



Osaamista  
ja oivallusta  
tulevaisuuden  
tekemiseen

Toni Sairinen

# Erävalmistuksen ja jatkuvatoimisen valmistuksen vertailu lääketeollisuuden tablettivalmistuksessa

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Insinööri (AMK)

Tuotantotalouden tutkinto-ohjelma

Insinööriyö

18.5.2019

Tekijä Otsikko  Sivumäärä Aika	Toni Sairinen Erävalmistuksen ja jatkuvatoimisen valmistuksen vertailu lää- keteollisuuden tablettivalmistuksessa 35 sivua + 1 liite 18.5.2019
Tutkinto	insinööri (AMK)
Tutkinto-ohjelma	Tuotantotalous
Ohjaajat	Satu Lakio, Farmasian teknologian dosentti Antero Putkiranta, Yliopettaja
<p>Insinööriyön aiheena oli tarkastella ja kuvata kahden tuotantotyypin, erävalmistuksen ja jatkuvatoimisen valmistusprosessin eroja lääketeollisuuden tablettituotannossa. Tavoitteena oli selvittää tuotantotyyppihin liittyviä piirteitä ja oleellisia eroja valmistusprosessin ja tuotannollisuuden kannalta.</p> <p>Tietopohjaosuuteen sisällytettiin teoriaa lääketeollisuudesta ja tuotantostrategiasta. Lääketeollisuudesta esiteltiin Orion yrityksenä sekä lääkevalmistuksen pääperiaatteet ja erityispiirteet. Tuotantotyypit esiteltiin yleisesti keskittyen erityisesti erä- ja jatkuvatoimisen valmistuksen erityispiirteisiin. Lisäksi esitettiin työssä käytetyt kuvaustyökalut ja menetelmät.</p> <p>Erävalmistuksesta laadittiin prosessikuvaus ja arvovirtakuvaus, jotka perustuvat nykytilaan yleisellä tasolla. Jatkuvatoimisesta valmistuksesta laadittiin tavoitetilaa mukaileva prosessikuvaus ja arvovirtakuvaus. Molempien tuotantotyyppien kuvaukset perustuvat Orionilla vuonna 2018 muodostettuun sisäiseen pitkän tähtäimen suunnitelmaan.</p> <p>Erävalmistusta ja jatkuvatoimista valmistusta vertailtiin keskenään prosessikuvauksilla sekä arvovirtakuvauksilla esimerkkituotteen avulla. Esimerkkituote valittiin sillä perusteella, että sitä voisi todellisuudessa valmistaa molemmilla tuotantotyypeillä. Kuvausten lisäksi prosesseista määritettiin tuotantoaikoja, joiden avulla saatiin laskettua osaprosessien vaiheajat ja läpimenoajat sekä määritettiin prosessien arvovirta.</p> <p>Insinööriyön tuloksena saatiin laskettua erävalmistuksen ja jatkuvatoimisen valmistuksen virtaustehokkuus ja muodostettiin havaituista oleellisista seikoista yhteenveto. Erävalmistukseen verrattuna jatkuvatoimisella valmistuksella oli parempi virtaustehokkuus. Tämä johtui muun muassa siitä, että erävalmistuksen valmistusprosessi muodostui monesta eri osaprosessista, joiden välillä keskeneräinen tuote joutui odottamaan seuraavan osaprosessin alkua. Jatkuvatoimisessa valmistuksessa koko valmistus tapahtui kuvauksen mukaisesti yhdellä prosessilla, joten läpimenoaika on lyhyempi.</p> <p>Tulosten ja havaittujen kokonaisuuksien avulla luotiin lähtökohta tuotantostrategian ja uusien tuotantoteknologioiden arviointia varten.</p>	
Avainsanat	erävalmistus, jatkuvatoiminen valmistus, tuotantotyyppi, arvovirtakuvaus, lääketeollisuus

Author Title Number of Pages Date	Toni Sairinen Comparison of batch and continuous manufacturing in pharmaceutical tablet manufacturing 35 pages + 1 appendices 18 May 2019
Degree	Bachelor of Engineering
Degree Programme	Industrial Management and Engineering
Instructors	Satu Lakio, Adjunct Professor (Pharmaceutical Technology) Antero Putkiranta, Principal Lecturer
<p>The purpose of the thesis was to examine and describe the differences between the two production types, batch manufacturing and the continuous manufacturing process in the pharmaceutical tablet manufacturing. The goal was to find out the characteristics of the production types and the essential differences in the manufacturing process and production.</p> <p>The knowledge base included the theory of pharmaceutical industry and production strategy. Orion Pharma was introduced and the main principles and special features of pharmaceutical manufacturing explained. Production types were generally presented with a particular focus on the special features of batch and continuous manufacturing. In addition, the tools and methods used in the work were also described.</p> <p>Process description and value stream map were created based on the current state on batch manufacturing. Process description and value stream map were created based on the target state that was prepared for continuous manufacturing. The descriptions of both production types are based on Orion's internal tablet department long-term plan in 2018.</p> <p>Batch and continuous manufacturing were compared with process and value flow descriptions using the sample product. The sample product was chosen on the basis that it is a suitable candidate to be manufactured with both production types. In addition to the descriptions, the production times were determined from the processes to calculate the phase time and lead times of the sub-processes and to determine the value flow of the processes. This was due to the fact that the batch manufacturing process consisted of many different sub-processes and the material had to wait for the next sub-process. In continuous manufacturing, the entire manufacturing process was performed in one process, so the lead time is shorter.</p> <p>The results and the identified elements created the starting point for evaluating the production strategy and new production technologies.</p>	
Keywords	batch manufacturing, continuous manufacturing, production type, value stream map, pharmaceutical industry

