงยาเป็นก้อนแกรนูล ก่อนการนำไปตอกอัด

การทำแกรนูลเปียก จะมีขั้นตอนสำคัญคือ ขั้นตอนการทำแห้ง เป็นการกำจัดของเหลว และความชื้นส่วนเกินออกจากแกรนูล ทางโรงงานกรณีศึกษาได้มีการทำแห้งแกรนูลด้วยเครื่องฟลูอิดเบดที่ใช้ลมร้อนเป่าแกรนูลให้แห้ง โดยทางโรงงานได้ใช้การจับเวลาทำแห้ง และการตรวจสอบความชื้นในห้องปฏิบัติการหลังกระบวนการ ในการควบคุมความชื้นแกรนูล อย่างไรก็ตามวิธีการดังกล่าว ยังคงอาศัยการทำแห้งเพิ่มเติมอยู่บ่อยครั้ง เนื่องจากความชื้นแกรนูลที่ได้จากกระบวนการไม่เป็นไปตามเป้าหมาย ทางผู้วิจัยจึงนำข้อมูลเนียร์อินฟราเรด กับข้อมูลความชื้น อุณหภูมิของอากาศ มาใช้ในการทำนายความชื้นแกรนูลระหว่างกระบวนการ เพื่อที่จะหยุดกระบวนการได้ เมื่อความชื้นแกรนูลเป็นไปตามเป้าหมาย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ในการศึกษานี้ได้สร้างแบบจำลองคณิตศาสตร์ที่ใช้ในการระบุความชื้นแกรนูล ที่อยู่ในระหว่างกระบวนการ โดยได้สร้างแบบจำลองจากข้อมูลสองชนิด เพื่อที่จะใช้ความชื้นของแกรนูลในการยุติกระบวนการ แทนที่การจับเวลา ซึ่งสามารถทำให้ทราบความชื้นระหว่างกระบวนการได้โดยที่ไม่ต้องสุ่มแกรนูลมาตรวจสอบ โดยผลการศึกษาที่ได้จะกล่าวถึงในหัวข้อต่อไป

6.1 สรุปผลการวิจัย

จุดสิ้นสุดของการทำแห้ง คือเมื่อความชื้นของแกรนูลยาถึงค่าที่กำหนดไว้ ในการทำแห้งแกรนูลในเครื่องฟลูอิดแบบในขนาดอุตสาหกรรม การหาความชื้นของแกรนูลในการผลิตยาโดยทั่วไปมักเป็นการตรวจสอบในห้องปฏิบัติการ เช่นวิธีการ LoD วิธีการตรวจสอบดังกล่าวนี้จำเป็นต้องสุ่มตัวอย่างจำนวนหนึ่งออกจากระบบ เพื่อเป็นตัวแทนในการหาความชื้น ตัวอย่างดังกล่าวจะถูกทำลายเมื่อสิ้นสุดการวิเคราะห์ และไม่สามารถนำมาใช้ได้อีก นอกจากนี้การตรวจสอบความชื้นแกรนูลระหว่างการทำแห้งด้วยวิธี LoD นั้น ไม่สามารถให้ค่าความชื้นแกรนูลได้ทันท่วงที ในการทำแห้งโดยทั่วไป จึงใช้การกำหนดระยะเวลาในการทำแห้งแทนการหาความชื้นแกรนูล อย่างไรก็ตาม วิธีการดังกล่าวให้คุณภาพแกรนูลที่ไม่สม่ำเสมอ และต้องมีการทำแห้งเพิ่มเติมอยู่บ่อยครั้ง

การทำแห้งด้วยเครื่องฟลูอิดเบดของทางโรงงานกรณีศึกษา ใช้การกำหนดระยะเวลาการทำแห้ง เพื่อสิ้นสุดกระบวนการ โดยการทำแห้งจะแบ่งเป็นสองช่วง คือช่วง A และ B ระยะเวลาการทำแห้งช่วงละ 9-10 นาที ในระหว่างช่วง A และ B จะมีการหยุดเครื่อง เพื่อใช้ไม้พายสแตนเลสในการเกลี่ยแกรนูลยาภายในตัวถังเครื่อง ที่มีการเกาะเป็นก้อนให้แตกออกจากกัน สุ่มความชื้นแกรนูล แล้วจึงเข้าสู่การทำแห้งในช่วง B ต่อ เมื่อสิ้นสุดช่วง B ทำแบบเดิม และสุ่มความชื้นอีกครั้ง หากความชื้นยังไม่ถึงค่าที่กำหนด จะทำการทำแห้งเพิ่มเติมต่อ ประมาณ 2 นาที ก่อนสุ่มตรวจความชื้นอีกครั้ง

