



KÄYTTÖLIITTYMÄN TOTEUTUS LÄÄKEAINETABLETIN VETOMURTOLUJUUDEN MITTALAITEELLE

Koulutusala Tekniikan ja liikenteen ala			
Koulutusohjelma Elektroniikan koulutusohjelma			
Työn tekijä(t) Oki Eerikki Hakanen			
Työn nimi Käyttöliittymän toteutus lääketabletin vetomurtolujuuden mittalaitteelle			
Päiväys	6.9.2013	Sivumäärä/Liitteet	40/3
Ohjaaja(t) FM, TKI asiantuntija Asmo Jakorinne			
Toimeksiantaja/Yhteistyökumppani(t) Itä-Suomen yliopisto/Farmasian laitos/projektipäällikkö FT Simo-Pekka Simonaho			
Tiivistelmä Tämän opinnäytetyön tavoitteena oli suunnitella ja toteuttaa käyttöliittymä lääkeainetabletin murtolujuuden mittalaitteelle PROMIS-keskukselle. PROMIS-keskus on Itä-Suomen yliopiston (UEF), Valtion teknillisen tutkimuskeskuksen (VTT) sekä Savonia-ammattikorkeakoulun teknologia- ja ympäristöalan yhteistyöverkosto, joka tukee lääketeollisuuden tutkimus- ja kehitystyötä. Opinnäytetyössä käsitellään lääkeainetabletteja, lääkeainemääritelmiä sekä tablettien valmistusta. Työssä selvitettiin myös tablettien laaduntarkkailussa käytettäviä mekaanisia koestamismenetelmiä. Työn tehtävänä oli tehdä kommunikaatioyhteydellä varustettu käyttöliittymä lääkeainetabletin murtolujuuden mittalaitteelle. Valmis käyttöliittymä integroitiin lääkeainetabletin murtolujuuden mittalaitteelle, jolla lääkeainetabletin murtolujuus mitataan. Opinnäytetyössä tutkittiin lääkeainetabletin murtolujuuden mittalaitteen toimintaperiaatetta, käyttöliittymän suunnittelua sekä valmiin käyttöliittymän toimintaperiaatetta. Käyttöliittymä asennettiin PC:lle, joka yhdistettiin lääkeainetabletin murtolujuuden mittalaitteeseen. Käyttöliittymän tarkoitus on helpottaa lääkeainetablettien murtolujuuden testausta sekä tehdä automaattisesti tarvittavat laskelmat. Käyttöliittymä toteutettiin LabVIEW-ohjelmalla. Mittaustulosten käsittely on automatisoitu ja tiedon tallennus toteutettiin tekstitiedostoon taulukkomuodossa. Lisäksi mittausten tekijä on jäljitettävissä käyttäjätunnuksien luomisella. Työn lopputuloksena saatiin toimiva käyttöliittymä, joka helpottaa lääkeainetablettien murtolujuuden testausta sekä tuloksien dokumentointia.			
Avainsanat lääkeainetabletti, mekaaninen koestus, tabletti, murtolujuus, vetomurtolujuus, CT5, LabVIEW			
Julkinen			

Field of Study Technology, Communication and Transport			
Degree Programme Degree Programme in Electronic Engineering			
Author(s) Oki Eerikki Hakanen			
Title of Thesis User Interface for Tensile Strength Measuring Device of Medicine Tablet			
Date	6.9.2013	Pages/Appendices	40/3
Supervisor(s) Mr Asmo Jakorinne, MSc, Technical Expert			
Client Organisation /Partners University of Eastern Finland/School of Pharmacy/Simo-Pekka Simonaho, PhD, Project manager			
Abstract The aim of this final year project was to design and implement a user interface to a medicine tablet measuring device. The project was commissioned by the PROMIS-centre which is a network of the University of Eastern Finland, Technical Research Centre of Finland and Savonia University of Applied Sciences Technology unit and supports research and development of medical industry. In the project medicine tablets, the drug definitions and manufacturing of tablets were examined as well as quality control testing and mechanical testing methods. The user interface was integrated into the medicine pill manufacturing line. The main task of the user interface is to test the fracture force and calculate the tensile strength of the pill. The fully operating measuring system was to be integrate into a Tensile strength-measuring device, which measures the tablet fracture force. The thesis also includes the principle of Tensile strength - measuring system, planning and working of the user interface. As a result of this project, the user interface was assembled into the quality control point of the medicine tablet. The main purpose of the user interface is to make it easier to test the fracture force and calculate the tensile strength of tablets. The user interface was made by LabView program. The measuring results and calculations were printed in table format which makes it easier to handle data. The operators can be tracked due to usernames.			
Keywords medicine tablet, mechanical testing, pill, fracture force, tensile strength, CT5, LabVIEW			
public			

ESIPUHE

Tein opinnäytetyöni opintojen ohella Kuopiossa keväällä 2013. Työtä tehdessäni sain kokemusta erittäin monikäyttöisestä LabVIEW-ohjelmistosta, kokonaiskuvan hahmottamisesta suunnittelutehtävissä, sulautettujen järjestelmien ohjelmistotekniikasta sekä lääketieteellisestä tekniikasta.

Haluan kiittää Itä-Suomen yliopiston PROMIS-keskusta, projektipäällikköä Simo-Pekka Simonahoa sekä TKI asiantuntijaa Asmo Jakorinnettä opinnäytetyöni mahdollistamisesta sekä näkökulmien tuomisesta käyttöliittymän toiminnalliseen kokonaisuuteen.

Kuopiossa 20.5.2013

Oki Hakanen

SISÄLTÖ

1	JOHDANTO	6
2	LÄÄKEAINETABLETIT	7
2.1	Lääkeaine.....	8
2.2	Lääkeainetablettien valmistusmenetelmät.....	8
2.3	Jatkuvatoimisen lääkevalmistuslinjaston toimintaperiaate	10
3	LÄÄKEAINETABLETTIEN KOESTUS.....	11
4	LÄÄKEAINETABLETIN MURTOLUJUUDEN MITTALAITTE.....	14
4.1	Murtolujuuteen vaikuttavat tekijät.....	15
4.2	Vetomurtolujuus	15
5	PC KÄYTTÖLIITTYMÄ MURTOLUJUUDEN MITTALAITTEELLE	16
5.1	Laitteisto	18
5.2	Käyttöliittymä	19
6	POHDINTA.....	26
	LÄHTEET	27
	LIITTEET	29
	Liite 1 Ohjelman toiminnan lohkokaaviot.....	29
	Liite 2 Laitteen käyttö	37
	Liite 3 Mittausohjelmiston käyttöliittymä.....	38

1 JOHDANTO

Lääkeainetabletin murtolujuutta testataan, jotta tabletille saadaan halutut ominaisuudet. Näitä ovat tabletin vahinkohajoamisen estäminen, oikea sulamisnopeus sekä lääkeainetabletin partikkeleiden oikea koko. (Alderborn 2007, 461 – 466.)

Työ on tehty PROMIS-keskukselle ja sen tavoitteena on suunnitella ja toteuttaa käyttöliittymä lääkeainetabletin laadunvalvonnassa käytettävälle murtolujuuden CT5-mittalaitteelle. Mittalaite mittaa lääkeainetabletin murtolujuutta, josta lasketaan lääkeainetabletin vetomurtolujuus. Vetomurtolujuuden tietoa hyödynnetään lääkeainetablettien suunnittelussa, laadun varmistuksessa sekä jatkokäsittelyssä.

Käyttöliittymän on tarkoitus olla automatisoitu, joka tallentaa ja käsittelee mitattua dataa. Lisäksi käyttöliittymän tulee tallentaa tabletin tunnetut arvot, mittauspäivämäärä sekä mittajan nimi. Tallennetun datan on oltava helposti muokattavassa muodossa sekä arkistoitavissa. Käyttöliittymän on oltava vakaatoiminen, helppokäyttöinen ja automatisoitu.

2 LÄÄKEAINETABLETIT

Lääkeainetabletti on yhtä tai useampaa lääkeainetta sekä erilaisia sidosaineita sisältävä valmiste, jossa vaikuttava aine luokitellaan lääkkeeksi. Yleisimpiä käytettäviä sidosaineita ovat esimerkiksi kalkki, laktoosi sekä tärkkelys (Forsman 2011). Tunnettuja lääkeainetabletteja ovat tavallinen tabletti, kalvopäällysteinen tabletti, depottabletti, enterovalmiste, bukkaalitabletti, resoritabletti sekä kapseli. Tavallisen tabletin sekä kalvopäällysteisen tabletin tarkoitus on hetkellisesti vaikuttaa ihmisen elimistössä. Nämä tabletit on tarkoitettu nieltäväksi, jolloin lääkeaineen vaikutus alkaa mahalaukussa. Tavalliset tabletit ovat yleensä pyöreitä tai kapselin muotoisia, ja niissä on jakouurre. Jakouurre helpottaa tabletin katkaisua, niin että annoksen voi jakaa pienempiin osiin. Enterotabletilla tarkoitetaan tablettia, joka on päällystetty enterokalvolla. Kalvon tarkoitus on vapauttaa vaikuttava lääkeaine vasta mahalaukun jälkeen. Enterotablettia ei saa halkaista, pureskella tai murskata, jotta kalvo säilyy ehjänä. Depottabletin tarkoitus on vaikuttaa elimistössä pidemmän aikaa. Depottabletissa voi olla enterokalvo, jolloin tablettia ei saa halkaista. Mikäli tabletti on halkaistava, lääkeaineen vapautumisaikaa on säädelty tablettirungon avulla. Resori- ja bukkaalitabletti on suun limakalvoilta vaikuttava valmiste. Tällainen on esimerkiksi nitro. Kapselissa lääkeaine on suljettu kapselin kuoren sisään ja kuori on liukas, mikä helpottaa nielemistä. Kapseli on suunniteltu nielemisvaikeuksista kärsiviä ihmisiä varten. (Kalsta 2009.)

Lääkeainetabletit jaotellaan useaan kategoriaan. Näitä ovat reseptilääkkeet, itsehoitolääkkeet, PKV-lääkkeet eli keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet, alkoholipitoiset lääkkeet, ex-tempore -lääkkeet, liikenteelle haitalliset lääkkeet sekä huumausaineet. Näistä reseptivapaita ovat itsehoitolääkkeet sekä muutamat ex-tempore-lääkkeet. Ex-tempore-lääkkeillä tarkoitetaan apteekissa tilauksesta valmistettavia itsehoito- tai reseptilääkkeitä, joista itsehoitolääkkeet ovat reseptittömiä. (Kalsta 2009.)

Lääkeainetabletteja testataan tablettien laadun sekä haluttujen ominaisuuksien varmistamiseksi. Laadulla tarkoitetaan tablettien samankaltaisuutta, eli sitä ettei yksittäisissä tableteissa ei ole suuria eroavaisuuksia. Tuote-erästä otetaan satunnaisnäytteitä testaukseen, jotta laadusta varmistutaan. Lääkeainetabletin haluttuja ominaisuuksia ovat lääkeaineen vaikutusaika ja -paikka, mekaanisen rasituksen kestävyys, absorbtio-ominaisuudet, elastisuus sekä lääkkeiden ulkomuoto. Lisäksi lääkeainetableteista testataan soveltuvuus läpilyöntipakkaamiseen sekä konelliiseen annosteluun (Webster ja Van Abbe 2011).

2.1 Lääkeaine

Läkelaki määrittelee lääkkeeksi valmisteon, ”jonka tarkoituksena on sisäisesti tai ulkoisesti käytettynä parantaa, lievittää tai ehkäistä sairautta tahi sen oireita ihmisessä taikka eläimessä” (Läkelaki 3 §:n 1 momentti). Lääkkeeksi luokitellaan lisäksi myös ”ihmisen tai eläimen terveydentilan tai sairauden syyn selvittämiseksi taikka elintoimintojen palauttamiseksi, korjaamiseksi tai muuttamiseksi sisäisesti tai ulkoisesti käytettävät valmisteet ja aineet” (Läkelaki 3 §:n 2 momentti).

Itsehoitolääkkeillä tarkoitetaan lääkettä, joka voidaan toimittaa apteekista ilman lääkemääräystä. Suomessa yleisimmin tunnetut lääkeainetabletit ovat itsehoitolääkkeitä, kuten Burana ja Panadol. Molemmat ovat tarkoitettu tilapäisiin kipu- ja kuumetiloihin, joita ovat esimerkiksi nuhakuume, päänsärky sekä erilaiset lihas- ja nivelkivut. Lääkkeiden annostus on aina ilmoitettu pakkaukseen sisältyvässä ohjeessa eikä annostusten ylittämistä suositella. Itsehoitolääkkeillä saattaa olla vaaraallinen yhteisvaikutus reseptilääkkeiden kanssa. Tästä syystä lääkkeiden yhteiskäytöstä tulee aina keskustella lääkärin kanssa.

Reseptilääkkeillä tarkoitetaan lääkettä, joka voidaan toimittaa apteekista vain lääkärin lääkemääräyksellä. Yleisesti reseptilääketabletti sisältää lääkeainetta, joka vaikuttaa ihmisen fysiologiseen toimintaan. Näitä ovat esimerkiksi hormonivalmisteet, jotka vaikuttavat ihmisen hormonitoimintaan, relaxantit, jotka vaikuttavat keskushermostoon, sekä opioidit, jotka ovat vahvojen huumausaineiden johdannaisia. (Perho ja Hermanson 2000.)

