

LUT-YLIOPISTO

TUOTANTOTALOUDEN KOULUTUSOHJELMA

**Teollisen internetin vaikutus
lääketeollisuuden tuotantoon ja
toimitusketjuihin**

**”Effect of IoT on manufacturing and supply chains in
pharmaceutical industry”**

Kandidaatintyö

Arkko Ketolainen

TIIVISTELMÄ

Tekijä: Arkko Ketolainen	
Työn nimi: Teollisen internetin vaikutus lääketeollisuuden tuotantoon ja toimitusketjuihin	
Vuosi: 2021	Paikka: Lappeenranta
Kandidaatintyö. LUT-yliopisto, Tuotantotalous. 33 sivua, 8 kuvaa, 1 taulukko ja 0 liitettä. Tarkastaja(t): Sini-Kaisu Kinnunen	
Hakusanat: Teollinen internet, Teollinen internet lääketeollisuudessa, Serialisointi, Riskit serialisoinnissa, Valmistusprosessit lääketeollisuudessa	
Keywords: IoT, IoT in pharmaceutical industry, Serialization, Risks in serialization, Manufacturing processes in pharmaceutical industry	
<p>Työn tavoitteena on tutkia, minkälainen moderni lääketeollisuus on ja miten teollinen internet näkyy alan tuotannossa ja toimitusketjuissa. Teollinen internet on ajankohtainen aihe valmistavan teollisuuden saralla.</p> <p>Työssä perehdytään lääketeollisuuden osa-alueisiin, kuitenkin pääpainona ovat tuotanto ja toimitusketjut. Työ on hyvin kirjallisuuspainotteinen ja sisältää paljon artikkeleita sekä muita lähteitä, joilla tuetaan kokonaiskuvan syntymistä. Modernin lääketeollisuuden osio avaa lukijalle alan peruspiirteitä esimerkiksi kuvaamalla markkinoita, toimitusketjullisia järjestelyjä ja sääntelyä. Työssä avataan teollisen internetin käyttöä nyt ja lähitulevaisuudessa sekä vähän erityisempiä mahdollisuuksia kaukaisempaan tulevaisuuteen lääketeollisuudessa.</p>	

Tuloksena saa kattavan kuvan lääketieteellisuuden globaalien toimitusketjullisista haasteista, miten ne ovat esimerkiksi syntyneet. Ongelmana on ollut varsinkin tuotannon siirtyminen halvempien kustannusten maihin ja siitä syntyneet monimutkaiset toimitusketjut. Lääketieteellisyydessä IoT-teknologiaa on tullut käyttöön viime aikoina, kuten dataa koneista, RFID-sensoreita ja monitorointia. Niiden ja muiden työkalujen avulla voidaan turvata paremmin toimitusketjut väärennetyiltä lääkkeiltä ja parantaa herkeä erätuotantopainotteisen valmistuksen häiriöttömämpää jatkuvuutta.

SISÄLLYSLUETTELO

1	Johdanto	5
1.1	Tausta ja tavoite	5
1.2	Rakenne ja rajaukset	5
2	Moderni lääketeollisuus	7
2.1	Ominaispiirteet ja markkinat.....	7
2.2	Globaalien toimitusketjujen hallinta	10
2.3	Valmistusprosessit ja järjestelmät.....	13
2.4	Regulaatiot ja valvonta	14
3	IoT:n käyttö lääketeollisuudessa.....	16
3.1	Serialisointi – Lääkevarmennusjärjestelmä	17
3.1.1	Pakkauskodein yhdistäminen tietokantaan	18
3.1.2	Kustannukset ja saavutettu hyöty	19
3.1.3	Riskit toteutuksessa ja rakenteessa.....	19
3.2	Tuotantolaitosten maksimisointi	20
3.3	Toimitusketjujen turvaaminen	21
4	Tulevaisuuden näkymät	23
4.1	Älykäs tuotantolaitos lääketeollisuudelle.....	23
4.2	Älylääkkeet ja uudet lääke muodot aiheuttavat haasteita	24
5	Johtopäätökset.....	27
	Lähteet	29

LYHENTEITÄ

AI/API, active ingredient/active pharmaceutical ingredient

EMA, European Medicines Agency

EMVO, European Medicines Verification Organisation

FiMVO, Finnish Medicines Verification Organisation

GTIN, Global Trade Item Number

IoT, Internet of Things

IIoT, Industrial internet of Things

RFID, radio frequency identification

WNS, wireless network system

1 JOHDANTO

Teknologia kehittyy jatkuvasti ja isoimpia puheenaiheita viime vuosina on ollut niin sanottu Industry 4.0 eli neljäs teollinen vallankumous. Se linkittyy vahvasti uusiin mahdollisuuksiin ja innovaatioihin teollisuuden saralla. Kun business-to-consumer (B2C) myynti on vahvasti nojannut kasvussa internetin liiketoimintamahdollisuuksiin viime vuosikymmeninä luoden uusia verkkojättejä, kuten Amazon ja eBay, on perinteinen teollisuus jäänyt jälkeen kyseistä kehityksestä. (Gilchrist 2016, s. 1-10)

Lääketeollisuus on tunnettu isoista tutkimus ja kehitys (T&K) -panostuksista, joista myöhemmin uutisissa ovat pyörinyt koronarokotteiden tuotanto-ongelmat ja niiden kehittäminen. Lääketeollisuus eroaa monella tavalla muusta valmistavasta teollisuudesta, jonka takana on vahva sääntely. Lääketeollisuus voidaan nähdä alan ammattilaisten vahvana ja osittain piilotettuna pelikenttänä, joten tämän tutkimuksen on tarkoitus avata sen käytettyä teknologiaa. Teollisen internetin ollessa ajankohtainen aihe tekijän toimialalle ja lääketeollisuudelle, on sen vaikutukset ja mahdollisuudet otettu tutkimuksen pääaiheeksi.

1.1 Tausta ja tavoite

Tämä työ ei ole tehty yhteistyössä minkään yrityksen kanssa vaan opiskelijan omasta mielenkiinnosta aihetta kohtaan. Teollisen internetin vaikutus lääketeollisuuteen on osakuva valmistavan teollisuuden muutosta kohti uusia toimintatapoja internetin avulla. Työ sisältää digitalisaatioon liittyviä termejä ja sanastoa. Työn tavoitteena on saada selkeä kuva teollisen internetin näkymistä modernissa lääketeollisuudessa keskittyen nykypäivään ja tulevaisuuteen. Jotta tähän tavoitteeseen päästään, tarvitaan ensin tietoa ja ymmärrystä modernin lääketeollisuuden toimialasta, piirteistä ja käytännöistä.

1.2 Rakenne ja rajaukset

Työssä tullaan sivuamaan teollisen internetin lisäksi esimerkiksi pilvipalveluita ja Big dataa, sillä ne linkittyvät vahvasti aiheeseen. Työ on alan kirjallisuuteen perustuva katsaus, jossa on vähän omaa pohdintaa. Kirjallisuus sisältää paljon lääketeollisuuden ammattilehtien tieteellisiä artikkeleita, ja lähteinä on myös muutaman yrityksen omia tietoja lisäämään konkreettisuutta.

Työssä keskitytään valmistavaan lääketeollisuuteen ja sen toimitusketjuihin, eikä käydä läpi laajemman healthcare-sektorin näkymiä. Rakenteeltaan työ on viisiosainen: Johdanto, Moderni lääketeollisuus, IoT:n käyttö lääketeollisuudessa, Tulevaisuuden näkymät ja Johtopäätökset.

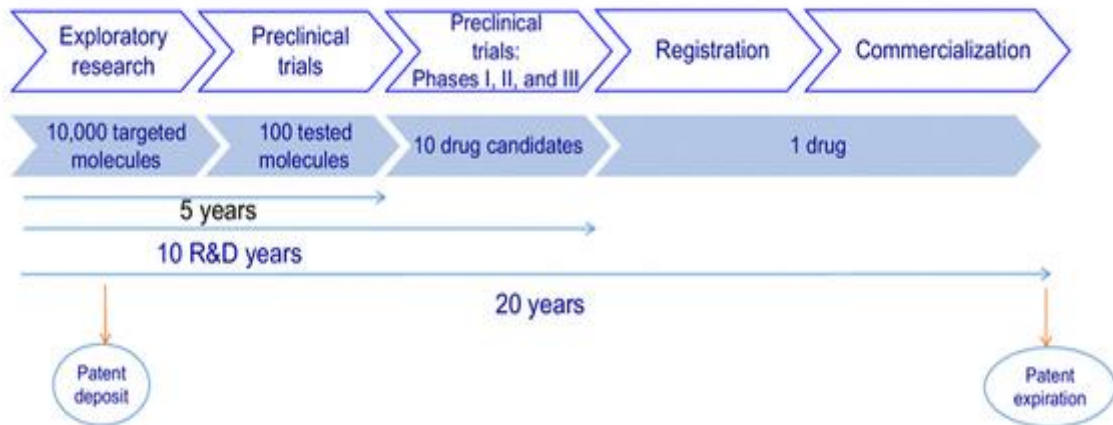
2 MODERNI LÄÄKETEOLLISUUS

Tässä osiossa käydään läpi modernin lääketeollisuuden ominaispiirteitä, toimitusketjua, valmistusta ja regulaatiota. Lääketeollisuudella on erityispiirteitä muihin teollisuuden aloihin verrattuna, joiden läpikäyminen auttaa ymmärtämään mahdollisia teollisen internetin käyttökohteita seuraavassa osiossa.