## Sisällys

### Lyhenteet ja käsitteet

1	Johdanto	1
1.1	Työn lähtökohdat	1
1.2	Tavoitteet ja rajaukset	2
1.3	Teoreettinen viitekehys	2
1.4	Käytettävät menetelmät	3
2	Orion Oy	4
2.1	Orion Oy	4
2.2	Lääkkeiden kehitys ja valmistus	4
2.3	Lääke-erän jäljitettävyys	5
3	Tuotantoprosessi	6
3.1	Tuotantostrategia	6
3.2	Tuotantotyypit	9
3.3	Prosessin työvaiheet ja sekvenssit	12
3.4	Laatu	13
3.5	Lean ja arvoketju	15
3.6	Jatkuva parantaminen	17
3.7	Prosessianalyttinen teknologia	19
4	Esimerkkituotteen prosessikuvaukset	20
4.1	Erävalmistusprosessin kuvaus	20
4.2	Jatkuvatoimisen valmistusprosessin kuvaus	24
5	Tulokset	28
6	Yhteenveto ja johtopäätökset	31
	Lähteet	34
	Liitteet	
	Liite 1. Esimerkkituotteen tiedot (vain yrityksen omaan käyttöön)	

## Lyhenteet ja käsitteet

Arvovirta	Kuvaa prosessin kaikki vaiheet, jotka luokitellaan arvoa tuottaviin, välttämättömiin arvoa tuottamattomiin ja arvoa tuottamattomiin työvaiheisiin.
Erävalmistus	Tuotantotapa, jossa tuotetaan tietty määrä lopputuotetta. Prosessin aikana lähtömateriaali siirretään kokonaisuudessaan osaprosessista toiseen.
Jatkuvatoiminen valmistus	Tuotantotapa, jossa tuotetaan lopputuotetta jatkuvasti syöttämällä lähtömateriaalia jatkuvasti prosessiin.
Lean	Organisaatiokulttuuri ja johtamisfilosofia, jonka toimintamallien avulla pyritään saavuttamaan lisäarvoa asiakkaalle jatkuvalla parantamisella.
PCE	Process cycle efficiency, prosessin virtaustehokkuus.
PDCA	Plan, do, check, act. Jatkuvan kehityksen malli, Demingin laatuympeyrä.
Prosessi	Sarja suoritettavia toimenpiteitä, jotka tuottavat lähtömateriaaleista määritellyn lopputuotoksen.
Prosessikaavio	Prosessin toimintojen graafinen kuvaus. Prosessikaavion avulla kuvataan prosessin toimintojen järjestystä ja niiden välisiä riippuvuuksia.
VSM	Value Stream Mapping, arvovirtakuvaus. Kuvaa visuaalisesti materiaalin ja informaation virtausta prosessissa.
WIP	Work in process, keskeneräinen tuotanto kuvaa tuotannossa olevan materiaalin määrää.

# 1 Johdanto

## 1.1 Työn lähtökohdat

Insinööriyön tarkoituksena on vertailla lääketeollisuuden toimialalla käytettävän erävalmistuksen ja jatkuvatoimisen valmistuksen eroja. Työssä perehdytään Orion Oy:n tablettituotanto-osastolla käytössä olevaan erävalmistukseen ja suunniteltuun lääketeollisuudessa käytettävään jatkuvatoimiseen valmistukseen. Erävalmistus ja jatkuvatoiminen valmistus koostuvat monista eri osa-alueista, mutta tässä työssä keskitytään lääke-tablettien tuotantoprosessiin ja tuotannollisiin seikkoihin sekä erävalmistuksen ja jatkuvatoimisen valmistuksen tuotantotyyppien välillä oleviin eroihin.

Yksi nykypäivän tärkeimmistä lääketeollisuuden tuotannon modernisointimahdollisuuksista on jatkuvatoiminen valmistus (CM, Continuous Manufacturing). Tämä tuotantotapa yhdistää perinteiset, vaiheittaiset erävalmistusprosessit yhteen prosessiin. Se mahdollistaa lääkkeiden jatkuvan tuotannon, koska raaka-aineita lisätään jatkuvasti suljettuun järjestelmään. Maailmalla lääketeollisuudessa jatkuvatoimista valmistusta on otettu jonkin verran käyttöön ja Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (Food and Drug Administration, FDA) on antanut uuden tuotantotyyppin käytössä huomioon otettavia ohjeistuksia. (Food and Drug Administration 2019.)