2.2 Lääkeainetablettien valmistusmenetelmät

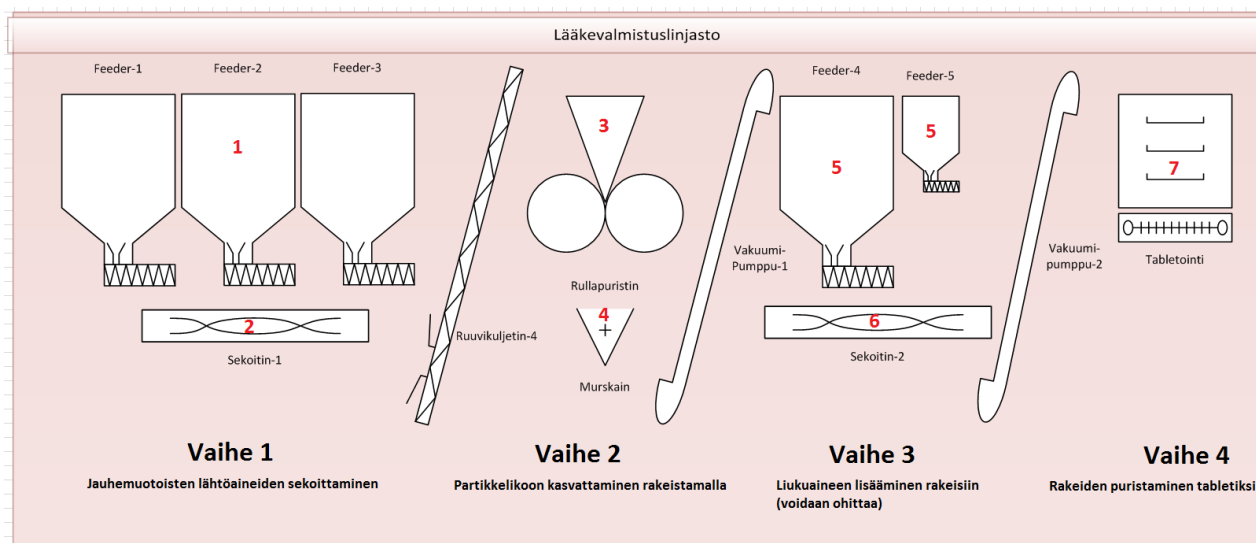
Lääkeainetabletit valmistetaan lääkelinjastolla (kuva 1) kahdella erityyppisellä valmistusmenetelmällä: Jatkuvatoimisena sekä erämuotoisena. Molemmissa valmistusprosesseissa valmistusvaiheet ovat samat:

1. Lähtöaineiden annostelu (Lähtöaineiden määrät tärkeässä asemassa, jotta lopputuote sisältää halutut ominaisuudet.)
2. Sekoitus (Sekoituksen oltava mahdollisimman täydellistä, jotta aineet sekoittuvat tasaisesti.)
3. Rakeistus (Jauhe rakeistetaan suuremmiksi partikkeleiksi, jotta massa siirtyy paremmin linjastolla aiheuttamatta tukkeutumia tai kasaumia.)
4. Liukuaineen lisäys (Parannetaan massan liikkuvuutta linjastolla.)
5. Tabletin puristus (Puristusvaiheessa seosta oltava sama määrä puristussylinterissä, jotta lopputuote on tasalaatuista.)

Jatkuvatoimisen lääkevalmistuslinjaston vaiheet ovat seuraavanlaiset:

- lähtöaineiden syöttö (1)
- sekoitus (2)
- levymassan puristus (3)
- levyn murskaaminen rakeiksi (4)

- liukuaineiden lisäys tarvittaessa (esimerkiksi magnesiumstearaatti) (5)
- liukuaineen sekoitus tarvittaessa (6)
- tabletin puristus (7).



KUVA 1. Lääkevalmistuslinjasto (Jakorinne 2013)

Erämuotoista valmistamista kutsutaan nimellä Patch Processing. Tällä tarkoitetaan prosessia, jossa yksityiskohtaisesti räätälöityä lopputuotetta tuotetaan haluttu määrä. Tuotannon kapasiteetti ja nopeus ovat huomattavasti pienempiä kuin jatkuvatoimisessa valmistuksessa. Valmistuserät ovat valikoituja ja erikseen suunniteltuja. Tämän menetelmän etu on tuotteen ainutlaatuisuus eli tuote voidaan räätälöidä tietyt vaatimukset täyttäväksi. Menetelmän haittoja ovat kalliit tuotantokustannukset, prosessisuunnittelun vaikeus, tuotekehityksen kasvattaminen kokonais-
tuotannoksi, tuotantoerän muuttaminen toisen tyyppiseksi sekä lopputuotteen laadun tasaisuuden puute (Gerike 1996). Suurin ongelma on Scale Up -vaihe, jossa tuotekehitysvaiheen ainemäärät kasvatetaan jopa satakertaisiksi. Lääkkeiden valmistuksessa käytettävä jauhemassa aiheuttaa kasvatusvaiheessa suuremman paineen syöttölinjastolle. Paineen kasvattaminen aiheuttaa tukoksia syöttöputkille, jolloin tuotantolinja ei toimi halutulla tavalla. Lisäksi ongelmia tuotantolinjaan aiheuttaa lääke-erän muuttaminen toisen tyyppiseksi eräksi, eli vaikuttava lääkeaine sekä sidosaineet vaihdetaan toisiksi. Tämä vaihe vaatii koko tuotantolinjan tarkan puhdistuksen, jotta seuraavassa tuote-erässä ei ole vääriä vaikuttavia lääkeaineita. Erämuotoisessa valmistuksessa on valmistettava testituote jokaista tuote-erää kohden ja testattava se ennen koko tuote-erän valmistusta. Tämä hankaloittaa prosessisuunnittelua, sillä muutostöimenpiteet pitää tehdä erikseen jokaista tuotantoerää kohden. (Leuenberger 2001.)

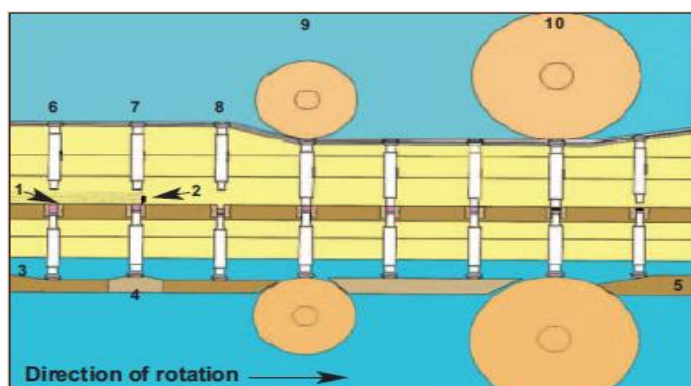
Jatkuvatoimisella valmistamisella tarkoitetaan lääke-erien jatkuvaa valmistamista pysäyttämättä tuotantolinjastoa valmistuserien välillä. Jatkuvatoimisen linjaston tuotantokapasiteetti on 5 - 500 kg/h. Tuotantonopeus on vakio, mutta tuotantomäärä kasvaa mitä kauemmin linjastoa pidetään toiminnassa. Valmistuslinjastolla ainemäärät eri prosessivaiheissa on vakioitu, jolloin lopputuotteesta tulee tasalaatuista. Menetelmän edut ovat valmistuskulujen minimoiminen, prosessin suunnittelun yksinkertaistuminen sekä lopputuotteen laadun tasaisuus. Valmistuskulujen minimointi sekä lopputuotteen laadun tasaisuus takaa hyvän kilpailukyvyn markkinoilla. Prosessin suunnittelun yksinkertaistumisella tarkoitetaan muutostöimenpiteiden helpottumista. Yhdellä muutoksella voidaan muokata koko lopputuotetta. (Gerike 1996.)

2.3 Jatkuvatoimisen lääkevalmistuslinjaston toimintaperiaate

Jatkuvatoimisen lääkevalmistuslinjaston kokonaisuuteen kuuluvat syöttimet, sekoitin, siirtäjä, rullapuristin, murskain sekä tablettipuristin (kuva 1). Ensimmäisessä vaiheessa jauhemuotoiset lähtöaineet syötetään sekoittimeen, joka sekoittaa lääkeaineet homogeeniseksi jauheseokseksi. Sekoituksen jälkeen homogeeninen seos siirretään ruuvikuljettimen avulla rullapuristimelle. Rullapuristin puristaa seoksesta levyä, joka menee murskaimelle. Murskaimella seoslevy rakeistetaan partikkeleiksi. Rakeistuksella vähennetään aineiden erottumista ja parannetaan massan käsiteltävyyttä prosessin myöhemmissä vaiheissa. Murskauksen jälkeen massa siirtyy syöttöosaan, jossa sidos- tai täyteaineet lisätään. Aineet sekoitetaan ja siirretään tabletin puristusosalle. (Singh, Ierapetritou ja Ramachandran 2012.)

Tabletin puristinosa jaetaan seuraaviin toimintoihin (kuva 2):

1. syöttölaite
2. kaavin
3. täyttövarsi
4. painonsäätövarsi
5. poistovarsi
6. täyttöasento
7. painonsäätö asento
8. ulosveto asento
9. esipuristus
10. pääpuristus.



KUVA 2. Lääkeainetabletin puristus (Natoli Press Operation 2013.)

Tabletin puristinosassa on tyypillisesti 12 - 30 iskuria, jotka puristavat tabletin kokoon. Iskurit on sijoitettu laitteen ylä- ja alaosaan. Syöttölaite syöttää puristettavaa massaa puristuslinjalle. Linjassa olevat puristusreijät täyttyvät massalla ja kaavin poistaa ylimääräisen massan linjalta. Kaavinnan jälkeen massa siirtyy esipuristimelle, joka puristaa tabletin muotoonsa. Esipuristuksen jälkeen pääpuristin puristaa suuremmalla voimalla tabletin kokoon. Puristuksen jälkeen yläiskurit vapauttavat puristuspaikkeen ja alasiskurit nousevat ylöspäin poistovarren avulla tuoden valmiin tabletin linjalle. Valmiit lääkeainetabletit siirretään linjalta valittuun pakkaukseen. (Natoli Press Operation 2013.)

3 LÄÄKEAINETABLETTIEN KOESTUS

Lääkeainetablettien koestamisella selvitetään tabletista laadullisia tekijöitä.

Näitä ovat tabletin

- koostumus
- ulkonäkö
- huokoisuus
- liukeneminen
- biohyteensopivuus
- kemikaalinen, fysikaalinen ja mikrobiologinen vakaus
- oikeanlainen suunnittelu potilaille
- mahdolliset virheet
- mekaanin kestävyys
- turvallinen pakkaus.

(Alderborn 2007, 461-466.)

Lääkeainetablettien mekaanisella koestamisella selvitetään tablettien

- huokoisuutta
- liukenemista
- pirstoutumista
- mekaanista kestävyttä.

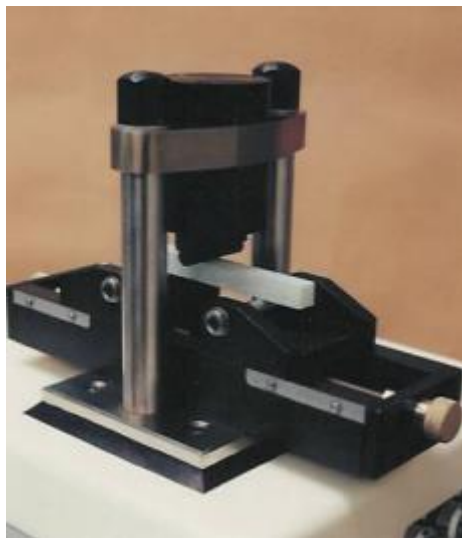
Jokaisen ominaisuuden testaamiseen on oma menetelmänsä. Huokoisuutta ja liukenemista testataan nesteellä täytetyllä sammiolla, jonka keskellä pyörii laippa, joka luo virtauksen säiliöön. Pirstoutumista testataan kuudella putkella varustetulla sylinterillä, jonka pohja upotetaan nestesäiliöön nesteen peittäen lääkeainetabletit. Laite värähtelee valitulla taajuudella aiheuttaen tableteille rasitusta. Mekaanista kestävyttä testataan puristamalla tablettia murtumispisteeseen asti.

Tieto mekaanisesta kestävydestä on tärkeä tabletin käsittelyvaiheiden kannalta. Tabletilla tulee kestää kaikki käsittelyvaiheet, joita ovat tuotanto, pakkaaminen, varastointi, jakelu sekä annosjakelu. Mekaanista kestävyttä testataan useista syistä, joita ovat prosessisuunnittelun ja tuotannon muuttujien minimointi, tuotannon aikainen laadun kontrolloiminen sekä tabletin perusominaisuuksien suunnittelu tuotantoon. (Alderborn 2007, 461-466.)

Mekaanisen kestävyden mittalaitteella voidaan suorittaa kolmea erityyppistä mittausta vaihtamalla laitteen mitta-päätä. Näitä ovat pistetaivutus, murtolujuus sekä kiilapuristus.