Organisoidun lääketeollisuuden perusteet ovat 1800-luvun lopun ja 1900-luvun alun Saksassa kemianteollisuuden segmenttinä. Kemianteollisuuden pioneerit, kuten Bayer hyödynsivät tietojaan organisesta kemiasta lääkkeiden valmistusta varten. Modernin lääketeollisuuden arvioidaan syntyneen toisen maailmansodan jälkeen 1940-luvun loppupuolella, kun tarve hyvinvoinnille kasvoi. Lääkelöydöt, kuten penisilliini ja antibiootit antoivat uskoa alan perusteisiin. Vähäinen ymmärrys taudeista ja niiden aiheuttajista teki lääkekehityksestä lähes hakuammuntaa, joten useamman samanaikaisen kokeilun toteuttaminen suurella mittakaavalla mahdollisti kilpailuedun ja kasvatti T&K-toimintaa. Lääkkeen löytäminen oli kultasuoni ja se vauhditti vahvojen ja pitkäaikaisten patenttien tulemistä alalle. Yhteiskunnalliset muutokset, markkinoinnin lisääminen sekä kuluttajille ja lääkäreille, ja bioteknologian kehittyminen veivät lääketeollisuutta nykyiseen suuntaansa 1900-luvun loppupuolella, samalla myös regulaatioille oli yhä enemmän tarvetta. 2000-luvulla lääketeollisuus on keskittynyt yhä enemmän vaikeisiin tauteihin esimerkiksi syöpiin ja HIV:iin. (Malerba & Orsenigo 2015)

2.1 Ominaispiirteet ja markkinat

Lääketeollisuus perustuu pitkälti laajaan T&K-toimintaan, joka mahdollistaa uuden lääkkeen läpimenon tiukasti valvotuista ja testatuista prosesseista. Uuden lääkkeen markkinoille tuomiseen menee keskimäärin jopa 12 vuotta. Lääkkeiden kehitys on monipuolistunut, kun löydetään jatkuvasti uusia vaikuttavia kemiallisia ja biologiaperäisiä atomi- ja molekyyllirakenteita. Teknologian kehittyessä, on se mahdollistanut niiden paremman tutkimuksen sekä myös teollisen massatuotannon. Lääkkeen kehitys vie valtavasti resursseja, kuten aikaa, rahaa ja työtunteja yritykseltä. Kuvassa 1 on esitetty lääkkeen kehitysprosessi. (Singh & Yuan 2018, s. 1-5)



Kuva 1. Lääkkeen kehitysprosessi (Lähde: Singh & Yuan 2018).

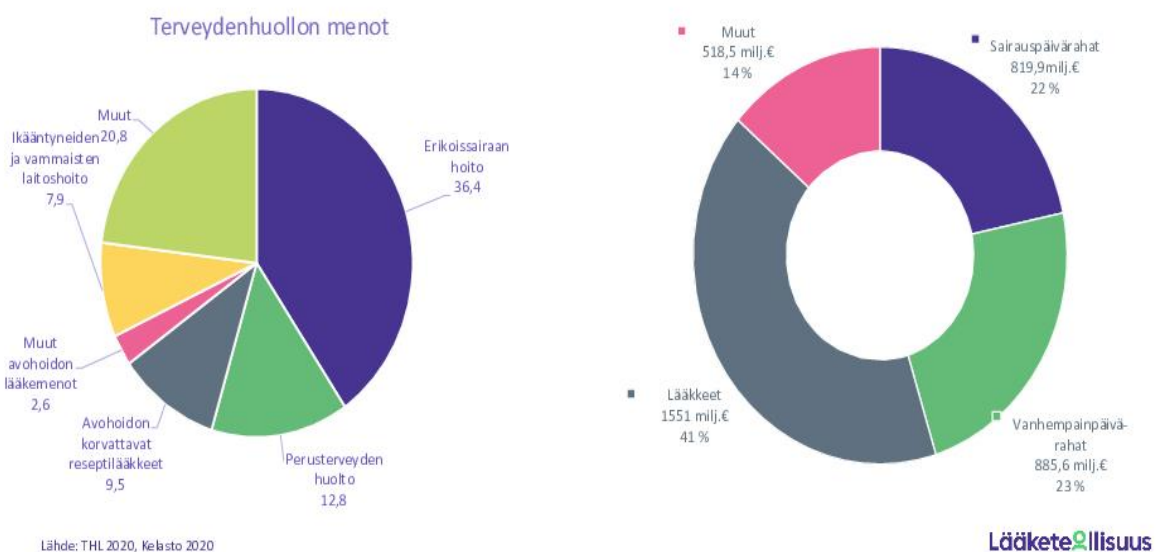
Kun vaikuttava lääkemolekyyli on seulottu ja testattu eläimillä, voidaan aloittaa tärkeimpänä vaiheena pidettyä ihmisillä toteutetut kliiniset kokeet. Ne voidaan jakaa kolmeen vaiheeseen: I, II ja III. Ensimmäisen vaiheessa lääkettä annetaan muutamalle terveelle koehenkilölle, toisessa vaiheessa sitä saavat sairastuneet henkilöt, jotka lääkkeellä on tarkoitus parantaa. Samanaikaisesti tutkitaan vielä eläimillä tuotteen pitkäaikaisia toksikologisia vaikutuksia ja tehdään markkinointitutkimuksia lääkkeen potentiaalisesta tuotto-odotuksesta. Vaihe III sisältää ison määrän koehenkilöitä, yleensä kymmeniä tuhansia ja vaatii viranomaishyväksynnän ennen aloitusta. Koehenkilöiden määrä ja tarkka valvonta, jotta lääkkeen kaikki vaikutukset dokumentoidaan, tekevät vaiheesta hyvin kalliin. Prosessi voidaan lopettaa tai lähettää takaisin ketjussa modifiointia varten, jos haluttua vaikutuksia ei saada. Se voidaan tehdä missä vaiheessa tahansa, kuitenkin mielellään ennen kallista kolmosvaihetta. Kehitysproessin aikana myös suunnitellaan potentiaalisen lääkkeen tuotannollista ja toimitusketjullista puolta. (Singh & Yuan 2018, s. 2-8)

Maailman lääke­markkinat ovat erittäin suuret, ja siitä kertovat muuan muassa yhtiöiden liikevaihdot. Vuonna 2020 markkinoita johtava yhdysvaltalaisen Johnson & Johnsonin liikevaihto oli yli 85 miljardia dollaria, joista noin 56 miljardia tuli farmaseuttisesta liike­alueesta eli lääkkeistä (Forbes 2020). Maailmaa johtavat monien kymmenien miljardien farmasian alan yhtiöt ovat pitkään perinteisesti olleet yhdysvaltalaisia ja eurooppalaisia, mutta alalle on noussut muutama japanilainen ja kiinalainen yritys (Pharmaceutical Technology 2020). Kourallinen yhtiöitä muodostaa selkeästi suurimman osan lääkkeiden maailman

kokonaistarjonnasta. Suomen suurin lääkeyhtiö Orion oyj on liikevaihdoltaan 1,05 miljardia euroa, ja 24 %:n liikevoittomarginaali on yleinen alaa kuvaava (Orion oyj 2019).

Kuvassa 2 näemme, että lääkkeiden kustannukset ovat iso osa Suomen terveydenhuoltokustannuksia. Kansaneläkelaitos (KELA) korvaa osan määrättyistä lääkkeistä, jotka ovat yleensä reseptilääkkeitä tai jossain tapauksissa myös itsehoitolääkkeitä. Asiakkaalle hinnasta lähtee pois 40 % peruskorvauksessa ylöspäin aina 100 % täysikorvaukseen asti apteekissa asioidessa. (Kela 2021) Näihin lääkemenoihin lisätään vielä erikoissairaanhoidossa saadut hoidot ja lääkkeet, jotka ovat valtion rahoittamia. Moniin yhteiskuntiin kuuluu lääkekorvaukset, joko julkiselta taholta tai vakuutusyhtiöiden kautta. Systeemejä on monia, ja ne lisäävät lääkeyhtiöiden myyntiä ja voittoa, mutta antavat samalla kansalaisille paremman pääsyn uusiin ja kalliimpiin lääkkeisiin, joihin heillä ei olisi välttämättä varaa itse.

Terveydenhuollon kokonaiskustannukset 2018 (21 117 miljoonaa €)

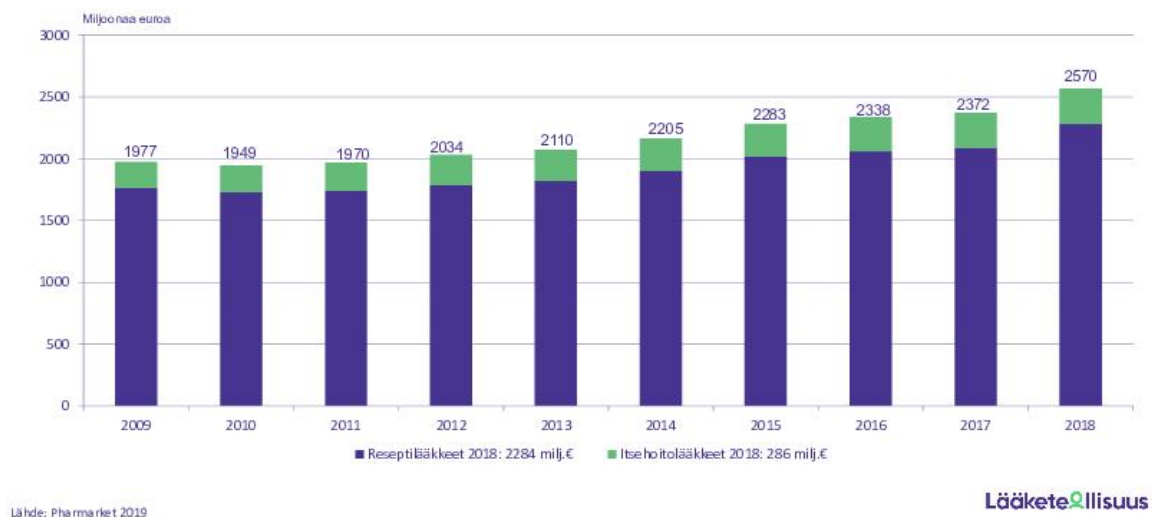


Kuva 2. Suomen terveydenhuoltokustannukset (Lähde: Lääketeollisuus 2021).