Orion Oy:ssä lääketabletteja valmistetaan vaiheittaisella erävalmistuksella, eikä jatkuvatoimista valmistusta ole tuotannon käytössä. Kuitenkin lääkevalmisteiden hintapaine edellyttää kustannustietoisuutta ja lääketeollisuuden tuotannon joustavuutta reagoida nopeasti muutoksiin toimintaympäristössä. Orion voi kokonsa vuoksi olla ketterämpi kuin suuremmat yhtiöt ja saada tästä kilpailuetua, mutta uusien tuotantoteknologioiden mahdollisuuksia pitää tarkkailla ja tutkia jatkuvasti. (Orion yrityksenä 2019.)

## 1.2 Tavoitteet ja rajaukset

Insinööriyön tavoitteena on vertailla Orion Oy:n tablettituotannon nykytilan erävalmistuksen ja jatkuvatoimisen valmistuksen tavoitetilan keskeisiä asioita prosessi- ja arvovirtakuvauksen avulla. Vertailussa käytettiin esimerkkituotetta, joka on tyypillinen märkära-keistettava tablettituote ja joka olisi mahdollista valmistaa jatkuvatoimisella valmistuksella. Työssä tarkemmin käsiteltävä prosessi rajattiin varsinaiseen valmistukseen, eli raaka-aineisiin liittyvät tilaus-toimitusketjun prosessit jätettiin työn ulkopuolelle. Varsinaisen valmistuksen jälkeen tapahtuvat prosessit, kuten erän toimitukseen liittyvät yksityiskohtaiset prosessit rajattiin myös pois. Nämä kuitenkin mainitaan oleellisin osin, koska niillä on vaikutusta vertailtavien tuotantomuotojen läpimenoaikaan. Työssä käsiteltävät valmistukseen liittyvät osaprosessit sisältävät paljon yksityiskohtia, mutta ne käsitellään kokonaisuuksina melko yleisellä tasolla, jotta asia pysyy selkeänä.

Toisena tavoitteena on työssä huomioitujen asioiden perusteella muodostaa kokonaisuuksia, joiden avulla on mahdollista arvioida tablettituotteen erävalmistuksen ja jatkuvatoimisen valmistuksen eroja tuotannolliselta kannalta.

## 1.3 Teoreettinen viitekehys

Insinööriyön teoriaosuuden voi jakaa kahteen osaan. Ensimmäisessä osassa tarkastellaan lääketeollisuuden valmistusprosesseja ja niihin liittyviä erityisasioita, kuten ohjeistuksia ja määräyksiä. Tämän tarkoituksena on selventää lääketeollisuuden tuotannossa huomioon otettavia seikkoja, koska lääketeollisuuden tuotanto on tarkemmin säädeltyä verrattuna muihin prosessituotantoa käyttäviin toimialoihin. Lääketeollisuudessa on otettava huomioon kansalliset lääkelait, viranomaismääräykset ja muut vaatimukset.

Toisessa osassa keskitytään tuotantostrategiaan ja avataan tuotantoprosessiin liittyviä seikkoja. Tuotantotyyppien esittelyssä keskitytään erityisesti erävalmistukseen ja jatkuvatoimiseen valmistukseen, jotta niiden väliset erot selviävät. Lisäksi selvitetään Lean-ajattelua ja siihen liittyviä periaatteita ja työkaluja.

## 1.4 Käytettävät menetelmät

Insinööriytyö koostuu kahdesta eri osiosta: teoriaosiosta ja toiminnallisesta osiosta. Teoriaosuus pohjautuu kirjallisuuteen sekä tuotantotalouden ja lääketieteellisuuden alan artikkeleihin. Toiminnallisessa osiossa laaditaan erävalmistuksen ja jatkuvatoimisen valmistuksen prosessikuvaus ja luodaan molemmista tuotantotyypeistä arvovirtakuvaus. Erävalmistuksen osalta käytetään nykytila-analyysejä ja jatkuvatoimisen valmistuksen osalta tiedot perustuvat Orion Oy:ssä syksyllä 2018 pidettyyn pitkän tähtäimen suunnitelmaan eli PTS -projektiin, jossa olin itse mukana.

Prosessien kuvauksien avuksi laaditaan erävalmistuksen nykytilan ja jatkuvatoimisen valmistuksen tavoitetilan prosessikaaviot käyttäen uimaratamallia (Rother & Shook 2003). Prosessien kuvauksissa määritetään prosessin ylätasoinen vaiheistus ja työvaiheet. Yksityiskohtaista prosessikuvausta ei tässä työssä käytetä, vaan keskitytään oleellisiin prosessivaiheisiin. Näin sisältö pysyy selkeänä ja työn laajuus saadaan rajattua tarkoituksenmukaiseksi.