ข้อมูลที่นำมาสร้างแบบจำลองจะถูกแบ่งเป็นข้อมูลชุดฝึก สำหรับการสร้างแบบจำลอง และข้อมูลชุดทดสอบจะนำมาจากรุ่นการผลิตสุดท้ายที่เก็บ สำหรับทดสอบความแม่นยำของแบบจำลองด้วยข้อมูลภายนอก ที่ไม่ได้ใช้สร้างแบบจำลอง โดยแบบจำลองจะแบ่งเป็นแบบจำลองจากข้อมูลความชื้น และอุณหภูมิอากาศ (Probe) และแบบจำลองจากเนียร์อินฟราเรด (NIR)

CHULALONGKORN UNIVERSITY

แบบจำลอง Probe จะมีแบบจำลอง Linear, แบบจำลอง Stepwise และแบบจำลอง MARS โดยแบบจำลอง Linear และ Stepwise จะอยู่บนสมมติฐานความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรว่าเป็นเส้นตรง ในขณะที่แบบจำลอง MARS จะอยู่บนสมมติฐานว่ามีความสัมพันธ์ที่ไม่เป็นเส้นตรง และในส่วนของแบบจำลอง NIR จะใช้แบบจำลองพาเชี่ยวลิสสแควร์ในการสร้างแบบจำลอง เพื่อลดตัวแปรจำนวนมาก จากค่าการดูดซึมแสงในทุกช่วงคลื่นกว่า 1,500 ตัวแปรให้น้อยลง โดยจะประกอบด้วยทั้งหมด 7 แบบจำลอง สร้างจากสเปกตรัมดิบที่เก็บได้ 1 แบบจำลอง และจากการจัดการสเปกตรัมอีก 6 แบบจำลอง

แบบจำลองการทำนายความชื้นของแกรนูล ใช้แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ เพื่อทำนายความชื้นของแกรนูล จากข้อมูลสองแบบ คือความชื้น กับอุณหภูมิของอากาศ และสเปกตรัมของเนียร์อินฟราเรด ได้แบบจำลองสองชนิดในการทำนาย โดยที่ไม่ต้องสุ่มตรวจความชื้น และเพิ่มความสม่ำเสมอของกระบวนการ

เมื่อทำการเปรียบเทียบผลของแบบจำลองจากข้อมูล Probe พบว่าแบบจำลอง MARS ให้ค่า RMSE ต่ำที่สุดอยู่ที่ 0.1144 ในขณะที่แบบจำลอง Linear และ Stepwise ซึ่งเป็นสมมติฐานเชิงเส้นตรง มีค่า RMSE ใกล้เคียงกันที่ 0.2109 และ 0.2020 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบค่าความผิดพลาดนี้กับค่าความชื้นเป้าหมาย ที่ช่วง 0.5-0.8 %w/w ซึ่งเมื่อคิดพิสัยออกมาจะได้เท่ากับ 0.3 พบว่าค่า RMSE ของแบบจำลอง Linear และ Stepwise มีค่าเกินครึ่งนึงของพิสัยของค่าความชื้นเป้าหมาย ในขณะที่แบบจำลอง MARS มีค่า RMSE ที่ถือว่ายอมรับได้ เมื่อเปรียบเทียบกับความชื้นเป้าหมาย นอกจากนี้ผลของค่า RMSE จากข้อมูลชุดทดสอบยังเป็นไปในทิศทางเดียวกัน คือมีค่า RMSE เพียง 0.0713 แสดงเห็นให้ว่าแบบจำลอง MARS สามารถนำไปใช้ทำนายความชื้นแกรนูลได้ ที่ช่วงเป้าหมาย 0.5-0.8%LoD โดยมีค่าความผิดพลาดอยู่ที่ 0.1144