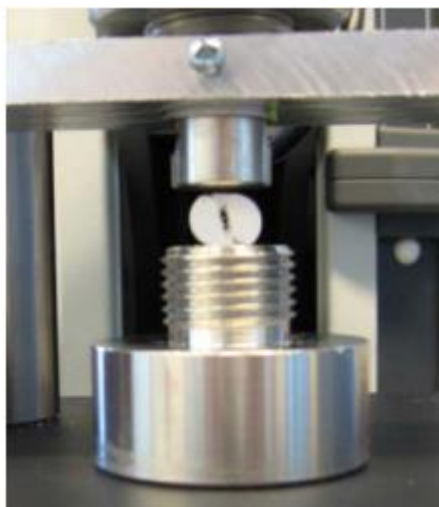
Kiilaosalla voidaan testata lääkeainetabletin murtumalujuutta jakourteen kohdalta. Kun tiedetään lääkeainetabletin murtolujuus jakourteen kohdalta, joka on tabletin murtumisherkin kohta, voidaan tabletilla suunnitella haluttu murtolujuus muokkaamalla jakourteen syvyyttä sekä leveyttä. Haluttua murtumalujuutta hyödynnetään lääkeainetabletin tarkoitukselliseen käsin murtamiseen sekä koneelliseen lääkeannosteluun. (Natoli Tablet Desing 2013.)

Pistetaivutuksella testataan tabletin kovuutta ja venymää vaakatasossa (kuva 3). Pistetaivutus voidaan suorittaa joko yhden tai useamman pisteen avulla. Tämän testauksen tarkoituksena on selvittää tabletin kovuus, jotta se ei hajoa, kun lääke painetaan pois alumiinipakkauksesta. Lisäksi tällä menetelmällä ehkäistään tabletin rikkoutumista, kun käytetään lääkkeiden läpilyöntipakkausta sekä mekaanista annosjakelua. Testauksessa saatu murtolujuuden keskiarvoa voidaan käyttää suoraan verrannollisesti läpilyöntipakkaamisessa käytettävään voimaan.(Moser, Ikeda, Yao, Chow ja Chen, 2005)(Cooper, 2009)



KUVA 3. Point bending, eli pistetaivutus (Engineering Systems (Nottm) Ltd., 2002.)

Pystypuristuksella testataan tabletin murtolujuutta (kuva 4). Murtojuudesta lasketaan tabletille vetomurtolujuus, jonka tietoa käytetään hyväksi lääkeainetabletin koostamisessa. Liian pehmeään tablettiin lisätään sidosaineita tai sidosaineiden partikkelikokoa kasvatetaan, jotta tabletille saadaan halutut ominaisuudet.



KUVA 4. Murtolujuuden testaus (Palomäki 2012.)

Lääkeainetabletteja testataan myös käyttämällä laskennallista Youngin moduulia. Youngin moduuli perustuu kappaleiden viskoelastisuuteen. Jos kappaleeseen kohdistuva voima on tarpeeksi pieni, kappale käyttäytyy elastisesti ja palaa takaisin alkuperäiseen muotoonsa. Youngin moduulin laskettavaan voimaan käytetään kaavaa

$$E = \frac{F}{A} / \frac{\Delta L}{L} \quad (1)$$

jossa ΔF = voiman muutos, A = tabletin päälliosan pinta-ala, ΔL = puristusmatka ja L = tabletin korkeus eli halkaisija puristussuuntaan nähden. Kun Youngin moduulin mitattuja arvoja verrataan toisiinsa ilman tabletin kalvo-päällystettä sekä päällysteen kanssa, voidaan määrittää tabletin koveneminen päällystysvaiheessa. (Palomäki 2012.)

4 LÄÄKEAINETABLETIN MURTOLUJUUDEN MITTALAITE

CT5 ½tonne testing machine (Engineering systems (NOTTM), Englanti) on suunniteltu mittaamaan pienten näytekappaleiden kestävyyttä (kuva 5). Laitteella mitataan näytekappaleen pystysuuntaista kuormitusta, jännityksen kestävyyttä sekä levyn taipumista. Laitteen puristinosan sylinteri on vaihdettavissa piste-, levy- sekä kiilasylinteriksi. Laitteen pystysuuntainen kuormitusalue on 0 - 500 kg.



KUVA 5. Lääkeainetabletin murtolujuuden mittalaite (CT5 ½tonne testing machine)(Hakanen 2013.)

Aluksi laitteeseen asetetaan testattava näytekappale. Laitteen puristinosan alavasteen kuorma-anturi kalibroidaan, jotta mittaustuloksesta saadaan luotettava. Kalibroinnin jälkeen suoritetaan mittaus, jolloin laite aloittaa näytteen kuormittamisen. Kun näytekappaleeseen kohdistuvassa voimassa tapahtuu äkillinen muutos eli näytekappale murtuu, laite lopettaa kuormittamisen. Laite ilmoittaa testikappaleen murtolujuuden voiman yksikkönä eli newtoneina (N).

Testitulokset voidaan tallentaa datana käyttäen mittalaitteen ulostuloja. Näitä ovat laitteeseen integroitu tulostin, RS232 – sarjakaapeli sekä analoginen ulostulo. Tulostin tulostaa datan paperille, RS232 –sarjakaapeli tulostaa datan digitaalisena merkkijonona ja analogisesta ulostulosta saadaan datasignaaleja jännitevaihtelun avulla.(Engineering Systems (Nottm) Ltd. 2002.)

4.1 Murtolujuuteen vaikuttavat tekijät

Lääkeainetabletin murtolujuuteen vaikuttavat monet sisäiset ja ulkoiset tekijät. Näitä ovat kosteus, lämpötila, tablettissa käytettyjen sidosaineiden rakenne ja koostumus, tabletin puristustyyppi ja -nopeus, puristusiskurin tyyppi ja kunto, linjaston asetukset, tuotannon suunnittelu, linjaston kunto ja toimintanopeus sekä operaattorin eli valvojan tietämys prosessin hallinnasta ja konfiguroinnista. (Natoli training presentation 2013.)

Kosteus ja lämpö altistavat lääkeainetabletit kemialliselle ja fysikaaliselle hajoamiselle. Nämä heikentävät lääkevalmisteiden murtolujuutta, jolloin tablettien hajoamis- sekä liukenemisaika huononevat. Kosteus saattaa myös kasvattaa tablettien murtolujuutta, joka pidentää tabletin vaikutusaikaa. Lämmön vaikutus tablettiin ei ole niin suuri kuin kosteuden. Lämpötila voi kuitenkin vaikuttaa tabletin kiderakenteeseen, mikä vaikuttaa kemiallisiin ja fysikaalisiin ominaisuuksiin. (Palttala 2010.)

4.2 Vetomurtolujuus

Vetomurtolujuus lasketaan mitatusta murtolujuudesta. Murtolujuudella tarkoitetaan lääkeainetablettiin kohdistuvaa voimaa, jolloin tabletin sidosrakenteet antavat periksi. Tällöin tabletissa tapahtuu murtuminen ja tarvittava puristusvoima romahtaa. Kun tabletin murtolujuus tiedetään, voidaan sille laskea vetomurtolujuus σ kaavalla,

$$\sigma = \frac{2F}{\pi DH} \quad (2)$$

jossa F = murtolujuus newtoneina, D = tabletin halkaisija ja H = korkeus.

5 PC KÄYTTÖLIITTYMÄ MURTOLUJUUDEN MITTALAITTEELLE

Käyttöliittymä mittalaitteelle on toteutettu Nationals Instrumentsin LabVIEW-ohjelmalla (LabVIEW 2012, Version 12.0, Nationals Instruments, Yhdysvallat, Austin, Texas). Käyttöliittymä on stand alone -ohjelma, joten se ei tarvitse muita ohjelmia toimiakseen. Suunnitteluvaiheessa huomioitiin työhön käytettävä laitteisto. Suunnittelu aloitettiin mittalaitteen tiedonsiirron selvittämisestä, millä tavalla murtolajuus muunnetaan luettavaksi dataksi. Mittalaitteesta löytyy kaksi eri datan luku mahdollisuutta: A/D-muunnin sekä RS232-sarjakaapeli. A/D-muuntimen hankaluus on, että ulos tuleva signaali luetaan jännitteen muutoksista. Tätä varten olisi rakennettava erillinen muuntopiiri, joka integroitaisiin mittalaitteeseen. Helppokäyttöisempi vaihtoehto on RS232-sarjakaapeli, jossa luettava data saadaan suoraan string-muodossa eli merkkijonona. Merkkijonon käsitteleminen PC:n puolella on monikäyttöisempää.

RS232-sarjakaapeli vaati toimiakseen molempien kommunikaatiolaitteiden samat yhteysasetukset. Mittalaitteen sarjakaapeli asetukset löytyvät laitteen ohjekirjasta. Huomioitavat arvot on COM – eli sarjaportti, siirtonopeus eli baud rate, databittien määrä eli data bits, pariteettibitti eli parity bit, virran hallinta eli flow control, aikakatkaisu eli time out, pysäytysbitti eli stop bit sekä merkkijonon päätemerkki eli termination char. Sekä mittalaitteen että PC:n puolelta on selvitettävä asetusten arvot ja muutettava ne vastaamaan toisiaan, jolloin data voidaan lukea päätelaitteelta.

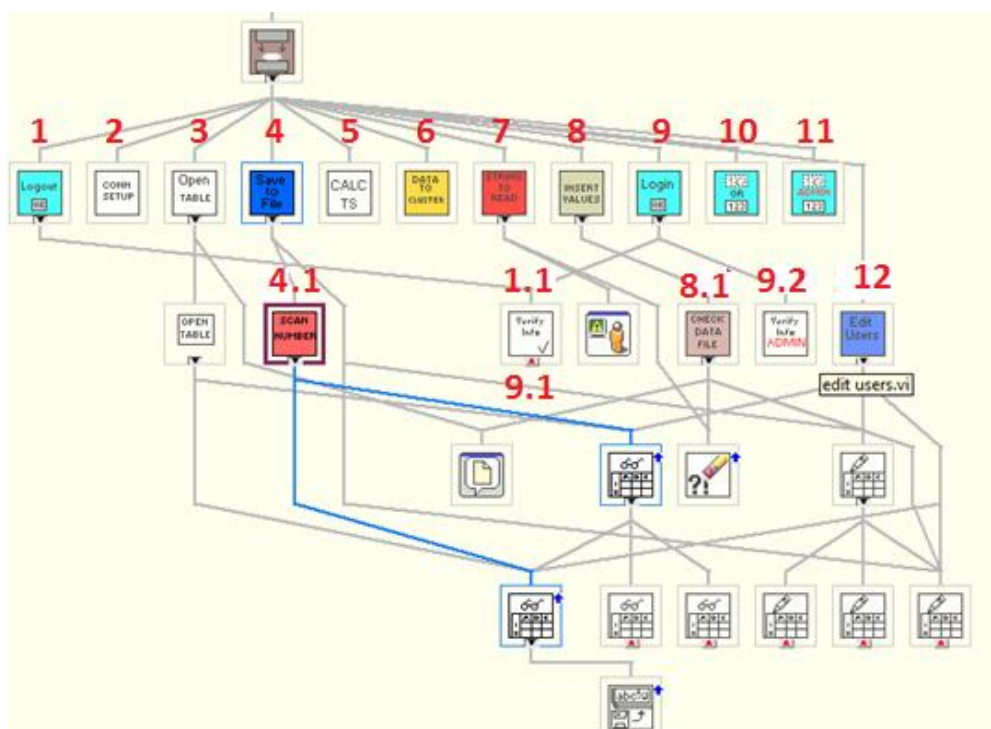
Käyttöliittymän kokonaisuuden on oltava käyttäjäystävällinen ja stabiili eli vakaatoiminen, sekä sen pitää sisältää halutut ominaisuudet. Käyttäjäystävällisyydellä tarkoitetaan yksinkertaista ja selkeää ulkoasua, jolloin ohjelmaa on miellyttävämpi käyttää. Stabiililla- eli vakaatoimisella tarkoitetaan ohjelman virheetöntä toimintaa. Virheet hidastavat ohjelman toimintaa sekä saattavat estää toiminnan kokonaan. Tämä ongelma on ratkaistu jakamalla käyttöliittymä pienoisohjelmiin eli aliohjelmiin sekä tilakoneisiin.

Tilakone eli state machine on LabVIEW:n perusarkkitehtuureja, jotka noudattavat Mooren kone -periaatetta. Tilakoneeseen voidaan sisällyttää sekä yksinkertaisia että monimutkaisia algoritmeja, joita käytetään eri sovellusten suunnittelussa sekä toteutuksessa. Mooren kone on silmukka, josta jokainen tila voi johtaa yhteen tai useampaan tilaan tai lopettaa ohjelman toiminnan. Mooren kone vaatii toimiakseen While- ja Case-silmukat sekä siirtorekisterin. Siirtorekisteri pitää muistissa valitun tilan.

Kyseisen käyttöliittymän halutut ominaisuudet ovat murtolajuuden sekä vetomurtolajuuden laskeminen ja tulostus, mittauksen jäljitettävyyden, RS232-sarjakaapelin asetusten muuttaminen, tiedon tallennus, käyttäjäprofiilien muokkaaminen sekä mitattujen ja laskettujen tietojen tulostaminen.