Prosessinkuvauksen jälkeen suoritetaan arvovirtamäärittely eli tunnistetaan prosessista arvoa tuottavat ja tuottamattomat toiminnot. Määrittelyn työkaluna käytetään arvovirta- eli VSM-kuvausta (Value stream mapping). Ennen arvovirtakuvausta pitää valitusta prosessista olla selkeä kuvaus ja määrittely, joka on tehty prosessikuvauksen avulla. Kokonaisprosessia tarkastelemalla saadaan tuotua esille haasteet ja ongelmat, jotka vaikuttavat prosessiin. Tämän jälkeen voidaan tehdä arvovirtakuvaus ja siinä huomioidaan varsinaiseen valmistusprosessiin liittyvien toimintojen kokonaisuus. (Rother & Shook 2003.) Menetelmän avulla luodaan visuaalisella kartalla ensin nykytilan arvovirtakuvaus erävalmistusprosessista. Tämän jälkeen luodaan jatkuvatoimisen valmistusprosessin tavoitetilan arvovirtakuvaus, jolloin tuotantotyyppien prosessien vertailu on selkeämpää. Arvovirtakuvauksen avulla saadaan määritettyä osaprosesseihin käytetty aika ja kokonaisprosessin läpimenoaika. Näitä arvoja käyttäen lasketaan prosessin virtaustehokkuus (PCE, process cycle efficiency), joka kuvaa arvoa tuottavien toimintojen viemän ajan suhdetta koko läpimenoaikaan:

- Prosessin virtaustehokkuus = arvoa tuottava aika / kokonaisläpimenoaika (Modig & Åhlström 2015).



Käytettävät menetelmät valittiin sen perusteella, että niillä saadaan selkeästi esitettyä prosessien oleelliset erot ja kuvattua niiden mahdollistamat hyödyt ja niissä esiintyvät haasteet.

## 2 Orion Oy

### 2.1 Orion Oy

Orion Oy on suomalainen lääkeyhtiö, joka toimii maailmanlaajuisesti. Orion kehittää, valmistaa ja markkinoi ihmisille ja eläimille tarkoitettuja tablettivalmisteita, inhaloitavia lääkevalmisteita, voiteita ja geelejä sekä lääkevalmisteiden vaikuttavia aineita. Orion panostaa jatkuvasti uusien lääkkeiden kehitykseen sekä tuotantotapojen tehostamisen parantamiseen. Orionin lääketutkimuksen ydinterapia-alueita ovat keskushermostosairaudet, syöpäsairaudet sekä hengityselinsairaudet. Orionin asiakkaita ovat pääasiassa sairaanhoidon ja terveydenhuollon toimijat ja ammattilaiset, kuten erikois- ja yleislääkärit, eläinlääkärit, apteekit, sairaalat, terveyskeskukset, lääkäriasemat ja laboratoriot. Orionin päämarkkina-alueena on Suomi, jossa yhtiö on markkinajohtaja. Orionin tuotteita markkinoidaan yli 100 maassa, ja yrityksen oma myyntiorganisaatio kattaa lähes kaikki keskeiset Euroopan markkinat. Muilla alueilla Orionin tuotteita myyvät yhteistyökumppanit. Kaikki Orionin tehtaat ja valtaosa tuotekehitystoiminnoista sijaitsevat Suomessa. Yhtiön pääkonttori sijaitsee Espoossa ja tuotantolaitokset sijaitsevat Espoossa, Turussa, Kuopiossa sekä Hangossa. (Orion yrityksenä 2019.)

### 2.2 Lääkkeiden kehitys ja valmistus

Lääketeollisuuden yritykset tutkivat, kehittävät, valmistavat sekä myyvät ja markkinoivat lääkkeitä. Uusien lääkkeiden tutkimus- ja kehitystyö vie vähintään 10-12 vuotta ja sisältää paljon riskejä. Lisäksi se on kallista. Yhden lääkkeen saaminen molekyylisestä markkinoille maksaa keskimäärin miljardin. Tästä syystä lääkealalla on tyypillistä, että lääkevalmisteita suojaavat voimakkaat lääkepatentit, jotka voivat olla voimassa 20-25 vuotta. Patenttien raukeamisen jälkeen kilpailun myötä alenevat hinnat motivoivat lääkeyrityksiä

uusien lääketuotteiden ja kannattavampien innovaatioiden kehittämiseen. (Lääkekehitys 2019.)

Lääkkeiden valmistus on tarkkaan valvottua ja valmistus noudattaa hyvän tuotantotavan ohjeistusta eli niin sanottua GMP-ohjeistoa (Good Manufacturing Practices). Lääkevalmistusta valvotaan sisäisesti omavalvonnan avulla. Omavalvonnan perusidean mukaisesti valmistuksessa käytetään ennalta määritettyjä testauksia, joilla varmistetaan prosessin ja valmistettavan tuotteen laatu. Omavalvonnan avulla prosessissa esiintyvää vaihtelua ja laaturiskiä aiheuttavat tilanteet pystytään tunnistamaan, ehkäisemään ja korjaamaan nopeasti. Omavalvonta perustuu valmistuksessa toteutettavaan prosessin aikaiseen valvontaan eli prosessikontrolleihin, joiden avulla valmistusta arvioidaan laadun ja asiakasturvallisuuden näkökulmasta. Omavalvonnan tarkoituksena on ennaltaehkäistä riskien toteutuminen ja reagoida havaittuihin kriittisiin työvaiheisiin tai kehittämistä vaativiin asioihin suunnitelmallisesti ja nopeasti. Tehokkaan omavalvonnan lisäksi GMP-ohjeiston noudattamista valvovat lääkeviranomaiset, jotka suorittavat säännöllisesti tarkastuksia yritysten lääketuotannossa. (Läkelaki 2019.)