ในส่วนของแบบจำลองจากข้อมูลเนียร์อินฟราเรดสเปกโทสโกปี เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษาเป็นเครื่องขนาดห้องปฏิบัติการ ทำให้ผลที่ได้มีความแปรปรวนสูง นอกจากนี้การเก็บข้อมูลสเปกตรัมที่มีข้อจำกัด ทำให้สามารถเก็บสเปกตรัมได้จากจุดเดียวของเครื่อง สเปกตรัมที่ได้ จึงมีความสัมพันธ์กับความชื้นที่ต่ำกว่า เมื่อเทียบกับแบบจำลองการทำนายความชื้นแกรนูล จากความชื้น และอุณหภูมิของอากาศ โดยเมื่อสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ด้วยแบบจำลอง Partial Least Square (PLS) พบว่าค่า RMSE อยู่ในช่วง 2.7 -3.0 ซึ่งมากเท่ากับพิสัยของค่าความชื้นเป้าหมาย โดยจากการทดสอบความแตกต่างทางสถิติด้วย T-test ที่ค่าความเชื่อมั่น 95% ระหว่างค่า RMSE ของแบบจำลองทั้งหมดจากการทำ 10-fold cross validation พบว่าทั้งหมดไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้น ในการนำแบบจำลอง NIR ไปใช้ในการทำนายความชื้นแกรนูล ยังคงต้องการการศึกษาปัจจัยรบกวนเพิ่มเติม เพื่อหาวิธีการเก็บข้อมูล และการแปลผลที่ดีขึ้น ในการเพิ่มความแม่นยำของแบบจำลอง

6.2 ข้อเสนอแนะ

ความแม่นยำในการทำนายของแบบจำลอง หรือความคลาดเคลื่อนที่เกิดขึ้น มีผลจากทั้งจำนวนข้อมูลที่เก็บมาได้ วิธีการเก็บข้อมูล และความละเอียดของข้อมูลที่เก็บมา ในการศึกษานี้ข้อจำกัดในการเก็บข้อมูลจากการผลิตจริง ที่จำกัดทั้งเวลา และเครื่องมือในการเก็บทำให้ข้อมูลจากทั้งการสุ่มหาความชื้นแกรนูล ข้อมูลอากาศขาเข้า-ขาออก และสเปกตรัมเนียร์อินฟราเรด มีข้อจำกัดที่ทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนขึ้น

6.2.1 ข้อมูลความชื้น และอุณหภูมิอากาศขาเข้า และขาออกเครื่องฟลูอิดเบด

แบบจำลองจากข้อมูล Probe เป็นแบบจำลองที่อาศัยข้อมูลจากตัววัดความชื้น และอุณหภูมิของอากาศโดยอัตโนมัติ โดยข้อมูลเหล่านี้เป็นพารามิเตอร์ที่มักมีการบันทึกเพื่อดูแนวโน้มของ

กระบวนบวนการตามปกติอยู่แล้ว ดังนั้นการพัฒนาแบบจำลอง Probe เพื่อนำไปใช้ในแต่ละตำรับยา จึงถือเป็นการลงทุนที่ราคาถูก เมื่อเทียบกับการลงทุนกับเนียร์อินฟราเรด ซึ่งต้องมีค่าซอฟต์แวร์การบำรุงเครื่องมือที่ราคาแพง ทำให้การใช้ Probe ดูเป็นไปได้ในทางปฏิบัติมากกว่า อย่างไรก็ตาม จากการทดลองสร้างแบบจำลอง ผลที่ได้ยังสามารถเพิ่มความแม่นยำได้มากขึ้น หากได้ตัววัดที่มีความละเอียดมากกว่านี้ เพราะข้อมูลที่ได้จากตัววัดในการทดลองนี้ เป็นข้อมูลที่ถูกบันทึกโดยหยาบ ไม่มีจุดทศนิยม เนื่องจากตัววัดดังกล่าวเป็นเพียงตัววัดที่ใช้เพื่อสังเกตุ และควบคุมการทำงานของเครื่องฟลูอิดเบดเท่านั้น การนำข้อมูลเลขสองหลัก ที่ไม่มีจุดทศนิยม ในการทำนายความชื้นแกรนูลที่เป็นทศนิยมสองหลัก จึงอาจทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนได้ หากมีการศึกษาเพิ่มเติม เพื่อการนำไปใช้ อาจเพิ่มความละเอียดของตัววัด และตำแหน่งของตัววัดเพิ่มเติม