Patenttien takia monet reseptilääkkeet tiettyihin harvempiin tauteihin saadaan vaan yhdeltä tai muutamalta toimittajalta, jolloin hoitojen hinnat kasvavat. Reseptilääkkeiden hintoja pyritään monesti hillitsemään lainsäädännöllä, ja sairaaloissakin uusiin hoitomuotoihin on asetettu hankintakattoja. Reseptilääkkeitä myydään rahallisesti selvästi enemmän (Kuva 3), ja ne tuottavat enemmän, vaikka niiden myyntikappalemäärät eivät olisi niin suuria. Esimerkiksi

Orionin astman, Parkinsonin taudin ja sydämen vajaatoiminta -lääkkeet olivat kaikki moninkertaisia liikevaihdoltaan verrattuna tunnettuun itsehoitosärkylääke Buranaan®, tosin patenttisten lääkkeiden vienti ulkomaille on kannattavampaa ja helpompaa. Myös tuotekategorioittain generiset lääkkeet olivat 68 % ja itsehoitolääkkeet 24 % kokonaisliikevaihdosta. (Orion oyj 2019)

Lääkevalmisteiden tukkuhintaan kokonaismyynti

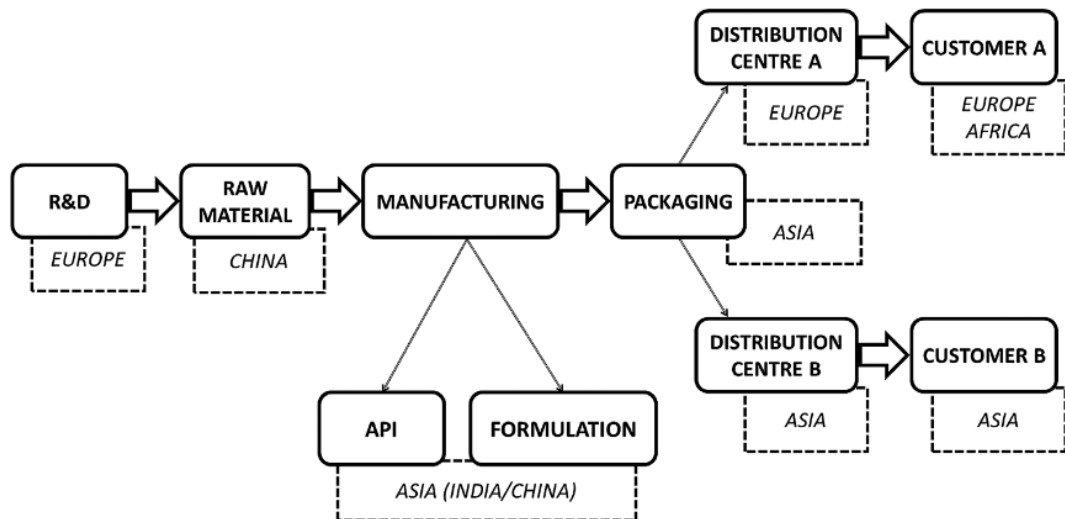


Kuva 3. Suomen lääkkeiden tukkumyynti (Lähde: Lääketeollisuus 2021).

2.2 Globaalien toimitusketjujen hallinta

Tyypillinen ison lääketeollisuusyrityksen toimitusketju sisältää ensisijaisen valmistajan, toissijaiset valmistajat, jakelukeskukset, tukkumyyjät ja jälleenmyyjät. Ensisijainen valmistaja tuottaa aktiivista tai vaikuttavaa lääkeosaa (eng. active ingredient, AI/API), kun taas toissijainen valmistaja lisää siihen muita ei-vaikuttavia aineita. (Shah 2004) Näistä enemmän

tietoa kappaleessa 2.3 Valmistusprosessit ja järjestelmät. Kuvassa 4 on esitetty yksinkertainen toimitusketju, jossa tuotanto ja kokoonpano on Aasiassa.



Kuva 4. Yksinkertainen toimitusketju painottuen Aasiaan (Lähde: Huq, et al. 2016)

Lääketehtailla on prosessiteollisuuden ominaisuuksia, sillä monet lääkkeet tai lääkeaineet eivät vaadi suuria tuotantomääriä, joten tehtaiden on pystyttävä valmistamaan useampia tuotteita pääomakulujen vähentämiseksi. Valmistevaihtoprosessit sisältävät merkittävän ristikkäiskontaminaation (saastumisen) riskin lääkeaineiden välillä, joten tarkat ja huolelliset aikaa vievät puhdistusoperaatiot ovat tärkeitä. Tämän takia tehtaat saattavat tehdä yhtä tuotetta jopa vuoden kysynnän yhdellä tuotantocyklillä lyhentääkseen koneiden alhaallapitoaikaa. Lopputuotteiden lisäksi se koskee monesti myös välituotteita, mitkä aiheuttavat merkittäviä ongelmia toimitusketjun reagoitakyvykkyydelle. Jotta asiat eivät olisi kuitenkaan liian yksikertaisia lisätään kuvioon vielä sopimusvalmistajat tai -toimittajat, jotka mahdollisesti tuottavat jotain tai kaikkia aktiivisia ainesosia yritykselle. (Shah 2004) Toimittajat voivat siis tuottaa vaikkapa tarvittavaa ainesosaa vain tietyn ajan vuodesta samojen yllä mainittujen vaihtoprosessien takia. Ylävirrassa olevat yritykset mahdollisesti joutuvat siten ottamaan isoja varastointierä vastaan, jos toimittaja ei niitä halua varastoida.

Toissijaiset valmistuspaikat ('Formulation', Kuva 4) sijaitsevat maantieteellisesti yleensä erillään ensisijaisista, sillä kuva on skenaario pienemmälle toimitusketjuriskille. Toissijaisia

valmistajia on normaalisti useampi verrattuna harvempiin ensisijaisiin valmistuspaikkoihin. Useampi maantieteellisesti levitetty toissijainen tuotantopaikka, joita voisi sanoa myös lopputuotekokoonpanoiksi muilla teollisuuden aloilla, palvelee alueellisia markkinoita paremmin. Kuljetukset tuotantopaikkojen välillä kestää kaksi viikkoa tai lentokuljetuksella kaksi päivää. (Shah 2004)

Valmis lääke toimitetaan alueellisista jakelukeskuksista lääketukkuun tai jossain tapauksissa suoraan sairaalaan. Tukkuymyyntiä hallitsee maittain muutamat tekijät. Esimerkiksi Britanniassa kolme tukkua hallitsee 80 % lääkevirroista, kun taas loput menevät enimmäksi sairaaloihin. (Shah 2004) Vuonna 2020 lääketukkuyritys Oriola oyj hallitsee omien sivustojen mukaansa 42 % Suomen ja 47 % Ruotsin lääkkeiden tukkukaupasta (Oriola 2021a). Alalle tulo on vaikeaa, sillä yrityksillä on jo valmiit luvat ja yhteydet viranomaisten kanssa sekä tarvittavat järjestelmät ja jakeluketjut. Tukut toimittavat lääkkeitä jälleenmyyjille, jotka ovat enimmäkseen apteekkeja. Suomessa apteekkeja on noin 800, joiden kanssa tukku pitää yllä toimitusvarmuutta (Oriola 2021b).

Lääketeollisuudella on pitkä tausta siirtää tuotantoa halvempien kustannusten maihin. Samalla on luotu pidempiä, monimutkaisempia ja vahvasti globaaleja toimitusketjuja. Vahva T&K-toiminta on haluttu pitää osaavissa länsimaissa, kun ei-ydintoimintoja on ulkoistettu alihankintaan ja sopimusvalmistajille. Nämä sopimusvalmistajat ovat tyypillisesti sijainneet Intiassa ja Kiinassa. Aluksi on siirretty ei-vaikuttavien lääkeaineiden tuotanto muualle ja lopulta myös vaikuttavien aineiden ulkoistamiseen. Kun toimittajat, valmistus, kokoonpano ja jakelu sijaitsevat maantieteellisesti kaukana, on se kasvattanut toimitusketjuriskien kertoimia. Nämä riskit voivat pahimmillaan aiheuttaa merkittäviä taloudellisia menetyksiä, tuotteiden jakelusta poistamisen ja viranomaisten puuttumista. Vuonna 2008 Baxter Healthcaren piti vetää hepariinin (verenhyytymisenestolääke) tuotantoeriä pois 81:n siihen yhdistetyn kuolemantapausten takia. Yhdysvaltojen ruoka- ja lääkeviraston (FDA) tutkinta johti kymmeneen kiinalaiseen vaikuttavan aineen toimittajaan, joiden laatu- ja valvontatoimet eivät olleet riittäviä. Kun Kiinasta lääkeainetta oli toimitettu yhteentoista maahan, oli koko toimitusketju vaarassa ihmishenkien lisäksi. (Huq et al. 2016)

Aikaisemmin Kuvassa 4 oli yksittäinen toimitusketju, mutta entä jos valmistuspaikkoja on monta kymmentä. Kansainvälisellä lääkejätti Pfizerilla on 62 tuotantolaitosta (Kuva 5), yli 200

toimittajaa, ja jopa 130 logistiikkakeskusta ympäri maailmaa (Pfizer 2021). Toimitusketjun hallinta ja suunnittelu muuttuikin hetkessä paljon vaikeammaksi.



Kuva 5. Pfizerin tuotantolaitokset ympäri maailmaa (Lähde: Pfizer 2021).

2.3 Valmistusprosessit ja järjestelmät

EU alueella toimivien lääkevalmistajien pitää noudattaa Good Manufacturing Practise (GMP) -käytäntöä, joka kertoo minimivaatimukset tuotteille. GMP vaatii, että lääkkeet ovat korkea laatuista, sopivat käyttötarkoitukseensa, ja noudattavat markkinointisääntöjä sekä kliinisten kokeiden valtuutusta. Tämä koskee myös kolmannesta maasta tuotavia lääkkeitä tai lääkeaineita, joiden valvonnasta vastaa ensisijaisesti maahantuojia. Jos jakelija tai valmistajayritys tuo lääkkeitä EU:n ulkopuolelta, joutuu se yritys pitämään huolen, että GMP:tä toteutetaan kolmannessa maassa. Valvonnasta tehdään yleensä sopimuksia toimittajamaan kanssa, jotta maiden omat lääkevirastot ei tarvitsisi mennä tarkastuksiin (EMA 2021a).