Alla on kuvattu käyttöliittymän hierarkia (kuva 6). Päävalikko on toteutettu Mooren kone –periaatteella, joka on jatkuvatoiminen ja kaikki tilakoneet käynnistyvät vain silloin, kun valintaruutua painetaan. Näitä ovat:

- uloskirjautuminen (1)
- yhteysasetukset (2)
- taulukon avaaminen (3)
- datan tallennus tiedostoon (4)
- vetomurtolujuuden laskeminen (5)
- datan siirto klusteriin (6)
- mittaustuloksen lukeminen mittalaitteelta (7)
- tabletin tietojen syöttäminen (8)
- sisäänkirjautuminen (9)
- painikkeiden poistaminen käytöstä (10)
- sisäänkirjautuminen Admin –tunnuksella (11)
- käyttäjätietojen muokkaus (12)

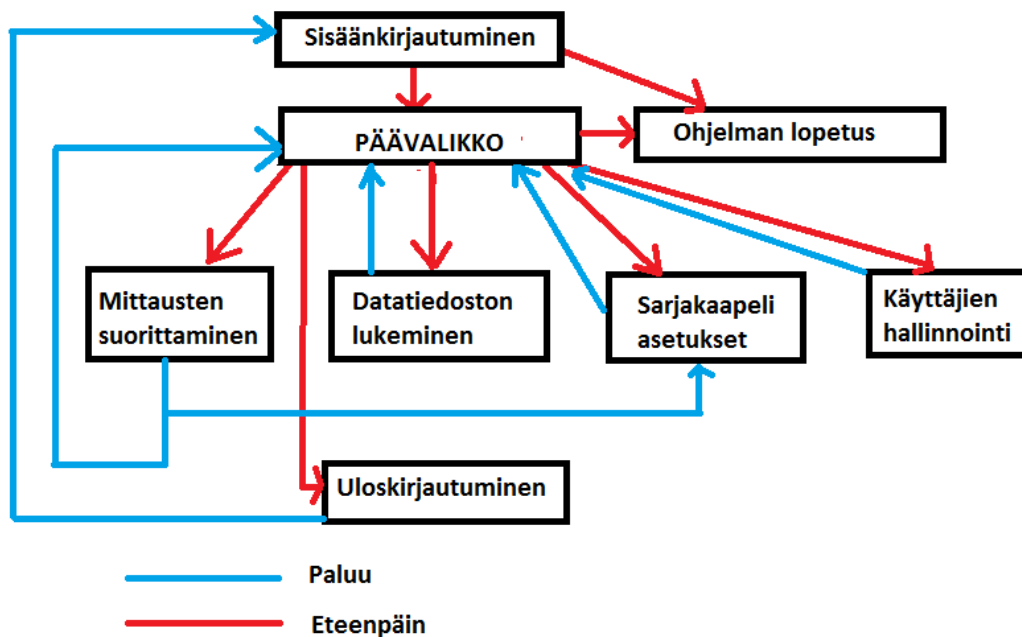


KUVA 6. Käyttöliittymän LabVIEW-hierarkia (Hakanen 2013.)

Lisäksi osa tilakoneista on jaettu aliohjelmiin, joita ovat:

- testikappaleen järjestysnumero (4.1)
- sisäänkirjautumistietojen vahvistaminen (1.1 ja 9.1)
- tallennettavan tiedoston olemassaolon tarkastus (8.1)
- sisäänkirjautumisen Admin –tunnuksen vahvistaminen (9.2)

Päävalikon toiminnot ovat suljettuja ja vaativat sisäänkirjautumisen (kuvio 7). Käyttäjien hallinnointi vaatii lisäksi Admin –tunnuksilla kirjautumisen.



Kuvio 7. Toiminnallinen lohkokaavio (Hakanen 2013.)

5.1 Laitteisto

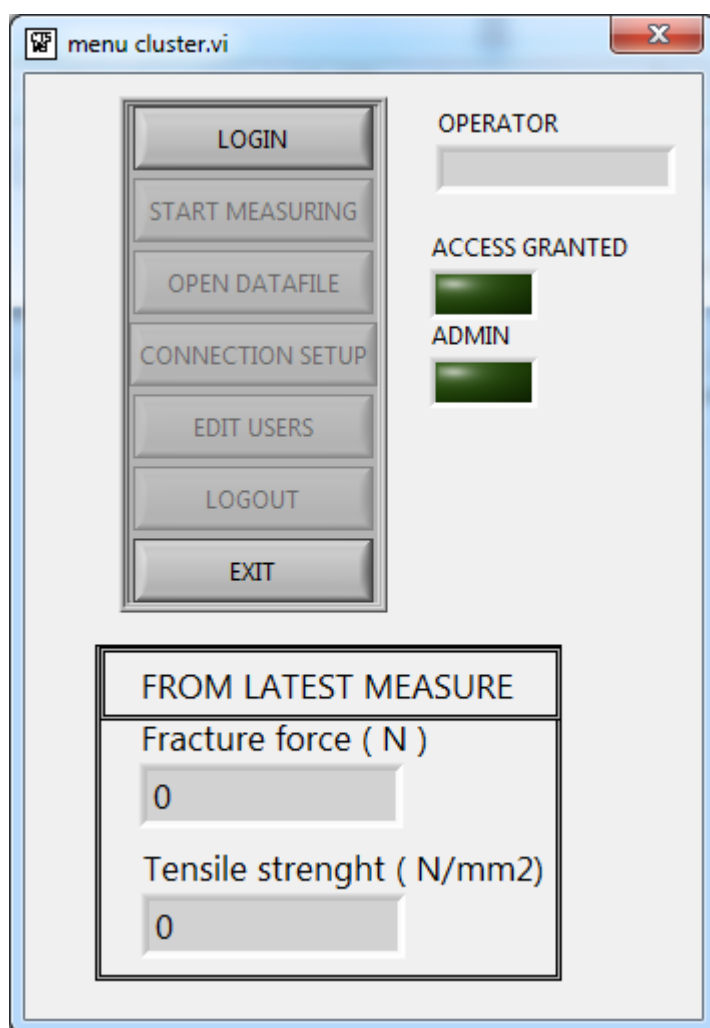
Laitteistokokonaisuuteen kuuluvat lääkeainetabletin murtolujuuden mittalaite, RS232-sarjakaapeli sekä PC, jonka käyttöjärjestelmänä on 32 –bittinen Windows XP. Käyttöjärjestelmän bittisyydellä tarkoitetaan suorittimen tapaa käsitellä tietoa.



KUVA 8. Laitteistokokonaisuus (Hakanen 2013.)

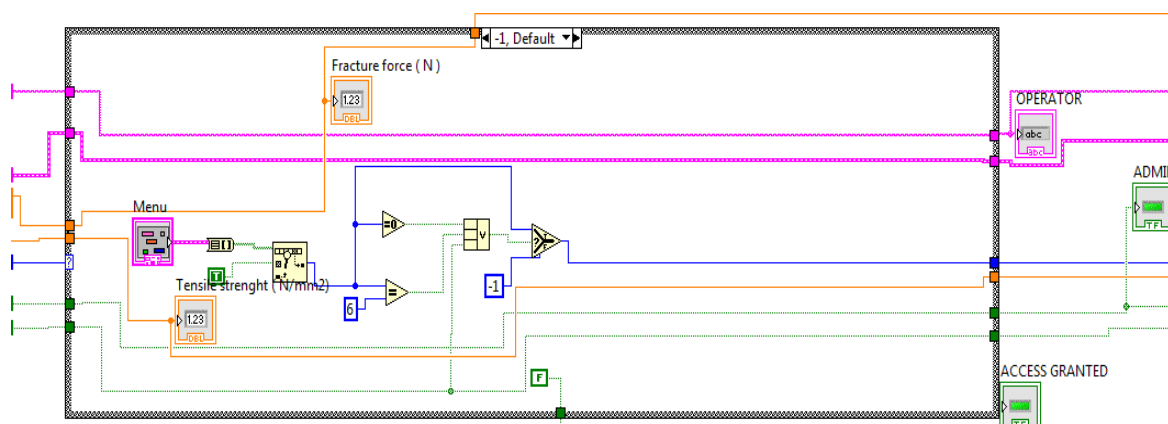
5.2 Käyttöliittymä

Käyttöliittymä on suunniteltu helppokäyttöiseksi ja sen toiminta on mahdollisimman yksinkertainen (kuva 9). Käyttöliittymä on toteutettu englannin kielellä monikäyttöisyyden vuoksi. Kuten laitehierarkiassa on kuvattu, päävalikko on jaettu useampaan aliohjelmaan. Päävalikossa operaattorilla tarkoitetaan käyttäjää, joka suorittaa mittaukset. Päävalikossa on kaksi lukunäyttöä, jossa mitattu murtolujuus sekä laskettu vetomurtolujuus näkyvät. Ledit ilmoittavat käyttöoikeuksista, jotka ovat normaalikäyttäjä sekä järjestelmävalvoja. Päävalikon painikkeet on poistettu käytöstä, mikäli sisäänkirjautumista ei ole suoritettu toimivalla käyttäjätunnuksella. Vain sisäänkirjautuminen ja ohjelmasta poistuminen on sallittu ilman käyttöoikeuksia. Kun ohjelmaan kirjaudutaan sisään normaalina käyttäjänä, valikot aktivoituvat käyttöön. EDIT USERS -painike vaatii järjestelmävalvojan oikeuksia.



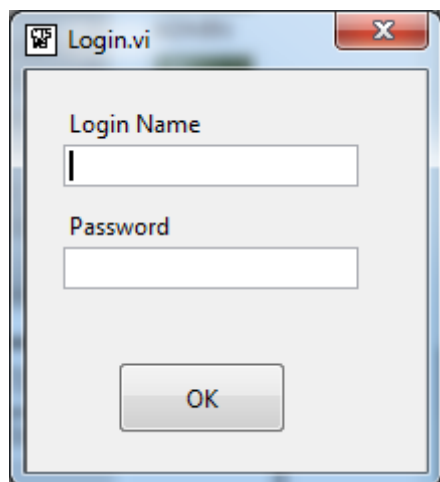
KUVA 9. Käyttöliittymän päävalikko (Hakanen 2013.)

Käyttöliittymän päävalikko on toteutettu Mooren kone –periaatteella (kuva 10). Jokainen päävalikon painike muuttaa tilakoneen arvoa, joka käynnistää eri aliohjelman. Kun sisäänkirjautumista ei ole suoritettu, valikko pysyy aloitusrakenteessa. Rakenteessa pysyminen on toteutettu siirtorekisterillä, eli siirtorekisteri palauttaa aina arvon -1, jolloin käyttöliittymä palaa alkuun.



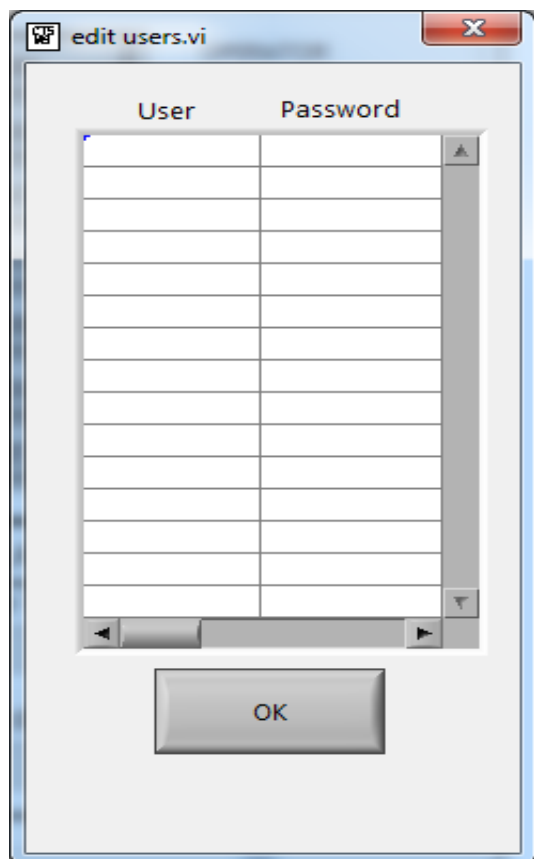
KUVA 10. Mooren kone –periaate (Hakanen 2013.)

Sisäänkirjautumiseen vaaditaan henkilökohtaiset tunnukset (kuva 11). Näitä tunnuksia voidaan hallita Admin- eli käyttövalvojan tunnuksilla. Normaleilla käyttäjätunnuksilla muutosten tekeminen ei ole mahdollista. Mikäli sisäänkirjautumisvalikkoon käytetään tunnuksia, joita ei ole määritetty, ohjelma palaa päävalikkoon pitäen päävalikon painikkeet poissa käytöstä.



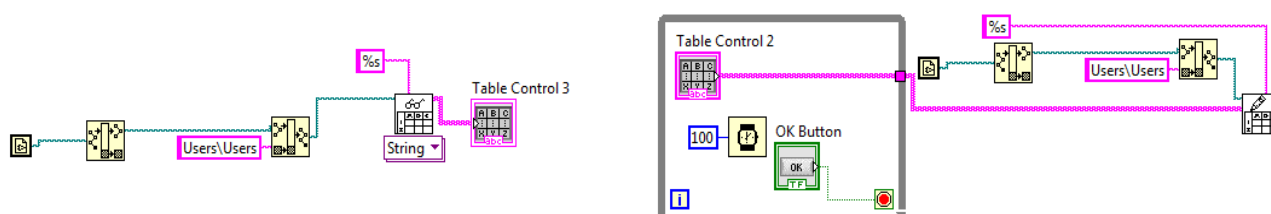
KUVA 11. Sisäänkirjautuminen (Hakanen 2013.)