6.2.2 การสุ่มเก็บความชื้นแกรนูล

ข้อมูลความชื้นที่ใช้ในการสร้างแบบจำลอง มาจากการสุ่มเก็บความชื้นจากช่องสุ่มสาร ซึ่งเป็นการสุ่มเก็บเพียงจุดเดียว เนื่องด้วยข้อจำกัดในการทดลองที่ต้องไม่รบกวนการผลิตจริง ทำให้อาจได้รับผลของความไม่เป็นเนื้อเดียวกันของความชื้นแกรนูลที่กระจายภายในเครื่องฟลูอิดเบดขนาดอุตสาหกรรม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ในการศึกษาเพิ่มเติม การสุ่มแกรนูลควรออกแบบให้มีการสุ่มอย่างน้อยจาก 3-5 จุด คือบริเวณรอบข้าง และตรงกลาง โดยใช้แกรนูลที่คละกันจากจุดสุ่มทั้งหมดมาหาความชื้น และอาจทำซ้ำอย่างน้อย 3 ครั้ง เพื่อดูแนวโน้มความคลาดเคลื่อนของเครื่องมือวิเคราะห์ความชื้น

6.2.3 ข้อมูลสเปกตรัมเนียร์อินฟราเรด

เครื่องมือเนียร์อินฟราเรดสเปกโทสโกปีที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นขนาดสำหรับห้องปฏิบัติการ ที่ใช้ในการวิเคราะห์ทั่วไป อาจไม่เหมาะสมโดยตรงกับการนำมาวิเคราะห์เครื่องขนาดอุตสาหกรรม ที่มีปัจจัยรบกวนมากมาย และด้วยข้อจำกัด การออกแบบการเก็บข้อมูลจึงจำเป็นต้องใช้เครื่องดังกล่าว โดยคำนึงถึงตำแหน่งและวิธีการเก็บข้อมูล ที่จะไม่ทำให้เครื่องมือเสียหาย หรือส่งผลต่อการประมวลผลของเครื่อง

ในการศึกษาเพิ่มเติม สำหรับการใช้เนียร์อินฟราเรดสเปกโทสโกปี ควรใช้เครื่องมือเนียร์อินฟราเรดสำหรับเฝ้าดูกระบวนการ หรือใช้เครื่องมือที่มีการดัดแปลงเพื่อติดตั้งให้สามารถเก็บค่าการดูดกลืนจากแกรนูลภายในเครื่องฟลูอิดเบดโดยตรงได้ อาจเก็บมากกว่า 1 ตำแหน่ง หรือมีการเจาะเครื่องฟลูอิดเบดเข้าไป เพื่อให้สามารถเก็บสเปกตรัมจากแกรนูลโดยตรงได้ โดยไม่ผ่านกระจกสังเกตุการณ์ และในการเก็บสเปกตรัม เครื่องมือควรเก็บสเปกตรัมได้ต่อเนื่อง เผื่อให้สามารถสังเกตุการเปลี่ยนแปลงได้ในกรณีที่เกิดความแปรปรวนจากการเคลื่อนที่ของแกรนูล อย่างไรก็ตามการติดตั้งอุปกรณ์เหล่านี้ ต้องคำนึงถึงเครื่องฟลูอิดเบดที่ใช้ด้วย เครื่องฟลูอิดเบดที่จะติดตั้งเครื่องมือเพิ่มเติมจะต้องมีความสม่ำเสมอในด้านกระบวนการทำแห้ง เช่น ความร้อนอากาศขาเข้าภายในเครื่อง ความสม่ำเสมอของแรงดันลม หรือมีความต้านทานต่อการเปลี่ยนแปลงจากปัจจัยภายนอกสูง เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ ใช้ทรัพยากรเวลา ทุน และค่าเสียโอกาสที่สูง ดังนั้นความแปรปรวนจากเครื่องมือผลิต จึงเป็นความสำคัญแรกที่ควรคำนึงถึง

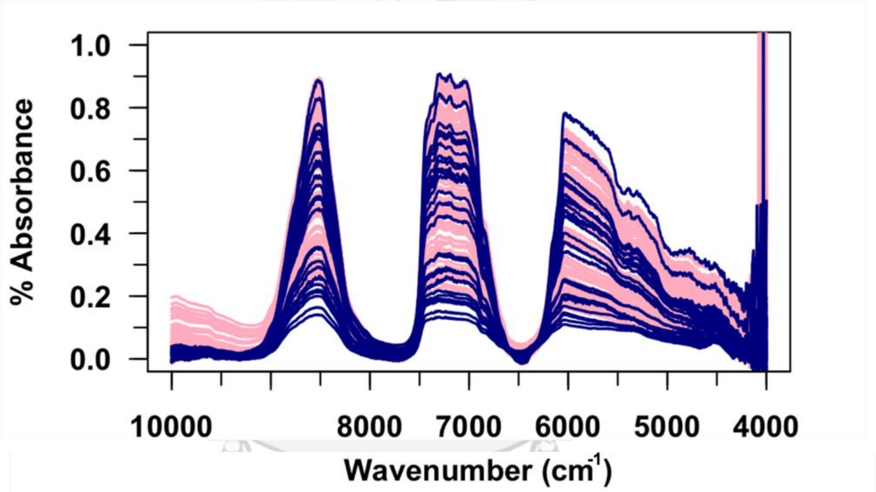
ปัจจัยหนึ่งที่อาจทำให้ความแม่นยำของแบบจำลองต่ำ คือ ช่วงความชื้นของแกรนูลที่สนใจในการศึกษานี้ อยู่ในช่วงความชื้นที่ต่ำกว่า เมื่อเทียบกับการใช้เนียร์อินฟราเรดในการทดสอบในอุตสาหกรรมอาหาร และยาอื่น ๆ หรือจากการศึกษาการใช้งานโดยทั่วไป และมีความละเอียด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

