

Pharma 4.0 – älykkäiden järjestelmien käyttöönotto lääketeollisuudessa

Lääketieteellinen tekniikka ja terveysteknologia
Tietotekniikan laitos, Teknillinen tiedekunta
Kandidaatintutkielma

Noora Rökköläinen

Joulukuu 2024

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Kandidaatintutkielma
Tietotekniikan laitos, Teknillinen tiedekunta
Turun yliopisto

Tutkinto-ohjelma: Lääketieteellinen tekniikka ja terveysteknologia

Tekijä: Noora Rökköläinen

Otsikko: Pharma 4.0 – älykkäiden järjestelmien käyttöönotto lääketeollisuudessa

Sivumäärä: 23 sivua

Päivämäärä: Joulukuu 2024

Tässä tutkielmassa tarkastellaan Pharma 4.0:n, älykkäiden järjestelmien, käyttöönottoa lääketeollisuuden tuotannossa. Tutkielman tavoite oli selvittää, millaisia hyötyjä ja haasteita Pharma 4.0:n käyttöönottoon liittyy sekä miten alan tiukka sääntely-ympäristö vaikuttaa tähän muutokseen. Tutkielma suoritettiin kirjallisuuskatsauksena hyödyntäen edeltävän viiden vuoden aikana julkaistuja lähteitä.

Tutkielmassa havaittiin, että Pharma 4.0 tarjoaa merkittäviä liiketoiminnallisia hyötyjä. Sen keskeisimmät hyödyt ovat tuotannon, laadunvarmistuksen sekä tietojohdamisen tehostuminen. Kuitenkin käyttöönotto on vasta alkuvaiheessa, ja siihen liittyy huomattavia haasteita. Käyttöönottoa rajoittaa erityisesti tiukka sääntely-ympäristö, korkeat kustannukset sekä alan teknologiakehityksen nykytilanne. Pharma 4.0:n vaikutuksia tarkasteltiin eri sidosryhmien, kuten linjatyöntekijän, sääntelevän toimijan ja yhteiskunnan, näkökulmista. Näin pyrittiin havainnollistamaan käyttöönoton kokonaisvaltaisia vaikutuksia sekä siihen liittyvien hyötyjen ja haasteiden välisiä riippuvuussuhteita.

Pharma 4.0:n onnistunut käyttöönotto edellyttää tiivistä, poikkitieteellistä yhteistyötä eri asiantuntijoiden välillä. Koska älykkäiden järjestelmien hyödyntäminen voi parantaa lääkkeiden laatua ja ehkäistä niiden saatavuusongelmia, sen tuomat edut ulottuvat valmistavasta organisaatiosta aina yhteiskuntaan saakka.

Asiasanat: Pharma 4.0, Teollisuus 4.0, lääketeollisuus, sääntely

Sisältö

1	Johdanto	1
2	Lääketeollisuuden sääntely-ympäristö	4
2.1	Valvovat toimijat	4
2.2	GMP-periaatteet	5
3	Älykkäät järjestelmät lääketeollisuudessa	7
3.1	Lääketeollisuuden teknologian nykytilanne	7
3.2	Teknologiakatsaus älykkäistä järjestelmistä	8
4	Siirtyminen Pharma 4.0:an	12
4.1	Pharma 4.0:n hyödyt	13
4.2	Pharma 4.0:n haasteet	15
5	Pohdinta	19
6	Yhteenveto	22
	Lähteet	24

1 Johdanto

Saksalaislähtöisellä, vuonna 2011 käyttöön otetulla termillä *Teollisuus 4.0* (engl. Industry 4.0, I4.0) viitataan neljänteen teolliseen vallankumoukseen, jossa digitalisaatio muuttaa sekä tuotannon että koko organisaation toimitusketjun toimintaa. Teollisiin prosesseihin sisällytetään älykkäitä järjestelmiä, kuten *esineiden internetiä* (engl. Internet of Things, IoT), *tekoälyä* (engl. Artificial Intelligence, AI) ja *massadata-analytiikkaa* (engl. Big Data & Analytics). Uusien teknologioiden avulla pyritään parantamaan organisaation suorituskykyä. [1], [2] Teollisuus 4.0:n kuvastamaan digitaaliseen muodonmuutokseen viitataan toisinaan synonyymisesti termein *älyvalmistaminen* ja *-tehdas* (engl. Smart Manufacturing & Smart Factory) [2].

Kun tarkastellaan neljättä teollista vallankumousta, lääketeollisuus herättää erityistä huomiota. Tämä ala, joka tunnetaan hitaasta mukautumiskyvystään, toimii vielä pääosin Teollisuus 2.0:n ja Teollisuus 3.0:n viitekehyksissä. Hidas mukautumiskyky pohjautuu alalle ominaisiin rajoitteisiin, kuten poikkeuksellisen tiukkaan sääntely-ympäristöön. Erityispiirteidensä vuoksi Teollisuus 4.0:n soveltaminen lääketeollisuuteen on saanut oman nimensä, *Pharma 4.0*:n. [2]

Pharma 4.0:an siirtyminen tarjoaa organisaatioille huomattavia liiketoiminnallisia etuja, minkä vuoksi yhä useammat lääkealan yritykset ovat aloittaneet investoimaan siihen. Näiden liiketoiminnallisten hyötyjen ohella Pharma 4.0:n käyttöönotolla on merkittäviä laajavaikutteisempia seurauksia, sillä lääkkeet – tuotannon lopputuotteet – vaikuttavat suoraan kuluttajien elämänlaatuun. [2]

Suomessa on tunnistettu Pharma 4.0:n tarjoamat mahdollisuudet. Keväällä 2024 Business Finland myönsi yhden historiansa suurimmista rahoituksista muun muassa Turun yliopiston, kolmen merkittävän Suomessa toimivan elämäntieteiden (engl. life science) alan yrityksen sekä *Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen* (Fimea) yhteistyönä toteutettavalle konsortiohankkeelle [3]. Hankkeen tavoite on kehittää tuotannollisia prosesseja suomalaisessa lääketeollisuudessa sekä elämäntieteiden alalla [3], [4].

Tämä tutkielma toteutettiin kirjallisuuskatsauksena. Tutkielman tavoite oli selvittää, millaisia hyötyjä ja haasteita Pharma 4.0:n käyttöönottoon liittyy sekä miten alan tiukka sääntely-ympäristö vaikuttaa tähän muutokseen. Tämän myötä tutkimuskysymyksiksi määrytyivät:

TK1: Miten sääntely-ympäristö rajoittaa ja kannustaa älykkäiden järjestelmien käyttöönottoa lääketeollisuudessa?

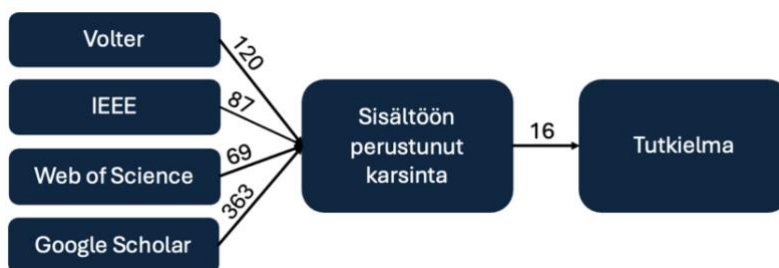
TK2: Miten Pharma 4.0:n käyttöönotto tuotannossa vaikuttaa organisaatioon ja sen eri sidosryhmiin?

Lääketeollisuus on laaja, monitieteinen kokonaisuus, jota voidaan tarkastella eri näkökulmista, esimerkiksi innovatiivisten lääkkeiden, geneeristen lääkkeiden, vaikuttavien aineiden, eläinlääkkeiden tai eriävien terapia-alueiden kautta. Tässä tutkielmassa keskitytään tuotannon digitaaliseen muutokseen ja sen mahdollisiin seurauksiin. Tutkielmassa tuotannolla tarkoitetaan prosessia, joka kattaa kaikki vaiheet lääkkeen valmistamisesta sen valmiista raaka-aineista siihen, kunnes valmis tuote on pakattu myyntipakkaukseensa jakelua varten. Tämä rajaus pitää tutkimusalueen maltillisena ja mahdollistaa seurauksien tarkastelun myös kilpailun näkökulmasta, toisin kuin tarkasteltaessa patenttien suojaamia innovatiivisia lääkkeitä. Tutkielman tavoitteiden vuoksi älykkäiden järjestelmien toimintamekanismien syvälinen tarkastelu jää sen rajoituksen ulkopuolelle.

Vaikka tutkielman painotus on tuotannossa, on tärkeää huomauttaa, että Pharma 4.0:n vaikutukset ulottuvat tätä laajemmalle. Älykkäitä järjestelmiä voidaan hyödyntää myös lääkkeiden kehittämisessä ja kliinisessä tutkimuksessa, esimerkiksi suurien datamäärien keräämisessä sekä käsittelyssä [5]. Lisäksi tekoälyä voidaan hyödyntää organisaation muiden toimintojen tehostamisessa, esimerkiksi kysynnän ennustamisessa [6].

Aiheen innovatiivisuuden vuoksi tutkielmaan etsittiin julkaisuja viimeiseltä viideltä vuodelta, kuitenkin painottaen edellistä kahta vuotta. Sääntelystä etsittiin tietoa tietokantojen lisäksi viranomaisten ylläpitämiltä verkkosivuilta. Kuvat 1 ja 2 kuvastavat tiedonhakuprosessia. Kirjallisuutta kerättiin Turun yliopiston suosittelimista tietokannoista, kuten Volterista, Web of Sciencesta, Institute of Electrical and Electronics Engineersista (IEEE) ja Google Scholarista, hakulauseella:

"Pharma 4.0" OR (("Industry 4.0" OR "Smart Manufacturing" OR "Smart Factory") AND "Pharmaceutical manufacturing").



Kuva 1: Tiedonhaku tietokannoista.



Kuva 2: Tiedonhaku virallisilta nettisivuilta.

Tutkielma koostuu johdannon lisäksi viidestä luvusta. Ensimmäisessä luvussa taustoitetaan tutkielman aihetta perehtymällä alan sääntely-ympäristöön, valvoviin toimijoihin ja *hyviin tuotantotapoihin* (engl. Good Manufacturing Practice, GMP). Seuraavassa luvussa kartoitetaan lääketeollisuudessa hyödynnettävän teknologian nykytilannetta ja perehdytään Pharma 4.0:n mahdollistaviin ydinteknologioihin. Kolmannessa luvussa taustoitetaan siirtymistä Pharma 4.0:an ja syvennytään sen hyötyihin sekä haasteisiin. Pohdinta-osiossa tarkastellaan älykkäiden järjestelmien käyttöönoton vaikutuksia organisaation eri sidosryhmien, kuten sääntelevän toimijan, linjatyöntekijän sekä yhteiskunnan, näkökulmista. Tutkielman päättää yhteenveto, jossa tiivistetään työn aikana tehdyt huomiot ja vastataan uudelleen tutkimuskysymyksiin.