Kuten kappaleessa Ensisijainen valmistaja tuottaa aktiivista tai vaikuttavaa lääkeosaa, API. Siihen sisältyy eri vaiheita kemikaalisesta synteesistä hajotusvaiheisiin, joita tehdään useaan kertaan tuloksena kompleksinen molekyyli rakenne. Kun taas biokemiallisissa prosesseissa käytetään esimerkiksi käymisreaktiota ja puhdistusta. Valmistusprosessit ovat yleensä pitkiä ja

vaativat huomattavia määriä välituotteiden varastoimista vaiheiden välillä. Välituotteet pitää monesti testata laadun varalta, joka voi aiheuttaa myöhästyksiä ja ne pitää ottaa siten huomioon aikataulutuksessa ennen siirtymistä seuraavaan valmistusvaiheeseen. (Shah 2004)

Toissijainen valmistus tarkoittaa aktiiviseen lääkeaineeseen lisätään muita niin sanottuja ei-vaikuttavia aineita, jotka mahdollistavat aktiivisen ainesosan antamisen ihmisille halutussa ja turvallisessa muodossa. Myös muut loppukokoonpanona pidetyt vaiheet kuten pakkaus suoritetaan tässä. Esimerkiksi tablettimuotoon haluttava lääke käy läpi seuraavat vaiheet:

1. Rakeistus ('Granulation'), lisätään ei-vaadittavat aineet
2. Puristus ('Compress'), pillerin muodostaminen
3. Päälystäminen ('Coating')
4. Laadunvarmistus
5. Pakkaus

Sekä ensisijainen ja toissijainen valmistus ovat lääketeollisuudessa yleensä eräperusteista ('batch') tuotantoa. (Shah 2004) Nykyisissä tuotanto- ja valmistusprosesseissa lääketeollisuus pyrkii käyttämään mahdollisimman edistyneitä ja modifioituja ERP (Enterprise Resource Planning) -järjestelmiä. (Alagarsamy et al. 2020)

2.4 Regulaatiot ja valvonta

Uusien lääkkeiden hyväksymisprosessi on yleensä kestoaltaan pitkä vaihe, joka lääkeyrityksien tulee ottaa huomioon. Hyväksymisprosessin suorittaa valtioiden lääkevirastot esimerkiksi EU-alueella ensisijaisesti European Medicine Agency (EMA). EMA:n kautta keskitetty prosessi antaa lääkkeelle hyväksynnän koko EU:n sekä EEA:n (European Economic Area) maille. Toinen reitti on maiden omien lääkevirastojen hyväksynnän kautta, josta lääke voi saada myyntiluvan. Näin tehdään varsinkin itsehoitolääkkeille. (EMA 2021b)

Kansalliset lääkevirastot hoitavat lääkkeen koko elinkaaren valvonnan, Suomessa asiaa hoitaa Fimea. Sen työ alkaa eläinkokeista, loppuasiakkaalle tarvittavaan jälkivalvontaan asti. Siihen kuuluu paljon hallinnollista asiaa muuan muassa lääketehaiden, -tukkujen myyntiluvat, ja operatiivisempi toiminta, kuten valvontakäynnit tehtaissa. Neuvonta ja yhteydenpito on sekä yrityksille, että viranomaisille tärkeää, jotta luodaan hallittua pelikenttää ja säästytään katastrofeilta. Fimealla on oma laboratorio testaukseen, ja toimintaa yleisen lääkealan kehitykseen. (Fimea 2021)

Lääketeollisuuden tärkeydestä turvallisuuteen johtuen, on se poliittisen vaikutuksen kärjessä monista teollisuusaloista. Kansainvälisesti on yritetty luoda pitkälti samoja regulaatiota ja sääntöjä, joita yritysten on helpompi noudattaa. Lääketeollisuus on vaikuttanut vahvasti kansallisiin lääkeviranomaisiin, lääkelainsäädäntöön ja hallitukseen, esimerkiksi EU:n yhteinen lääkehäyväksyntäprosessi oli pitkälti kovan lobbauksen tulosta. (Abraham 2002) Lääketehtaat ovat haluttuja, sillä ne tarjoavat hyväpalkkaisia töitä varsinkin korkeakoulutetuille kolmansissa maissa, minkä takia valtioiden erinäköiset hankinta- ja verotuet ovat päätöksissä mukana (Huq et al. 2016). Koronan aikana Suomessakin on puhuttu esimerkiksi raketotuotannon palauttamisesta, mutta tuotannollisesti tai taloudellisesti ei sinä olisi järjeä, vaan syyt liittyvät enemmänkin huoltovarmuuteen (Luhtala 2021).

3 IOT:N KÄYTTÖ LÄÄKETEOLLISUUDESSA

Tämä osio on kandidityön pääosassa. Aluksi selitämme mitä teollinen internet tarkoittaa lyhyesti. Pääosassa käydään läpi teollisen internetin olemassa olevia tai lähitulevaisuudessa tulevia käyttökohteita lääketeollisuudessa tuotannon ja toimitusketjun näkökulmasta. Selkein IoT:n käyttökohde on serialisointi ('serialization'), jolla turvataan lääkkeiden oikeellisuutta. Osiossa myös käydään läpi IoT:n käyttöä tuotannon prosesseissa, ja miten toimitusketjun turvallisuutta voitaisiin parantaa 2.2 osiossa käytyihin haasteisiin verrattuna.

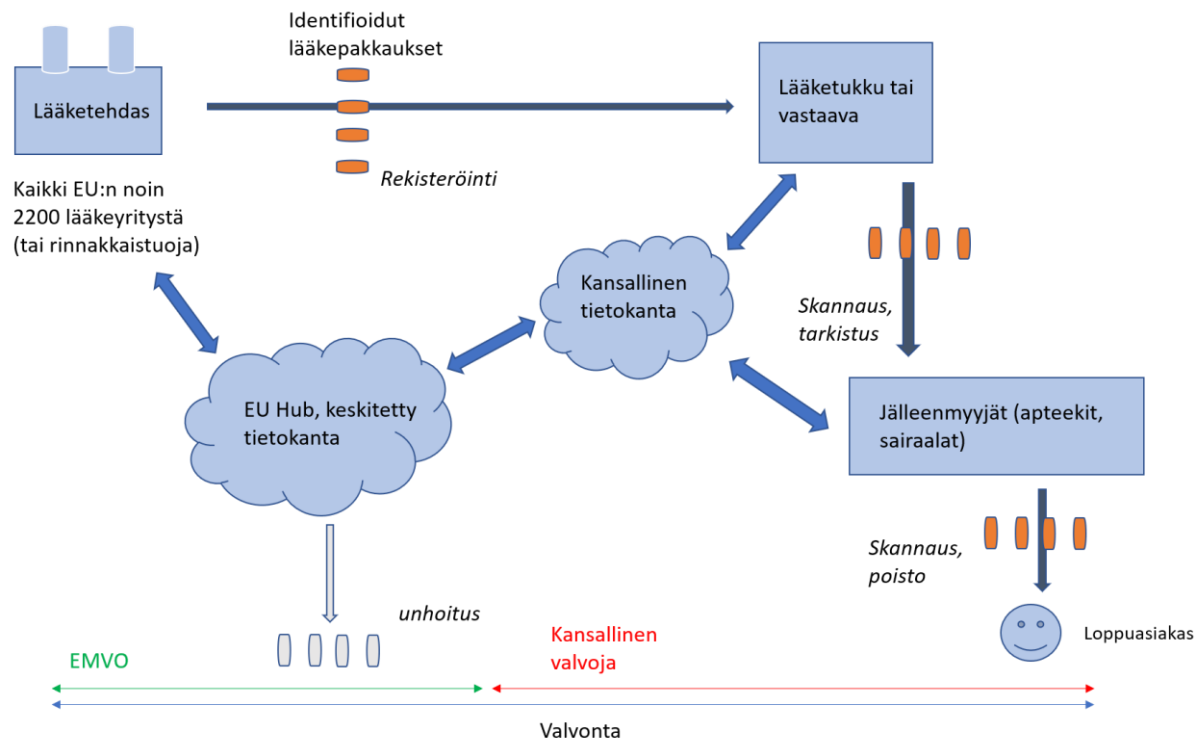
Esineiden internet (IoT) tarkoittaa systeemejä, jotka kytkevät fyysisen maailman internettiin. Se tarkoittaa esimerkiksi sensorien saamaa reaaliaikaisia ympäristöstä, mitkä ladataan internettiin. (Milenkovic 2020, s. 1-5) Asiaa määritellään tarkemmin seuraavasti: ”Tarkoitetaan avointa ja kokonaista verkostoa, joka perustuu teknisten laitteiden suorittamaan automaattiseen tiedon, datan ja resurssien siirtoon, ja kyseisten laitteiden reagointiin ja ohjaukseen eri tilanteissa muuttuvassa ympäristössä”. Formaalia tai hyväksyttyä esitystapaa IoT:n määritelmälle ei vielä kuitenkaan ole ja sen käyttö on osin kohderiippuvainen. Teollinen internet (IIoT) on niin sanottu osatermi esineiden internetille ja niillä tarkoitetaan monesti samaa, kuitenkin IIoT on tarkoitettu valmistavalle teollisuudelle. (Dagnino 2021, s. 1-3) Tässä työssä, kun käsitellään lääketeollisuutta ja sen prosesseja, niin IoT-termi tarkoittaa jatkossa aina teollista internettiä sekavuuden välttämiseksi.

IoT mahdollistaa yritykselle paremman ja nopeamman tiedon omiin operaatioihin ja toimintoihin, kun osat kuten koneet ja varasto keräävät reaaliaikaisia tietoja sensorien avulla. Laajojen datamäärien hallinta ja analysointi voidaan tehdä cloud-perusteisilla ratkaisuilla, joita on ennen ollut rajoitetusti tarjolla tai ne ovat olleet hyvin vaikeita käyttää. Cloudiin pystytään myös tallentamaan isoja määriä dataa, jota voidaan myöhemmin tutkailla. Tämän johdosta esimerkiksi voidaan optimoida toimintoja paremmin, jolla saadaan lisää tuottavuutta, tehokkuutta ja pienempiä kuluja. IoT:n verrattain hidas tulo on voinut johtua teollisten systeemien monimutkaistumisesta, minkä vauhdissa ihmisoperaattorien on ollut vaikea tunnistaa uudistamistarpeita. (Gilchrist 2016, s. 1-10) Myös ympäröivän yhteiskunnan infrastruktuurin kehitys ja verkottuminen esimerkiksi nopeammilla valokaapeliyhteyksillä, on antanut yrityksille pysyvyyden ja varmuuden tunnetta, että IoT perusteisia järjestelmiä voidaan toteuttaa skaalautuvasti.