(Resolution) ในความแตกต่างของความชื้นที่สูง ทำให้สามารถเกิดผลรบกวนและความผิดพลาดได้ง่ายกว่า ในการศึกษาเพิ่มเติม ควรใช้เครื่องมือที่มีความละเอียดในการทดสอบเพิ่มขึ้น

6.2.4 การนำข้อมูลจากเนียร์อินฟราเรดไปใช้ในการปฏิบัติงาน

ในการนำข้อมูล NIR มาใช้ในการปฏิบัติงาน อาจต้องเข้าใจถึงความสัมพันธ์ระหว่างค่า %absorbance ของสเปกตรัม กับความชื้นของแกรนูล โดยตามปกติแล้วค่า %absorbance ที่สูงขึ้นจะสัมพันธ์กับความชื้นแกรนูลที่สูงตามไปด้วย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

รูปที่ 6-1 เปรียบเทียบสเปกตรัมของความชื้นแกรนูลที่ถึงเป้าหมาย (สีน้ำเงิน) และที่อยู่นอกค่าเป้าหมาย (สีชมพู)

อย่างไรก็ตาม หากพิจารณาจากรูปที่ 6-1 ซึ่งเป็นสเปกตรัมจากการศึกษานี้ ที่ผ่านการจัดการสเปกตรัม โดยวิธีการกำจัด baseline ของสเปกตรัมแล้ว จะเห็นว่าสเปกตรัมที่เก็บในช่วงแกรนูลเป็นความชื้นเป้าหมาย (เส้นสีน้ำเงิน) และสเปกตรัมที่ไม่ใช่ช่วงความชื้นเป้าหมาย (สีชมพู) ซึ่งมีความชื้นที่สูงกว่านั้น มีการกระจายความสูงที่สลับกันไป ไม่ได้สัมพันธ์กับความชื้นโดยตรง ซึ่งอาจอธิบายได้ดังนี้

ผลของการรบกวน จากการเคลื่อนที่ของแกรนูล และการติดตั้งอุปกรณ์การเก็บสเปกตรัมของการทดลองนี้ ทำให้ผลรบกวนอื่น ๆ มีผลต่อสเปกตรัมมากกว่าความชื้นของแกรนูลที่สนใจ ทำให้

ค่า %absorbance ของสเปกตรัม เมื่อสังเกตุจากกราฟ จึงไม่มีความสัมพันธ์กับความชื้นของแกรนูล นอกจากนี้ ความชื้นที่ใช้ในการศึกษานี้ ยังใช้ความชื้นในช่วงที่ต่ำ คือ ข้อมูลที่สร้างแบบจำลองจะมีความชื้นอยู่ในช่วงประมาณ 0.5 – 2.5 %LoD เพียงเท่านั้น อาจทำให้ผลทางกายภาพของแกรนูลแสดงออกมาทางสเปกตรัม ได้ชัดกว่าความแตกต่างทางความชื้นของแกรนูล ดังนั้นในการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาความสัมพันธ์ อาจต้องการการทดลองที่มีเครื่องมือความละเอียดสูง และควบคุมปัจจัยรบกวนที่ดียิ่งขึ้น