2 Lääketeollisuuden sääntely-ympäristö

Lääketeollisuus on yksi tiukimmin säännellyistä teollisuudenaloista [5], [6]. Sääntely pohjautuu 1960-luvulle, jolloin *Maailman terveysjärjestö* (engl. World Health Organization, WHO) lanseerasi hyvien tuotantotapojen ohjeistuksen. Tämän jälkeen lääketeollisuuden ympärille on kehittynyt monitasoinen, kansallisista sekä kansainvälisistä toimijoista koostuva sääntely-ympäristö, joka on jatkuvan tarkkailun kohteena. Vuosikymmenien kuluessa säännöksiä on mukautettu vastaamaan alan tieteellisiä ja teknologisia edistysaskelia. [8] Tänä päivänä lääketeollisuutta koskevat säännökset, standardit ja ohjeistukset kattavat lääkkeiden koko elinkaaren tutkimus- ja kehitysvaiheesta aina valmistukseen, jakeluun sekä käyttöön saakka. Monitasoisella sääntelyllä pyritään takaamaan lääkkeiden turvallisuus, tehokkuus ja korkea laatu. [6], [7]

2.1 Valvovat toimijat

Lääketeollisuuden sääntely on alueellisesti eriytynyttä [10]. Jokaisella valtiolla on omat lainsäädäntönsä, ja niiden kansalliset viranomaiset huolehtivat alueellaan myytävien ja valmistettavien lääkkeiden turvallisuudesta, tehokkuudesta ja laadusta. Säännöksiä alueiden väliset eroavaisuudet asettavat haasteita alan liiketoiminnalle, sillä mikäli lääkkeitä halutaan viedä useille markkina-alueille, on huomioitava jokaisen alueen säännökset erikseen koko lääkkeen elinkaaren ajan. [9]

Vuonna 2023 reseptilääkkeiden merkittävimmät markkina-alueet olivat Pohjois-Amerikka, joka vastasi 53,3 prosentista kokonaismyynnistä, ja Eurooppa, jonka osuus oli 22,7 prosenttia [11]. Näin ollen keskeisimpinä sääntelevinä toimijoina voidaan pitää *Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirastoa* (engl. Food and Drug Administration, FDA), joka valvoo Yhdysvaltojen markkina-alueita, ja *Euroopan lääkevirastoa* (engl. European Medicines Agency, EMA), joka valvoo Euroopan unionin (EU) jäsenmaiden sekä Islannin, Norjan ja Liechtensteinin markkina-alueita [9], [10]. Suomessa lääketurvallisuudesta ja myyntiluvista vastaa Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, joka valvoo, että alueen toiminta on myös EMA:n ohjeistuksien mukaista [14].

Vaikka lääkevirastot toimivat alueellisesti, ne tekevät tiivistä maailmanlaajuista yhteistyötä. Ne jakavat tietoa, pyrkivät yhdenmukaistamaan käytäntöjä, kuten sopimalla GMP-periaatteiden noudattamisesta, sekä tekevät kriisiyhteistyötä kansanterveyden turvaamiseksi. Lääkkeiden turvallisuuden, tehokkuuden ja laadun takaamisen lisäksi kansainvälisellä yhteistyöllä pyritään optimoimaan viranomaisten resurssien käyttöä ja helpottamaan markkinoille pääsyä. [15]

EU:n markkina-alueella lääkevalvonta alkaa jo lääkkeen tutkimus- ja kehitysvaiheessa. Myyntiluvan saamiseksi virasto arvioi lääkkeen tuomien hyötyjen ja haittojen suhdetta. Lupaa hakevan organisaation tulee esittää kattavaa tutkimusdataa, joka todistaa, että lääke on potilaalle turvallinen ja että se vaikuttaa tehokkaasti siihen oireeseen, mihin sen on tarkoitus vaikuttaa. [11], [13] Lisäksi organisaation tulee osoittaa, että lääkkeen valmistus noudattaa GMP-periaatteita, vaikka tuotantotehdas ei sijaitisi markkina-alueella, jolle lupaa haetaan [16]. Harkitessaan myyntilupaa virasto voi tehdä yhteistyötä ulkopuolisten asiantuntijoiden kanssa [8], [10]. Kun lääke saa hyväksynnän, sitä voidaan alkaa valmistamaan sekä myymään luvan myöntäneellä alueella. EMA kuitenkin edellyttää, että valmistavalla taholla on erillinen lääkkeiden valmistuslupa. [12]

Valvonta ei pääty myyntiluvan myöntämiseen, vaan se jatkuu niin kauan kuin tuote on markkinoilla. Organisaation sisäiset valvojat sekä ulkopuoliset viranomaiset suorittavat auditointeja varmistaakseen, että tuotanto täyttää lakien edellyttämät vaatimukset. Lisäksi viranomaiset analysoivat lääkkeiden käytöstä havaittuja sivuvaikutuksia ja jatkuvasti uudelleenarvioivat lääkkeiden hyötyjen ja haittojen suhdetta. [9] Tätä EU:n lainsäädännön velvoittamaa lääkkeen turvallisuuden arvioimista kutsutaan lääketurvatoiminnaksi (engl. pharmacovigilance) [12], [17]. EMA:n suorittamien auditointien tulokset sekä lääkkeiden haittavaikutusraportit ovat julkista tietoa [9].

2.2 GMP-periaatteet

Hyvät tavat (engl. Good Practice, GxP) on yläkäsite, jolla viitataan eri toimintaympäristöjen standardoituihin toimintatapoihin, joilla taataan asianmukaisten minimilaatustandardien täytyminen [18]. Lääketeollisuudessa GxP:llä on useita sovellutuksia, kuten hyvät laboratorioskäytännöt (engl. Good Laboratory Practice, GLP), hyvät kliiniset tutkimustavat (engl. Good Clinical Practice, GCP) ja hyvät tuotantotavat (engl. Good Manufacturing Practice, GMP) [19]. Voimassaoleviin GMP-periaatteisiin voidaan viitata synonyymisesti termillä nykyiset hyvät tuotantotavat (engl. current Good Manufacturing Practice, cGMP) [13]. Jotta voidaan tarkastella Pharma 4.0:n mukaista digitaalista muutosprosessia tuotannossa, on tärkeää ymmärtää toimintaympäristö, johon älykkäitä järjestelmiä pyritään sisällyttämään. Näin ollen tässä tutkielmassa perehdytään GMP-periaatteisiin.

GMP-periaatteiden noudattamista vaaditaan maailmanlaajuisesti eri markkina-alueilla, mukaan lukien FDA:n ja EMA:n valvomilla alueilla. Niiden edellyttäminen on keskeinen osa lääkevirastojen strategiaa lääkkeiden turvallisuuden, tehokkuuden sekä korkean laadun

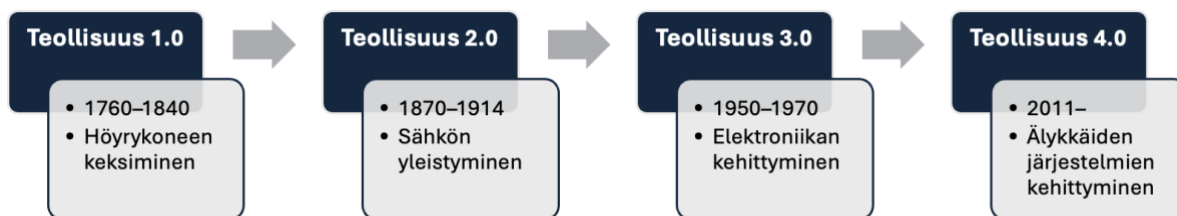
saavuttamiselle. GMP-vaatimuksissa, kuten muussakin sääntelyssä, on alueellisia eroja. [9] GMP:n mukainen tuotanto on vahvasti kontrolloitua. Ohjeistuksien mukaisella kontrolloinnilla pyritään minimoimaan virheitä sekä laatupoikkeamia, ja niiden tapahtuessa valmistaja sekä viranomaiset pyrkivät puuttumaan ennen kuin lääkkeet päätyvät kuluttajille. [16] Ohjeistukset kattavat niin tuotannon kuin laadunvarmistuksen. GMP:n piiriin kuuluu myös lainsäädäntöjä, jotka määrittelevät vastuukysymyksiä, kuten sen, että lääkkeen toimittaja on vastuussa lääkkeen laadusta, vaikka laatu poikkeama olisi lähtöisin alihankkijalta. [16], [17] GMP:tä sovelletaan myös muilla teollisuudenaloilla, kuten lääkinnällisten laitteiden ja elintarvikkeiden tuotannossa [16].

GMP:n viisi P:tä (engl. The Five P's of GMP, 5Ps) kattavat tärkeimpinä pidetyt standardoinnin osa-alueet: ihmiset (engl. People), menettelytavat (engl. Procedures), tilat ja laitteet (engl. Premises & Equipment), tuotteet (engl. Products) ja prosessit (engl. Processes) [16]. Säännökset edellyttävät, että GMP-ympäristössä työskentelevät henkilöt ovat tietoisia toimintansa vaikutuksesta lääketurvallisuuteen. Heidän tulee tuntea uusimmat tehtäväkohtaiset ohjeet, toimia niiden mukaisesti ja raportoida kohdatessaan poikkeamia standardoiduista toimintatavoista. Menettelytapoja määrittävät jokaiselle vaiheelle laaditut toimintaohjeet, joita päivitetään, esimerkiksi lainsäädännön muuttuessa. Ohjeisiin on kirjattu, missä työn vaiheissa tulee ottaa näytteitä tai mittauksia, ja missä vaiheessa pätevän henkilön tulee dokumentoida tieto siitä, että vaiheet on suoritettu asianmukaisesti. Tuotteiden ja niiden komponenttien, kuten raaka- ja pakkausmateriaalien, laatua seurataan sekä mittaustuloksien, näytteiden että silmämääräisen analysoinnin avulla. Kaikki tuotantoon liittyvät tilat ja laitteet tulevat puhdistaa ja huoltaa muiden menettelytapojen tapaan – tarkkaan säädelyjä ohjeita noudattamalla. Jos prosessiin halutaan tehdä muutoksia, muutostoinenpiteiden vaikutukset tulee tutkia ja prosessi validoida ennen sen käyttöönottoa. Lisäksi asianomaisten työntekijöiden tulee olla tietoisia muutoksista ja päteviä toimimaan uusien ohjeiden mukaisesti. [22]

GMP:n mukaisessa toiminnassa keskeisessä roolissa on datan kerääminen, joka kuuluu jokaisen viiden osa-alueen standarditoimintatapoihin [16]. GMP-periaatteet esittävät, että jos jotain ei ole dokumentoitu, sitä ei ole myöskään tapahtunut [22]. Tämän vuoksi dataa myös kertyy tuotannosta merkittäviä määriä. GMP:n *tiedonehden* (engl. Data Integrity) mukainen data täyttää ALCOA-periaatteet: jäljitettävää (engl. Attributable), luettavaa (engl. Legible), reaaliaikaista (engl. Contemporaneous), alkuperäisessä muodossaan tallennettua (engl. Original) ja todenmukaista (engl. Accurate) [8].