### 2.3 Lääke-erän jäljitettävyys

Lääkkeiden hyvät tuotantotavat (GMP) koskevat lääkevalmisteen lisäksi myös apuaineita ja muita lääkevalmistukseen liittyviä materiaaleja. Tämän takia kaikki valmistuksessa käytetyt materiaalit on oltava todennettavissa ja jäljitettävissä myös valmistuksen jälkeen. Tästä syystä kaikki tapahtumat tulee dokumentoida tuotannon aikana aukottomasti ja luotettavasti. (Lääkkeiden hyvät tuotantotavat 2012.)

GMP-ohjeistus vaikuttaa vahvasti lääkkeen erän määritelmään. Nykyiset GMP-ohjeet määrittelevät, että erä tarkoittaa tiettyä lääkkeen tai materiaalin määrää, jolla katsotaan olevan yhtenäinen laatu tietyissä rajoissa, yhtenäiset ominaisuudet, ja se on valmistettu yhden valmistustilauksen mukaisesti samassa valmistusjaksossa. Lisäksi jatkuvatoimisen valmistuksen erämääritelmään on tarkennettu, että erä voidaan määrittää valmistuksessa käytetyn aikayksikön tai määrän perusteella. Tässä viitekehyksessä erä voidaan määritellä tuotannon aikajakson, käsitellyn materiaalin määrän, laitteiden prosessointiajan tai tuotannon vaihtelun perusteella (esim. erilaiset erät raaka-ainemateriaaleissa). (Food and Drug Administration 2019.)

### 3 Tuotantoprosessi

Prosessi on eri toimintojen sarja, jotka tuottavat tarvittavan lopputuotoksen. Lääketeollisuuden tuotannossa käytettävä tuotantoprosessi on tarkkaan määritelty ja lääkkeen myyntilupaan määritelty tapa valmistaa lopputuotetta. Tuotantoprosesseilla voi olla osaprosesseja, jotka koostuvat erilaisista työvaiheista ja/tai tehtävistä. Osaprosessit voidaan jaotella kolmeen luokkaan: ohjaus-, pää- ja tukiprosesseihin. Ohjausprosessit nimensä mukaisesti ohjaavat yrityksen strategista toimintaa ja ohjaavat muiden prosessien malleja. Pääprosessit tarkoittavat yrityksen ydinliiketoimintaa tukevia prosesseja. Pääprosessien lähtökohtana ovat asiakastarpeet ja niiden tyydyttäminen. Tukiprosessit toimivat pääprosessien tukena ja tehostavat niitä ja luovat edellytyksen pääprosessien toiminnalle. (Karlöf & Lövingsson 2004.)

Prosessiin tarvitaan resursseja ja syötteitä prosessin aloittamiseksi (esimerkiksi informaatiota, materiaaleja, henkilöitä ja laitteita). Hyvä prosessi luo arvoa asiakkaalle, ja sen sisältämä hukka on minimoitu. Hyvän prosessin läpäisy aika on lyhyt ja hajonta on pieni, eli se tuottaa halutunlaatuista lopputuotosta sovitussa ajassa tehokkaasti ilman viiveitä ja poikkeamia. (Prosessien Kehittäminen 2019.)

#### 3.1 Tuotantostrategia

Tuotantostrategialla tarkoitetaan yrityksen tuotantojärjestelmään liittyviä keskeisiä keinoja, joiden avulla pyritään saavuttamaan yrityksen strategiset tavoitteet. Tuotantostrategia määritellään yrityksen kokonaisstrategian perusteella ja sen pitää olla yhtenospiva kilpailu- ja markkinointistrategian kanssa. (Tuotantostrategia 2019.)

Tuotantostrategia ohjaa yrityksen päivittäistä toimintaa ja määrittää tehtäviä valintoja. Tuotantostrategia tukee yrityksen liiketoimintastrategiasta ja sen avulla tuetaan muita toimintoja. Tuotantostrategian määrittämiä asioita ovat:

- yrityksen muodostama arvoketju, eli mitä yritys tekee itse ja mitä ostetaan
- yrityksen tuotantokapasiteetti ja siihen kohdistuvat muutokset
- tuotantoverkosto ja tuotantotehtaat. Yrityksellä voi olla keskitetty tuotanto joustavuuden ja skaalaetujen saamiseksi tai hajautettu tuotanto toimitusnopeuden