3.1 Serialisointi – Lääkevarmennusjärjestelmä

Serialisoinnilla tarkoitetaan lääkepakkaukselle yksilöllisesti annettavaa koodia, jonka avulla se pystytään jäljittämään koko toimitusketjun osalta. Käytännössä sen avulla yksittäinen lääke pystytään tunnistamaan loppukäyttäjältä sitä valmistamalle tehtaalle ja tuotantolinjastolle asti. Yksilöllisen koodin lisäksi pakkaukset sinetöidään esimerkiksi liimalla tai sulkijatarralla, jolloin asiakas tietää, että lääkepakkaukseen ei ole koskettu. Kyseessä on EU:n laajuinen järjestelmä, jonne tuotekoodit ja sarjanumerot ilmoitetaan, ja järjestelmä koskee lähes kaikkia reseptilääkkeitä. (Huttunen 2021) Kyseessä on merkittävä internetin käyttökohde lääketeollisuuden toimitusketjussa. Myös jollain muilla markkinoilla vastaavia järjestelmiä on tai tulee käyttöön, kuten Yhdysvalloissa.

Ensin serialisointi esiteltiin EU:n toimesta vuonna 2011 lääkeväärennöksiä vastaa. Se käytti Falsified Medicines Directive (FMD) nimeä, ja saatiin voimaan vuonna 2016. EU:n 28 jäsenmaan, sekä Norjan, Islannin, Liechtensteinin ja Sveitsin ottavat järjestelmä käyttöön maaliskuun loppuun mennessä 2019. Myös Iso-Britannia on mukana järjestelmässä, vaikka Brexitin takia se on nyt jättämässä EU:ta. (Milmo 2018) FMD pyrkii nimenomaan takaamaan, että lääkkeissä on esimerkiksi oikea määrä vaikuttavaa lääkeainetta, lääkeaine on laadukasta, tahallista pakkausten alkuperän piilottamista ei tapahtuisi, ja pakkauksen oikeellisuudesta pystyy varmistumaan. FMD ei niinkään estä suoraan lääkejäljitelmien käyttöä, joilla ei ole lupaa toimia koko alueella ja eivät siten ole virallisen jakelun piirissä. Sen pitäisi kuitenkin estää lääkejäljitelmien pääsy virallisten kanavien piiriin (EMA 2021b) Kuvassa 6 on näytetty serialisoinnin periaate osana toimitusketjua perustuen yllä mainittuihin ja FiMVO:n lähteisiin.



Kuva 6. Serialisoinnin periaate osana toimitusketjua.

3.1.1 Pakkauskoodin yhdistäminen tietokantaan

Lääkepakkauksella annetaan uniikki identiteetti algoritmilla, joka koodiavaimella tehdään 2D-viivakoodiksi käyttämällä koneoppinutta datamatriisia apuna. 2D-koodi sisältää tuotekoodin (GTIN), yksilöivä sarjanumeron, eränumeron, ja viimeisen käyttöpäivän. Tämä 2D-koodi pitää kuitenkin pystyä tarkasti avaamaan ('decode') jälleenmyyjillä, kuten apteekeissa käytössä olevilla normaaleilla viivakoodinluentavälineillä, kun pakkaus toimitetaan loppuasiakkaalle. (Milmo 2018) Alkujaan pakkaus lisätään EU Hub -tietokantaan yleensä valmistajan tai EU:n ulkopuolelta lääkettä tuovan yrityksen kautta. EU Hub ilmoittaa reaaliajassa tiedot kansallisiin tietokantoihin (Kuva 6). Valmistajalta tuotteet siirtyvät tukuille, joille on vapaaehtoista tarkastaa lääkepakkauksen oikeellisuus. Nämäkin tiedot siirtyvät kansallisten tietokantojen (Suomessa FiMVO) johdosta EU Hubiin. Jälleenmyyjien, kuten apteekkien on pakko tehdä lääkepakkauksen verifikaatio, jotta kun se annetaan loppuasiakkaalle, voidaan olla varmoja pakkauksen oikeellisuudesta. (FiMVO 2021a) Lopulta pakkaus poistetaan tai unhoitetaan järjestelmästä tarpeeksi pitkän ajan kuluessa, jolloin identiteetit saadaan uusiokäyttöön (Milmo 2018).

3.1.2 Kustannukset ja saavutettu hyöty

Serialisointi on pitkälti ollut IT-vetoinen hanke verrattuna aikaisempiin tuotantolinjojen muutoksiin, jotka ovat enemmän olleet automaatioon liittyviä. Tämä on aiheuttanut uusia ongelmia, joita alalla olleet eivät ole tavanneet. Implementoinnin suunnitteluun on käytetty uutta ideaa ”onsite but offline” -käytäntöä, jonka avulla järjestelmää on päästy testaamaan paikallisesti simulaatioissa, ja samalla mahdollisesti säästetty viikkoja tarpeetonta linjastojen alhaallapitoaikaa. (Jordon 2017) Alan asiantuntijat uskovat implementoinnin olevan selkeästi isoin kustannus koko järjestelmässä, ja vievän paljon yritysten sisäisiä resursseja. Yhden tuotantolinjaston arvioitu täysi muutuskustannus on noin 500 000 euroa (Milmo 2018). Ohjelmistoja ja järjestelmiä on jouduttu hankkimaan koko toimitusketjun matkalta, varsinkin pienillä yrityksillä on ollut vaikeuksia etupainotteisen investoinnin ja tarvittavan tietotaidon löytämisessä. Monet ovatkin joutuneet luottamaan ulkoisten asiantuntijoiden vahvuuteen. (Jordon 2017)

Vaikka serialisoinnin selkein tehtävä on koko lääkeketjun turvallisuus, siitä voi myös saada muita etuja. Sookne (2019) kertoo haastatteluartikkelissaan, että serialisoinnista saatavaa dataa voitaisiin hyödyntää kommunikointia yritysten, kumppaneiden ja potilaiden välillä. Samalla luotaisiin ekosysteemi tai verkosto, jossa esimerkiksi harvinaisista sairauksista saitaisiin lisädataa muodostaakseen tarpeeksi isoja ”pooleja” lääkehyötyjen näytöksi. Artikkelissa tosin todetaan, että tällä hetkellä potilasdatan rajoitteet EMVOn taholta eivät kovin hyvin tätä mahdollista.

3.1.3 Riskit toteutuksessa ja rakenteessa

Serialisointi on ollut erityisen haasteellista pienille ja keskikokoisille lääkeyhtiöille. Kuitenkin ohjelmistojen ja järjestelmien implementointi ongelmat eivät rajoitu vain yrityksille vaan kansalliset IT-alustainfrastruktuurit ei välttämättä ole olleet valmiita tarpeeksi ajoissa, jolloin datan ja tietojen ajot ovat tulleet kiireellisiksi ja myöhästyneet. (Milmo 2018) Esimerkiksi Kreikassa ja Italiassa serialisointi ei tullut voimaan vielä 2019. Pienemmät yritykset toimitusketjussa, kuten apteekit näyttävät olevan pääosin ohjelmistotuottajien ja ketjussa ylempien vahvojen toimijoiden varassa. (Huttunen 2021) Näitä pienten yritysten riskejä ovat esimerkiksi:

- Miten mahdollisissa häiriötilanteissa toimitaan
- Ohjelmistojen ja järjestelmien kaatuilu
- Tietoturvan hallitseminen

EMVO on saanut kiitosta nopeasti rakennetusta alustasta sekä muiden toimijoiden auttamisesta, jonka avulla serialisointi on voinut edetä nopeasti, ja toimijat ovat päässeet testaamaan järjestelmiään ajoissa. Myös datan päivittyminen reaaliajassa tietokannoista toisiin näyttää toteutuneen (Milmo 2018).

Valvonta uudessa järjestelmässä on jätetty voittoa tavoittelemattomille yhtiöille, joita EMVO ja kansalliset vastaavat valvojat, kuten FiMVO ovat (Kuva 6). Niiden omistajat ovat alan toimijoita. Suomessa siihen kuuluu muuan muassa Orion oyj, Lääketeollisuus ry ja Suomen Apteekkariliitto ry, kun taas EMVOn vastaavat ovat alan eurooppalaiset keskusjärjestöt. (FiMVO 2021b) Nämä toimijat istuvat EMVOn ja FiMVO:n johtoryhmissä ja ovat mukana päätöksissä (Milmo 2018), mikä aiheuttaa sekavan kuvan kokonaisvalvonnasta varsinkin, kun EMAn ja kansallisten viranomaisten rooli näyttää olevan sivusta seuraaja sekä toteutuksessa ja jälkivalvonnassa. Ovatko viranomaiset olleet täysin ajan tasalla selviää, kun tieteellisesti arvostettuja raportteja ilmestyy toivottavasti myöhemmin.