3 Älykkäät järjestelmät lääketeollisuudessa

Ensimmäistä teollista vallankumousta edelsi höyrykoneen keksiminen ja sitä seuraavia sähkön, elektroniikan ja viimeisimpänä älykkäiden järjestelmien kehitys [5], [21]. Teollisuus 4.0:n – tai lääketeollisuuteen viitattaessa Pharma 4.0:n – kuvailemassa tuotannossa sen lisäksi, että älykkäät järjestelmät ovat keskeinen osa tuotantoprosessia, ne myös toimivat tarvittaessa itseohjautuvasti ja kommunikoivat keskenään sekä ihmisten kanssa. Tämän 2010-luvulla alkunsa saaneen tuotantomallin kulmakiviä ovat manuaalisen työn vähentyminen ja datan reaaliaikainen hyödyntäminen. [10] Tuotantomallin mahdollistavat viime vuosikymmenien aikana merkittävästi kehittyneet teknologiat, kuten *kyberfyysinen järjestelmä* (engl. Cyber-Physical System, CPS), *tekoäly* (engl. Artificial Intelligence, AI) ja *pilvipalvelut* (engl. cloud computing) [7]. Kuvassa 3 havainnollistetaan teollisuuden kehittymistä aikajanan avulla.



Kuva 3: Teollista kehitystä kuvastava aikajana. Kuva mukailee lähteessä [6] esitettyä kaaviota.

3.1 Lääketeollisuuden teknologian nykytilanne

Tietokoneiden yleistymisen ja Teollisuus 3.0 loivat pohjan automaation, *jatkuvan valmistamisen* -mallin (engl. continuous manufacturing) ja data-analytiikan hyödyntämiselle tuotannossa [7]. Osittain automatisoidut prosessit ovat valmistajasta ja markkina-alueesta riippuen eriävissä määrin olleet käytössä jo vuosikymmeniä, mutta siirtyminen jatkuvan valmistamisen malliin, jossa prosessin vaiheet kytkeytyvät automaattisesti toisiinsa, on ollut haasteellista [10]. Teknologiakehitystä hidastavia tekijöitä ovat olleet erityisesti lääkealalle tyypillinen tuotannon eräluonteisuus, jonka vuoksi tuotantolaitteiden asetuksia on säädettävä ja laitteisto puhdistettava erien välillä, sekä tiukat laatustandardit [14], [15].

Teollisuus 3.0:n mukana tulleet teknologiat, kuten *prosessianalyysiteknologia* (engl. Process Analytical Technology, PAT) ja ajon aikana suoritettavan testauksen mahdollistava teknologia (engl. Real-Time Release testing, RTRt), loivat perustan tuotteiden sekä prosessien tarkkailuun lähes reaaliaikaisesti analysoimalla erilaisia laatuun vaikuttavia muuttujia. Näiden avulla on mahdollista minimoida tuotannon seisottamista, esimerkiksi laatuanalyysien tuloksien

odottelemiseksi, mikä myös edesauttaisi jatkuvan valmistamisen -malliin siirtymistä. Useat lääkealan yritykset ovat investoineet tämän mallin toteuttamiseen. Esimerkiksi vuonna 2016 Johnson & Johnson sai FDA:lta luvan HIV-lääkkeen valmistamiseen jatkuvan valmistamisen -mallilla, ja vuonna 2017 Pfizer avasi samaan malliin perustuvan tablettituotantotehtaan, mutta joutui sulkemaan sen sääntelysystä kuukausi tämän jälkeen. [6] Teollisuus 3.0:n mukana yleistyi myös *QbD-lähestymistapa* (engl. Quality by Design, QbD), jolloin tuotannosuunnittelun rooli laadun takaamisessa kasvoi suhteessa jälkikäteen suoritettuun testaukseen [23]. Näiden teknologioiden täyden potentiaalin hyödyntäminen laadunvarmistuksessa ja prosessisuunnittelussa on kuitenkin jäänyt vajavaiseksi teknologian soveltamisen puutteiden vuoksi [15], [22]. Esimerkiksi tiedon kirjaaminen manuaalisesti paperille on edelleen yleinen käytäntö alalla [16].

Vaikka läheskään kaikki Teollisuus 3.0:n aikana kehittyneet teknologiat eivät ole vielä laajasti käytössä, Teollisuus 4.0:n teknologioille on jo löydetty sovelluskohteita. Kirjallisuudessa [6], [10], [17] korostuu niiden hyödyntäminen erityisesti laadunvarmistuksessa ja eräluontoisessa tuotannossa, jotka ovat perinteisesti olleet tuotannon pullonkauloja. Yksi esimerkki älykkäiden järjestelmien soveltamisesta tuotantoon on tekoälyyn pohjautuvien kuvausmenetelmien käyttäminen. Näitä menetelmiä on tutkittu muun muassa viallisten pakkausmateriaalien tunnistamisessa, missä tekoäly on koulutettu analysoimaan pakkausmateriaaleista otettuja kuvia. Tällöin tekoälyn algoritmi tunnistaa pakkausmateriaalien joukosta laatuvedellytykset täyttävät materiaalit. [10]

Älykkäisiin järjestelmiin perustuvalla tuotannolla luvataan ratkaisuja moniin alalle tyypillisiin haasteisiin, joihin perinteisen elektroniikan sovellutukset eivät ole täysin riittäneet [10]. Kuten aiemmin pohjustettiin, lääketeollisuudessa ei olla omaksuttu kaikkia teknologian edistysaskelia vastaavalla nopeudella kuin monilla muilla aloilla, esimerkiksi autonomisesti toimivat ratkaisut ovat vielä erittäin harvinaisia [21], [22]. Vaikka Pharma 4.0:aan siirtyminen on vasta alkuvaiheessa, uusiin teknologioihin investoiminen on kasvava trendi alalla [1].

3.2 Teknologia katsaus älykkäistä järjestelmistä

Tässä luvussa tarkastellaan lyhyesti I4.0:n teknologioita, jotta niiden käyttöönoton vaikutusten analysointi olisi konkreettisempaa. Teknologia katsaus keskittyy automaation, kyberfyysisten järjestelmien, *massadata-analytiikan* (engl. Big Data & Analytics) ja tekoälyn käsittelyyn. Muita I4.0:n keskeisiä teknologioita ovat esimerkiksi *3D-mallintaminen*, *digitaaliset kaksoset*

(engl. *Digital Twins*), lisätty todellisuus (engl. *Augmented Reality, AR*) ja lohkoketjuteknologia (engl. *Block Chain*) [5], [8], [21].

Tuotantoympäristössä automaatiolla tarkoitetaan ihmisten tekemän manuaalisen työn korvaamista laitteilla, roboteilla ja muilla tietokonepohjaisilla ratkaisuilla. Automatisointi voi olla osittain tai täysin itsenäistä riippuen siitä, kuinka paljon se vaatii ihmisen ohjausta. I4.0:ssa korostuvat itsenäiset tai lähes itsenäiset automatisoidut ratkaisut. Nämä sopivat erityisesti toistuviin, ihmiselle riskialttiisiin tai poikkeuksellista tarkkuutta vaativiin tehtäviin. [6]

Kyberfyysinen järjestelmä yhdistää tietokonepohjaiset ja fyysiset toiminnot saumattomaksi kokonaisuudeksi [6]. Tuotantoympäristössä laitteet tuottavat dataa, jota tietokonepohjaiset algoritmit analysoivat ja vastavuoroisesti hyödyntävät näiden laitteiden kontrolloimiseen [10]. CPS:n datankierto tapahtuu reaaliaikaisesti, mikä mahdollistaa autonomisen tuotantoprosessin, jossa tietokonepohjaiset komponentit ohjaavat fyysisiä komponentteja. Kyberfyysisellä järjestelmällä tavoitellaan kauttaaltaan tehokkaampia prosesseja, joissa virheiden syntyminen on minimaalista ja niihin reagoiminen nopeaa. Tämä on myös yksi Teollisuus 4.0:n päätavoitteista. [6]

Esineiden internet on CPS:n alaluokka, jossa korostuu datankierto internetin välityksellä [7]. Teollisessa ympäristössä tästä voidaan käyttää termiä *teollinen esineiden internet* (eng. *Industrial Internet of Things, IIoT*). Tuotantolaitteiden anturit mittaavat ympäristönsä fyysisiä ominaisuuksia, kuten lämpötilaa, painetta ja värinää, ja välittävät nämä tiedot Bluetooth- tai Wi-Fi-yhteydellä verkkoon, johon myös muiden laitteiden data kerääntyy. Tuotantolaitteiden muodostamaan verkostoon voidaan myös liittää tietokoneita, antureita tai muita tuotantoon kuulumattomia laitteita. [6]