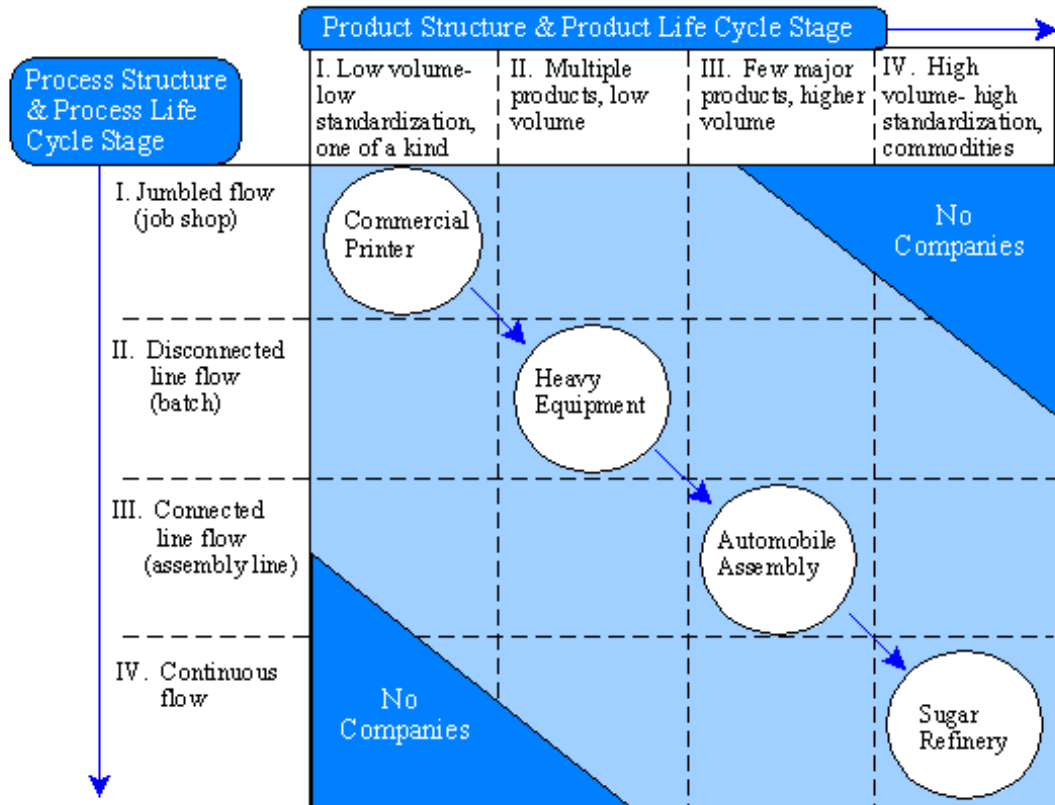
maksimoimiseksi ja kuljetuskustannusten minimoimiseksi. Tehtaat voivat olla myös jaoteltu eri tuotantotehtäviin, kuten tuotetyypin tai tuotteen elinkaaren vaiheen mukaan.

- tuotantotapaa koskevat päätökset, jotka määrittävät yrityksen käyttämät tuotantoteknologiat, tuotannonkehityksen menetelmät sekä käytettävät ohjaus- ja johtamisjärjestelmät. (Tuotantostrategia 2019.)

Tuotantostrategisiin päätöksiin vaikuttavat kysyntä ja valmistettavat tuotteet. Kysynnän vaihtelu ja ennustettavuus määrittelevät sen, miten tuotantoa on järkevintä ohjata. Lisäämällä näkyvyyttä kysyntään voidaan asiakaspalvelua parantaa ja tuotantoa tehostaa samanaikaisesti. Lääkevalmisteiden kysyntään vaikuttavat muun muassa lääkkeiden määräys- ja suosituskäytäntöihin vaikuttaminen (mm. Käypä hoito -suositukset, sairaanhoitopiirien budjetit) sekä erilaiset kannustinjärjestelmät rationaalisen lääkehoidon edistämiseksi. Lääkkeiden käyttäjien näkökulmasta tavanomaisia toimia ovat ne, joilla pyritään vaikuttamaan kuluttajien lääkkeitä maksamaan hintaan, joko suoraan lääkevalmisteen hintaan vaikuttamalla tai potilaiden maksamiin omavastuuosuuksiin ja korvattavien lääkkeiden valikoimaan. (Martikainen 2012.)

Valmistettavat tuotteet puolestaan määrittelevät osittain tuotantotyypin valinnan. Lääke-teollisuudessa tuotekehityksen merkitys on suuri. Lääkevalmisteen tutkimus- ja kehitystyön aikana määritellään valmistusprosessi, joka kuvataan lääkkeen myyntilupaan. Lääkevalmisteiden hyvällä tuotannollisuudella, tuotannon standardoinnilla sekä kestävän ja vakaan valmistusprosessin avulla voidaan tukea tuotannon tehokkuutta merkittävästi. (Martikainen 2012.)