EDIT USERS –valikosta hallinnoidaan käyttäjätietoja (kuva 12). Kun taulukkoon lisätään käyttäjänimi (Users) ja salasana (Password), ohjelma tallentaa datan tiedostoon. Käyttäjätunnusten poistaminen toimii samasta taulukosta. Kun käyttäjänimi (Users) ja salasana (Password) poistetaan taulukosta, eivät tunnukset enää toimi.



KUVA 12. Käyttäjien hallinta (Hakanen 2013.)

Käyttäjätunnusten hallinta on toteutettu while –lausekkeella (kuva 13). Aluksi ohjelma luo tiedostopolun käyttäjätiedostoon, minkä jälkeen ohjelma lukee taulukkomuodossa esiintyvät käyttäjätiedot. Tietojen muokkaamisen jälkeen ohjelma tallentaa tiedot samaan tiedostoon ja sulkee aliohjelman. Tallennettava tiedosto tallentuu samaan tiedostopolkuun kuin lukemisvaiheessa. While-silmukan sisässä on taulukko, delay ja OK-painike. Taulukkoon muokataan tiedot, delay luo 100 millisekunnin viiveen silmukkaan ja OK-painike sulkee silmukan. Kun aliohjelma suljetaan, muokattu data tallentuu tiedostoon.

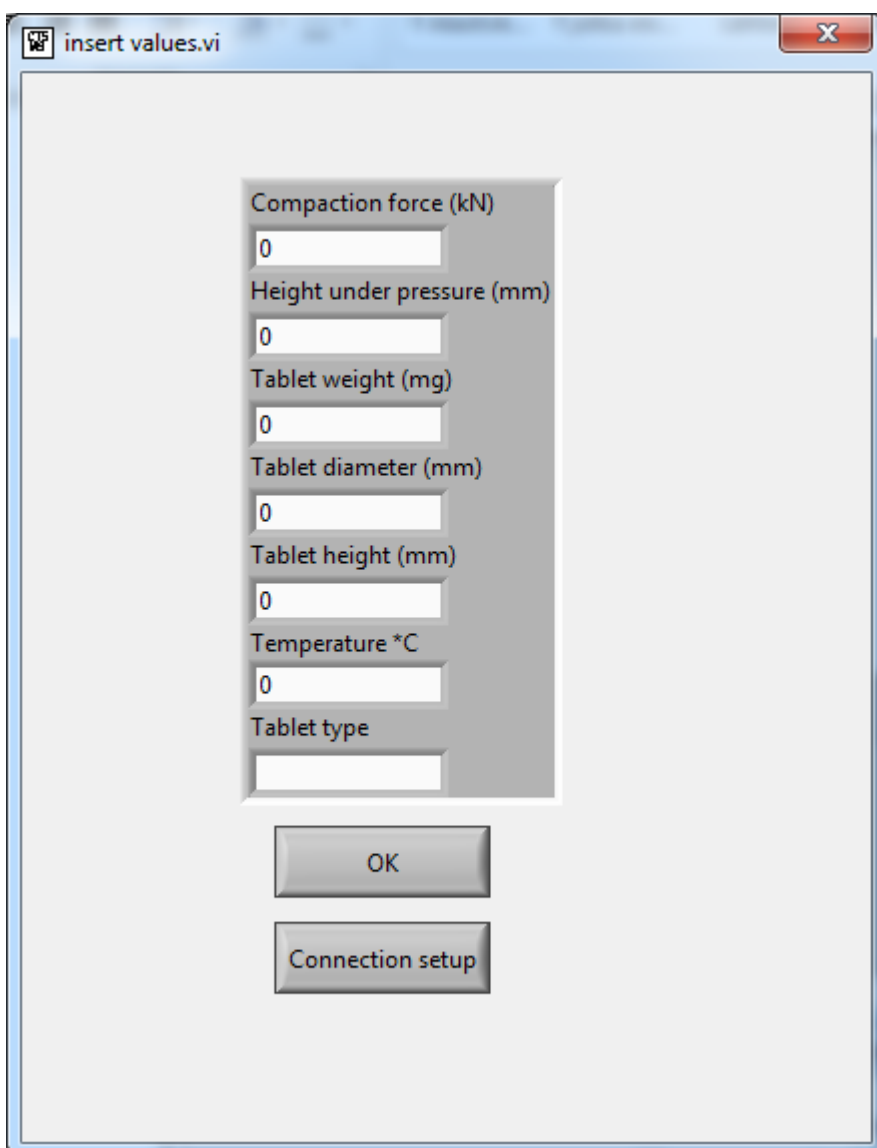


KUVA 13. Käyttäjän hallinta LabVIEW –näköinä (Hakanen 2013.)

Mittausvalikkoon (kuva 14) annetaan tunnetut arvot, joita ovat

- Compaction force (tabletin valmistuksessa käytetty puristusvoima)
- Height under pressure (korkeus paineen alla)
- Tablet weight (tabletin paino)
- Tablet diameter (tabletin halkaisija)
- Tablet height (tabletin korkeus)
- Temperature (lämpötila)
- Tablet type (tabletin tyyppi).

Tiedot voidaan tarvittaessa jättää ilman arvoa. Mittausvalikossa on lisäksi Connection setup -painike, jolla voidaan muuttaa sarjakaapalin yhteysasetuksia.



The image shows a software window titled "insert values.vi". Inside the window, there is a list of parameters for which values can be entered:

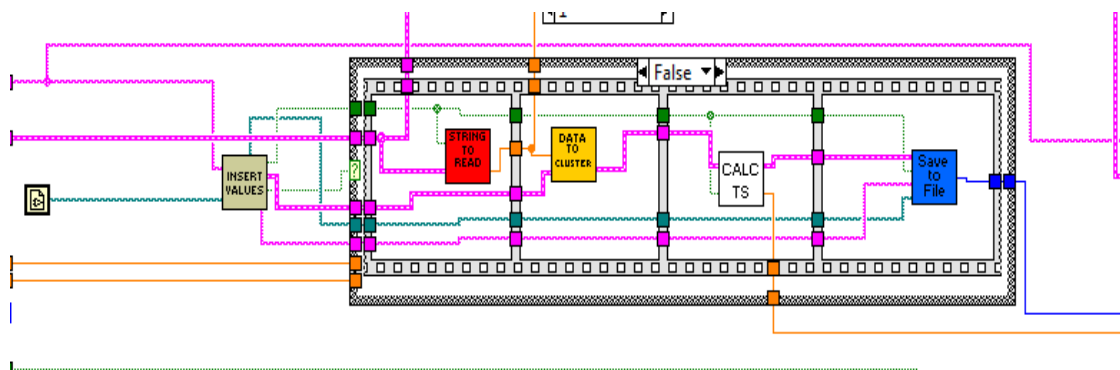
- Compaction force (kN): 0
- Height under pressure (mm): 0
- Tablet weight (mg): 0
- Tablet diameter (mm): 0
- Tablet height (mm): 0
- Temperature *C: 0
- Tablet type: (empty field)

At the bottom of the window, there are two buttons: "OK" and "Connection setup".

KUVA 14. Mittausvalikko (Hakanen 2013.)

Mittausvalikon toiminta on jaettu kuuteen eri sekventoituun ohjelmaan (kuva 16).

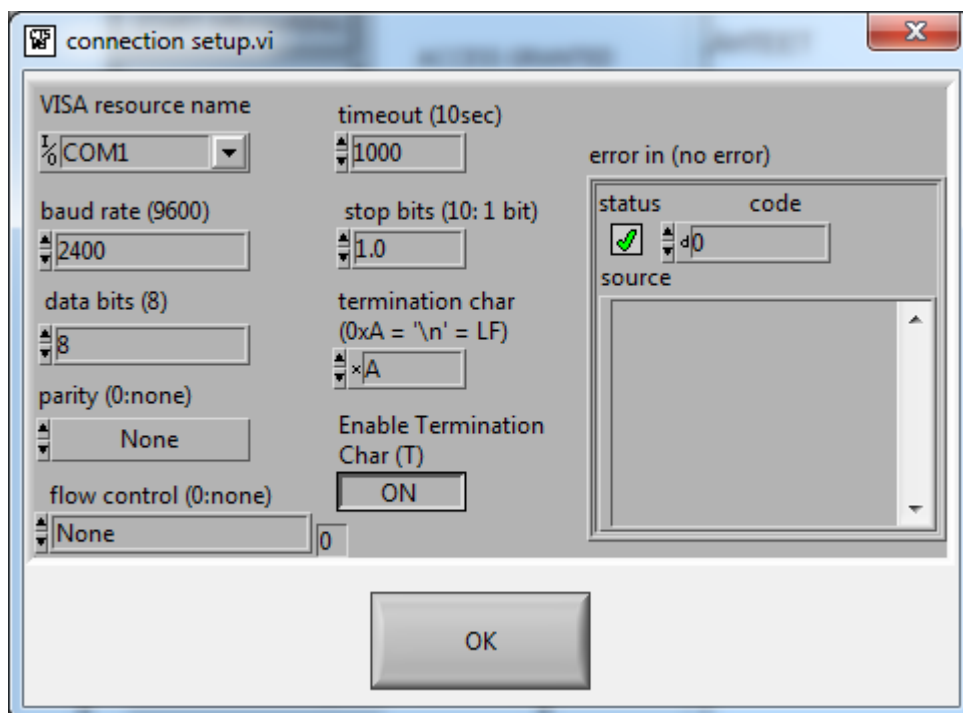
- file path (tiedostopolku)
- Insert values (arvojen syöttö)
- String to read (merkkijonon luku)
- Data to cluster (data kerääminen klusteriin)
- Calc TS (vetomurtolujuuden laskeminen)
- Save to file (datan tallentaminen tiedostoon).



KUVA 16. Sekventoitu mittausvalikko (Hakanen 2013.)

File path luo polun tiedostoon, johon data tallennetaan. Tämä tieto siirtyy Insert values -pienoisohjelmaan, jonka käynnistyessä aukeaa erillinen ikkuna (kuva 14). Kun arvot on sijoitettu niille varattuihin paikkoihin, ne tallentuvat väliaikaisesti clusteriin. String to read -pienoisohjelma avaa RS232-sarjakaapeliyhteyden mittalaitteelle (liite 2, RSR232-SERIAL CONNECTION). Pienoisohjelma odottaa mittalaitteelta tulevaa signaalia kolme minuuttia. Mikäli signaalia ei tässä ajassa vastaanoteta, ohjelma aikakatkaisee yhteyden ja palaa käyttöliittymän päävalikkoon. Jos signaali vastaanotetaan, laite lukee mitatun murtolujuuden merkkijonona ja poistaa ylimääräiset merkit jonosta. Tämän jälkeen puhdas mittausarvo sekä clusterin väliaikaiset tiedot siirtyvät Data to cluster -pienoisohjelmaan. Tämä pienoisohjelma yhdistää mitatun arvon clusterin tietoihin ja poistuu ohjelmasta. Calc TS -pienoisohjelma laskee mitatusta murtolujuudesta lääkeainetabletin vetomurtolujuuden ja tallentaa lasketun vetomurtolujuuden clusteriin. Lopuksi clusterin kaikki tiedot siirtyvät Save to file -pienoisohjelmalle. Tämä ohjelma tallentaa clusterin arvot tiedostoon, jonka polku on määriteltä file path -kohdassa.

Connection setup -valikosta määritetään RS232 -sarjakaapelin yhteysasetukset (kuva 17). Asetuksista voidaan muuttaa COM -porttia, siirtonopeutta, databittien määrää, pariteettibittiä, virran hallintaa, aikakatkaisua, pysäytysbittiä sekä merkkijonon päätemerkkiä. Lisäksi yhteysvalikossa on virhenäyttö, joka ilmoittaa sarjakaapelin kommunikoinnissa tapahtuneista virheistä.



KUVA 17. Connection setup eli yhteysvalikko (Hakanen 2013.)

Connection setup –valikossa on asetukset:

- VISA resource name = portti, johon mittalaite on kytketty PC:ssä
- baud rate = tiedonsiirtonopeus
- data bits = databittien määrä
- parity = pariteettibitti
- flow control = virranhallinta
- timeout = aikakatkaus millisekunteina
- stop bits = pysäytysbitti
- termination char = merkki, johon merkkijono päättyy
- enable termination = ON
- error in = no error/virhenäyttö

6 POHDINTA

Tässä opinnäytetyössä toteutettiin toimiva ja vakaatoiminen käyttöliittymä lääkeainetabletin murtolujuuden mittalaitteelle. Käyttöliittymää käytetään jatkossa helpottamaan lääkeainetablettien mekaanisen koestamisen tuloksien dokumentoimista. Käyttöliittymä on asennettu PROMIS-keskuksen testauspisteen kannettavalle tietokoneelle. Kannettavalta tietokoneelta löytyy myös käyttöliittymän asennuspaketti 32- ja 64-bittisenä sekä National Instrumentsin run-time engine, mikäli järjestelmään täytyy tehdä päivityksiä.