6.2.5 การเลือกข้อมูลในการสร้างแบบจำลอง

ในการศึกษานี้ การทำแห้งในช่วง "โปรแกรมเอ" ถูกตัดออก และไม่ถูกนำมาใช้ร่วมกับข้อมูลของโปรแกรมบี ดังที่กล่าวไว้ในหัวข้อ 4.4.2 ในการสร้างแบบจำลองทั้งความชื้นจาก Probe และ NIR เนื่องจากลักษณะในการระเหยของแกรนูลที่ความชื้นสูง ในที่นี้คือ 3.0-6.0%LoD กับความชื้นต่ำ 0.5-1.5%LoD มีความแตกต่างกัน การนำข้อมูลจากทั้งสองช่วงมาสร้างแบบจำลอง จะทำให้ความแม่นยำในการทำนายลดลง เมื่อทดลองสร้างแบบจำลอง NIR จากข้อมูลจากทั้งสองโปรแกรมการทำแห้ง พบว่าเมื่อคำนวณค่า RMSE จากการทำ 10-fold validation จะได้ค่าเฉลี่ย RMSE เท่ากับ 1.5092 เทียบกับ RMSE จากแบบจำลองโปรแกรมบีเท่ากับ 0.3038 ซึ่งเมื่อทดสอบด้วย T-test ที่ค่าความเชื่อมั่น 95% พบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ในทำนองเดียวกันกับแบบจำลองจาก Probe จะได้ค่าเฉลี่ย RMSE 0.3933 และ 0.1144 จากแบบจำลองที่รวมโปรแกรมเอ และแบบจำลองที่มีเฉพาะโปรแกรมบีตามลำดับ เมื่อคำนวณด้วยวิธีการเดียวกัน ซึ่งผลมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกัน

นอกจากนี้ เมื่อพิจารณาค่า RMSE ของข้อมูลชุดทดสอบ และข้อมูลชุดฝึก ที่มีความแตกต่างกัน ทั้งในแบบจำลองจาก Probe และ NIR แล้ว ความแตกต่างนี้อาจเกิดได้จากการที่ ข้อมูลชุดที่

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

นำมาใช้ทดสอบ มีพฤติกรรมที่แตกต่างไปจากชุดฝึก หรือข้อมูลชุดฝึกอาจยังไม่มากพอที่จะครอบคลุมความแปรปรวนที่เกิดจากกระบวนการได้ ในการศึกษาเพิ่มเติม ควรเพิ่มจำนวนรุ่นการผลิตที่ทำการเก็บข้อมูลมากขึ้น

6.2.6 การเลือกเครื่องมือที่ใช้ในการยุติกระบวนการทำแห้ง

การศึกษานี้ มีเป้าหมายในการนำเครื่องมือการสังเกตุความชื้นแกรนูล เพื่อมาในการยุติกระบวนการ เครื่องเนียร์อินฟราเรด และตัววัดความชื้นและอุณหภูมิอากาศ ถูกนำมาใช้ โดยมีการวิเคราะห์ความชื้นแกรนูลด้วยวิธีการ Loss on Drying เป็นวิธีการอ้างอิง วิธีการดังกล่าว มีข้อดีข้อเสีย และความเหมาะสมในการเลือกใช้แตกต่างกันดังตารางที่ 6-1 โดยในการนำไปใช้ศึกษาต่อหรือปรับปรุงในการผลิตจริง ต้องคำนึงถึงความแตกต่างของความเหมาะสมเหล่านี้ด้วย

ตารางที่ 6-1 เปรียบเทียบวิธีการวิเคราะห์ความชื้นแกรนูล ด้วยเครื่องมือต่าง ๆ

	NIR	Probe	Loss on Drying
อาศัยการสุ่มสาร (Sampling)			✓
เป็นการทดสอบแบบไม่ทำลาย	✓	✓	
เวลาที่ใช้ในการวิเคราะห์	10-30 วินาที	15 วินาที	5-10 นาที
เป็นการสุ่มเก็บข้อมูลเฉพาะจุด	✓		✓
ต้องการการสร้าง Library	✓	✓	
แสงและการกระเจิงแสง มีผลต่อความแม่นยำในการวิเคราะห์	✓		

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ ก

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก. ค่า RMSE ที่ได้จากการเลือกรุ่นการผลิตต่าง ๆ เป็นข้อมูลทดสอบ

ตารางที่ ก-1 ค่า RMSE ที่ได้จากแบบจำลองต่าง ๆ ของ Probe เมื่อใช้ข้อมูลชุดทดสอบที่แตกต่างกัน

Batch 1	Linear	Stepwise	MARS
RMSE (train)	0.1890	0.1937	0.1185
RMSE (test)	0.2766	0.2638	0.1086

Batch 2	Linear	Stepwise	MARS
RMSE (train)	0.2040	0.2025	0.1166
RMSE (test)	0.1430	0.1385	0.0998