Sopivan tuotantostrategian määrittämisen apuna voidaan käyttää tuote-prosessimatriisia (kuva 1). Tuoteprosessimatriisi on Robert H. Hayesin ja Steven C. Wheelwrightin vuonna 1979 esittelemä työkalu tuotteen ja teknologian elinkaarien analysoimiseen. Matriisi sisältää kaksi näkökulmaa, vasemmassa reunassa on kuvattu eri prosessityyppejä ja yläreunassa on erilaisia tuotteita, jotka on eroteltu tuotteen volyymin tai standardisoinnin määrän mukaan. Matriisin avulla on mahdollista arvioida sopivaa tuotantoprosessia valmistettavalle tuotteelle, eli yritys sijoittuu tiettyyn asemaan matriisissa.



Kuva 1. Tuote-prosessimatriisi (Hayes ja Wheelwright 1979)

Yrityksen kilpailuasema määritellään yrityksen tuotantoprosessin sekä tuotteen perusteella. Hayesin ja Wheelwrightin mukaan yrityksen olisi pyrittävä matriisissa vasemmalta ylhäältä (pieni volyyymi, yksittäistuotanto, prosessin suuri vaihtelu) oikealle alas (suuri volyyymi, jatkuvatoiminen tuotanto, kestävä ja vakaa prosessi). Mentäessä liikaa vasemmalle alas, on tuotanto liian kallista tai mentäessä liikaa oikealle ylös, on tuotanto liian tehotonta. (Hayes ja Wheelwright 1979). Lääketeollisuudessa kilpailuaseman määrittymiseen liittyy monia toimialaan liittyviä erityishuomioita. Tuoteprosessin valinta liittyy vahvasti tuotekehityksen aikaisiin päätöksiin ja tuoteprosessi on myyntilupaan kirjattu, joten käytännössä sen vaihtaminen tietylle tuotteelle on hyvin työlästä ellei jopa mahdotonta. Toisaalta vahvat patentit suojaavat lääkevalmistetta kilpailulta, joten tuoteprosessilla ei ole kovin kriittistä merkitystä kilpailuedun kannalta varsinkaan tuotteen elinkaaren ensimmäisinä vuosina. Patenttisuojan rauettua kilpailijat pääsevät markkinoille omilla tuotteillaan ja tällöin tuotantokustannuksien merkitys kasvaa entisestään. Prosessin rakenteella voidaan kuitenkin saavuttaa erilaisia kilpailuetuja, esimerkiksi standardoitu ja tarkasti organisoitu prosessi on luotettava ja kustannustehokas.

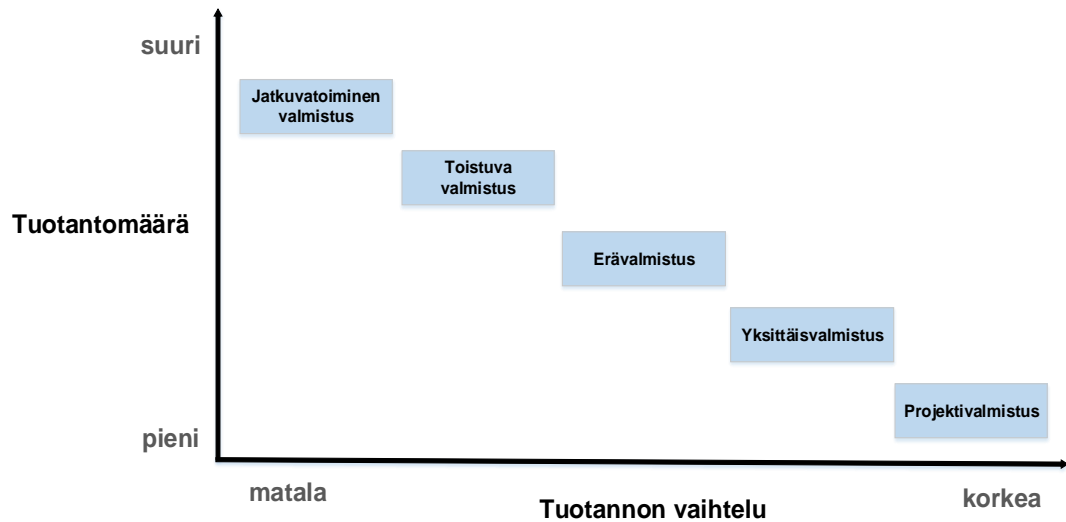
Yritys voi halutessaan vaihtaa asemaansa, mutta se ei tietenkään ole riskitöntä. Matriisin avulla tehty alkuasema ja muutokseen tarvittavat suunnitelmat uutta sijaintia varten auttavat muutoksen eri vaiheissa. Muutos ei välttämättä vastaakaan tavoiteltua tai tuotannossa tai markkinoinnissa voi tulla ongelmia. Tuotantostrategian muutoksella on riskinsä, jos muutoksen jälkeen ei keskitytäkään oikeisiin asioihin. Tällöin on vaarana, ettei tuotanto toimi optimaalisesti tuotteeseen ja tuotantoprosessiin nähden. (Hayes ja Wheelwright 1979.)