3.2 Tuotantolaitosten maksimisointi

Lääketeollisuus käyttää pitkälti jo mahdollisimman edistynyttä teknologiaa ja tietojärjestelmiä moneen muuhun valmistavaan teollisuuteen verrattuna. Useat prosessit ovat monitoroituja niihin tarkoitetuilla IT-järjestelmillä, joista osa on keskitettyjä ja osa paikallisia. Dataa kerätään osittain jo automaattisesti tehtaiden koneista ja muista toiminnoista. (Alagarsamy et al. 2020) Nämä sisältävät lämpötiloja, paineita, massaa, pH, lionnutta happea, kosteutta ja energiaa (Hroncich 2017). IoT tarjoaa hyvät mahdollisuudet analysoida tämä saatu data visuaalisesti ja kierrättää se nopeasti kaikkien osastojen käyttöön. Reaaliajassa saatu tieto vaatii tehokasta integrointia, mutta se hyödyttää esimerkiksi valmistusajan tarkkuuden määrittämisessä, ja muissa parametrien optimoinneissa. Myös tuotantolinjojen monitorointi voidaan hoitaa etänä internetin avulla. Arvioidaan, että noin 30 % isoimmista lääkeyhtiöistä on implementoinut IoT-

teknologiaa valmistusprosesseihinsa toivoen esimerkiksi tuotantokustannusten pienentymistä. (Alagarsamy et al. 2020)

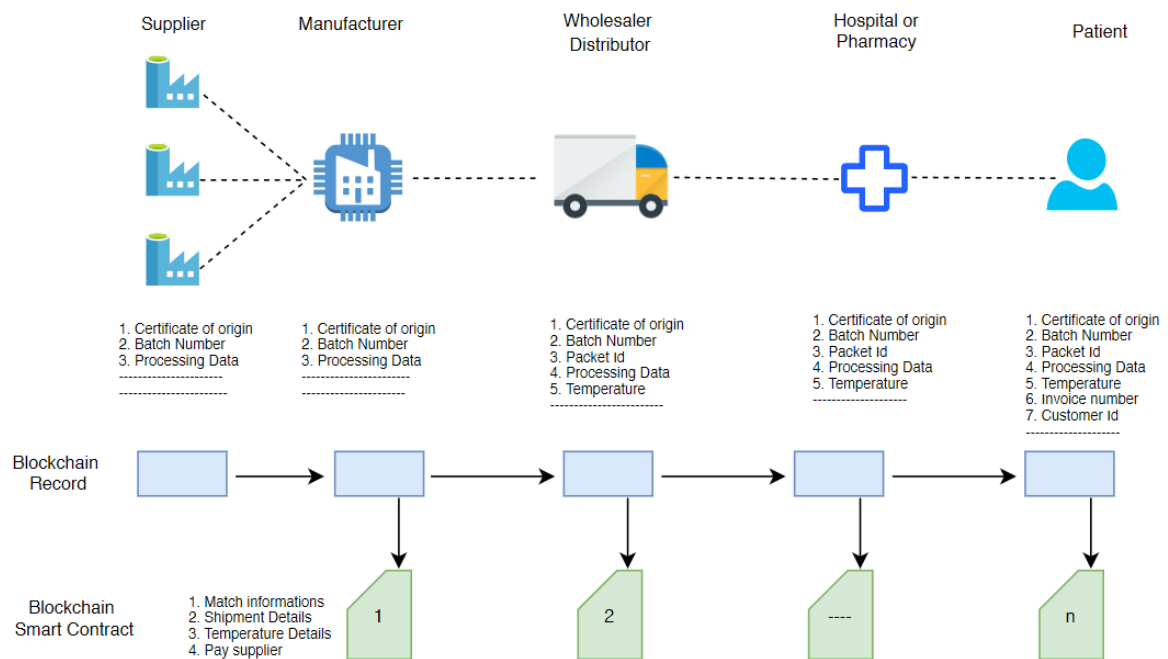
Teollinen internet ohjaa lääketeollisuutta kohti paperisten dokumenttien vähentämistä, kun asiat voidaan hoitaa digitaalisilla alustoilla. IoT-ratkaisut mahdollistavat pienemmän työvoiman ylläpitoa. Kanadalainen lääkeyhtiö Apotex kehitti omia valmistusprosesseja automaation avulla. Siihen kuului automaattisesti liikkuvat (ajoneuvo)laitteet, RFID (etäluettava tunnistite) jäljitys, ja prosessien tarkempi valvonta, joilla varmistetaan tuotantoerien jatkuvuutta ('flow') valmistusvaiheiden läpi. IoT:n yleiset käyttökohteet teollisuudessa, kuten laitteiden ennaltaehkäisevä korjaaminen toimivat lääketeollisuudessa. (Alagarsamy et al. 2020) Kokonaan uusien IoT-menetelmien rakentaminen ja implementointi osaksi ketjuja on helpompaa kuin olemassa olevien prosessien muuttaminen ja parantaminen. Näihin liittyy paljon tuotannon turvaamista ja aiheellista herkkien lääkevalmistusvaiheiden tasapainon muutospelkoa. (Markarian 2016)

3.3 Toimitusketjujen turvaaminen

Materiaalivirtojen parempi hallinta vaatii suoraa ja avoimempaa pääsyä materiaaleihin ja varastoihin, joihin myös kuuluvat sopimusvalmistajat ja toimittajat (Markarian 2016). Yksi tapa tähän on toimitusketjun näkyvyys ('supply chain visibility, SCV'). SCV tarkoittaa, että ketjun toimijat jakavat oleellista ja auttavaa tietoa toisten kanssa. Avoimuutta voidaan siten hyödyntää operaationalisessa toiminnassa, kuten varastojen hallinnassa. 'Automatic identification' (Auto-ID) ratkaisut auttavat ongelmiin, joissa esimerkiksi jakelussa olevat tietystä lämpötilasta riippuvaiset lääkkeet voidaan paremmin säilyttää. Auto-ID teknologia sisältää 'radio frequency identification' (RFID) ja 'wireless sensor networks' (WSN) ja niiden apusensorit. Sensorit voivat lähettää tietoa datavarastoihin, joiden avulla saadaan tietoon esimerkiksi tuotteiden määrä, sijainti ja kunto. Jotta Auto-ID olisi tehokas ratkaisu, pitäisi kaikkien toimitusketjun osapuolien saada reaaliaikainen data itselleen, jolloin varastotasojen suunnittelu ja muut hyödyt saadaan parhaiten esiin. (Papert et al. 2016)

Väärennetyt lääkkeet voivat päästä osaksi toimitusketjua missä vaiheensa tahansa, jolloin ratkaisuna voisi käyttää Lohkoketju ('Blockchain') -ratkaisua. Se perustuu, että toimitusketjun

tiivit osapuolet voivat luottaa toisiinsa, jolloin tuotteiden sensorien tarjoamaa dataa ei pystyttäisi väärentämään eri vaiheissa. Sensorit olisivat esimerkiksi QR-koodeilla niin sanotusti avattavia. Kuvassa 7 on yksi tapa tehdä lohkoketju parantamaan lääketieteellisuuden toimitusketjuja. Lohkoketjujen skaalautuvuus ja IoT-teknologian ja -laitteiden liittäminen nykyisiin järjestelmiin on haastavaa. IoT-laitteet varastoivat paljon dataa, jota lohkoketju ei pysty käsittelemään usein hitaan tiedonsiirtonopeuden vuoksi. (Singh et al. 2020)



Kuva 7. Lohkoketjuidea turvaksi lääketieteellisuuden toimitusketjuja (Lähde Singh et al. 2020).

4 TULEVAISUUDEN NÄKYMÄT

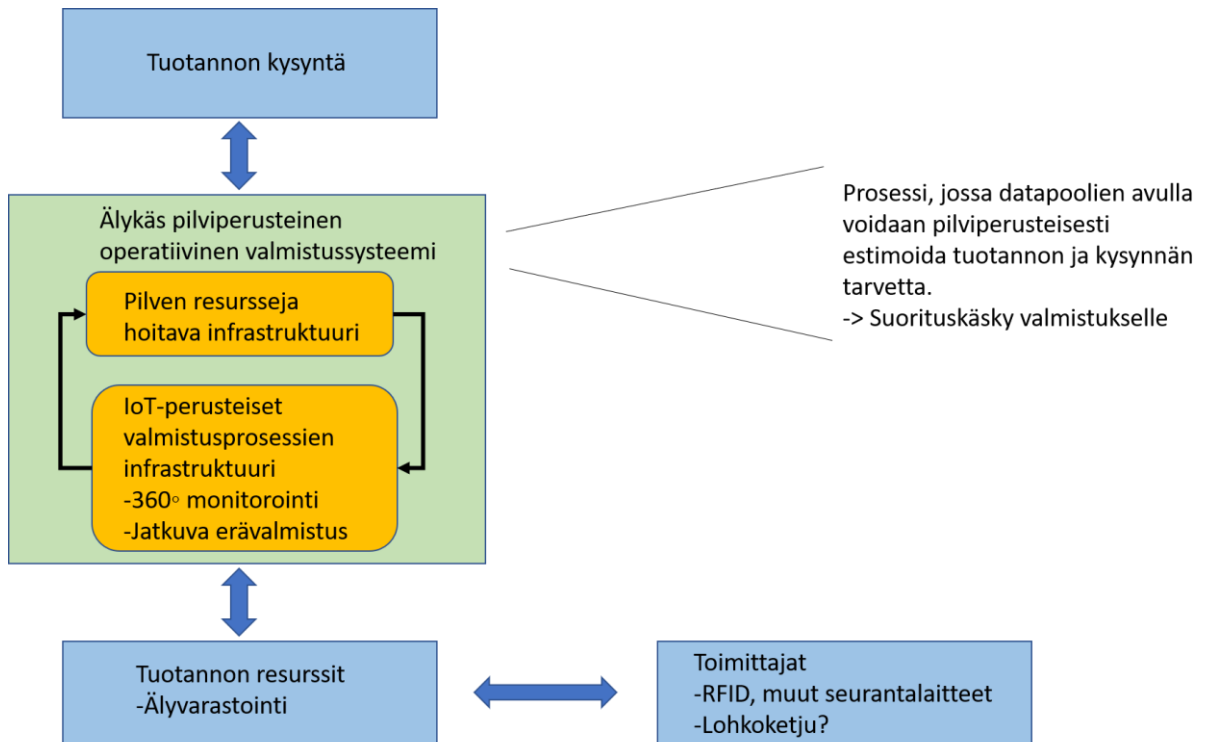
Lääketeollisuuden tulevaisuus on monin tavoin kiinnostava. Kun uusien lääkkeiden löytäminen käy vaikeammaksi, ja patentit umpeutuvat, joudutaan tarkastelemaan muita liiketoimintoja T&K:n sijaan etsiessä tuottavuuden parantajaa ja lisätuloja. Tässä osiossa käydään läpi älykkään tuotantolaitoksen valmistusmallia ja miten äly- ja uudet lääkkeet haastavat alaa.