Batch 3	Linear	Stepwise	MARS
RMSE (train)	0.1708	0.1677	0.0974
RMSE (test)	0.2977	0.2950	0.1366

Batch 4	Linear	Stepwise	MARS
RMSE (train)	0.2008	0.1915	0.1062
RMSE (test)	0.1787	0.1790	0.0872

Batch 5	Linear	Stepwise	MARS
RMSE (train)	0.2025	0.1988	0.1282
RMSE (test)	0.1915	0.1766	0.0920

Batch 6	Linear	Stepwise	MARS
RMSE (train)	0.2074	0.2023	0.0970
RMSE (test)	0.1411	0.1467	0.0913

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ ก-2 ค่า RMSE ที่ได้จากแบบจำลองต่าง ๆ ของ NIR เมื่อใช้ข้อมูลชุดทดสอบที่แตกต่างกัน

Batch 1	RAW	SG	MSC	SNV	First	Sec	BLS
RMSE (train)	0.2633	0.2632	0.2692	0.2694	0.2927	0.2825	0.2700
RMSE (test)	0.6156	0.6154	0.5207	0.5211	0.5490	0.5175	0.5424

Batch 2	RAW	SG	MSC	SNV	First	Sec	BLS
RMSE (train)	0.2708	0.2709	0.2666	0.2664	0.2934	0.2891	0.2615
RMSE (test)	0.3066	0.3064	0.3411	0.3421	0.3368	0.3042	0.5478

Batch 3	RAW	SG	MSC	SNV	First	Sec	BLS
RMSE (train)	0.2826	0.2829	0.2631	0.2633	0.3000	0.2906	0.2715
RMSE (test)	0.4134	0.4140	0.3948	0.3947	0.4082	0.3907	0.4135

Batch 4	RAW	SG	MSC	SNV	First	Sec	BLS
RMSE (train)	0.3072	0.3072	0.2904	0.2905	0.3119	0.2994	0.2937
RMSE (test)	0.2969	0.2971	0.3072	0.3074	0.3507	0.3368	0.3062

Batch 5	RAW	SG	MSC	SNV	First	Sec	BLS
RMSE (train)	0.2870	0.2871	0.2836	0.2837	0.3178	0.3061	0.2863
RMSE (test)	0.2736	0.2736	0.2845	0.2845	0.2547	0.2589	0.2863

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Batch 6	RAW	SG	MSC	SNV	First	Sec	BLS
RMSE (train)	0.3251	0.3252	0.3209	0.3210	0.3223	0.3033	0.3085
RMSE (test)	0.2359	0.2383	0.1802	0.1821	0.2320	0.2419	0.2000

บรรณานุกรม

[1] U. Md, A. Mahajan, and S. Pawar, "Effect of Size Reduction and Drying Technology on Granules Production," *WORLD JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES,* vol. 6, pp. 1653-1664, 07/01 2017, doi: 10.20959/wjpps20177-9610.

[2] B. Mittal, "Chapter 4 - Pharmaceutical Unit Operations," in *How to Develop Robust Solid Oral Dosage Forms from Conception to Post-Approval*, B. Mittal Ed.: Academic Press, 2017, pp. 69-95.

[3] S. Mujaffar and S. Ramsumair, "Fluidized Bed Drying of Pumpkin (Cucurbita sp.) Seeds," (in eng), *Foods (Basel, Switzerland),* vol. 8, no. 5, Apr 30 2019, doi: 10.3390/foods8050147.

[4] M. Fonteyne *et al.*, "NIR spectroscopic method for the in-line moisture assessment during drying in a six-segmented fluid bed dryer of a continuous tablet production line: Validation of quantifying abilities and uncertainty assessment," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,* vol. 100, pp. 21-27, 2014/11/01/ 2014, doi: https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.07.012.

[5] L. Obregón, L. Quiñones, and C. Velázquez, "Model predictive control of a fluidized bed dryer with an inline NIR as moisture sensor," *Control Engineering Practice,* vol. 21, no. 4, pp. 509-517, 2013/04/01/ 2013, doi: https://doi.org/10.1016/j.conengprac.2012.11.002.

[6] S. T. F. C. Mortier, T. De Beer, K. V. Gernaey, J. P. Remon, C. Vervaet, and I. Nopens, "Mechanistic modelling of fluidized bed drying processes of wet porous granules: A review," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,* vol. 79, no. 2, pp. 205-225, 2011/10/01/ 2011, doi: https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.05.013.