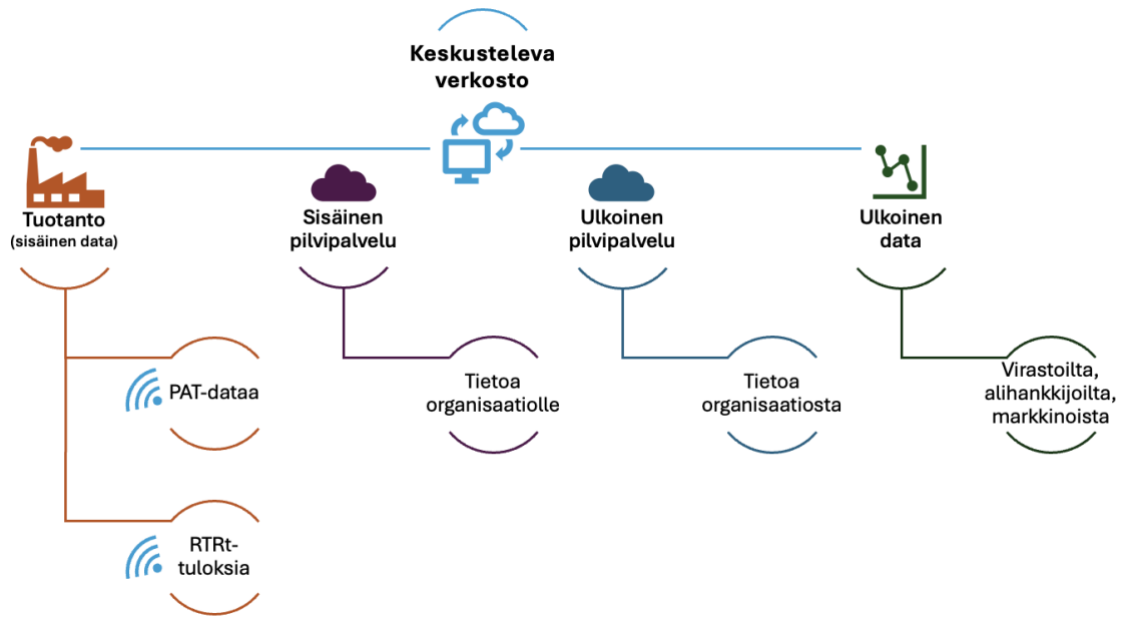
Massadata (engl. *Big Data*) tarkoittaa useista lähteistä kerääntyvää suurivolyymista dataa, jota kertyy ajan myötä yhä enemmän. Teollisessa ympäristössä dataa kertyy esimerkiksi lattiatasolta IoT-teknologian antureista ja organisaatiotasolla sähköisistä järjestelmistä sekä toimitusketjun eri toiminnoista, kuten myynnistä. Suuren volyymin vuoksi massadata vaatii edistyneitä, tietokonepohjaisia käsittely- ja analysointimenetelmiä, joita kutsutaan massadata-analytiikaksi. Datan lisääntyessä pilvipalveluiden logistinen merkitys korostuu, sillä ne tarjoavat datan tallettamisella ja käsittelylle alustan, johon ei tarvita fyysistä yhteyttä. Analysoimalla dataa voidaan tunnistaa trendejä ja havaita muutoksia, joiden perusteella organisaatio voi ohjata toimintaansa liiketoiminnallisesti kannattavalla tavalla. Tätä kutsutaan *digitaaliseksi kypsyydeksi* (engl. *digital maturity*). Massadata-analytiikka tehostuu datamäärän kasvaessa.

Kuitenkin, koska tieto tallentuu raakadatana, sen joukossa on massoittain käyttökelvotonta tietoa, kuten puuttuvia arvoja, virheellisiä mittauksia ja virheellisessä muodossa olevaa dataa. Tämän vuoksi data tulee käsitellä ennen kuin sitä voidaan hyödyntää. [6]

Tekoälyllä tarkoitetaan teknologiaa, joka suoriutuu aiemmin vain ihmisille ominaisina pidetyistä tehtävistä, kuten päätöksenteosta, äänentunnistamisesta sekä visuaalisesta analysoinnista [25]. Tekoälyn toiminta perustuu *koneoppimiseen* (engl. Machine Learning, ML), jossa tietokoneelle syötetään massadataa, jota sen algoritmi järjestelee päätöksen tekemiseksi, tai *neuroverkkoihin* (engl. Artificial Neural Networks, ANN). AI:lla on lukuisia mahdollisia sovelluskohteita, esimerkiksi massadatan käsittely ja sen perusteella tuotantolaitteiden ohjaaminen. [6], [7], [23]

Automaatio lisää tuotannon tietokonepohjaista toimintaa, jolloin dataa kertyy entistä enemmän. Massadata tallentuu laitteiden yhteiseen pilvipalveluun, jolloin se on myös helposti saatavilla. Tekoälyä hyödynnetään tämän datan käsittelyssä sekä analysoimisessa, ja tehtyjen päätösten perusteella laitteita ohjataan. Näin yhdistämällä eriäviä uusia teknologioita muodostuu kyberfyysinen järjestelmä ja I4.0:n ytimessä oleva älytehdas. [10]

Kuva 4 havainnollistaa älytehtaan toimintaa. Tuotannon lattiatason sekä laadunvarmistuksen laitteistot muodostavat keskustelevan verkoston internetin välityksellä. Tuotantolaitteissa hyödynnetty prosessianalyysiteknologia tuottaa dataa prosessin eri vaiheista, kuten tabletoinnista ja pakkaamisesta. Tätä dataa hyödynnetään tuotannon reaaliaikaisessa testaamisessa, mikä mahdollistaa laadun takaamisen jo valmistusprosessin aikana. Samaan verkostoon liitetään organisaation sisäinen ja ulkoinen pilvipalvelu, joihin laitteistoista saatu data välittyy ja tallentuu. Pilvipalveluita voidaan hyödyntää organisaation sisäisten toimintojen seuraamisessa, ohjaamisessa ja kehittämisessä sekä halutun tiedon välittämisessä organisaation ulkopuolisille tahoille, kuten asiakkaille tai lääkevirastoille. Lisäksi verkostoon voidaan ohjata dataa organisaation ulkopuolelta, kuten lääkevirastojen tiedottamista lääkkeiden saatavuusongelmista. Tätä tietoa voidaan hyödyntää esimerkiksi tuotantokapasiteetin suunnittelussa. [10]



Kuva 4: CPS:n muodostama älytehdas lääketieteellisyydessä. Kuva on yksinkertaistettu versio lähteen [10] kuvasta.

4 Siirtyminen Pharma 4.0:an

Kuten aiemmin pohjustettiin, lääketurvallisuutta seurataan tiiviisti läpi lääkkeiden elinkaaren. Jos valmistajalla tai valvovalla viranomaisella on syytä epäillä lääkkeen tai sen erän turvallisuutta, se voidaan vetää pois markkinoilta [14], [17]. Huonolaatuiset lääkkeet ovat potilasturvallisuusriskejä. Esimerkiksi lääkkeen mikrobikontaminoituminen voi suoraan johtaa potilaan sairastumiseen. Lisäksi koostumus- tai pakkausvirhe voi johtaa lääkkeen virheelliseen annostukseen, mikä voi tehdä lääkkeen vaikutuksesta joko tehottoman tai jopa vaarallisen. [22] EMA raportoi, että vuonna 2023 suurin osa Euroopan markkina-alueella myytävien lääkkeiden takaisinvedoista johtuivat laatuongelmista, kuten koostumus- ja pakkausvirheistä tai GMP-rikkeistä [26]. FDA:n mukaan lääkkeiden saatavuusongelmat johtuvat usein tuotantoprosessien häiriöistä. [27]. Vaikka jo nykyiset säännökset muodostavat haasteen valmistajille, sääntelevät toimijat pyrkivät jatkuvasti tiukentamaan laatuvaatimuksia potilasturvallisuuden kohentamiseksi [22].

Huonolaatuisten lääkkeiden valmistaminen aiheuttaa taloudellisia rasitteita organisaatiolle. Jokainen laatupoikkeama on selvitettävä, mikä tuo mukanaan sekä välittömiä että välillisiä kustannuksia, kuten vianselvityksiin kuluva työaika, linjastojen seisokkeja, ylimääräistä varastointia ja prosessimuutoksia. Lääkkeiden takaisinvedot voivat vahingoittaa yrityksen mainetta, mikä voi muun muassa vaikuttaa myynteihin sekä osakekurssiin. [7] Valmistaja voi myös joutua maksamaan merkittäviä vahingonkorvausmaksuja [22]. Koska lääkkeet vaikuttavat suoraan potilaiden elämänlaatuun, valmistajilla on sekä eettinen että laillinen velvollisuus taata niiden turvallisuus ja saatavuus [13], [20].

Aiemmin esitetyt FDA:n ja EMA:n raportoidut tilastot laatupoikkeamista ja saatavuusongelmista osoittavat, että nykyisissä tuotanto- ja laadunvarmistusprosesseissa on kehittämisen varaa. Tätä tukee myös se, ettei lääketeollisuuden tuotantoprosesseissa olla pysyvästi saavutettu *6 Sigman* (engl. Six Sigma) mukaista alhaista vaihtuvuutta ja virhetasoa, toisin kuin monien muiden teollisuudenalojen tuotannoissa [10]. Lääkealan tuotannon tehottomuuden ytimessä on se, että viranomaiset edellyttävät tarkkaan kontrolloitua tuotantoa, mutta alan tuotantoprosesseissa esiintyy eriävien muuttujien vuoksi vaihtelua. Kun prosessin vaiheesta otetun laatunäytteen testitulokset ei vastaa sen arvolle määriteltyä viitekehystä, tuotantoa ei usein voida jatkaa seuraavaan vaiheeseen. Viitekehystä poikkeava tulos ei suoranaisesti tarkoita, että jos tuotantoa jatkettaisiin, lääkkeet olisivat tehottomampia tai huonolaatuisempia kuin tuloksen ollessa viitekehyksissä, mutta GMP edellyttää standardoitujen toimintatapojen

toteutumista. Koska laatua tarkkaillaan pitkin lääkkeen tuotantoprosessia, erilaisia poikkeamia havaitaan usein, jolloin myös resursseja menee hukkaan. Esimerkiksi liian kevyt lääkevalmiste aiheuttaa laatupoikkeaman, jolloin sitä ei voida asettaa myyntiin. [10], [17]

Koska perinteisillä teknologioilla monista prosessin eri vaiheista otetuista mittauksista ja näyteanalyyseistä saadaan tulokset viiveellä, tuotantoa on vaikea tehostaa [13], [20]. Viiveen vuoksi esimerkiksi virheelliset laiteasetukset saatetaan huomata vasta, kun erä on jo kokonaan valmistettu, jolloin sitä ei voida myöskään asettaa myyntiin [16]. Kun poikkeama havaitaan, sen alkuperää lähdetään etsimään GMP:n edellyttämästä suuresta datamäärästä, toisistaan irrallisista järjestelmistä tai jopa paperiarkistoista [16], [22], [27]. Kuten edellisessä luvussa käsiteltiin, älykkäät järjestelmät mahdollistavat reaaliaikaisen sekä aiempaa merkittävästi syvällisemmän datan hyödyntämisen, mitä voitaisiin hyödyntää muun muassa tuotannon laadunvarmistuksessa. Vaikka Pharma 4.0 tarjoaa ratkaisuja alalle tyypillisiin rajoitteisiin, siirtymään liittyy myös huomattavia haasteita [2], [5], [14], [20].