4.1 Älykäs tuotantolaitos lääketeollisuudelle

Lääketeollisuuden ollessa jo melko edistyneessä automaatiassa ja IoT:ssa, toimialoista yleisesti autoteollisuuden jälkeen toisena. Myös lääkelaitteita ('medical devices') valmistavat yritykset ovat edellä farmaseuttista lääketeollisuutta teollisen internetin käytössä. (Markarian 2016) IoT teoriaa on jo olemassa tuotannolle, josta otan yhden älykäs pilveen perustuvan valmistuskehityksen ('Smart cloud manufacturing', S-CM) ja modifioin sen lääketeollisuudelle. S-CM on systeemi, joka perustuu internetiin, mobiiliverkkoihin, IoT, televerkot, satelliitit ja muiden verkostojen massiiviseen integroitiin valmistuksen hyväksi. Siinä yhdistetään IT-järjestelmät ja Smart-teknologia, jolloin päästään hyvin itsenäisesti toimivaan yksikköön, ainakin teoriassa. (Qu et al. 2016)

Kuvassa 8 perustuen (Qu et al. 2016) lähteeseen on esimerkki, miten älytehdas voisi toimia vaikuttavan lääkeosan (API) valmistukseen. Varsinkin vahvojen APIen valmistukseen S-CM kehitys olisi hyödyllinen. Nämä vahvat API:t annetaan asiakkaille hyvin pieninä annoksina ja ovat voimakkaita aineita. Niiden valmistus on vaikeata, koska siinä pitää saada puhdas ja tarkka määrä lääkeainetta. Myös työntekijöiden turvallisuus esimerkiksi altistumisten takia pitää huomioida tuotannossa. (Challener 2017) Älykkään operatiivisen valmistussysteemin pitäisi osata tulkita aiempaa dataa, jonka avulla valmistuksen parametrejä saadaan nykyistä tarkemmiksi. Älykäs valmistussysteemi saa tietoja koko ajan eri laitteilta ja koneilta, jolloin se osaa optimoida tuotannon vaiheita ja korjata mahdollisia virheitä ihmisoperaattoria nopeammin. API:n herkistä valmistusprosesseista poistetut ja nopeammin havaitut virheet parantavat lääkkeen turvallisuutta ja vähentävät kallista hävikkiä. Kun 360-asteinen monitorointi ja muut IoT:n valmistushyödyt saadaan kokonaiseksi prosessiksi, joka toimii yhdessä pilvipalveluinfrastruktuurin kanssa, mahdollistaa se häiriöttömämmän ja jatkuvamman

erätuotannon nykyisiin verrattuna. Jotta S-CM toimisi, tarvitsee se hyvät tukitoiminnot, jotka ovat liitettyjä sen verkostoon, kuten älyvarastoinnin ja raaka-aineiden seuranta RFID-laitteilla.



Kuva 8. S-CM kehys esimerkiksi API:n valmistukselle.

4.2 Älylääkkeet ja uudet lääke muodot aiheuttavat haasteita

IoT-perusteiset elinsirulääkekasvustot ('Organ on a chip') ovat saaneet jo huomiota. Siinä yritetään simuloida ihmiskehoa, jonka avulla voidaan tehdä oikeata tilannetta jäljittelevää diagnostiikkaa. Laitteista saatava tieto voidaan sitten käsitellä Big data -analyysillä ja kognitiivisilla menetelmillä. Myös toinen älylaite syötävä sirutabletti ('Chip in pill') lähettää tietoja potilaasta pidettäviin laitteisiin, kuten älyrannekkeisiin ja lopulta pilvitietokantoihin. Sirutabletit mahdollistavat automaattisesti annosteltavia lääkkeitä, ja myös suoraa dataa asiakkaasta esimerkiksi miten haluttu lääke vaikuttaa. Jotta tällaiset asiat ovat mahdollisia, tarvitsevat ne uutta arkkitehtuuria, ja parempaa infrastruktuuria, sekä henkilökohtaisen datan selvempiä käyttöoikeuksia. (Shrivastava 2021)

Älylääkkeen tai biolaastarin ('Bio-Patch') datan lähettäminen eteenpäin ei ole kovin yksinkertaista välttämättä, mutta siihen tarjotaan Yang et al. (2014) artikkelissa ratkaisuksi älykästä lääkeboxia ('iMedBox'). Se varastoi potilaan datan reaaliaikaisesti, ja toimii useilla jo käytössä olevilla langattomilla verkkotyypeillä. Potilas voi tarkastella dataa iMedBoxista milloin vaan, ja tieto voidaan myös lähettää terveyshuoltojärjestelmiin analyyseja ja seuranta varten käyttämällä esimerkiksi jo aiemmin mainittuja RFID-sensoreita. Kyseessä on niin sanottu väliporras potilaan ja terveydenhuoltojärjestelmän välissä.

Taulukkoon 1 on koottu tässä työssä mainitut IoT-perusteiset ratkaisut tuotannon, toimitusketjun ja muiden avustamiseksi lääketieteellisyydessä. Ne on lajiteltu aikaikkunan, milloin teknologia on käytössä laajemmin, hyötyjen ja haasteiden kannalta.

Taulukko 1. IoT-ratkaisujen koonti lääketieteellisyydessä.

<u>IoT-ratkaisut</u>	<u>Aikaikkuna</u>	<u>Hyödyt</u>	<u>Haasteet</u>
Tuotanto			
Ennaltaehkäisevä koneiden korjaus	Nyt ja Lähitulevaisuus	<ul style="list-style-type: none"> • Käyttöiän pidentäminen • Vähentää alhaallapitoaikaa 	<ul style="list-style-type: none"> • Voidaanko teknologia integroida nykyisiin laitteisiin, vai pitääkö ostaa uusia
Dataa toiminnoista ja laitteista	Nyt	<ul style="list-style-type: none"> • Parametrien optimointi • Jatkuvampi erävalmistus 	<ul style="list-style-type: none"> • Tietojen analysointi, kierrätys ja säilytys • Reaaliaikaisuus
Etämonitorointi (360 astetta)	Lähitulevaisuus	<ul style="list-style-type: none"> • Laadunvarmistus • Tuotannon valvonta 	<ul style="list-style-type: none"> • Ihmisoperaattorin virheet (jos käytössä) • Virhetilanteiden korjaus etänä
Älykäs pilviperusteinen valmistussysteemi	Kaukainen tulevaisuus	<ul style="list-style-type: none"> • Integroii järjestelmiä • Nopeampi tiedon kierrätys 	<ul style="list-style-type: none"> • Tarvittavan teknologian kehittymistä vaikea ennustaa • Isot investointiriskit

		<ul style="list-style-type: none"> • Automaattiset päätökset perustuen dataan • Ihmisvirheiden vähentäminen 	<ul style="list-style-type: none"> • Herkkien valmistusvaiheiden muutospelko • Työpaikkojen vähentyminen?
Toimitusketjun turvaaminen			
Serialisointi	Nyt	<ul style="list-style-type: none"> • Lääkkeiden oikeellisuus (ainemäärä, ei-kopeloituja) • Tuotteiden jäljitettävyys • Väärennetyt lääkkeet pois virallisilta jakelukanavoilta 	<ul style="list-style-type: none"> • PK-yritysten osaamispula ja etupainotteinen investointi • Arkkitehtuurin ja infrastruktuurin valmius (tiedon reaaliaikainen kulku) • Rikolliset keksivät teknisiä keinoja ohittaa
Auto-ID teknologia (RFID ja WSN)	Nyt ja Lähitulevaisuus	<ul style="list-style-type: none"> • Tietoa toimittajilta • Varastotasojen suunnittelu • Tietoa tuotteista (lämpötila yms.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Kaikkien osapuolien saaminen mukaan -> Näkyvyys • Tietotekniset haasteet (iso määrä dataa, laajat tietojärjestelmät)
Muut			
Elinsirulääkekassuusto	Kaukainen tulevaisuus	<ul style="list-style-type: none"> • Oikeiden tilanteiden simulointi • Big data -analyysit 	<ul style="list-style-type: none"> • Teknologia raakaa
Älylääke	Kaukainen tulevaisuus	<ul style="list-style-type: none"> • Automaattinen annostelu • Lääkkeen vaikutus 	<ul style="list-style-type: none"> • Potilasdatarajoitteet • Sirutabletti ihmiselle annettavassa muodossa (hajoava vai pysyvä)

5 JOHTOPÄÄTÖKSET

Teollisen internetin mahdollisuudet valmistavan teollisuuden aloilla on alettu ymmärtää paremmin viime aikoina. IoT:n käyttö antaa uusia menetelmiä operatiiviseen toimintaan integroinnin ja optimoinnin kautta. Big datan hallinta ja uudet analysointimenetelmät pilvipalveluissa laittavat painoarvoa IT-järjestelmille automaation sijaan. Tämä pitää huomioida myös riskien arvioinnissa, kuten tietoturvan tärkeydessä.

Lääketeollisuuden valmius uudistaa omaa tuotannollista teknologiaa IoT-menetelmillä näyttää keskittyneen isoimpiin yrityksiin. Tuotantolinjastojen muuttaminen on kallista ja aikaa vievää, kun laaduntarkistus pitää olla kunnossa. Pienillä ja keskisuurilla yrityksillä muutokset olisivat isoja pääoman riskejä, jotka epäonnistuessa voisivat kaataa yrityksen. Toisaalta IoT-teknologian ottaminen varhaisin valmistusprosesseihin on myös kilpailuetu, jolla voidaan esimerkiksi saada kustannusten pienentymistä tai markkinaosuuden lisäystä. Laadunvarmistusta voidaan parantaa etämonitoroinnilla, ja erätuotannon häiriöttömämpää kulkua parametrien optimoinneilla.

Virheillä voidaan huonoimmissa tapauksissa uhata ihmishenkiä, kuten lääkkeiden saatavuuden puutteessa ja lääkeainevirheissä. Viranomaiset ovat herkkiä huomauttamaan puutepuutteista, jolloin tehdas ei voi tuottaa mitään ennen vaadittavia korjauksia. Suunnittelu on tärkeässä osassa, jotta linjojen alhaallapitoaika muutoksissa olisi mahdollisimman pieni. Regulaatiot, kuten GMP pakottavat toimijoita parantamaan turvallisuuttaan tuotannossa.

Monitahoisten toimitusketjujen hallinta on tärkeässä osassa lääketeollisuuden turvaamisessa. Vaikka lääketeollisuutta onkin pidetty melko edistyksellisenä automaatiassa ja teollisen internetin käytössä, on esimerkiksi serialisaation käyttöönotto näyttänyt puutteita sekä valtioiden verkkoinfrastruktuurissa ja yritysten valmiudessa implementoida isoja tietojärjestelmiä. Serialisoinnin periaate lääkevarmennusjärjestelmänä reseptilääkkeille on alaa kehittävä, ja sitä voidaan nähdä seuraavasti otettavan käyttöön myös itsehoitolääkkeille. Muille toimialoille vastaavaa tietokantoihin ja internettiin perustuvaa järjestelmää voisi ajatella esimerkiksi joillekin elintarviketuotteille, joiden alkuperästä ja turvallisuudesta halutaan enemmän varmuutta.

Lääketeollisuuden toimitusketjujen näkyvyyttä voidaan parantaa koko ketjun osalta Auto-ID tekniikalla. RFID- ja WSN-sensorit tarjoavat mahdollisuuden tarkastella raaka-aineiden ja varsinkin lopputuotteiden kuljetusta ja jakelua toimijoiden välillä. Niiden avulla saadaan tietoa tuotteen kunnosta, lämpötila liian alhainen tai aine on muuten pilaantunut. Myös varastojen hallinnan optimointia voidaan toteuttaa yhteisillä reaaliaikaisilla tietojen välityksillä, joita sensorit tarjoavat. Lohkoketjujen tapaisia kehyksiä voisivat hyödyntää pienemmät yritykset, joiden toimitusketjut ovat muutamien toimijoiden varassa.

Tulevaisuus lääketeollisuuden näkymistä on edelleen positiivinen. Vaikka monet menestykselliset lääkkeet menettävät patenttioikeudet, on uusia lääkkeitä kehiteltävissä vaikeisiin tauteihin. Älylääkkeet tarjoavat erilaisen lähestymistavan potilasdatan keräämiseen ja automaattisesti annosteltaviin lääkeainemääriin. Älytehtaista ja pilvipalveluihin perustuvista valmistusmenetelmistä ovat jo alan asiantuntijat maininneet tulevaisuuden mahdollisuuksina. Näitä tuskin ollaan hetkessä näkemässä, luultavasti vasta kymmenien vuosien päästä, mutta teknologian kehitystä on vaikea arvioida.

Jatkotutkimuksena voisi tarkastella tuotannon ja toimitusketjun prosesseja lähempää ja tarkemmin, valita esimerkiksi niistä yhden tai muutaman. Se vaatisi onnistuakseen yhteistyötä lääkeyrityksen kanssa, sillä tieteelliset artikkelit kertovat harvakseltaan teknologioiden käytöstä konkreettisesti. Lääkeyritykset eivät halua kertoa toiminnoistaan tarkemmin. Toisena jatkotutkimuksen näkökulmana voisi olla IoT:n mahdollisuuksia koko lääkearvoketjun matkalta, jossa otettaisiin huomioon tuotannon ja toimitusketjun lisäksi myös T&K ja markkinointi.

LÄHTEET

Abraham, J. 2002. The pharmaceutical industry as a political player. *The Lancet (British edition)*; *Lancet*, **360**(9344), pp. 1498-1502.

Alagarsamy, S., Kandasamy, R., Selvamani, P. & Latha, S. 2020. Applications of Internet of Things in Pharmaceutical Industry. *SSRN Electronic Journal*.

Challener, C. 04-2017. PAT for continuous API manufacturing progresses: advances in process analytical technology have been achieved, but significant challenges remain. *Pharmaceutical technology Europe*, **29**(4), p.18

Dagnino, A. 2021. *Data Analytics in the Era of the Industrial Internet of Things*. 1 edn. Cham: Springer International Publishing.

EMA. 2021a. Good manufacturing practice. [Referenced: 29.3.2021]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice>

EMA. 2021b. Authorisation of medicines. [Referenced: 18.3.2021]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>

EMA. 2021c. Falsified medicines: overview. [Referenced: 18.3.2021]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/falsified-medicines-overview>

Fimea. 2021. Valvonta. [Referenced: 29.3.2021]. Available: <https://www.fimea.fi/valvonta>

FiMVO. 2021a. The Medicines Verification System. [Referenced: 18.3.2021]. Available: <https://www.laakevarmennus.fi/en/medicines-verification-system>

FiMVO. 2021b. Tietoa meistä. [Referenced: 1.4.2021]. Available: <https://www.laakevarmennus.fi/tietoa-meista>

Forbes. 2020. How JNJ Gets To \$85 Billion: Devices, Pharma, or Consumer?. [Referenced: 24.3.2021]. Available: <https://www.forbes.com/sites/greatspeculations/2020/03/06/how-jnj-gets-to-85-billion-devices-pharma-or-consumer/?sh=552a4ecf5e24>

Gilchrist, A. 2016. *Industry 4.0 The Industrial Internet of Things*. Berkeley, CA: Apress.

Hroncich, C. 2017. Integrating Industrial Internet of Things and Pharmaceutical Manufacturing Processes. *Pharmaceutical Technology*, **41**(3), pp. 46.

Huq, F., Pawar, K. & Rogers, H. 2016. Supply chain configuration conundrum: how does the pharmaceutical industry mitigate disturbance factors? *Production planning & control*, **27**(14), pp. 1206-1220.

Huttunen, S. 2021. Potilasturvallisuus paranee serialisoinnin myötä. [Referenced: 18.02. 2021]. Available: <https://www.orion.fi/vastuullisuus/tarinoita-vastuullisuudesta/serialisointi/>

Jordon, J. 2017. Putting the Last Step First Cuts Costs of Serialization Implementations. *Pharmaceutical Processing*.

Kela. 2021. Lääkekorvaukset. [Referenced: 24.3.2021]. Available: <https://www.kela.fi/laakkeet>

Luhtala, J. 03-2021. Suomen oma rokotetuotanto lopetettiin 2003 – oliko se virhe? Näin asiantuntijat vastaavat MTV Uutisille: "Osaamisen kannalta huono ratkaisu". [Referenced: 24.3.2021]. Available: <https://www.mtvuutiset.fi/artikkeli/suomen-oma-rokotetuotanto-lopetettiin-2003-oliko-se-virhe-nain-asiantuntijat-vastaavat-mtv-uutisille-osaamisen-kannalta-huono-ratkaisu/8088734#gs.wws0hh>

Lääketeollisuus ry. 2021. Tilastot. [Referenced: 24.3.2021]. Available: <https://www.laaketeollisuus.fi/uutishuone/tilastot.html>

Malerba, F. & Orsenigo, L. 2015. The evolution of the pharmaceutical industry. *Business history*, **57**(5), pp. 664-687.

Markarian, J. 2016. The Internet of Things for Pharmaceutical Manufacturing. *Pharmaceutical technology Europe*, **28**(9), pp. 60.

Milenkovic, M. 2020. *Internet of Things: Concepts and System Design*. 1 edn. Cham: Springer International Publishing.

Milmo, S. 2018. Meeting the EU Serialization Deadline. *Pharmaceutical technology Europe*, **30**(6), pp. 8-9.

Oriola oyj. 2021a. Oriola sijoituskohteena. [Referenced: 26.3.2021]. Available: <https://www.oriola.com/fi/sijoittajat/oriola-sijoituskohteena/>

Oriola oyj. 2021b. Markkinakatsaus. [Referenced: 26.3.2021]. Available: <https://www.oriola.com/fi/sijoittajat/oriola-sijoituskohteena/markkinakatsaus/>

Orion oyj. 2019. Orionin tulokatsaus 1–12/2019. [pdf]. Available: https://www.orion.fi/globalassets/documents/orion-group/investors/interim-reports/2019/fi_orion_fy_2019_kalvot.pdf

Papert, M., Rimpler, P. & Pflaum, A. 2016. Enhancing supply chain visibility in a pharmaceutical supply chain. *International journal of physical distribution & logistics management*, **46**(9), pp. 859-884.

Pharmaceutical Processing. 2017. The Biggest Barrier to Serialization Compliance? Implementation Cost. *Pharmaceutical Processing*.

Pharmaceutical Technology. 12-2020. Top ten pharma companies in 2020. [Referenced: 24.3.2021]. Available: <https://www.pharmaceutical-technology.com/features/top-ten-pharma-companies-in-2020/>

Pzifer. 2021. Manufacturing. [Referenced: 26.3.2021]. Available: <https://www.pfizer.co.nz/manufacturing>

Qu, T. 2016. IoT-based real-time production logistics synchronization system under smart cloud manufacturing. *International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, **84**(1-4), pp. 147-164.

Shrivastava, A. 2021. Nextgen Pharma takes 'Smart' strides with Internet of Things. [Referenced: 7.4.2021]. Available: <https://www.wipro.com/pharmaceutical-and-life-sciences/nextgen-pharma-takes-smart-strides-with-internet-of-things/>

Singh, R. & Yuan, Z. 2018. *Process systems engineering for pharmaceutical manufacturing*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier.

Singh, R., Dwivedi, A. & Srivastava, G. 2020. Internet of Things Based Blockchain for Temperature Monitoring and Counterfeit Pharmaceutical Prevention. MDPI AG.

Sookne, K. 2019. Q&A: The Impact and Benefit of Serialization on Rare Disease Therapies. *Healthcare Packaging*.

Yang, G., Li, X., Mäntysalo, M., Zhou, X., Pang, Z., Xu, L., Kao-Walter, S., Chen, Q. & Zheng, L. 2016. A Health-IoT Platform Based on the Integration of Intelligent Packaging, Unobtrusive Bio-Sensor, and Intelligent Medicine Box. *IEEE transactions on industrial informatics*, **10**(4), pp. 2180-2191.