Työtä tehdessä suurimmaksi ongelmaksi osoittautui käyttöliittymän kokonaiskuvan havainnoiminen ja hallitseminen, käyttöliittymätyypin yhteensopivuus, lääkeainetabletin murtolujuuden mittalaitteen toiminta sekä LabVIEW:n välimuistin varaaminen käyttöliittymän testauksen aikana. Pienenkin muutoksen tekeminen käyttöliittymään vaati kaikkien ohjelmistorakenteiden muokkaamista sopiviksi. LabView varaa jokaiselle aliohjelmalle oman välimuistimäärän. Tämä aiheuttaa ongelmia, kun käyttöliittymään tehdään muutoksia. Muutosten teon jälkeen käyttöliittymä täytyy tallentaa ja LabVIEW-ohjelma käynnistää uudestaan. Mikäli näitä toimenpiteitä ei tehdä, LabVIEW palauttaa automaattisesti aikaisemman version välimuistista. Tämä hidastaa ja vaikeuttaa pienten muutosten testausta. Lääkeainetabletin murtolujuuden mittalaitteessa ilmeni toimivuusongelma käyttöliittymän testauksessa. Aluksi yhteys testattiin TERMINAL-ohjelmalla, joka lukee sarjaporttiin saatua dataa. Tämä toimi ongelmitta, mutta lopputestauksen aikana yhteydessä ilmeni ongelma. Laite mittaa tabletin murtolujuuden oikein, mutta ei lähetä mitattua dataa RS232-sarjakaapelin ulostulolle. Ongelma ei ole sarjakaapeliyhteydessä, sillä laitteen alustustiedot ovat luettavissa merkkijonona sarjakaapelilla. Todennäköisesti ongelma on laitteen sisäinen eli laitteen komponenteissa, joka estää tiedonkulun mittauksen jälkeen mitatusta arvosta sarjaulostulolle.

Kokonaisuudessaan opinnäytetyö oli erittäin opettavainen. LabVIEW:n opetteleminen ja käyttäminen sekä käyttöliittymän kokonaiskuvan havainnoiminen antoivat uusia näkökulmia sulautettujen järjestelmien toteuttamiseen. Yksi tärkeimmistä opituista asioista ohjelmoinnissa oli monimutkaisten ohjelmistorakenteiden yksinkertaistaminen.

LÄHTEET

ALDERBORN, G. 2007, Tablets and compaction, Teoksessa Aulton's Pharmaceutics: the design and manufacture of medicines, 3. painos, Osa 5, Churchill Livingstone: Elsevier, 31

AULTON, Michael E. 2007, Aulton's Pharmaceutics: the design and manufacture of medicines, 3. painos, Osa 5, Churchill Livingstone: Elsevier

COOPER, Dennis 2009, Engineering Systems (Nottm) Ltd., Three point bend testing aids the formulation and manufacture of new tablets. Englanti: Nottingham. [PDF-dokumentti]. [viitattu 15.5.2013]. Saatavilla: <http://www.engsys.co.uk/pages/3point.php>

ENGINEERING SYSTEMS (Nottm) Ltd. 2002. Handbook: CT5 ½ TONNE TESTING MACHINE. [PDF-dokumentti]. [viitattu 27.4.2013]. Saatavissa: <http://www.engsys.co.uk/pdfs/english/CT5HBv10.pdf>

FORSMAN, Marita 2011. Siviilipalveluksen suorittavien päihteiden käyttö, Kymenlaakson Ammattikorkeakoulu, Hoitotyön koulutusohjelma: Sairaanhoitaja AMK, Opinnäytetyö, s. 15

GERICKE. *yriksen www-sivut*. [Verkkodokumentti]. [viitattu 21.5.2013]. Saatavilla: <http://www.gericke.net/en/industry-solutions/pharmaceutical-industry/continuous-tablet-manufacturing/>

KALSTA, Katariina 2009. Lääkemuodot: Mitä tarkoittaa depot- tai enterotabletti. [Verkkodokumentti] 2009 Yliopiston Apteekki. [viitattu 25.4.2013]. Saatavissa: <http://www.yliopistonapteekki.fi/fi/apteekkipalvelut/laakejaterveyystieto/farmaseuttineuvoo/Pages/Laakemuodot.aspx>
x

LEUENBERGER, Hans 2001, New trend in the production of pharmaceutical granules: batch versus continuous processing, Sveitsi: Farmaseuttisen teknologian instituutti, Baselin yliopiston lääkekeskus, Euroopan lääke- ja biolääketieteen aikakauslehti, Artikkelin 52, s. 289 - 296

MOSER, J.D., IKEDA, C.B., YAO, D., CHOW, J., CHEN, T. 2005. Blister push through force and tablet three point bend strength as means of predicting deblistering performance. Yhdysvallat: American institute of chemical engineering. [Verkkajulkaisu]. [viitattu 13.5.2013]. Saatavilla: <http://www3.aiche.org/Proceedings/Abstract.aspx?PaperID=25916>

NATOLI Training presentation 2013 (a) [luento], Natoli Press Operation 2013 [PDF-dokumentti], Kuopio: Itäsuomen yliopisto, Farmasian osasto

NATOLI Training presentation 2013 (b) [luento], Natoli Tablet Desing 2013 [power point-esitys], Kuopio: Itäsuomen yliopisto, Farmasian osasto

NISKANEN, Mikko 2013, Mittausohjelmiston ja käyttöliittymän kehittäminen sekä uuden laitteistokoonpanon suunnittelu aallo-tuskartongin painumatestauslaitteelle, Kuopio: Savonia ammattikorkeakoulu, Tekniikan yksikkö, Opinnäytetyö, s. 36

ODEKU, Oluwatoyin 2008. Tensile strenght. [Verkkojulkaisu]. [viitattu 20.5.2013]. Saatavilla: <http://www.pharmainfo.net/tablet-evaluation-tests/mechanical-strength-tablets/tensile-strength>

PALOMÄKI, Emmi 2012, Tablettipintojen karheuden, yougin moduulin ja murtolujuuden suhde, Helsinki: Helsingin yliopisto, Farmasian tiedekunta, Farmasian teknologian osasto, Pro gradu-tutkielma. Saatavilla:

https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/37888/gradu%20031212_valmis_emmi_palomaki%20sis%20engl%20tiivistelm%C3%A4.pdf?sequence=1

PALTTALA, Iida 2010, Tablettien soveltuvuus koneelliseen annosjakeluun, Helsinki: Helsingin yliopisto, Farmasian tiedekunta, Farmasian teknologian osasto, Pro gradu-tutkielma. Saatavilla:

<https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/24846/Pro-gradu%20Palttala%20Iida.pdf?sequence=1>

PERHO, Maija ja HERMANSON, Terhi 2000. Lääkkeiden määrääminen: Sosiaali ja terveysministeriön määräykset. [Verkkodokumentti] 2000. Helsinki: Sosiaali ja terveysministeriö. [viitattu 1.5.2013]. Saatavissa:

<http://pre20031103.stm.fi/suomi/pao/julkaisut/lam99-50.htm>

SINGH, R., IERAPETRITOU, M. ja RAMACHANDRAN, R. 2012, An engineering study on the echanted control and operation of continuous manufacturing of pharmaceutical tablets via roller compaction, Yhdysvallat: New Jersey, Orgaanisten hiukkasten tutkimuskeskus, Kemikaali ja biokemikaalinen osasto, [Verkkojulkaisu]. [viitattu 13.5.2013]. Saatavissa:

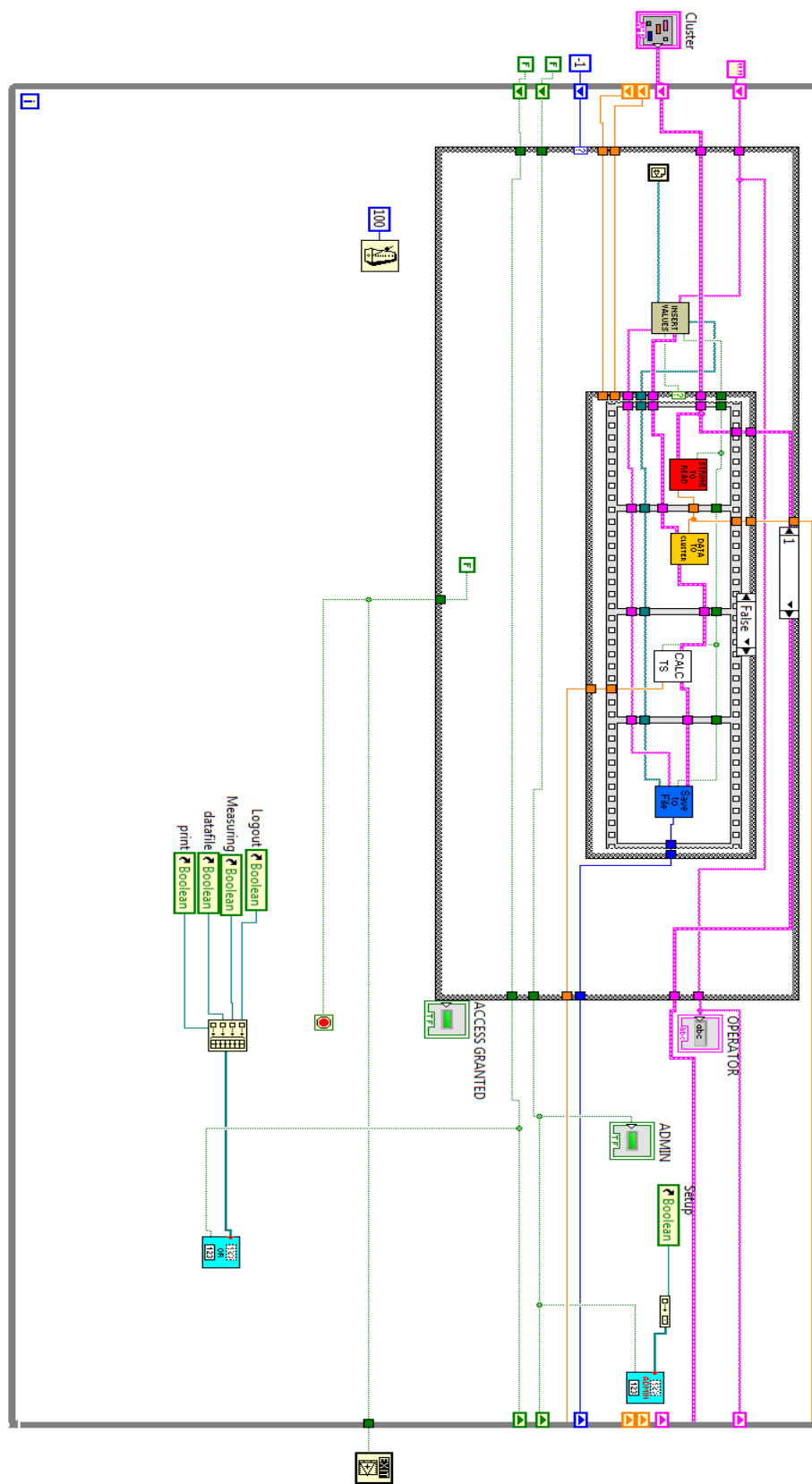
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22982489>

WEBSTER A.R. ja VAN ABBE, N.J. 2011, Journal of Pharmacy and Pharmacology: A test for mechanical strength of compressed tablets, Vol 7, Osa 1, s. 882 - 891, Loghborough: Formulaatio yksikkö, Genatosan Ltd., [viitattu 16.5.2013]. Saatavissa:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.2042-7158.1955.tb12100.x/abstract>

LIITTEET

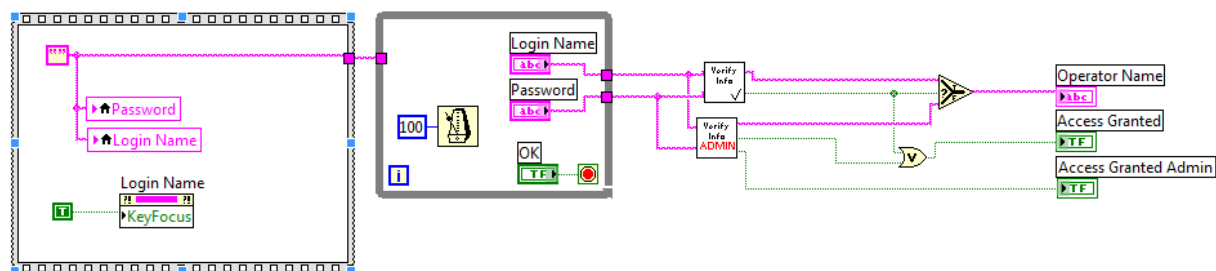
Liite 1 Ohjelman toiminnan lohkokaaviot



Kuva 1. Päävalikon LabVIEW kaavio (Hakanen 2013.)

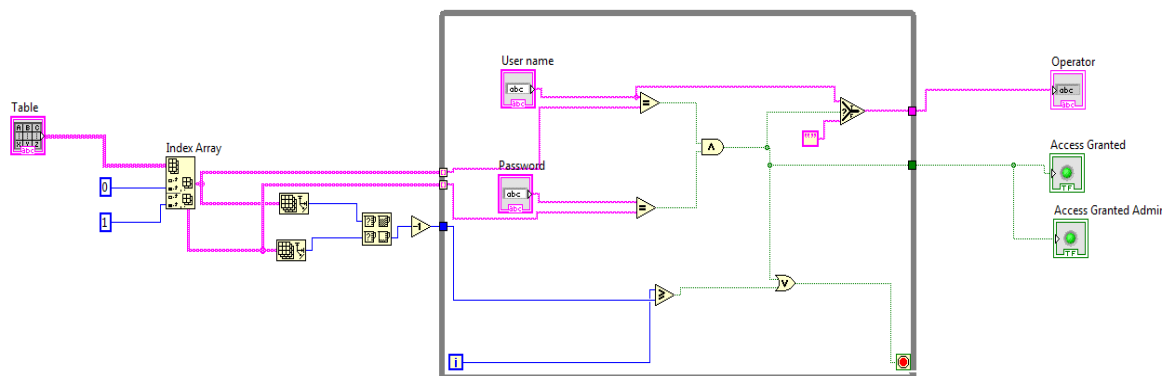
Päävalikko on jatkuvatoiminen ja pysyy valmiustilassa siirtorekisterin avulla.

Ohjelma hakee kirjautumistiedot alikansioon sijoitetusta tiedostosta. Sisäänkirjautumisen aliohjelma pysyy while –silmukassa, kunnes käyttäjänimi ja salasana ovat annettu. Tunnusten oikeellisuus tarkastetaan Verify login info –aliohjelmalla.



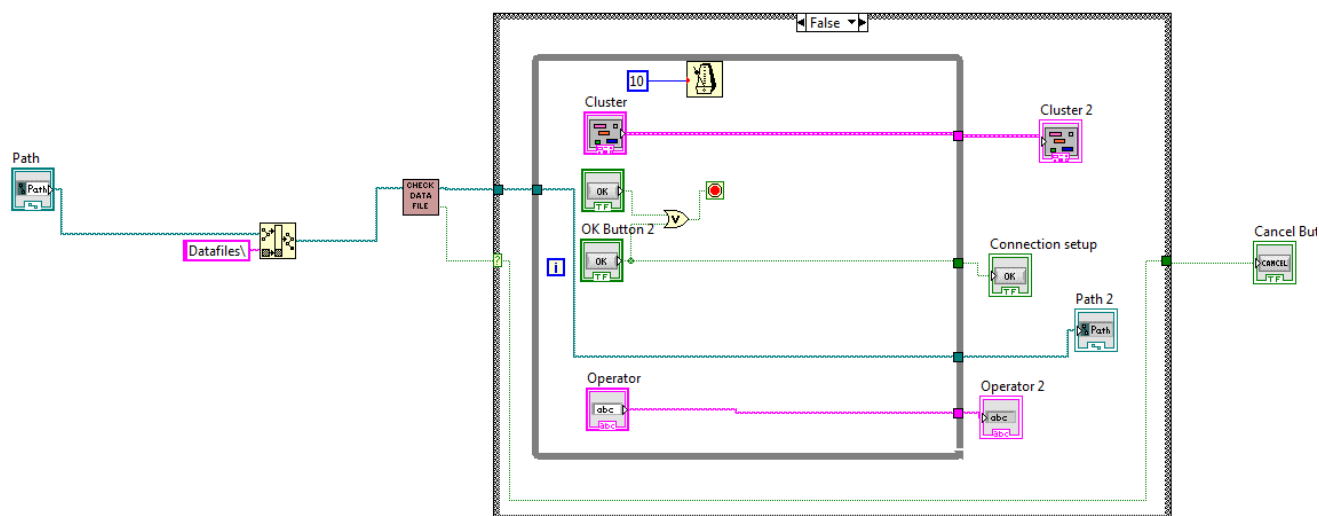
Kuva 2. Sisäänkirjautuminen (Hakanen 2013.)

Verify login info –aliohjelma vertaa annettua käyttäjätunnusta ja salasanaa sisäänkirjautumistiedoston sisältämään dataan. Mikäli vastaavuus löytyy, ohjelma siirtää tiedon päävalikkoon, jolloin painikkeiden käyttö on mahdollista.



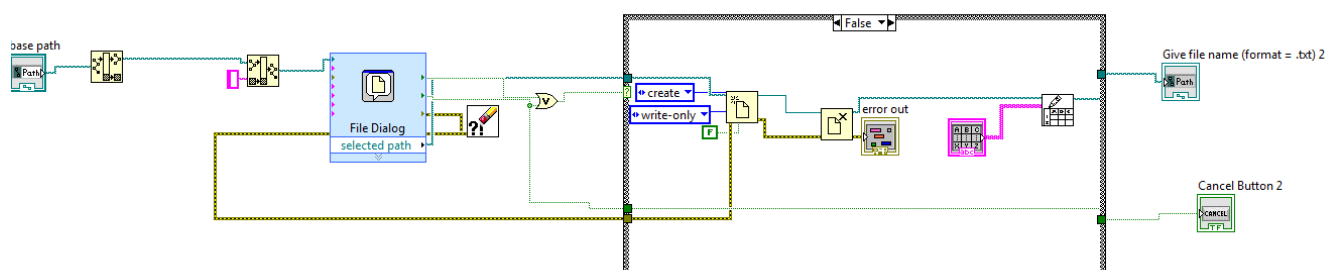
Kuva 4. Verify login info (Hakanen 2013.)

Silmukalla Open datafile valitaan tiedosto, josta tallennettu data haetaan. Silmukka tarkastaa tiedoston olemassaolon Check Datafile -aliohjelmalla ja hakee tiedot, mikäli niitä löytyy. Jos tiedosto ei sisällä laisinkaan dataa, silmukka sulkee aliohjelman.



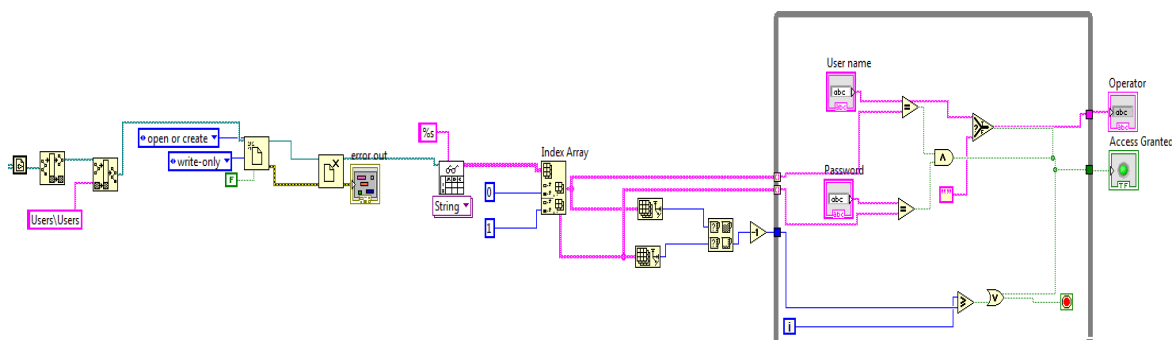
Kuva 5. Open datafile (Hakanen 2013.)

Check datafile -aliohjelmalla tarkastetaan datatiedoston olemassaolon. Mikäli tiedosto on olemassa, ohjelma hakee tiedot taulukkoon. Jos tiedostoa ei löydy, aliohjelmalla luodaan uusi tiedosto.

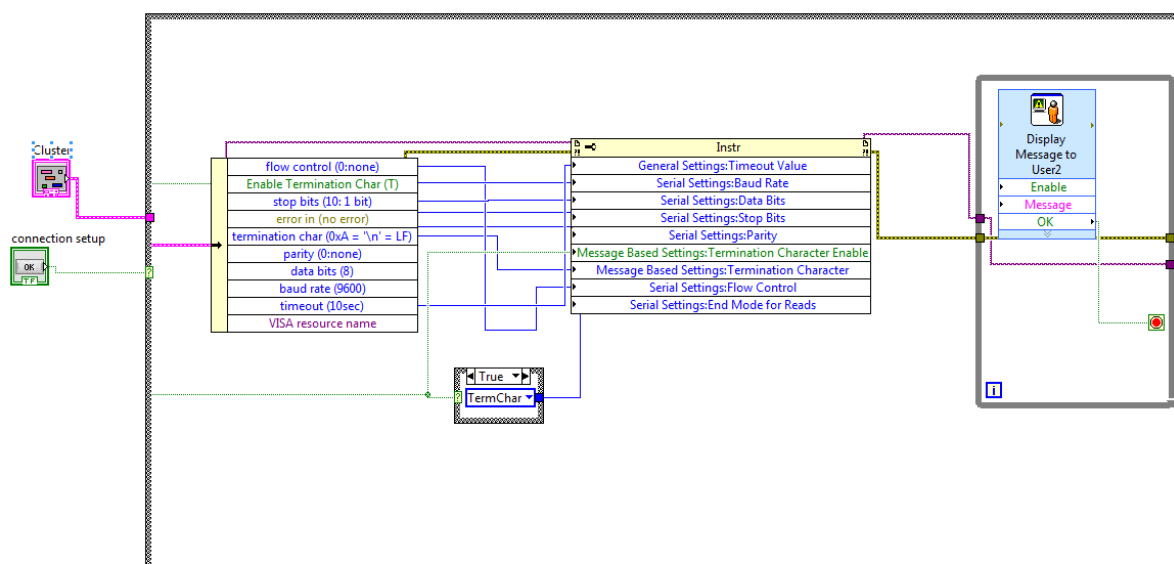


Kuva 6. Open datafile (Hakanen 2013.)

Verify login info –ohjelmalla tarkastetaan operaattorin sisäänkirjautumistietojen oikeellisuus. Tiedot ovat valmiiksi tallennettu tiedostoon. Ohjelma hakee valmiiksi määritellystä polusta tiedoston sijainnin ja sen sisältämän datan. Mikäli tiedostoa ei löydy, ohjelma luo uuden tiedoston.

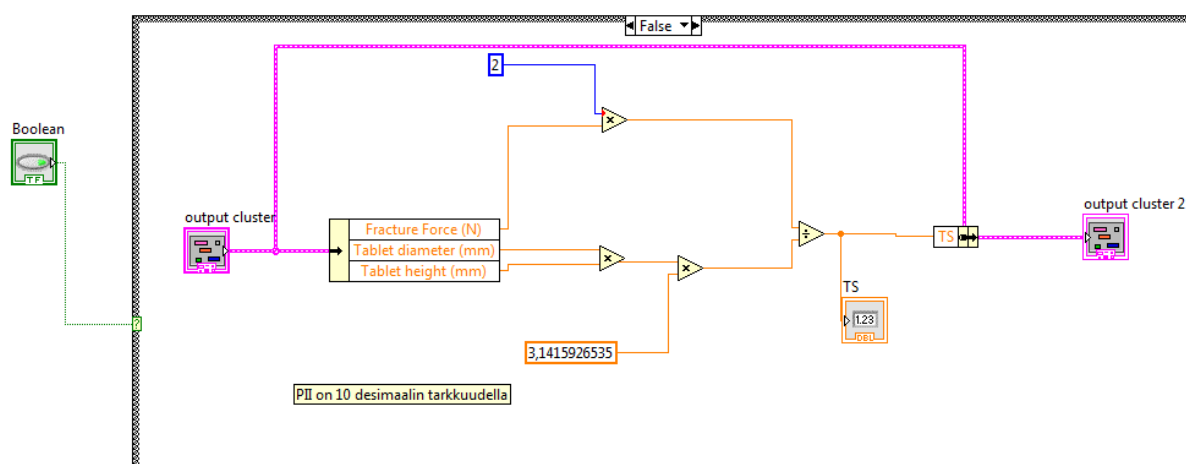


Kuva 6 Verify login info (Hakanen 2013.)



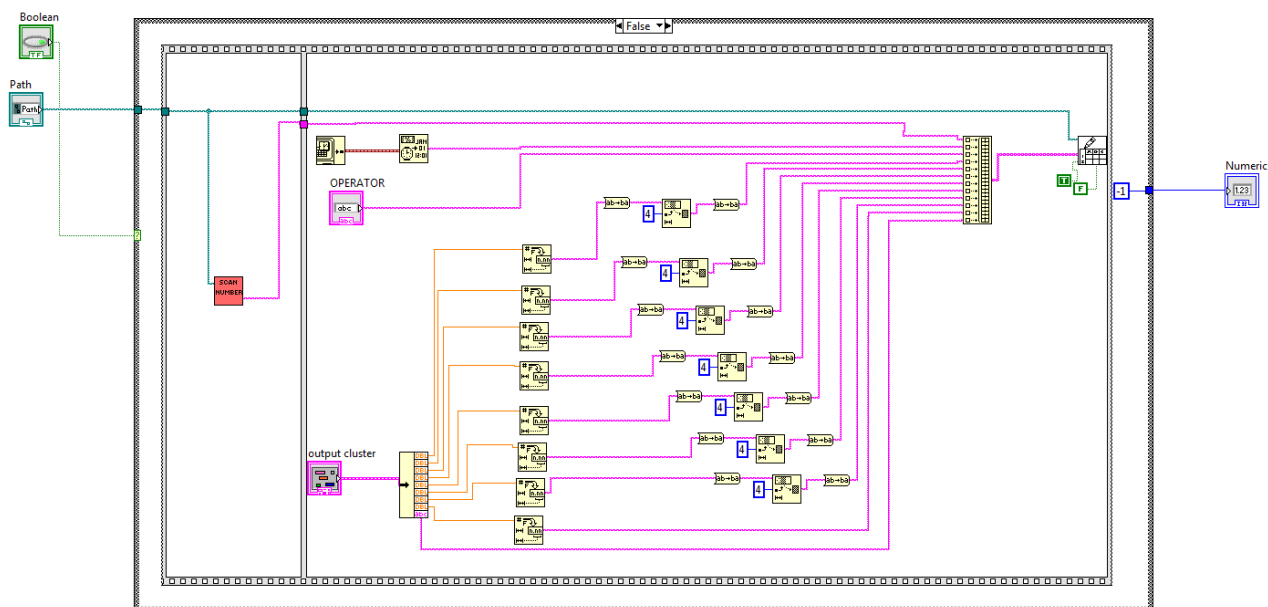
Kuva 7. Rs232 –sarjakaapelin parametrien määrittely (Hakanen 2013.)

Calculate tensile strength laskee mitatusta murtolujuudesta vetomurtolujuuden.



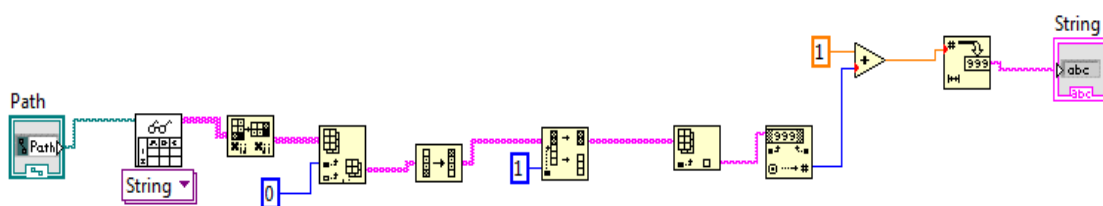
Kuva 10. Vetomurtolujuuden laskeminen (Hakanen 2013.)

Save to file silmukka kerää datan osoittimeen ja tallentaa datan tiedostoon taulukkomuodossa.

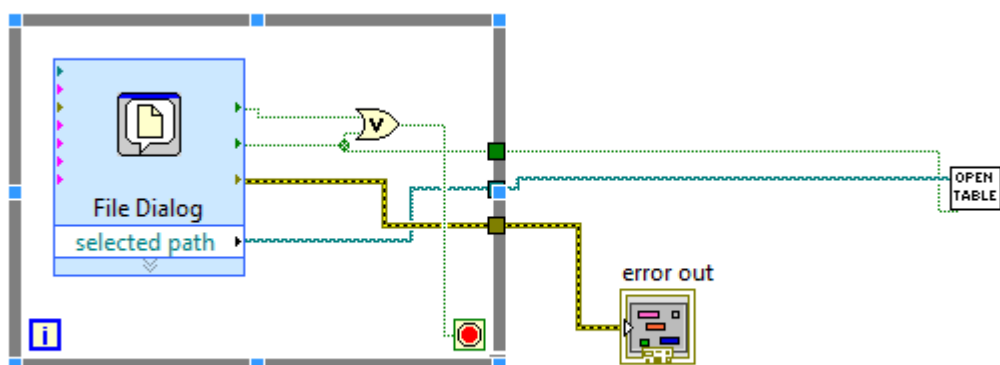


Kuva 11. Save to file (Hakanen 2013.)

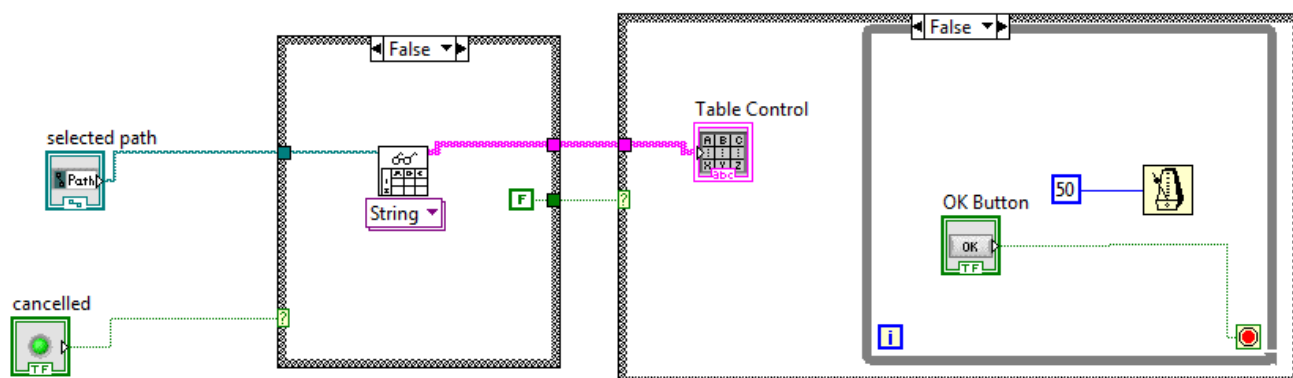
Scan tablet number lukee taulukosta viimeisimmän mittaustuloksen numeron ja lisää siihen arvon yksi.



Kuva 12. Scan tablet number (Hakanen 2013.)



Kuva 13. Select file – valitse tiedosto (Hakanen 2013.)



Kuva 14. Open file – avaa tiedosto (Hakanen 2013.)

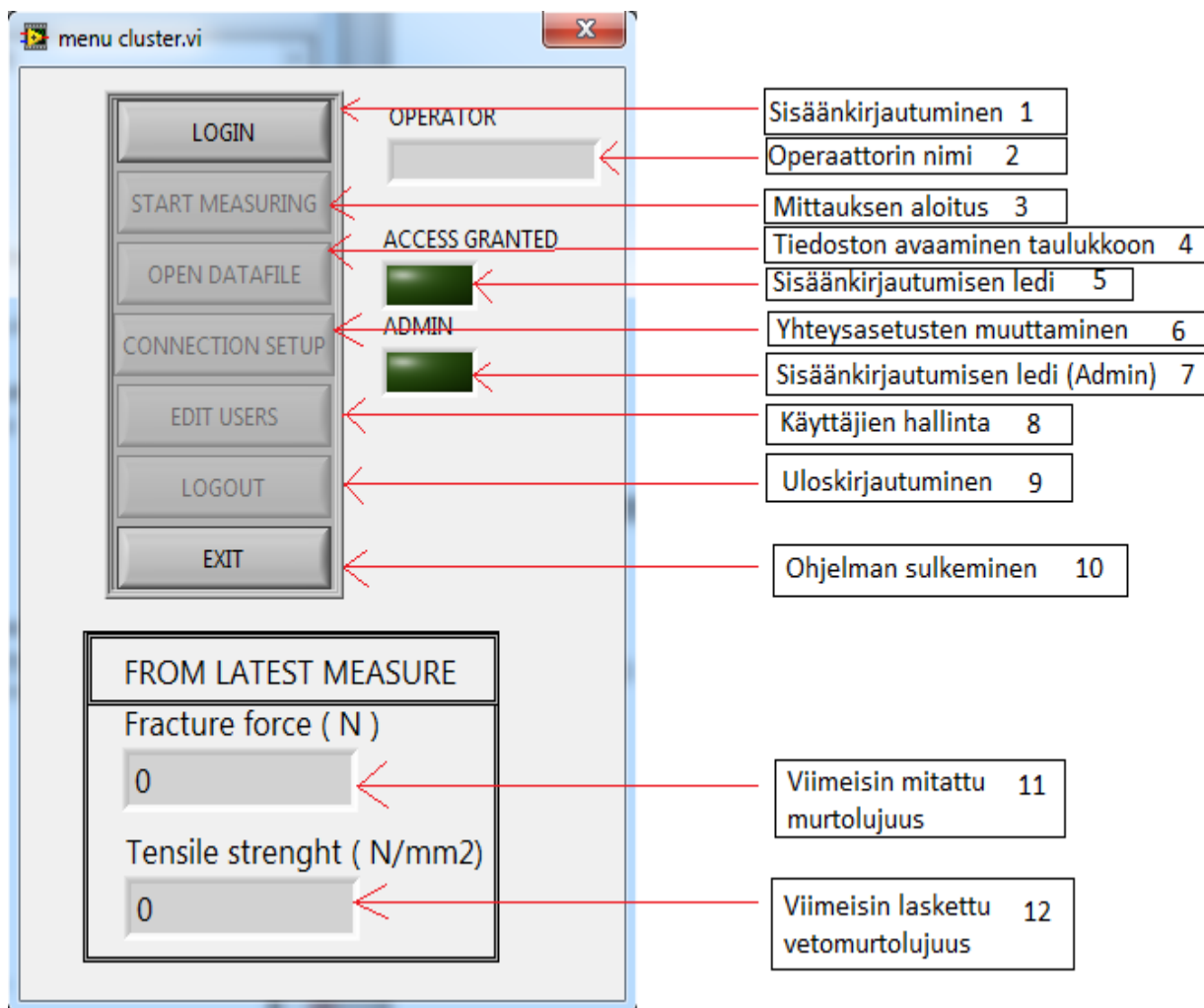
Liite 2 Laitteen käyttö

Ennen mittausten suorittamista tulee tarkastaa, että lääkeainetabletin murtolujuuden mittalaite on yhdistetty RS232 -sarjakaapelilla tietokoneeseen.

- Käynnistä mittalaite
- Käynnistä tietokoneeseen asennettu CT5 Ms –ohjelma
- Suorita sisäänkirjautuminen
- Aseta mitattavan tabletin tunnetut arvot avoimiin kenttiin
- Aseta tabletti laitteeseen ja suorita mittaus
- Suorita uloskirjautuminen tai ohjelmasta poistuminen.

Liite 3 Mittausohjelmiston käyttöliittymä

Mittalaitteen käyttö suoritetaan suojakotelosta löytyvillä painikkeilla. Tietokoneeseen asennettu mittausohjelma tulee käynnistää ennen mittausten suorittamista. Tietojen tallennus sekä hallinta tapahtuu PC:n puolella.



- **Sisäänkirjautuminen** (1) Painikkeesta suoritetaan sisäänkirjautuminen
- **Operaattorin nimi** (2) Ilmoittaa operaattorin nimen, jolla sisäänkirjaututtu
- **Mittauksen aloitus** (3) Avaa mittaustietojen ikkunan
- **Tietojen haku taulukkoon** (4) Avaa ikkunan, josta määritellään haettavien tietojen tiedostopolku. Määrityksen jälkeen avaa taulukon, jossa mittaustiedot
- **Sisäänkirjautumisen merkkivalo** (5)(7) Ilmoittaa vihreällä valolla, onko käyttöoikeuksia
- **Yhteysasetusten muuttaminen** (6) Avaa ikkunan, josta määritellään RS232 – sarjakaapelin yhteysparametrit
- **Käyttäjien hallinta** (8) Avaa taulukon, josta muokataan käyttäjätietoja, vaatii admin – oikeudet
- **Uloskirjautuminen** (9) Uloskirjautuminen käyttäjätunnuksilta
- **Ohjelman sulkeminen** (10) Sulkee ohjelman

- **Viimeisin mitattu murtolujuus** (11) Ilmoittaa kentässä viimeisimmän mitatun murtolujuuden
- **Viimeisin laskettu vetomurtolujuus** (12) Ilmoittaa kentässä viimeisimmän lasketun vetomurtolujuuden.

The image shows a software dialog box titled "insert values.vi". It contains several input fields and two buttons. Red arrows point from numbered labels on the right to the corresponding elements in the dialog box:

- Puristuslujuus 1** points to the "Compaction force (kN)" input field.
- Puristuskorkeus 2** points to the "Height under pressure (mm)" input field.
- Tabletin paino 3** points to the "Tablet weight (mg)" input field.
- Tabletin halkaisija 4** points to the "Tablet diameter (mm)" input field.
- Tabletin korkeus 5** points to the "Tablet height (mm)" input field.
- Lämpötila 6** points to the "Temperature *C" input field.
- Tabletin tyyppi 7** points to the "Tablet type" input field.
- OK -painike 8** points to the "OK" button.
- Yhteysasetukset 9** points to the "Connection setup" button.

Kuva 2. Arvojen syöttäminen (Hakanen 2013.)

- **Puristuslujuus** (1) Voima, joka käytetty tabletin kokoonpuristuksessa
- **Puristuskorkeus** (2) Murtolujuuden mittaamisessa käytettävän laitteen puristuskorkeus
- **Tabletin paino** (3) Tabletin paino milligrammoissa
- **Tabletin halkaisija** (4) Tabletin halkaisija millimetreinä
- **Tabletin korkeus** (5) Tabletin korkeus millimetreinä
- **Lämpötila** (6) Ympäröivä lämpötila testaushetkellä
- **Tabletin tyyppi** (7) Tabletin tyyppi
- **OK –painike** (8) Painike, jolla mittaus aloitetaan
- **Yhteysasetukset** (9) Avaa valikon, josta voidaan muuttaa yhteysasetuksia.

LOGIN – valikosta kirjaudutaan sisään. Alla järjestelmävalvojatunnukset

- Users = Admin
- Password = EEX9SE.

CONNECTION SETUP – valikosta muokataa RS232-sarjakaapelin asetuksia. Mittalaitteen alkuperäiset yhteysasetukset ovat:

- VISA resource name = COM1
- baud rate = 2400
- data bits = 8
- parity = 0/none
- flow control = 0/none
- timeout = 1000
- stop bits = 1.0
- termination char = A
- enable termination = ON
- error in = no error/virhenäyttö.