4.1 Pharma 4.0:n hyödyt

Älykkäiden järjestelmien avulla lääkealalla voidaan vahvistaa *lean*-ajattelutapaa, jossa pyritään minimoimaan vaiheita, jotka eivät tuota prosessiin arvoa [6]. Yksi keskeisimmistä hyödyistä, joita niiden käyttöön otolla ennustetaan, on sen positiivinen vaikutus tuottavuuteen ja tehokkuuteen [5], [14]. Tuottavuuden kasvulla tarkoitetaan tuotantomäärän lisääntymistä suhteessa kulutettuun aikaan ja käytettyihin resursseihin. Tämä perustuu tuotannon prosessien tehostumiseen, mikä näkyy muun muassa virheiden vähenemisenä, laitteiden seisokkien lyhentymisenä sekä prosessituotteiden kohentuneena laatuna. [6], [17] Teollisuus 4.0:n ydinteknologioiden vaikutusta tehokkuuteen on tutkittu laajasti muilla aloilla [7]. Lisäksi älykkäiden järjestelmien hyödyntäminen tuotannossa lupaa tehostunutta tiedonkulkua, säännösten noudattamisen helpottumista ja parantunutta tuotannon joustavuutta [6], [23].

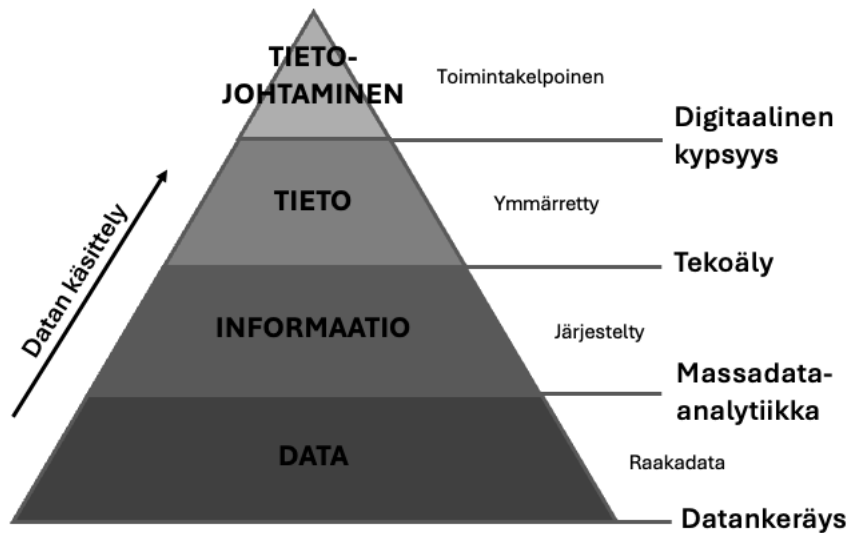
Kuten aiemmin tässä luvussa todettiin, laatupoikkeamat muodostavat merkittävän haasteen valmistajille. Automaatiolla voidaan minimoida vaihtelua, mikä puolestaan vähentää laatupoikkeamia [8], [15]. Esimerkiksi materiaalien siirtyminen vaiheesta toiseen voidaan automatisoida, mikä myös pienentää kontaminaatoriskiä ja parantaa työturvallisuutta, sillä ihmisten viettämää aikaa puhdastiloissa, mahdollisesti haitallisten kemikaalien kanssa voidaan vähentää. Laatupoikkeamien minimoiminen tukee myös GMP-vaatimusten täyttymistä. [20], [22] Lisäksi GMP:n edellyttämää dokumentointia voidaan tehostaa automatisoinnin avulla,

mikä varmistaisi dokumentoitavan tiedon eheyden sekä vähentäisi siihen liittyviä työvoimakustannuksia [17].

Automaatiosta huolimatta virheiden riskiä ei voida täysin poistaa. CPS:n, AI:n ja massadata-analytiikan avulla voidaan kuitenkin ennakoida virheiden syntymistä reaaliaikaisesti ja reagoida nopeasti niiden ilmetessä. Tällöin virheiden vaikutukset, esimerkiksi myyntikelpoisten lääkkeiden määrään, pysyvät mahdollisimman pieninä. Lisäksi CPS tehostaa datankeräystä, mikä helpottaa virheiden jäljittämistä. Koska AI pystyy käsittelemään suuria datamääriä nopeasti ja tekemään niiden perusteella päätelmiä, sitä voidaan hyödyntää, esimerkiksi määrittelemään tuotantolaitteille työn sujuvuudesta kertovia parametreja. Vertaamalla uusia mitattuja arvoja niille suotuisiin viitekehyksiin AI voi tunnistaa tuotantolaitteen ajon aikana tapahtuvia virheitä tai sen tarpeen huollolle. Tällöin voidaan ryhtyä korjaaviin toimenpiteisiin jo ajon aikana, mikä vähentää linjojen seisokkeja. Tällaiset riskienhallinnassa käytetyt *korjaavat ja ehkäisevät toimenpiteet* (engl. Corrective Action Preventative Action, CAPA) ovat keskeisiä korkean laadun, saatavuusvarmuuden ja kustannustehokkuuden takaamisessa. [6], [17], [28]

IoT-tekniikan avulla tuotantolaitteet välittävät sensoreidensa keräämää dataa toisilleen. Keskustelevan verkoston kautta organisaatiolle kertyy aiempaan tuotantomalliin verrattuna tarkempaa dataa, jota voidaan analysoida ja hyödyntää esimerkiksi päätöksenteossa ja suunnittelussa. Tämä tehostaa organisaation tietojohdantamista ja tukee jatkuvan parantamisen ajattelumallia. CPS:n ja pilvipalveluiden mahdollistama tehokas tiedonkulku puolestaan parantaa reagointikykyä tilanteissa, joissa tuotantokapasiteettia tulee äkillisesti muuttaa, esimerkiksi lääkkeen saatavuusongelman ratkaisemiseksi. Lisäksi tämä parantaa tuotannon joustavuutta ja sen myötä helpottaa riskienhallintaa kysynnän vaihdellessa. [6], [17], [28]

Kuva 5 havainnollistaa datan kertymistä käyttökelpoiseksi tiedoksi. Data kertyy tuotannosta raakadatanä. Massadata-analytiikan avulla raakadataa voidaan järjestellä informaatioksi. Tekoälyn avulla informaatio käsitellään ihmiselle ymmärrettäväksi tiedoksi, mikä mahdollistaa digitaalisen kypsyyden. Datan käsittely tehostaa tietojohdantamista, sillä kertyneen tiedon perusteella voidaan ryhtyä tarvittaviin toimenpiteisiin.



Kuva 5: Datan kertymisen vaiheet. Kuva mukailee lähteen [10] kolmiodiagrammia.

Pharma 4.0:an liittyy myös merkittäviä taloudellisia hyötyjä. Lean-ajattelun mukainen hukan minimointi alentaa pitkällä aikavälillä tuotantokustannuksia, sillä esimerkiksi linjastoilla, laadunvarmistuksessa sekä huollossa kuluu vähemmän työtunteja. Tehokas tietojohdaminen puolestaan vähentää virheiden kustannuksia sekä takaisinvetojen ja GMP-rikkeiden aiheuttamia välillisiä sekä välittömiä kuluja. Matalammat tuotantokustannukset tarjoavat organisaatiolle kilpailuedun ja mahdollistavat lääkkeiden alhaisemman hinnoittelun. [7], [10] Organisaatio voi allokoida säästyneitä resursseja muihin toimintoihinsa, kuten korkeakustannuksiseen lääkekehitykseen [17].

4.2 Pharma 4.0:n haasteet

Pharma 4.0:n käyttöönottoon liittyy merkittäviä taloudellisia, teknologisia, logistisia ja organisatorisia haasteita. Lääketeollisuudessa nämä haasteet liittyvät etenkin teknologiakehityksen nykytilanteeseen, älykkäiden järjestelmien vähäiseen esiintyvyyteen alalla sekä tiukkaan sääntely-ympäristöön. [2], [15], [21] Vaikka muutokseen sijoitetun pääoman tuotto voi olla merkittävä, sen realisoituminen edellyttää huomattavia alkuinvestointeja ja pitkäjänteisyyttä. Tämä asettaa erityisen paineen pienille organisaatioille, joiden resurssit ovat rajalliset [2], [21]. Monet organisaatiot ovatkin valinneet ”*first to be second*” -strategian, jossa odotetaan ensin kilpailevien organisaatioiden kokemuksia, tuloksia ja sääntelevien toimijoiden reaktioita ennen omia investointeja. [2], [15]

Lääketeollisuuden teknologian nykytilanne hankaloittaa siirtymistä Pharma 4.0:an. Jotta tuotannossa voidaan saavuttaa digitaalinen kypsyyt ja siirtyä hyödyntämään kyberfysiä järjestelmää, datankeräys tulee *digitoida* (engl. data digitization). Tämä tarkoittaa, että prosessien ja niiden vaiheiden datankeräys tulee muuttua tietokonepohjaiseksi. Kuitenkin, kuten aiemmin todettiin, tiedon dokumentointi paperille on vielä yleinen käytäntö alalla. Digitaalinen kypsyyt on avainasemassa Pharma 4.0:n toteuttamisessa. Sen saavuttamiseksi data tulee käsitellä tiedoksi, mikä itsessään on yksi merkittävimmistä siirtymisen haasteista. [10] Kuva 5 havainnollistaa datan kertymisen vaiheita.