[7] E. Ciurczak, "Chapter 6 Near-infrared spectroscopy," *Comprehensive Analytical Chemistry,* vol. 47, pp. 157-176, 12/31 2006, doi: 10.1016/S0166-526X(06)47006-

9.

[8] J. F. Hair, G. T. M. Hult, C. M. Ringle, M. Sarstedt, and K. O. Thiele, "Mirror, mirror on the wall: a comparative evaluation of composite-based structural equation modeling methods," *Journal of the Academy of Marketing Science,* vol. 45, no. 5, pp. 616-632, 2017/09/01 2017, doi: 10.1007/s11747-017-0517-x.

[9] N. Mostoufi and A. Constantinides, "Chapter 8 - Linear and nonlinear regression analysis," in *Applied Numerical Methods for Chemical Engineers*, N. Mostoufi and A. Constantinides Eds.: Academic Press, 2023, pp. 403-476.

[10] T. M. H. Hope, "Chapter 4 - Linear regression," in *Machine Learning*, A. Mechelli and S. Vieira Eds.: Academic Press, 2020, pp. 67-81.

[11] R. N. Forthofer, E. S. Lee, and M. Hernandez, "13 - Linear Regression," in *Biostatistics (Second Edition)*, R. N. Forthofer, E. S. Lee, and M. Hernandez Eds. San Diego: Academic Press, 2007, pp. 349-386.

[12] R. H. Riffenburgh, "Chapter 24 - Regression and Correlation Methods," in *Statistics in Medicine (Second Edition)*, R. H. Riffenburgh Ed. Burlington: Academic Press, 2006, pp. 447-486.

[13] T. Lipsanen, O. Antikainen, H. Räikkönen, S. Airaksinen, and J. Yliruusi, "Effect of fluidisation activity on end-point detection of a fluid bed drying process," *International journal of pharmaceutics,* vol. 357, pp. 37-43, 07/01 2008, doi: 10.1016/j.ijpharm.2008.01.038.

[14] L. de Martín, K. van den Dries, and J. R. van Ommen, "Comparison of three different methodologies of pressure signal processing to monitor fluidized-bed dryers/granulators," *Chemical Engineering Journal,* vol. 172, no. 1, pp. 487-499, 2011/08/01/ 2011, doi: https://doi.org/10.1016/j.cej.2011.06.044.

[15] G. Reich, "Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications," *Advanced Drug Delivery Reviews,* vol. 57, no. 8, pp. 1109-1143, 2005/06/15/ 2005, doi: https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.01.020.

CHULALONGKORN UNIVERSITY

[16] R. Liu, L. Li, W. Yin, D. Xu, and H. Zang, "Near-infrared spectroscopy monitoring and control of the fluidized bed granulation and coating processes—A review," *International Journal of Pharmaceutics,* vol. 530, no. 1, pp. 308-315, 2017/09/15/ 2017, doi: https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.07.051.

[17] E. M. Hansuld and L. Briens, "A review of monitoring methods for pharmaceutical wet granulation," *International Journal of Pharmaceutics,* vol. 472, no. 1, pp. 192-201, 2014/09/10/ 2014, doi: https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.06.027.

[18] K. Yamamoto and Z. J. Shao, "Chapter 30 - Process Development, Optimization, and Scale-up: Fluid-bed Granulation," in *Developing Solid Oral Dosage Forms*, Y. Qiu, Y. Chen, G. G. Z. Zhang, L. Liu, and W. R. Porter Eds. San Diego: Academic Press, 2009, pp. 701-714.

[19] M. Alcalà, M. Blanco, M. Bautista, and J. González, "On-Line Monitoring of A Granulation Process By NIR Spectroscopy," *Journal of pharmaceutical sciences,* vol. 99, pp. 336-45, 07/01 2009, doi: 10.1002/jps.21818.

[20] G. Tian, Y. Wei, J. Zhao, W. Li, and H. Qu, "Application of near-infrared spectroscopy combined with design of experiments for process development of the pulsed spray fluid bed granulation process," *Powder Technology,* vol. 339, pp. 521-533, 2018/11/01/ 2018, doi: https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.08.009.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	พลช ชินวัฒนวงศ์วาน
วัน เดือน ปี เกิด	15 กันยายน 2538
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	27/4 หมู่ 5 ซอย 2 หมู่บ้านสยามเนเชอรัลโฮม ถนนพระรามสอง อำเภอเมืองสมุทรสาคร จังหวัดสมุทรสาคร 74000

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY