

Prediktiv modell för att minska kasserat material vid tablettslagning

Gustav Eliasson

2026-06-01

Examensarbete i läkemedelsformulering

KLGM16

Handledare: Lisa Vählin & Lars Nilsson

Examinator: Marie Wahlgren

Abstract	3
Populärvetenskaplig sammanfattning	3
1 Introduktion	4
1.1 Bakgrund	5
1.2 Syfte	5
1.3 Omfattning	5
2 Teknisk bakgrund	5
2.1 Tablettpress	5
2.2 Annan påverkan på tablettarna	7
2.3 Tablettvikt IPC:	7
3 Metod	8
3.1 Datainsamling	8
3.2 Omfattning	8
3.3 Framtagning av formel	8
3.4 Test av formeln	9
3.5 Design of Experiment (DOE)	9
3.6 Residualanalys	9
4 Resultat	9
4.1 Antalet uppstarter	9
4.2 Insamlad data	10
4.3 Formeln	10
4.3 Test av formel	12
4.4 Residualanalys	13
5 Diskussion	15
5.1 Antalet starter	15
5.2 Modellens representativitet och precision	16
5.3 Test av formeln	17
5.4 Residualer	18
5.5 Hur mycket formeln sparar	18
5.6 Framtida arbeten	19
6 Slutsats	19
Källhänvisning:	20

Abstract

During start-up of tablet presses in pharmaceutical manufacturing, multiple weight adjustments are often required before the tablet weight falls within acceptable limits. This leads to delayed production and a waste of material. The aim of this work was to develop a predictive model to reduce the number of adjustments during start-ups and thereby reduce the amount of rejected material.

A linear regression model was developed based on the relationship between changes in punch separation and resulting changes in tablet weight. The model was evaluated during 61 start-ups, of which 19 were performed with starting weights deliberately manipulated up to 80 mg from the weight limit to test the model's robustness. A residual analysis was conducted to identify underlying factors affecting the model's predictive performance.

The results showed that the model accurately describes the relationship between punch separation and tablet weight, and that the model coefficients are representative for a larger sampling period. Implementation of the model would reduce the average number of adjustments from 2,7 to 1,05 per start-up, corresponding to a reduction of 61% and saved material equivalent to approximately 1,9 million tablets per year. The residual analysis identified the magnitude of step height change as the dominant factor behind the model's limitations for starting weights far from the weight limit, while raw material, granulation machine, tablet press, compression force and rotor speed showed marginal or no influence on the model's performance.

It is concluded that the developed model can standardize and streamline the start-up process, reduce operator dependency and significantly reduce material waste. The methodology is transferable to other pharmaceutical products, and future work may focus on improving the model's performance for starting weights far from the weight limit, as well as developing a corresponding model for hardness adjustment.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Under uppstarten av tablettpressar i läkemedelsproduktion, krävs ofta flera viktjusteringar för att uppnå de krav som ställs på tablettens kvalitet. Detta leder till utdragen och oförutsägbar ledtid vid uppstart och framför allt, kasserat material. Syftet med arbetet var att ta fram en prediktiv formel för att reducera mängden justeringar som krävs vid uppstart av tablettpressar och därmed reducera mängden material som kasseras.

En linjär regressionsmodell togs fram baserat på korrelationen mellan skillnaden i maskininställningen steghöjd och den resulterande skillnaden i tablettvikten. Modellen testades totalt 61 gånger varav 19 av testerna var på startvikter som medvetet manipulerades till ± 80 mg från viktgränsen för att testa modellens robusthet vid det yttre spannet för

startvikter. Därefter gjordes även en residualanalys för att undersöka betydande faktorer på modellens prestanda.

Resultaten visade att modellen, med hög precision, beskrev förhållandet mellan steghöjden och tablettvikten, samt att modellens koefficienter var representativa över en utökad tidsperiod. Implementering av modellen skulle minska antalet justeringar per uppstart från 2,7 till 1,05 justeringar i 91,2% av alla uppstarter. Detta innebär en reduktion med 61% i antalet justeringar vilket motsvarar runt 1,9 miljoner tabletter per år i kasserat material. För resterande 8,8% av uppstarterna, för berörd produkt, där startvikten avviker långt från den godkända viktgränsen, kräver modellen istället två justeringar vilket innebär en reduktion med ~26% för dem uppstarterna. Residualanalysen identifierade storleken på steghöjdsförändringen, och därmed storleken på viktändringen som krävs, som den dominerande faktorn bakom modellens prestanda.

Slutsatserna som kan fastställas är att modellen som utvecklades kunde standardisera uppstartsprocessen och göra den mindre beroende av operatörernas erfarenhet och samtidigt reducera mängden kasserat material. Metodiken bakom framtagandet av formeln kommer även att kunna appliceras på andra läkemedel med liknande variation i startvikten. Framtida förbättringsarbeten omfattar att förbättra modellens prestanda för startvikter långt från viktgränsen samt att ta fram en liknande modell för tabletternas hårdhet.

1 Introduktion

Orala doseringsformer av läkemedel har länge varit det populäraste administreringssättet för läkemedel, varav tabletter är den mest använda formen inom orala doseringsformer (Rastogi, 2024). Tabletter anses lättadministrerade, ha hög dosprecision, vara billiga att tillverka samt har hög kemisk stabilitet. Detta har lett till att de har blivit den mest framträdande formen av orala doseringsformer. En tablett är uppbyggd av en eller flera aktiva ingredienser (API), som står för den medicinska effekten, samt hjälpämnen (excipenter) såsom bindemedel för att öka den mekaniska styrkan, sprängämnen som gör att tabletten löser upp sig efter intag och lubrikanter som underlättar vid tillverkningsprocessen. Ingredienserna blandas först till ett granulat som därefter pressas samman under tryck i en tablettpress. Tablettpressen formar pulvret till hårda tabletter med exakt vikt och hårdhet. En av de största producenterna i världen av tabletter är Astra Zeneca som på sin tablettfabrik i Gärtuna producerar drygt 12 miljarder tabletter och kapslar om året (www.astrazeneca.se, n.d.). Inom modern läkemedelsproduktion är effektivisering och eliminering av svinn i processflöden ett ständigt pågående arbete. Detta arbetet fokuserar på produktionslinjen för tillverkning av tabletter med fokus på tablettslagningen av ett läkemedel

1.1 Bakgrund

Under detta arbete kommer tablettpressarna, det vill säga maskinerna som pressar ihop ett granulat till hårda tabletter, att undersökas. Läkemedlet tillverkas i batcher och inför uppstarten av varje ny batch behöver maskinens inställningar kontrolleras för att säkerställa att inställningarna resulterar i tabletter som är godkända utifrån specificerade kvalitetskrav. Skiljer sig tabletterna från målvärdena behöver inställningarna korrigeras vilket både försenar starten av produktionen men resulterar dessutom i material som behöver kasseras. När inställningarna korrigeras görs detta utifrån tidigare erfarenhet hos operatörer som styr maskinerna. Detta resulterar i många fall i att flera justeringar måste göras till följd av under/över korrigeringar.

Fokuset för denna rapport kommer att ligga på att minska antalet justeringar kopplade till viktförändringar hos tabletter för ett specifikt läkemedel men metodiken bör sedan användas för andra läkemedel och justeras för produkternas behov vid uppstart.

1.2 Syfte

Syftet med detta arbete är att utveckla en prediktiv modell för att förutspå maskininställningar vid uppstart av tablettpressar. Modellen ska sedan användas vid framtida produktionsuppstarter av tablettpressar för att reducera mängden kasserat material samt minska tiden för uppstarten och på så sätt minska utbytesförlusterna för processen.

1.3 Omfattning

Projektet omfattar endast optimering av uppstarten för ett läkemedel. Projektet täcker endast justeringar med avseende på vikt och inte andra kvalitetsattribut som krävs för en godkänd tablett så som tablettens hårdhet som likt vikten kan kräva justering av maskinparametrar.

2 Teknisk bakgrund

2.1 Tablettpress

Tablettpressen och hur den fungerar är centralt för denna studie. Tablettpressarna som har granskats i detta arbete är av en roterande modell och är utrustade med en tvångsmatare. Tvångsmatarens uppgift är att fördela materialet jämnt mellan matriserna genom att säkerställa att flödet ner i matriserna förblir jämnt (Sierra-Vega, Romañach and Méndez, 2019).

Matriserna fylls på ovanifrån i en så kallad feeding frame och består av en överstans och en understans. Matrisen överfylls initialt i tvångsmataren (Urban Machinery, 2024). Därefter höjs understansen till det bestämda fylldjupet samtidigt som överflödigt material skrapas bort. Det material som blir kvar i stansen genomgår sedan en förkompression, där ett lättare tryck appliceras av överstansen mot understansen. Detta har i syfte att trycka ut luft från materialet för att skapa en kompakt tablett vilket underlättar huvudkompressionen och förebygger lockbildning och sprickor i tabletterna (Vreeman and Changquan Calvin Sun, 2024).

Efter förkompressionen följer huvudtrycket där överstansen sänks ner till förvald steghöjd och huvudkompressionen av tabletten utförs vilket ger tabletten sin slutgiltiga hårdhet och dimension. Efter trycket har applicerats, höjs tabletten upp av understansen och leds ut ur matrisen genom en utstötningskanal. De färdiga tabletterna går sedan genom en avdammare för att få bort kvarstående dammpartiklar från tillverkningen samt en metalldetektor. Denna process upprepas sedan för varje ny cykel. Tablettpressen består av 30 matriser som snurrar runt med en hastighet på ett valt rotorvarvtal.

De centrala processparametrarna som styr tablettslagningen och därmed tabletternas fysiska attribut beskrivs nedan:

Fyllnadsdjup:

Avståndet som den undre stansen sänks ner i fyllnadsstationen för att tillåta materialet att fyllas på i matrisen. Ett större fyllnadsdjup tillåter mer material att fyllas på i matrisen vilket resulterar i en tyngre tablett. Fyllnadsdjupet regleras automatiskt av tablettpressen i förhållande till steghöjden för att undvika över- eller underfyllnad av matrisen.

Steghöjd:

Avståndet mellan den övre och den undre stansen vid kompressionstillfället. En ökad steghöjd innebär ett större avstånd mellan stansarna och alltså ett större utrymme för material, vilket resulterar i en tyngre tablett. Reglering av steghöjden är den mest kritiska parametern vid viktjustering och är i huvudfokus under detta arbete.

Presskraft:

Den kraft med vilken stansarna pressar samman materialet med. En högre presskraft leder till en ökad tablettensitet och hårdhet. Tiden då presskraften appliceras på materialet är beroende av rotorvarvtalet och kallas för "dwell time". Det är dock viktigt att notera att presskraften egentligen är en respons på mängden material i matrisen och således ingen direkt processparameter.

Rotorvarvtal:

Den hastighet som rotorbordet roterar. Vid ett lägre varvtal appliceras presskraften under en längre tid vilket förlänger kompakteringsfasen vilket ökar tablettens hårdhet (Qiu, et al., 2017). Rotorvarvtalet är direkt avgörande för hur många tabletter som produceras per minut och sänks därför inte utan att det motiveras av att förlänga kompakteringsfasen och därmed tablettens hårdhet.

2.2 Annan påverkan på tabletterna

Variationen i tablettvikt beror inte endast av inställningarna för dessa parametrar utan påverkas även i stor utsträckning av det ingående materialets fysikaliska egenskaper. Trots att tidigare tillverkningssteg har strikta process- och larmgränser för att säkerställa en enhetlig produktion och vidare, en enhetlig slutprodukt, kvarstår en viss variation inom ramen för dessa gränser.

Egenskaper som granulatets densitet, partikelstorlek och flödesegenskaper har visat sig ha en betydande påverkan på tabletternas vikt (Murase et al., 2022). Dessa egenskaper varierar mellan batcher beroende på tidigare processteg och denna variation medför att samma maskininställningar inte kan användas universellt. Istället justeras inställningarna under uppstartsprocessen för tablettpressarna för att kompensera för variansen i det ingående materialet.

Tabletterna har förutbestämda gränser för varje marknad på målvärden för sina fysiska attribut som måste uppfyllas för att anses säkra och därmed bli godkända för försäljning. För att garantera att slutprodukten hamnar inom dessa gränser övervakas attribut som tablettvikt och hårdhet strikt genom kontinuerliga IPC-prover (In-Process Control) under hela slagningsprocessen.

2.3 Tablettvikt IPC:

Viktvariation är en av de mest kritiska IPC-parametrarna inom tabletttillverkning. Inom läkemedelsproduktion är en enhetlig vikt direkt avgörande för patientsäkerheten, eftersom en enhetlig vikt säkerställer att varje tablett innehåller en korrekt och enhetlig mängd aktiv substans (Pharmavalidation.in, 2026). Detta förhindrar överdosering, med potentiella biverkningar, eller underdosering, där läkemedlets verkan kan utebli, inträffa (ECA Academy, 2025).

Provtagningen för vikten sker i två olika steg där vikten dels mäts för enstaka tabletter och dels mäts som ett medelvärde för 20 tabletter. Baserat på tabletternas nominella vikt finns olika krav på hur många procent medelvikten får skilja från nominalvikten. Enskilda tabletter får inte heller skilja från medelvärdet för de 20 tabletterna med mer än en viss procentsats, vilken också baseras på tabletternas nominella vikt (European Pharmacopoeia 6.0 2007).

Gränsvärdena fungerar som en slutpunkt för där man kan säkerställa tablettens säkerhet och effekt. Gränserna fastställs i farmakopéer för de olika marknader där läkemedlet säljs och utgör ett krav för huruvida produkten är godkänd eller inte. Utöver gränsvärdet som fastställs av farmakopéerna tillämpar även läkemedelsföretag inre, strängare gränser. Dessa strängare gränser finns för att företaget ska kunna vara helt säkra på att produkter som säljs inte ligger utanför de yttre gränserna, eftersom alla tabletter inte kan testas.

3 Metod

3.1 Datainsamling

För att minimera påverkan på ordinarie tablettproduktion samt för att lämna tid för att testa formeln, genomfördes all datainsamling under uppstarten av kommersiella batcher under en månads tid. Studien fokuserade på insamling av maskinparametrarna steghöjd, fyllnadsdjup, presskraft och rotorvarvtal samt tablettens vikt vid uppstart. Det primära syftet var att kvantifiera förändringen i tablettvikt kopplat till maskinparametrarna.

Viktmätningarna gjordes genom att mäta vikten för 20 tabletter i två omgångar á 10 tabletter, varpå ett medelvärde beräknades för de två vägningarna. Mätningarna skedde under uppstart på samtliga tablettpressar som används vid tillverkning av det studerade läkemedlet och på samtliga råmaterial som används i produktionen, vid varierande startinställningar för maskinparametrarna. Uppstarternas oregelbundna förekomst, både sett till mängd och tid på dagen, begränsade datainsamlingen till arbetet.

3.2 Omfattning

För att definiera problemets omfattning genomfördes en analys av samtliga uppstarter för tablettpressar under perioden 1 oktober 2025 till 11 februari 2026. Slutdatumet valdes för att säkerställa att datainsamlingen för detta projekt inte skulle förvränga resultatet. Genom att analysera maskinparametrar via ett program som övervakar maskinparametrar i realtid kunde justeringar med syfte att påverka vikten särskiljas från justeringar med syfte att påverka exempelvis tablettens hårdhet. Programmet gav endast information om maskinparametrar och således ingen information om tablettattribut såsom vikt.

3.3 Framtagning av formel

Modellen baserades på antagandet om ett proportionellt samband mellan maskinparametern steghöjd och tablettens vikt. Den resulterande steghöjden plottades därför mot viktändringen och ursprungsvärdet för steghöjden för att undersöka hur väl verkligheten överensstämde med den teoretiska proportionaliteten.

Arbetet med att samla in data till formeln pågick under en månads tid för att möjliggöra en omfattande testfas av formeln. Under arbetets gång skapades även en ny formel med resterande tids datainsamling för steghöjder och vikter. De nya datapunkterna kunde sedan jämföras mot det ursprungliga sambandet för att säkerställa den första modellens representativitet. Koefficienternas konfidensintervall för de två modellerna beräknades även och jämfördes.

3.4 Test av formeln

När den linjära regressionsmodellen hade skapats, användes den räta linjens ekvation för att föreslå steghöjder som skulle användas för viktjusteringar. Inledningsvis användes formeln endast för att korrigera tabletter med en startvikt utanför viktgränserna. Detta ändrades vid ett senare skede där startvikten medvetet manipulerades för att generera tabletter utanför viktgränserna. Syftet med ändringen var att öka testunderlaget och undersöka modellens robusthet.

3.5 Design of Experiment (DOE)

För att undersöka flera processfaktors påverkan samt eventuell samverkan mellan dessa faktorer på modellens förmåga att korrigera tablettvikter, genomfördes ett tekniskt försök enligt principen för Design of Experiment (DOE). Under försöket testades tablettvikter som låg 60 mg och 80 mg från viktgränsen för att även utvärdera linjäriteten utanför det viktspann som vanligtvis uppkommer under uppstarter. Testerna utfördes för de tre vanligast förekommande rotorhastigheterna samt för de två olika råmaterialen som används vid tillverkning av läkemedlet.

3.6 Residualanalys

För att identifiera bakomliggande faktorer till det olinjära förhållandet som observerades vid viktjusteringar långt från viktgränsen, gjordes en residualanalys. Syftet med analysen var att jämföra differensen mellan formelns predikterade värde och det faktiska värdet för steghöjden. Detta gjordes genom att jämföra olika processparametrar samt förhållanden vid materialtillverkning och deras påverkan vid justeringar av steghöjden. Kategoriska faktorer jämfördes med hjälp av att dela upp värdena i så kallade dummyvariabler (Taboga, 2021).

4 Resultat

4.1 Antalet uppstarter

För att etablera problemets omfattning analyserades antalet justeringar vid tidigare uppstarter. Perioden som analyserades sträckte sig från 1 oktober 2025 till 11 februari 2026. Slutdatumet valdes för att undvika potentiell påverkan från den efterföljande datainsamlingen till denna rapport. Totalt undersöktes uppstarten för 239 olika batcher utspridda på olika tablettpressar med olika råmaterial. Vid tillfällen då tablettornas startvikt låg utanför de fastställda viktgränserna, det vill säga då vikten sedan justerades, krävdes i genomsnitt 2,7 justeringar per uppstart innan tablettvikten låg inom viktgränsen.

4.2 Insamlad data

Eftersom startvikten utgör den avgörande faktorn för både behovet av och storleken på justeringen, är startviktens fördelning mellan uppstart av stort intresse. Vid 34 observerade uppstarter konstaterades att startvikten vid 17 av dessa tillfällen (50%) hamnade inom de bestämda viktgränserna. Detta kan ställas i relation till den insamlade datan från tidigare uppstarter där motsvarande siffra är 44%.

I 10 av dessa 17 fall manipulerades startvikten för att skapa simulerade startvikter utanför viktgränserna, det vill säga uppstarter som kräver viktjusteringar. Detta gjordes i syfte att få fler mätpunkter samt för att testa den framtagna formeln.

Startvikternas fördelning uppvisade hög koncentration runt målvärdet, där 31 av uppstarterna resulterade i startvikter inom intervallet ± 20 mg från viktgränsen (motsvarande 91,2% av alla uppstarter), medan endast tre uppstarter föll utanför detta spann (motsvarande 8,8% av alla uppstarter). Då vissa uppstarter som följdes krävde flera justeringar genererade dessa 34 observationer totalt 48 datapunkter, vilka utgjorde underlaget för modellen.

4.3 Formeln

För att koppla ihop förhållandet mellan viktskillnaden och steghöjdsskillnaden gjordes en regressionsanalys på förändringar mellan parametrarna före och efter viktjusteringar enligt minsta kvadratmetoden. Genom en passing av trendlinje till datan med linjär regression erhöles Ekvation 1:

$$y = 1,0514x - 0,175 \quad (1)$$

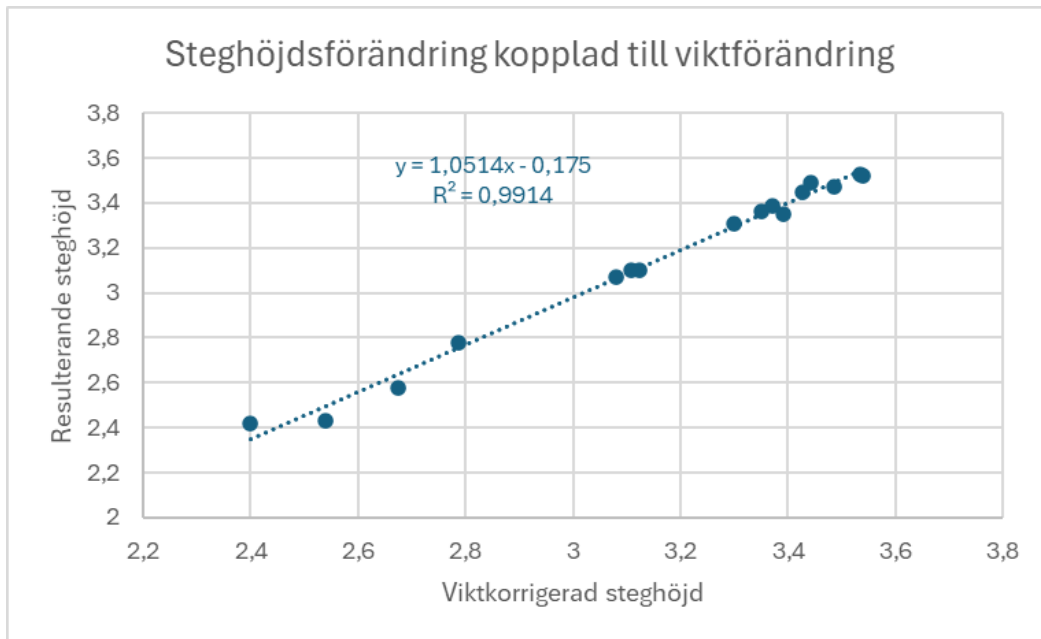
Där y är den resulterande steghöjden och x är kvoten för viktskillnaden gånger steghöjden:

$$x = \frac{Vikt(2)}{Vikt(1)} * Steghöjd(1)$$

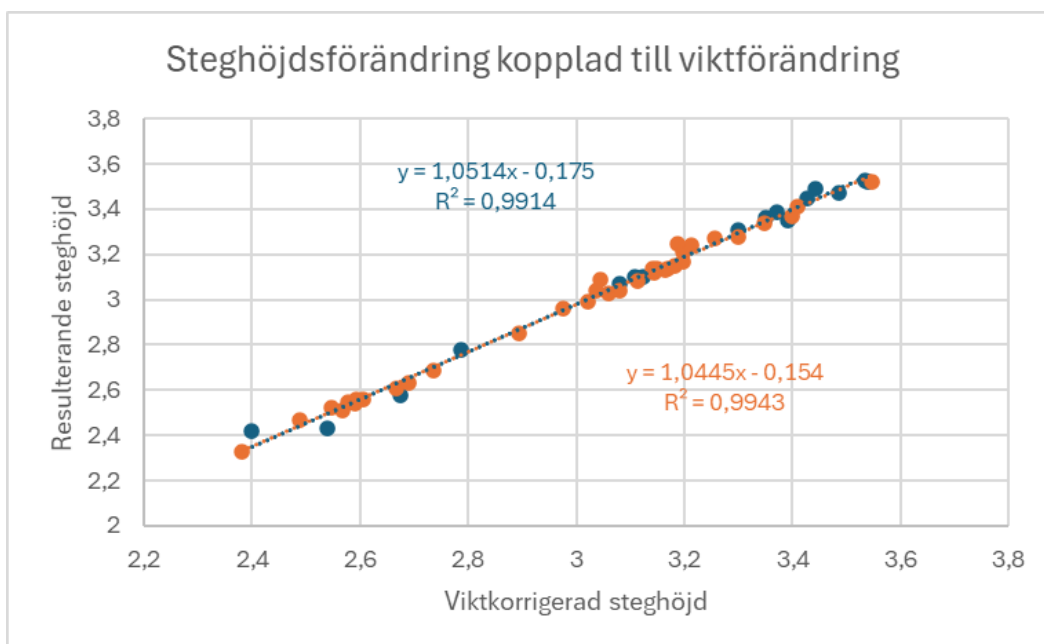
Modellen visar en hög korrelationskoefficient med $R^2 = 0,9914$. Sambandet visas i Figur 4.1 där den resulterande steghöjden plottas mot kvoten för viktskillnaden och startvärdet för steghöjden.

Underlaget för formeln är baserad på insamlad data från en månads tid, vilket motsvarar modellen som senare har använts vid viktjusteringar på uppstarter för tablettpressarna. För att säkerställa modellens statistiska signifikans jämfördes formelns koefficienter senare med en regressionsanalys baserad på följande tidsperiods insamlade data. Från efterföljande tidsperiod erhöles Ekvation 2 med samma metodik som Ekvation 1. En jämförelse mellan datagrupperna illustreras i Figur 4.2.

$$y = 1,0445x - 0,154 \quad (2)$$



Figur 4.1: Mätvärdena för steghöjd och vikt från första månadens datainsamling. Den resulterande steghöjden efter justering plottas mot termen för den kopplade viktförändringen och den ursprungliga steghöjden med infogad trendlinje.



Figur 4.2: Mätvärden för hela arbetsperioden uppdelade mellan mätpunkterna för den första månaden och tillhörande trendlinje och ekvation i blått samt resterande tids mätpunkter och tillhörande trendlinje i orange

Tabell 4.1: Ekvationerna för de två uppdelade tidsperioderna med determinationskoefficienten, standardfelet för ekvationerna samt antalet datapunkter per modell

Tidsperiod	Observationer	Ekvation	R ²	Standardfel
1 Månad	16	$y=1,0514x-0,175$	0,9914	0,0375
3 Månader	35	$y=1,0445x-0,154$	0,9943	0,0248

Tabell 4.2: Konfidensintervall för koefficienterna för de två ekvationerna samt standardfelet för koefficienterna. Ekvationen för första månadens datainsamling benämns Ekvation 1 och ekvationen för de följande 3 månadernas datainsamling benämns Ekvation 2

	Ekvation 1	Ekvation 2
Konfidensintervall Lutning	[0,9951 : 1,1076]	[1,0164 : 1,0726]
Konfidensintervall Intercept	[-0,3539 : 0,0039]	[-0,2385 : -0,0695]
Standardfel Lutning	0,0262	0,0138
Standardfel Intercept	0,0834	0,0415

En jämförelse av konfidensintervallen för lutningen hos de två ekvationerna visar att den nya modellen ryms inom den ursprungliga modellens felmarginaler, vilket indikerar på en stabil process. Modellens precision har också förbättrats, med ett sänkt standardfel från 0,038 till 0,025 för modellen som täcker hela tidsintervallet. Detta återspeglas i standardfelet för koefficienterna, som båda har minskat med den utökade modellen.

4.3 Test av formel

Modellen utvärderades vid 42 tillfällen under en period på två månader. Av dessa utfördes 18 av testerna under ett tekniskt försök där den initiala tablettvikten medvetet manipulerades för att ge avvikelser upp till 80 mg från målvikten.

Resultaten visar att avvikelser upp till ± 20 mg från viktgränsen (ett spann på 74 mg) utgjorde gränsen för startvikter som konsekvent resulterade i en godkänd tablettvikt efter en justering. Startvikter utanför detta intervall testades 19 gånger och krävde i genomsnitt två justeringar för att nå en tablettvikt inom gräns.

Resterande tester genomfördes under ordinarie produktionsuppstarter. I dessa fall varierade startvikterna mellan 22 mg under och 48 mg över viktgräns. Samtliga försök vid ordinarie uppstart resulterade i en godkänd tablettvikt efter en justering. Detta kan jämföras med genomsnittet för tidigare uppstarter, vilket kräver 2,7 justeringar i genomsnitt innan målvikten uppnåddes. En implementering av modellen skulle därmed innebära en reduktion

av antalet uppstarter med 63 % för uppstarter nära viktgränsen, samt en reduktion med 26% för uppstarter som avviker långt från viktgränserna.

Utifrån dessa 42 testtillfällen uppskattades därefter sannolikheten att formeln vid nästa användning skulle korrigera startvikten till en godkänd vikt utifrån specifikationskraven.

Sannolikheten beräknades enligt:

$$P(a < X < b)$$

Där a är den undre viktgränsen och b den övre viktgränsen.

$$z_a = \frac{a-\mu}{\sigma} \text{ samt } z_b = \frac{b-\mu}{\sigma}$$

Där μ är medelvärdet för vikten efter justering med formeln och σ är standardavvikelsen.

$$\Phi(z_b) - \Phi(z_a) = 0,9512$$

Med standardavvikelsen 0,085 motsvarar det en sannolikhet på 4,9% att modellen föreslår en justering som resulterar i en vikt utanför viktgränsen vilket ger ett snitt på ungefär 1,05 justeringar per uppstart.

4.4 Residualanalys

Faktorerna som jämfördes i residualanalysen var val av råmaterial, granulator, tablettpress, steghöjdsförändringens storlek, presskraft samt rotorhastighet. Jämförelsen gjordes genom att ta fram korrelationsfaktorn för residualen och faktorn. För faktorerna tablettpress, granulator samt råmaterial utfördes dessutom en multipel linjär regression med dummyvariabler för att undersöka den samlade förklaringsgraden.

Bland de undersökta faktorerna visade steghöjdsförändringens storlek den starkaste korrelationen med residualerna med en korrelationskoefficient på 0,8337. Detta indikerar ett starkt positivt samband mellan storleken på justeringen och en större residual. Presskraften uppvisade ett svagt positivt samband ($r=0,3370$) medan rotorhastigheten uppvisar ett svagt negativt samband ($r = -0,1854$).

För de individuella dummyvariablerna visade samtliga korrelationer antingen en svag eller ingen korrelation. Högst uppmätt individuell korrelation var för Tablettpress 1 ($r = -0,3630$) följt av Tablettpress 3 ($r = 0,2675$). Minst korrelation återfanns för Tablettpress 4 ($r = -0,0495$) och granulator 3 ($r = -0,047$). Samtliga korrelationskoefficienter redovisas i Tabell 4.3

Utifrån residualanalysen identifierades steghöjdsförändringen som den största bidragande faktorn till storleken av residualerna med en korrelationsfaktor på 0.83. I Figur 4.3

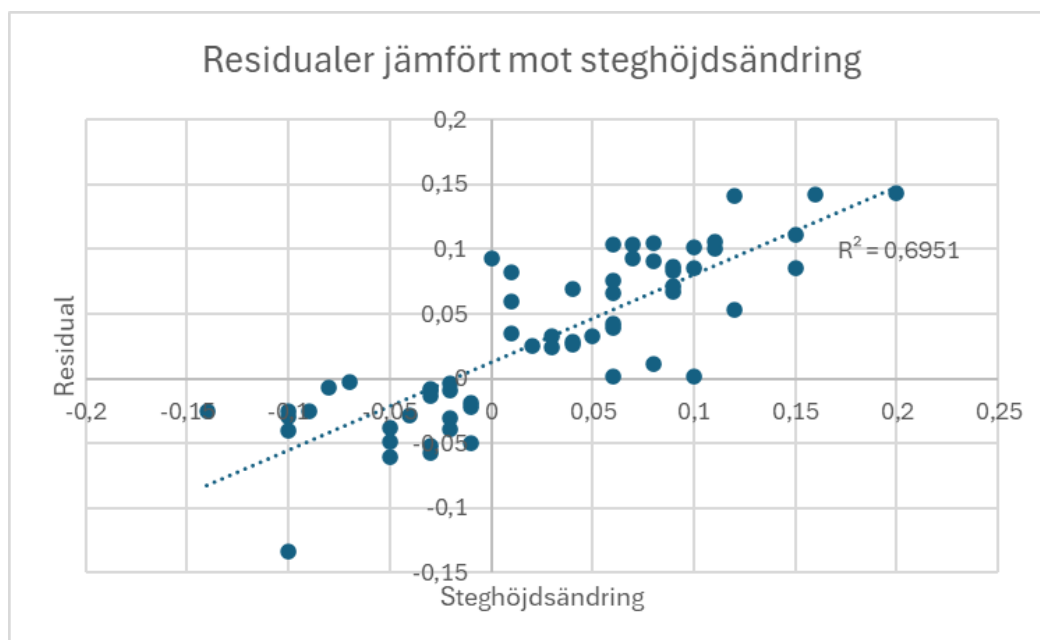
visualiseras residualernas förhållanden till steghöjdsförändringen med ett R^2 värde på 0,695. Detta visar att 69,5% av variationen i residualerna kan förklaras av enbart denna faktor.

Tabell 4.3: Korrelationskoefficienten mellan residualen för modellen och undersökta faktorer

Faktor	Korrelationskoefficient
Råmaterial 1	0,3169
Råmaterial 2	-0,3169
Granulator 1	0,1286
Granulator 2	0,1634
Granulator 3	-0,047
Tablettpress 1	-0,3630
Tablettpress 2	0,2019
Tablettpress 3	0,2675
Tablettpress 4	-0,0495
Steghöjdsförändringens storlek	0,8337
Presskraft	0,3370
Rotorhastighet	-0,1854

Tabell 4.4: Den samlade förklaringsgraden, R^2 för kategoriska faktorer från multipel linjär regression med dummyvariabler

Faktor	Multiple R	R^2
Tablettpress	0,4150	0,1722
Granulator	0,3169	0,1004
Råmaterial	0,1634	0,0267



Figur 4.3: Residualen (skillnad mellan predikterad steghöjd och faktisk steghöjd) plottat mot steghöjdsförändringen

5 Diskussion

5.1 Antalet starter

Det beräknade sparandet bygger på antagandet att antalet justeringar per uppstart är direkt kopplat till felaktiga justeringar baserade på begränsad erfarenhet eller misstag hos operatörerna. Detta behöver dock inte vara fallet för samtliga justeringar, utan många av justeringarna kan troligtvis förklaras av andra faktorer.

En av faktorerna som kan påverka antalet justeringar vid en uppstart är mindre justeringar på tabletter som ligger inom de godkända viktgränserna. Då tablettvikten tenderar att driva iväg från startvikten i början av produktionen, är det många av operatörerna som tenderar att justera tablettvikten närmare målvärdet. Denna drift i tablettvikt beror troligtvis av att tablettpressen inte har hunnit stabilisera sig, vilket även återspeglas i viktmätningar vid senare skede av produktionen där vikten tenderar att vara mer stabil. Dessa justeringar är inte direkt kopplade till kvalitetsattribut där in process prover (IPC-prover) ska vara godkända för att få starta tablettproduktionen. Dessa mindre justeringar inom viktgränserna borde därför istället göras efter ett godkänt IPC-prov för att minimera mängden kasserat material.

Det finns även osäkerheter kring invägningen av tabletterna, där det är den totala tablettvikten för 10 tabletter som används under bedömningarna. I ett urval på endast 10 tabletter innebär det att en enskild tablett med en hög eller låg vikt kan förvränga gruppens medelvikt, vilket leder till att provet inte blir representativt för maskinens inställningar. Även detta kan leda till oskäliga korrigeringar av tablettvikten.

Ytterligare en kritisk faktor som kan ge upphov till icke-representativa mätvärden för tablettvikten och på så sätt generera ett ökat antal viktjusteringar är användandet av en otillräcklig stabiliseringstid efter genomförda parameterjusteringar. Efter varje förändring av maskinens inställningar samt vid på- och avsättning krävs en tidsperiod för att uppnå stabilitet. Stabiliseringsfasen tar generellt runt en minut men ökar beroende på justeringens storlek.

Om provtagningen för viktprovet sker under denna stabiliseringsfas, motsvarar inte inställda parametrar de som faktiskt har använts. En förlängning av stabiliseringstiden skulle säkerställa ett mer representativt viktprov, men det medför också mer kasserat material. Denna ökade mängd material som går till kassation är dock mindre än den som uppstår när flera mindre justeringar görs till följd av missvisande parameterinställningar.

Då modellen har testats dels under vanlig maskindrift, där de initiala tablettvikterna i regel ligger relativt nära gränsen, och dels för extremfall där startvikten är ovanligt långt från gräns, går det att dra slutsatser kring modellens förmåga att korrigera steghöjden för att resultera i en korrekt tablettvikt. Dessa värden jämförs dock mot en referenssiffra som saknar åtskillnad mellan uppstarter med startvikter långt ifrån viktgränsen och uppstarter där tablettvikten ligger nära viktgränsen. Detta gör att det är svårt att ange vart formeln är som mest lönsam i dess förmåga att minimera antalet justeringar. Det antas att uppstarter längre från viktgränsen kräver fler justeringar, men detta antagande kan ifrågasättas av att fler otillräckliga justeringar görs om startvikten ligger nära viktgränsen.

Tidsperioden för datainsamlingen (1 oktober 2025- 11 februari 2026) kan också ifrågasättas. Den antas vara representativ för resten av året, men det bör noteras att produktionstakten runt jul och nyår inte speglar en genomsnittlig månad. En jämförbar produktionsstörning kan återses i juni månad, som också måste tas hänsyn till.

Ett alternativt tillvägagångssätt hade kunnat vara att endast undersöka månader där produktionen är igång för fullt och göra en separat beräkning för månader i direkt anknytning med lägre produktionstakt. Detta skulle sannolikt ge en mer representativ bild av normal produktion under ett år.

5.2 Modellens representativitet och precision

Eftersom den ursprungliga prediktionsmodellen (Ekvation 1) endast är baserad på data från den inledande månadens provtagning, är det kritiskt att utvärdera dess representativitet för hela testperioden. För att undersöka detta formulerades en ny modell (Ekvation 2) baserad på data från den resterande tidsperioden. Ett 95-procentigt konfidensintervall beräknades för att statistiskt jämföra de olika koefficienterna och därmed de olika modellerna.

Analysen visar att koefficienterna för den nya modellen faller inom konfidensintervallet för den ursprungliga modellen (Tabell 4.2). Detta innebär att skillnaderna i koefficienternas värden inte är statistiskt signifikanta, oberoende av den utökade datamängden. Detta innebär att den nya modellen kan implementeras utan att genomgå en egen, omfattande testperiod i produktionen.

Vid en jämförelse av modellernas standardfel framgår det dessutom att den utökade modellen har ett lägre standardfel än den ursprungliga. Detta medför en högre precision i modellens prediktioner, vilket ytterligare talar för att den utökade modellen bör väljas vid implementation.

5.3 Test av formeln

Med anledning av den begränsade tidsperioden samt tillgänglighet för att utföra omfattande försök, testades formeln 42 gånger för startvikter 20 mg från viktgränsen samt 19 gånger för startvikter upp till 80 mg från viktgränsen. På grund av den begränsade tidsperioden bestämdes inte någon specifik valideringsnivå utan formeln testades i stället så många gånger som möjligt och säkerheten beräknades utifrån resultatet.

Säkerheten beräknades till 95,1% vilket i praktiken innebär att ungefär var tjugonde uppstart skulle kräva en extra justering, vilket resulterar i ett genomsnitt på 1,05 justeringar per maskinstart. Siffran kan jämföras mot nuläget där genomsnittet är 2,7 justeringar per uppstart. Detta anses tillräckligt bra för att motivera en implementering av modellen. Utifrån detta kan utbytesförbättringen beräknas till 0,45% för hela slagningsprocessen.

Testunderlaget för startvikter upp till 80 mg från viktgränsen är för begränsat för att dra definitiva slutsatser gällande formelns förväntade prestanda. Testerna för denna grupp ger dock ett snitt på 2 justeringar, vilket är en förbättring jämfört med nuvarande metod. Under implementeringen kommer testunderlaget att öka löpande med användandet av modellen, och slutsatser kring om den bör användas för startvikter längre från gränsen kan tas när underlaget har blivit större.

Metodiken för hur formeln testades kan också ifrågasättas. Inledningsvis lades stor vikt vid att skapa en så verklighetstrogen testsituation som möjligt genom att endast använda uppstarter med en startvikt utanför viktgränsen. Då runt 50% av alla startvikter ligger inom gränsen, utökades testunderlaget genom att medvetet ändra maskinparametrar för godkända startvikter för att producera nya startvikter utanför viktgränsen.

Variationen i tablettvikt tenderar att stabiliseras över tid för givna inställningar och större initiala justeringar kan därför ge en missvisande bild för hela produktionstiden. Det finns därför en risk att de inställningar som sedan har använts, efter modellens rekommendation, och som har bedömts korrekta vid uppstart, inte fullt ut motsvarar den tablettvikt som

produceras efter ytterligare stabilisering. Följden kan bli att tablettvikten riskerar att avvika utanför toleransgränserna under pågående produktion.

Då tablettvikten kontinuerligt övervakas under pågående produktion, kan dock denna drift av tablettvikten justeras under produktionen utan att addera mängden kasserat material men kan alltså ge en missvisande tablettvikt utifrån inställningarna.

5.4 Residualer

Residualanalysen visar att steghöjdsförändringens storlek är den dominerande faktorn bakom residualernas storlek. Med ett R^2 -värde på 0,695 förklaras nästan 70% av variationen i residualerna enbart av denna faktor. Eftersom storleken på steghöjdsförändringen är direkt kopplad till storleken på den viktjustering som ska göras, bekräftar detta formelns begränsningar vid större viktjusteringar. Detta stämmer väl överens med testerna som gjordes för startvikter långt från viktgränsen, där formelns prestanda att justera tablettvikter försämrades.

Resterande undersökta faktorer visade antingen ett svagt eller inget samband alls med residualerna. Råmaterialet hade ett R^2 -värde på 0,0267, vilket tyder på att formelns förmåga att korrigera vikten är i stort sett opåverkad av vilket råmaterial som används. Inte heller vilken granulator eller tablettpress som används visade någon tydlig korrelation med formelns prestanda, med R^2 -värden på 0,10 respektive 0,17.

Även de undersökta processparametrarna visade ingen avsevärd påverkan på formelns prestanda. Presskraften hade en korrelationsfaktor på -0,34 och rotorhastigheten en korrelationsfaktor på -0,19. Dessa svaga samband indikerar att formeln är robust mot normala variationer i dessa parametrar.

5.5 Vinstberäkningar

Baserat på fördelningen av startviker beräknas 91,2% av framtida maskinstarter endast kräva en enskild justering med hjälp av modellen utifrån deras startvikt, medan resterande 8,8% uppskattas ha en startvikt utanför spannet för en justering och istället kräva upp till två justeringar. Detta kan jämföras med den observerade perioden mellan 1 oktober 2025 och 11 februari 2026 där det krävdes i snitt 2,7 justeringar per uppstart.

Vid en implementering av denna modell skulle det innebära totalt 383 justeringar mindre under den undersökta tidsperioden vilket. Med en produktionstakt på 1650 tabletter/min och en justeringstid på cirka en minut, skulle innebära en minskning av kasserat material motsvarande runt 1 895 850 tabletter/år.

Som tidigare etablerats, fanns ingen information om startvikter för den historiska datan. Detta medför att det inte går att fastställa om en implementering av modellen minskar mängden kasserat material mer för startvikter nära viktgränsen eller för startvikter som ligger långt från viktgränsen beroende på hur justeringarna är utspridda kopplat till startviktens avstånd från gränsvärdet.

5.6 Framtida arbeten

Utanför det intervall där modellen justerar tablettvikten efter en justering med säkerhet (startvikter inom ± 20 mg från viktgränsen) avtar det linjära sambandet som modellen är baserad på. Detta indikeras av ökande residualer (skillnad mellan predikterad steghöjd och faktisk steghöjd) för större ändringar av steghöjden, vilka är direkt orsakade av startvikter längre från viktgränsen eftersom de kräver större justeringar.

Då majoriteten av datamängden är koncentrerad nära viktgränsen, skulle en styckvis linjär funktion kunna implementeras för att hantera dessa ytterområden. Detta förutsätter dock att det finns specifika brytpunkter där ett nytt samband kan appliceras (Army.mil, 2026). Detta skulle behöva undersökas vidare, och efter eventuell identifiering hade liknande metodik som i detta arbete kunnat användas för att ta fram det nya sambandet för det utökade viktspannet.

Metodiken kan även appliceras på andra läkemedel. Vid en sådan implementering behöver en ny formel tas fram då modellen är skraddarsydd för läkemedlet i fokus för detta arbete. Förhållandet mellan processparametrar och tablettvikten bör skilja sig beroende på läkemedlets egenskaper. Tillämpningen är särskilt fördelaktig för läkemedel där variationen i startvikter skiljer som mest mellan uppstarter, likt läkemedlet som har studerats i detta arbete

Slutligen skulle en liknande metodik kunna tillämpas för att ta fram en modell för att justera hårdheten för läkemedlet.

6 Slutsats

Målet med detta arbete var att ta fram en modell för justering av tablettvikten för ett givet läkemedel med syfte att minska mängden kasserat material vid uppstarter av batch. Detta uppnåddes genom att effektivisera och standardisera justeringsprocessen för tablettvikten vid uppstarter av nya batcher, genom att ta fram ett samband mellan förändringar av maskinparametern steghöjd och den resulterande förändringen av tablettvikten.

Från arbetet kan följande slutsatser dras:

- Ett samband mellan förändringen av steghöjden och den resulterande förändringen av tablettvikten togs fram. Sambandets representativitet bekräftades över en tidsperiod på tre månader, där det ursprungliga sambandet jämfördes mot ett samband för hela

tidsperioden. Koefficienterna för det nya sambandet låg inom konfidensintervallet på 95% för det ursprungliga sambandet

- Implementeringen av denna modellen skulle medföra en uppstartsprocess som är mindre beroende av operatörens erfarenhet, genom att standardisera arbetssättet. Det skulle även få som följd att en genomsnittlig viktjusteringsprocess skulle minska från 2,7 justeringar per uppstart till 1,05 justeringar per uppstart, vilket innebär en reduktion med 61% och sparat material motsvarande runt 1,9 miljoner tabletter per år.
- Residualanalysen visade att formelns prediktionsförmåga var starkt beroende av steghöjdsförändringens storlek, och i sin tur av avståndet från viktgränsen. Detta visade sig vara formelns huvudsakliga begränsning, då övriga undersökta faktorer hade en marginell eller ingen påverkan på formelns prestanda. Detta talar för att formeln är robust i övriga avseenden.

Detta öppnar för framtida förbättringar inom viktspannet långt från viktgränsen för att reducera antalet justeringar från formeln som den är nu, från två justeringar till en justering, vilket hade resulterat i ytterligare sparat material och tid.

Källhänvisning:

Army.mil. (2026). *Piecewise Linear Regression*. [online] Available at: <https://www.hec.usace.army.mil/confluence/rasdocs/rasum/6.2/hydraulic-design-hd-calculators/sediment-rating-curve-analysis-tool/piecewise-linear-regression> [Accessed 25 May 2026].

ECA Academy (2025). *Insufficient Weight Uniformity in Tableting*. [online]

Gmp-compliance.org. Available at:

<https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/insufficient-weight-uniformity-in-tableting>.

European Pharmacopoeia 6.0 (2007). Kap. 2.9.5: Uniformity of mass of single-dose preparations. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM)

Kudo, Y., Nakanishi, T., Uno, A. and Matsusaka, S. (2025). Effect of additives and operating conditions on tablet weight variation: Analysis based on powder flowability. *Advanced Powder Technology*, [online] 36(6), p.104860. doi:<https://doi.org/10.1016/j.apr.2025.104860>.

Murase, Y., Takayama, K., Uchimoto, T., Uchiyama, H., Kadota, K. and Tozuka, Y. (2022). Prediction of tablet weight variability from bulk flow properties by sparse modeling. *Powder Technology*, 407, p.117681. doi:<https://doi.org/10.1016/j.powtec.2022.117681>.

Pharmavalidation.in. (2026). *Weight Variation Validation in Tablets – Pharma Validation*. [online] Available at: <https://www.pharmavalidation.in/weight-variation-validation-in-tablets/>.

Qiu, Y., Chen, Y., Zhang, G.G.Z., Yu, L.X. and Mantri, R.V. (2017). *Developing solid oral dosage forms : pharmaceutical theory & practice*. London, Uk: Elsevier Academic Press.

Rastogi, S. (2024). *What is Oral Solid Dosage (OSD): A Comprehensive Guide to OSD Formulations - Vici Health Sciences*. [online] Vici Health Sciences. Available at: <https://vicihealthsciences.com/what-is-oral-solid-dosage/>.

Ravendra Singh and Zhihong Yuan (2018). *Process systems engineering for pharmaceutical manufacturing*. Amsterdam: Elsevier.

Sierra-Vega, N.O., Romañach, R.J. and Méndez, R. (2019). Feed frame: The last processing step before the tablet compaction in pharmaceutical manufacturing. *International Journal of Pharmaceutics*, [online] 572, p.118728. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118728>.

Taboga, M. (2021). *Dummy variable | Interpretation and examples*. [online] www.statlect.com. Available at: <https://www.statlect.com/fundamentals-of-statistics/dummy-variable>.

Urban Machinery (2024). *Understanding the Mechanisms of Tablet Press Machines*. [online] Urbanpackline.com. Available at: <https://www.urbanpackline.com/a-understanding-the-mechanisms-of-tablet-press-machines.html> [Accessed 25 May 2026].

Vreeman, G. and Changquan Calvin Sun (2024). A strategy to optimize precompression pressure for tablet manufacturing based on in-die elastic recovery. *International journal of pharmaceutics*, 654, pp.123981–123981. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.123981>.

www.astrazeneca.se. (n.d.). *Korta Fakta*. [online] Available at: <https://www.astrazeneca.se/om-oss/korta-fakta.html>.

European Pharmacopoeia 6.0 (2007). Kap. 2.9.5: Uniformity of mass of single-dose preparations. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) (i text: (*European Pharmacopoeia 6.0* 2007))