Elektroniikka yleistyi Teollisuus 3.0:n aikana (1950–1970), mutta lääkitellisuuden tuotanto toimii edelleen Teollisuus 2.0:n sekä Teollisuus 3.0:n viitekehysissä. Näin ollen voidaan suhtautua kriittisesti alan kykyyn omaksua uusia teknologioita. Älykkäiden järjestelmien valmius on myös herättänyt kysymyksiä, esimerkiksi on epäselvää, miten sujuvasti koneoppimiseen pohjautuva tekoäly pystyy prosessoimaan tuotannosta syntyvää, muodoltaan ja lähteiltään monimuotoista dataa [6]. Teknologiaan liittyvien epäilyjen lisäksi on noussut kysymyksiä siitä, onko tarvittavaa osaamista riittävästi tarjolla siihen, että täysimittainen siirtyminen olisi realistista. Organisaation sisäistä osaamisen puutetta voidaan paikata rekrytoinneilla, koulutuksilla ja eri organisaatioiden välisellä yhteistyöllä. Kuitenkin, koska älykkäät järjestelmät ovat kehittyneet nykyiselle tasolleen pitkälti vasta 2020-luvun aikana, on mahdollista, että tarvittavaa osaamista ei ole vielä tarjolla. [10]

Lääkitellisuuden sääntely-ympäristö rajoittaa innovointia. Kuten aiemmin todettiin tuotantotavat pohjautuvat GMP-periaatteisiin, jotka ovat säädely huomioiden eräluontoisen, Teollisuus 2.0:n teknologioita hyödyntävän tuotannon tarpeet. Koska säännöksiä noudattaminen on edellytys myyntilivalle, valmistajan on riskialtista kehittää tuotantoa tavoin, jotka ovat nykyisen sääntelykehysen harmaalla alueella. [10] Tämä nähtiin aiemmin mainitussa Pfizerin vuoden 2017 jatkuvan valmistamisen -mallin kokeilussa [6]. Sääntelevät toimijat suhtautuvat varauksellisesti uusien tuotantomenetelmien hyväksymiseen, sillä niiden pitkäaikaiset vaikutukset eivät ole valmiiksi tiedossa. Koska lääkkeet vaikuttavat suoraan potilasturvallisuuteen, uusien tuotantomenetelmien on oltava luotettavia heti käyttöönottaessa. Jos näin ei ole, myyntilupaa ei voida myöntää, tai jos epäluotettavuus ilmenee myöhemmässä vaiheessa lääkkeiden elinkaarta, ne voidaan vetää pois markkinoilta. Kuten aiemmin todettiin, lääkkeiden takaisinvedoilla voi olla merkittäviä negatiivisia vaikutuksia organisaation maineeseen. Lisäksi eri markkina-alueiden viranomaiset suhtautuvat uusiin tuotantotapoihin

vaihtelevalla kriittisyydellä, jolloin valmistajan voi olla helpompi tyytyä vanhoihin tuotantomenetelmiin, jotka tiedettävästi sopivat suurimmalle osalle markkinoista. [10]

Hyvien tuotantotapojen mukaan lääkkeiden laatu taataan standardoimalla kakki tuotantoon liittyvät toimenpiteet [16]. Tämä tarkoittaa sitä, että kaikki muutokset tulee validoida ennen käyttöönottoa, jotta varmistetaan, että käyttöönottaessa prosessi täyttää siltä edellytetyt laatuodotukset. Validointiin liittyvät kustannukset kuitenkin nostattavat kynnystä tehdä muutoksia. [2] Lisäksi jatkuva datankeräys ja älykkäiden järjestelmien mahdollistama reaaliaikainen prosessien optimointi, ei sovellu nykyisiin validointimenetelmiin. Jotta GMP:n edellyttämä kontrolli säilyisi, validointi tulisi tehdä uudelleen ennen jokaista muutosta [10] AI on myös altis puolueellisuudelle sekä virheille, mikä tekee sen päätöksiin nojautumisesta riskialtista. [23] EMA onkin ohjeistanut, että mitä suuremman riskin toiminnassa AI:ta käytetään, sitä tarkemmin ihmisen tulee valvoa sitä [29]. Näin ollen AI:n hyödyntäminen vaatii toistaiseksi ihmisiltä päällekkäistä työtä.

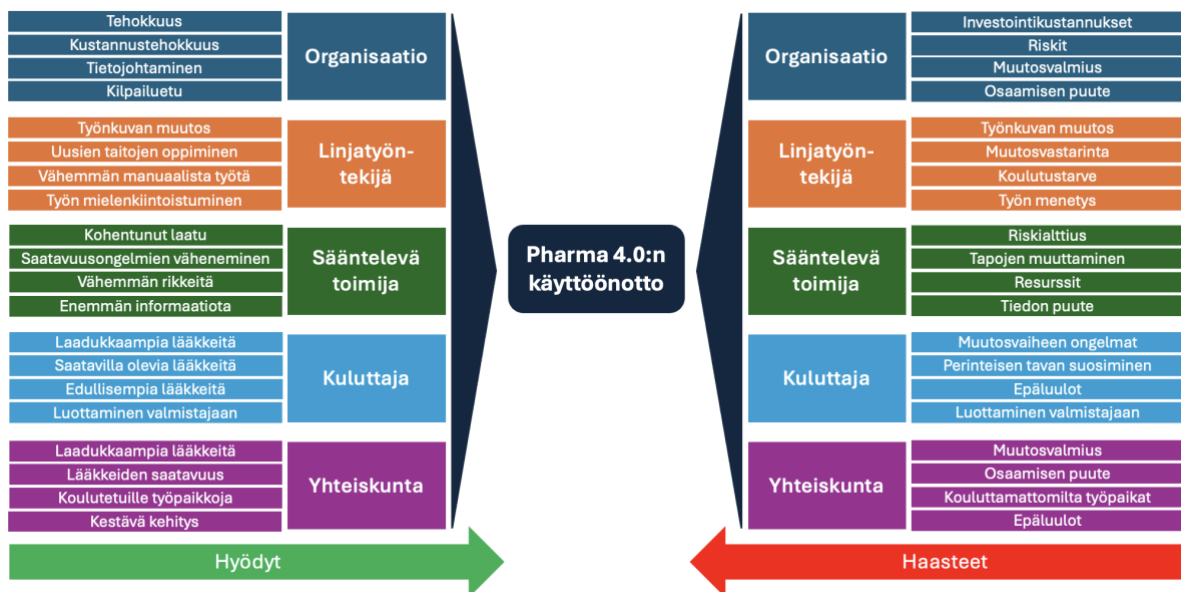
Eriävistä syistä, kuten organisatoristen haasteiden, valmistajan käyttämän teknologian nykytilanteen tai resurssipulan vuoksi, osa valmistajista ovat tyytyväisiä nykyiseen teknologiseen kehitystasoonsa eivätkä aktiivisesti pyri siirtymään Pharma 4.0:an. Teknologisen kehitystason eroavaisuuksia voi esiintyä myös organisaation sisäisesti eri tuotteiden valmistustapojen välillä. Nykyinen sääntely-ympäristö ei tue eroavaisuuksia teknologisessa kehitystasossa. Lääkevirastot, kuten EMA ja FDA, ovat pyrkineet kehittämään sääntelykehyskiään niin, että ne huomioisivat paremmin teknologian uusimmat edistysaskeleet. Sääntelyn painotuksen siirtäminen ennakoivasta mallista suoritukseen perustuvaan malliin helpottaisi siirtymistä Pharma 4.0:an. Suoritukseen perustuvassa mallissa laatu taataan nykyisestä ennakoivasta tavasta poiketen saavuttamalla prosessien eri vaiheille määritellyt viitekehukset. [10], [23] Lääkevirastot ovat pyrkineet kehittämään sääntelykehystä tähän suuntaan jo vuosikymmenien ajan [23].

Älykkäiden järjestelmien sisällyttäminen tuotantoon vaatii merkittäviä alkuinvestointeja. Lisäksi uusien teknologioiden käyttöönotto vaatii organisaatiolta merkittäviä resursseja muutosten toteuttamiseen. Esimerkiksi organisaation tulee järjestää uuden tuotantomallin logistiset edellytykset, kuten sopivat tuotantotilat, ja varustautua siihen, että käyttöönotto vaatii korjaus- sekä kehitystoimenpiteitä. Kun data ja tietokonepohjaiset tuotantomenetelmät nousevat organisaation toiminnan keskiöön, kyberturvallisuuden varmistamisesta tulee kriittinen osa muutosta. Lisäksi muutokset herättävät usein muutosvastarintaa ja epäluuloja

työntekijöiden keskuudessa, etenkin jos ne koetaan uhkaksi heidän työtehtävilleen. Työkulttuurilla voi olla ratkaiseva asema siirtymän onnistumisessa. [11], [15]

5 Pohdinta

Kuten neljännessä luvussa todettiin, Pharma 4.0:n käyttöönotto tarjoaa organisaatiolle useita liiketoiminnallisia hyötyjä, mutta samalla siihen liittyy merkittäviä haasteita, jotka selittävät lääketieteellisuuden teknologiakehityksen nykytilannetta. Koska organisaatio ei toimi irrallaan vaan osana sen toimintaympäristöä, se, miten muutos vaikuttaa sen sidosryhmiin on oleellista. Tässä luvussa syvennytään subjektiivisesti Pharma 4.0:n käyttöönoton vaikutuksiin – asettuen eri sidosryhmien näkökulmiin. Näin pyritään luomaan muutoksesta syvällisempi kokonaiskuva, jossa korostuu sen hyötyjen ja haasteiden väliset riippuvuussuhteet. Tarkasteltavat sidosryhmät organisaation lisäksi ovat: linjatyöntekijä, sääntelevä toimija, kuluttaja ja yhteiskunta. Kuva 6 havainnollistaa muutoksen moniulotteisuutta. Kuvan kaaviossa käyttöönoton keskeiset hyödyt ovat merkitty vihreän nuolen ylle ja haasteet punaisen nuolen ylle.



Kuva 6: Kaavio Pharma 4.0:n käyttöönoton eri sidosryhmiin vaikuttavista hyödyistä ja haasteista.

Älykkäiden järjestelmien käyttöönotolla on kausaalinen ja sidosryhmistä mahdollisesti konkreettisin vaikutus organisaation tuotannossa työskenteleviin linjatyöntekijöihin. Vaikka Pharma 4.0:ssa korostuu älykkäiden järjestelmien toimiminen yhdessä ihmisten kanssa, niiden käyttöönotto tarkoittaa linjatyöntekijöiden kannalta vähintään muuttunutta työnkuvaa, mutta myös organisaatiotasoisesti tarvittavan työvoiman vähentymistä. Kun linjastoja automatisoidaan, linjatyöntekijöiden rooli laitteiston valvomisessa korostuu. Tämä työnkuvan muutos edellyttää uudenlaista osaamista. Osalle työntekijöistä linjaston toimiminen itsenäisemmin ja seisokkien aiheuttaman odottelun sekä manuaalisen työn väheneminen voivat

olla positiivisia muutoksia. Lisäksi vähentynyt aika, joka tulee toimia puhdastiloissa monikerroksisissa suojavaatteissa ja mahdollisesti haitallisten kemikaalien kanssa, vähentää työturvallisuusriskejä ja voi lisätä viihtyvyyttä. Toisissa muutos voi aiheuttaa epäluuloja, muutosvastarintaa, pelkoa työnsä menettämisestä ja sen myötä luottamuksen heikkenemistä työnantajaan.

Sääntelevän toimijan kannalta Pharma 4.0:an siirtyminen on riskialtista ja se vaatii perusteellisia muutoksia nykyiseen sääntelykehikseen. Siinä missä voidaan epäillä, onko osaavaa työvoimaa riittävästi, samaa voidaan miettiä sääntelevien toimijoiden osalta. Kuten aiemmin todettiin, muutos on vasta alkuvaiheessa, mikä tarkoittaa, että riskienhallinta perustuu ennakkointiin varman tiedon sijasta. Jotta saataisiin kerrytettyä tarvittavaa tietoa ja muutos voitaisiin toteuttaa mahdollisimman saumattomasti, yhteistyötä eri asiantuntijoiden ja organisaatioiden välillä tarvitaan. Jos tällaisia resursseja saadaan, Pharma 4.0:n vaikutukset voivat olla yhteneviä lääkevirastojen tavoitteiden – lääkkeiden turvallisuus, tehokkuus ja korkea laatu – kanssa. Esimerkiksi vähentyneet laatupoikkeamat, GMP-rikkheet sekä saatavuusongelmat ovat kaikki linjassa näiden tavoitteiden kanssa. Lisäksi lisääntynyt datankeräys ja sen myötä kertynyt tieto hyödyntävät organisaation ohella säänteleviä toimijoita. Esimerkiksi jos lääke joudutaan vetämään pois markkinoilta epäillyn laatupoikkeaman vuoksi, se saadaan selvitettyä helpommin, kun mahdollisesta laatupoikkeamasta on saatavilla enemmän tietoa.

Kuluttajan näkökulmasta lääkkeiden korkea laatu, tuotannon kustannustehokkuuden mahdollistama edullisempi hinta sekä vähentyneet saatavuusongelmat ovat todennäköisimmin suotuisia seurauksia. Lisäksi, jos organisaatiot pystyisivät allokoimaan tuotannosta vapautuneita resurssejaan lääkekehitykseen, uusia lääkkeitä voitaisiin mahdollisesti saada nopeammin markkinoille. Kuitenkin jos muutosvaihe ei suju sulavasti, siirtymä voi aiheuttaa väliaikaisia haittavaikutuksia, esimerkiksi lääkkeiden saatavuudessa. Tuotannon lisääntynyt automatisaatio voi myös herättää eriäviä mielipiteitä. Kun puhutaan suoraan elämänlaatuun vaikuttavista tuotteista – lääkkeistä –, on loogista, että niiden valmistustapaan voidaan suhtautua kriittisemmin kuin monien muiden tuotteiden valmistamiseen. Lisäksi ihmiset ovat yhä kiinnostuneempia omasta terveydestään sekä saamastaan hoidosta [1]. Näin ollen autonominen, robotteihin perustuva tuotanto voi vaikuttaa epäluotettavalta, jolloin kuluttaja voi suosia perinteiseen valmistustapaan nojautuvaa valmistajaa. Toisaalta tämä voi olla vain osan näkemys asiasta, ja toisille automaation lisääntyminen voi korreloida luotettavamasta valmistustavasta.

Älykkäiden järjestelmien hyödyntäminen lääketeollisuudessa tarjoaisi yhteiskunnallisesti vastaavia hyötyjä kuin kuluttajien kannalta: lääkkeiden korkea laatu, edullisemmat hinnat sekä vähentyneet saatavuusongelmat. Näiden lisäksi Pharma 4.0 voisi vaikuttaa positiivisesti teollisuuden kestävään kehitykseen, sillä tuotannon jatkuvaa resurssien hukkaamista voitaisiin minimoida. Kuten aiemmin todettiin, lääketeollisuudessa syntyy merkittävä määrä hukkaa, kun lääkkeitä tai niiden raaka-aineita joudutaan hävittämään, esimerkiksi jos niiden laatu ei vastaa niille tarkkaan asetettuja vaatimuksia tai niiden kysyntä ei ole riittävää. Lääkkeiden sisältämien kemikaalien vuoksi, ne ovat vaarallista jätettä, joka on muun muassa ympäristölle haitallista. Hukan minimointi Pharma 4.0:n avulla olisi täten yhteiskunnallisesti hyödyllistä. Toisaalta organisaatio- ja alakohtaisen muutosvalmiuden lisäksi voidaan epäillä yhteiskunnallista muutosvalmiutta Pharma 4.0:an. Esimerkiksi työmarkkinoiden osalta älykkäiden järjestelmien käyttöönotto voi tarkoittaa lisääntynyttä tarvetta koulutetulle työvoimalle ja vähentynyttä tarvetta kouluttamattomalle työvoimalle. Jos älytehtaat yleistyvät, tuotantotyöntekijöitä tulee työllistää muihin tehtäviin ja tarve tietotekniselle osaamiselle yleistyy. Se, miten työmarkkinat pystyvät vastaamaan tähän rakenteelliseen muutokseen, riippuu siitä, kuinka nopeasti muutos tapahtuu. Jos muutos tapahtuu vuosikymmenien aikana, siihen ehditään reagoimaan mukauttamalla tarjolla olevaa koulutusta, mutta muutoksen tapahtuessa muutaman vuoden sisällä tarjolla oleva työvoima ei vastaa yhteiskunnan tarpeita.

Organisaation on hyvä punnita näitä Pharma 4.0:n käyttöönoton moniulotteisia vaikutuksia miettiessään toimintastrategiaansa. Se, kuinka paljon älykkäät järjestelmät hyödyttävät organisaatiota, määräytyy sen toimintaympäristön ja tavoitteiden perusteella. Tähän vaikuttaa muun muassa se, mitä lääkkeitä, mille markkinoille ja millaiselle kuluttajalle organisaatio valmistaa tuotteitaan. Jos organisaatio on erikoistunut pienikokoisten erien tuottamiseen ja näiden valmistusmenetelmät ovat suhteellisen yksinkertaiset, älykkäiden järjestelmien hyödyt voivat olla rajalliset. Toisaalta, jos organisaatio pyrkii tarjoamaan markkinoiden edullisimman ibuprofeeni-tulehduskipulääkkeen, sen menestymisen kannalta voi olla ratkaisevaa, pystyykö se vai kilpaileva organisaatio ensin realisoimaan Pharma 4.0:n lupaamat alhaisemmat tuotantokustannukset. Ottaen huomioon sen, etteivät käyttöönoton vaikutukset ole mustavalkoisia, on loogista, että ”*first to be second*” -strategia on yleinen alalla.

6 Yhteenveto

Tässä tutkielmassa syvennyttiin Pharma 4.0:n käyttöönoton moniulotteisiin vaikutuksiin. Tutkielmassa todettiin, että siirtyminen Pharma 4.0:an ei ole mutkatonta, ja sen toteuttaminen vaatii merkittäviä resursseja ja tiivistä yhteistyötä yliopistojen, valmistavien organisaatioiden sekä eri alojen asiantuntijoiden välillä. Yhteistyö ei kuitenkaan ole ennenkuulumaton, esimerkiksi Suomessa siihen on jo ryhdytty Business Finlandin rahoittamassa konsortiohankkeessa. Tutkielmassa vastattiin kahteen tutkimuskysymykseen:

TK1: Miten sääntely-ympäristö rajoittaa sekä kannustaa älykkäiden järjestelmien käyttöönottoa lääketeollisuudessa?

Alan joustamaton ja alueellisesti eriytynyt sääntely-ympäristö rajoittaa innovointia. GMP:n mukaisesti tuotannon tulee noudattaa standardoituja tuotantomenetelmiä ja kaikki suunnitteilla olevat muutokset tulee validoida ennen niiden käyttöönottoa. Tämän myötä myös innovaatioiden testausmahdollisuudet linjastolla ovat rajalliset. Korkeakustannuksinen validointiprosessi nostattaa kynnyistä tehdä muutoksia. Koska älykkäiden järjestelmien hyödyntämistä tuotannossa ei vielä esiinny laajasti alalla, nykyinen sääntelykehys ei valmiiksi tue niiden käyttöä. Koska GMP:n noudattaminen on edellytys lääkkeiden myyntiluvan saamiselle ja se, miten sääntelevät toimijat reagoivat Pharma 4.0:n sovellutuksiin on epäselvää, organisaation on riskialtista kehittää tuotantoa tähän suuntaan. Jos käyttöönotossa esiintyy ongelmia, lääkkeitä voidaan joutua vetämään pois markkinoilta. Tämä vaikuttaa negatiivisesti potilasturvallisuuteen sekä organisaation maineeseen. Uudet tuotantomenetelmät voivat myös sopia vain osaan tavoitelluista markkina-alueista, jolloin organisaation voi olla kannattavampaa pysyä menetelmissä, joiden käyttö on valmiiksi näiden alueiden säännöksiä mukaista.

Vaikka lääketeollisuuden tiukkaa sääntely-ympäristöä voidaan pitää alan teknologista kehitystä rajoittavana tekijänä, se myös osittain kannustaa uusien ratkaisujen kehittämiseen. Perinteisillä tuotantomenetelmillä on ollut haastavaa vastata jatkuvasti tiukentuviin laatu-edellytyksiin. Laatu-poikkeamia syntyy usein ja niiden myötä merkittävästi resursseja, kuten materiaaleja ja työaikaa, menee hukkaan. GMP myös edellyttää kunkin tuotantovaiheen asianmukaista dokumentointia, jonka suorittamiseen manuaalisesti kuluu huomattavasti työaikaa. Näin ollen organisaation olisi kustannustehokkaampaa siirtyä hyödyntämään älykkäitä järjestelmiä tuotannossa. Lisäksi lääkevirastot pyrkivät kehittämään sääntelykehystä suuntaan, joka tukee älykkäiden järjestelmien käyttöä tuotannossa.

TK2: Miten Pharma 4.0:n käyttöönotto tuotannossa vaikuttaa organisaatioon ja sen eri sidosryhmiin?

Älykkäiden järjestelmien, kuten esineiden internetin (IoT), tekoälyn (AI) ja massadata-analytiikan, käyttöönotto tuotannossa vaikuttaa niin valmistavaan organisaatioon kuin myös sen eri sidosryhmiin. Organisaation kannalta merkittävimpiä hyötyjä ovat tuotannon tehostuminen, alentuneet tuotantokustannukset, parempi laadunvastaavuus sekä tehostunut tietojohtaminen. Toisaalta muutokseen liittyy useita haasteita, kuten korkeat kustannukset sekä sen edellyttämät logistiset ja organisatoriset muutostoimenpiteet. Tuotannon linjatyöntekijöiden kannalta älykkäiden järjestelmien käyttöönotto edellyttää sopeutumista muuttuneeseen työnkuvaan, mikä voi aiheuttaa muutosvastarintaa. Toisaalta muutos voi olla suotuisa, sillä se voi vähentää työn kuormitusta. Sääntelevien toimijoiden kannalta muutos voi vaikuttaa riskialttiilta ja työläältä, mutta se tukisi näiden tavoitteita lääkkeiden korkeammasta laadusta ja paremmasta saatavuudesta. Myös kuluttajat hyötyvät näiden tavoitteiden toteutumisesta. Kuitenkin itsenäisesti toimiviin tuotantomenetelmiin voidaan suhtautua epäluuloisesti, mikä voi ohjata ostopäätöksiä organisaation kannalta epäsuotuisaan suuntaan. Pharma 4.0:n käyttöönoton vaikutukset olisivat kannattavia myös yhteiskunnallisesta näkökulmasta. Esimerkiksi vaikutukset julkiseen terveyteen, ympäristöön sekä talouteen olisivat suotuisia. Siirtymää varjostaa kuitenkin työmarkkinoiden valmius muutokseen sekä varauksellinen suhtautuminen älykkäisiin järjestelmiin.

Koska älykkäiden järjestelmien käyttöönotto alalla on vasta alkuvaiheessa, aiheesta on rajallinen määrä akateemista kirjallisuutta. Näin ollen tämän tutkielman löydökset rajoittuvat aiheen tarkasteluun suhteellisen yleisellä tasolla. Jatkotutkimusta vaaditaan, jotta Pharma 4.0:n käyttöönotosta saadaan yksityiskohtaisempia tuloksia ja jotta valmistavat organisaatiot sekä sääntelevät toimijat uskaltavat ottaa seuraavan askeleen kohti tätä kestävämmän kehityksen tuotantotapaa.

Tulevia tutkimuskohteita voisivat olla älykkäiden järjestelmien sisällyttäminen spesifisesti tietyn tyyppisten lääkkeiden, kuten tablettien, geelien ja injektoidavien, tuotantoon sekä laadunvarmistukseen. Lisäksi koska tämä tutkielma rajoittuu lääketieteellisuuden tuotantoon, Pharma 4.0:n käyttöönottoa tämän rajauksen ulkopuolella, kuten lääkkeiden tutkimuksessa ja kehityksessä, tulisi tarkastella erikseen. Pharma 4.0:n käyttöönoton merkittävän potentiaalın vuoksi, perusteellisempi tutkimustyö hyödyttäisi sekä organisaatioita että laajemmin koko yhteiskuntaa.

Lähteet

- [1] H. M. Inuwa, A. Ravi Raja, A. Kumar, B. Singh ja S. Singh, ”Status of Industry 4.0 applications in healthcare 4.0 and Pharma 4.0”, *Materials Today: Proceedings*, vsk. 62, ss. 3593–3598, 2022, doi: 10.1016/j.matpr.2022.04.409.
- [2] J. Graham, ”Factors influencing the creation of an industry 4.0 strategy in the generic pharmaceutical industry”, *Journal of Generic Medicines*, vsk. 20, nro 1, ss. 28–46, 2024, doi: 10.1177/17411343241238178.
- [3] University of Turku, ”Unique collaboration strengthens data-driven life science manufacturing”, *University of Turku*, 14. toukokuuta 2024. Viitattu: 4. lokakuuta 2024. <https://www.utu.fi/en/news/press-release/unique-collaboration-strengthens-data-driven-life-science-manufacturing>
- [4] Orion Corporation, ”Orion is developing the Finnish life science industry in a unique collaboration project”, *Orion Corporation*, 3. kesäkuuta 2024. Viitattu: 4. lokakuuta 2024. <https://www.orion.fi/en/newsroom/all-news/releases/press-releases/2024/orion-is-developing-the-finnish-life-science-industry-in-a-unique-collaboration-project/>
- [5] R. E. Hariry, R. V. Barenji ja A. Paradkar, ”Towards Pharma 4.0 in clinical trials: A future-orientated perspective”, *Drug Discovery Today*, vsk. 27, nro 1, ss. 315–325, 2021, doi: 10.1016/j.drudis.2021.09.002.
- [6] U. Sharma, N. Singh, P. Verma, S. Dwivedi, N. Jain ja J. Ahamad, ”Applications of Industry 4.0 in the Pharmaceutical Sector”, teoksessa *Pharmaceutical industry 4.0: Future, Challenges & Application*, 1. p., New York: River Publishers, 2023, ss. 25–63. doi: 10.1201/9781003442493-2.
- [7] A. Mukhlas, B. A. Talip, J. Che Mustapha ja S. Ismail, ”Industry 4.0 (IR 4.0) for Pharmaceutical Industry: An Exploratory Review”, teoksessa *2022 International Visualization, Informatics and Technology Conference (IVIT)*, Kuala Lumpur, Malaysia: IEEE, 2022, ss. 103–109. doi: 10.1109/IVIT55443.2022.10033386.
- [8] D. Tabersky, M. Woelfle, J.-A. Ruess, S. Brem ja S. Brombacher, ”Recent Regulatory Trends in Pharmaceutical Manufacturing and their Impact on the Industry”, *Chimia*, vsk. 72, nro 3, s. 146, 2018, doi: 10.2533/chimia.2018.146.
- [9] N. Sharma, ”Navigating the regulatory landscape: A comprehensive analysis of regulatory affairs in the pharmaceutical industry”, *Pharma Innovation*, vsk. 8, nro 1, ss. 940–943, 2019, doi: 10.22271/tpi.2019.v8.i1o.25503.
- [10] N. S. Arden, A. C. Fisher, K. Tyner, L. X. Yu, S. L. Lee ja M. Kopcha, ”Industry 4.0 for pharmaceutical manufacturing: Preparing for the smart factories of the future”, *International Journal of Pharmaceutics*, vsk. 602, s. 120554, 2021, doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120554.
- [11] European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, ”The Pharmaceutical Industry in Figures – Key Data 2024”, *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*, 24. kesäkuuta 2024. Viitattu: 11. lokakuuta 2024. <http://www.efpia.eu/media/2rxdkn43/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2024.pdf>
- [12] European Medicines Agency, ”The European regulatory system for medicines - Bringing new safe and effective medicines to patients across the European Union”, *European Medicines Agency*, 26. elokuuta 2014. Viitattu: 10. lokakuuta 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines_en.pdf
- [13] Food and Drug Administration, ”Pharmaceutical Inspections and Compliance”, *Food and Drug Administration*. Viitattu: 10. lokakuuta 2024.

- <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/pharmaceutical-inspections-and-compliance>
- [14] Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, ”Tietoa Fimeasta”, *Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea*. Viitattu: 10. lokakuuta 2024. https://fimea.fi/tietoa_fimeasta
- [15] European Medicines Agency, ”International activities”, *European Medicines Agency*. Viitattu: 10. marraskuuta 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities>
- [16] S. Mishra, S. Yadav, N. Singh, R. Dahiya, S. Verma ja S. M. Tripathi, ”Digitalization in the Pharmaceutical Industry: Prioritization Throughout the Digital Transformation”, teoksessa *Pharmaceutical industry 4.0: Future, Challenges & Application*, 1. p., New York: River Publishers, 2023, ss. 1–22. doi: 10.1201/9781003442493-1.
- [17] A. Schmidt *ym.*, ”A Framework for Automated Quality Assurance and Documentation for Pharma 4.0”, teoksessa *Computer Safety, Reliability, and Security*, vsk. 12852, I. Habli, M. Sujan ja F. Bitsch, Toim., *Lecture Notes in Computer Science*, vol. 12852., Cham: Springer International Publishing, 2021, ss. 226–239. doi: 10.1007/978-3-030-83903-1_15.
- [18] World Health Organization, *Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials*, 10. p., vsk. 2., Good manufacturing practices and inspection, Geneva: World Health Organization, 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- [19] Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, ”Valvonta”, *Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea*. Viitattu: 17. lokakuuta 2024. <https://fimea.fi/valvonta>
- [20] European Medicines Agency, ”Reflection Paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders”, *European Medicines Agency*, 10. tammikuuta 2022. Viitattu: 18. lokakuuta 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-good-manufacturing-practice-and-marketing-authorisation-holders_en.pdf
- [21] World Health Organization, ”Good Manufacturing Practices”, *World Health Organization*. Viitattu: 18. lokakuuta 2024. [https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards/gmp#:~:text=Good%20Manufacturing%20Practices%20\(GMP%2C%20also,required%20by%20the%20product%20specification](https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards/gmp#:~:text=Good%20Manufacturing%20Practices%20(GMP%2C%20also,required%20by%20the%20product%20specification)
- [22] European Commission, ”Chapter 1: Pharmaceutical Quality System”, teoksessa *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*, vsk. 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2013. Viitattu: 22. lokakuuta 2024. https://health.ec.europa.eu/document/download/e458c423-f564-4171-b344-030a461c567f_en?filename=vol4-chap1_2013-01_en.pdf
- [23] B. Nagy, D. L. Galata, A. Farkas ja Z. K. Nagy, ”Application of Artificial Neural Networks in the Process Analytical Technology of Pharmaceutical Manufacturing—a Review”, *AAPS J*, vsk. 24, nro 4, s. 74, 2022, doi: 10.1208/s12248-022-00706-0.
- [24] R. V. Barenji, Y. Akdag, B. Yet ja L. Oner, ”Cyber-physical-based PAT (CPbPAT) framework for Pharma 4.0”, *International Journal of Pharmaceutics*, vsk. 567, s. 118445, 2019, doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.06.036.
- [25] P. Joshi, N. Nainwal, J. Rautela, N. Rajpoot ja P. Saha, ”Artificial Intelligence in Pharmaceutical Field: Applications, Challenges and Future Scope”, teoksessa *2022 International Conference on Fourth Industrial Revolution Based Technology and*

- Practices (ICFIRTP)*, Uttarakhand, India: IEEE, 2022, ss. 49–53. doi: 10.1109/ICFIRTP56122.2022.10059451.
- [26] European Medicines Agency, "Chapter 2: Key figures in 2023, Inspections and Compliance", *Annual report 2023, European Medicines Agency*, 2024. Viitattu: 3. lokakuuta 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2023-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf
- [27] Food and Drug Administration, "Frequently Asked Questions about Drug Shortages", *Food and Drug Administration*. Viitattu: 31. lokakuuta 2024. <https://www.fda.gov/drugs/drug-shortages/frequently-asked-questions-about-drug-shortages>
- [28] Y. Chen *ym.*, "An integrated data management and informatics framework for continuous drug product manufacturing processes: A case study on two pilot plants", *International Journal of Pharmaceutics*, vsk. 642, s. 123086, 29., 2023, doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.123086.
- [29] European Medicines Agency, "Reflection paper on the use of Artificial Intelligence (AI) in the medicinal product lifecycle", *European Medicines Agency*, 9. syyskuuta 2024. Viitattu: 19. marraskuuta 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-artificial-intelligence-ai-medicinal-product-lifecycle_en.pdf