Lääketeollisuuden yrityksen tuote-prosessimatriisin asemanmuutos ei tietenkään ole yksinkertaista. Uusien lääketuotteiden kehittäminen vie aikaa ja kiristyvässä kilpailutilanteessa tuotevalikoiman laajentaminen eikä uusien kannattavien tuotteiden löytäminen ole helppoa. Uuden tuotantoprosessin tai tuotantoteknologian käyttöönottoon tarvitaan merkittäviä investointeja. Riskinä on investoinnin kannattamattomuus, jos tuotteen tai tuotantoteknologian käyttöönotosta odotetut hyödyt eivät vastaakaan suunnitelmia. (Hayes ja Wheelwright 1979.)

Yksi mahdollisuus olisi laajentaa tuotantoprosessia osaprosessi kerrallaan. Yritys voi esimerkiksi korvata tai lisätä standardoituja jatkuvatoimisia prosesseja erävalmistusprosessin vaiheisiin. Tällöin tuotantomuutos olisi helpommin hallittavissa eikä investointitarve olisi niin suuri heti alussa, mutta monen erilaisen tuotantoprosessin yhtaikainen käyttö toisi prosessiin mukanaan monimutkaisuutta ja sitä saattaisi olla hankalaa hallita. Tärkeää on kuitenkin pitää mielessä, että valmistusprosessin kehittäminen on kilpailukykyyn ylläpitämisen kannalta tärkeää kaikissa yrityksissä. (Karjalainen ym. 2001.)

### 3.2 Tuotantotyypit

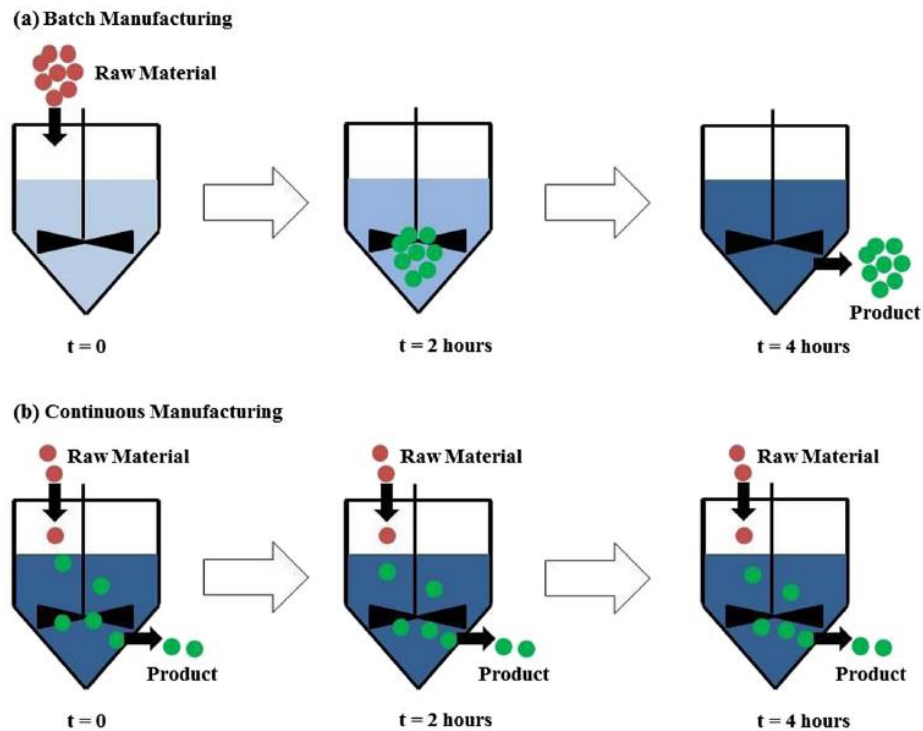
Tuotantotyypin määrittely on yksi keskeisimpiä tuotantostrategisia kysymyksiä. Hayesin ja Wheelwrightin esittelemän mallin mukaan tuotantotyypillä kuvataan, minkälaisella prosessilla tuotetta valmistetaan. Erilaiset tuotantotyypit voidaan luokitella sen perusteella onko valmistus yhden kappaleen projektituotantoa tai monen kappaleen tuottavaa jatkuvatoimista prosessituotantoa. Tarkemmin tuotantotyyppi voidaan erotella tuotantovolyymin avulla ja valmistettavan tuotevalikoiman avulla. Erilaisia tuotantotyyppisiä on esitetty kuvassa 2, joka on mukailtu Hayesin ja Wheelwrightin mallista.



Kuva 2. Tuotantotyypit jaoteltuna tuotantomäärän ja tuotantovaihtelun perusteella. (mukaiilu Hayes ja Wheelwright, 1979)

Kuvan 2 oikeassa ääripäässä olevaan projektituotantoon sisältyy pieni tuotantomäärä ja suuri määrä vaihtelua jokaisen projektin ollessa omanlaisensa. Kuvan vasemmassa laidassa on jatkuvatoiminen tuotanto, johon sisältyy suuri tuotantomäärä ja minimaalisen pieni vaihtelu tuotteiden välillä. Kuvan keskellä olevat tuotantomuodot toistuva tuotanto, erätuotanto ja yksittäistuotanto ovat kahden tuotantomuodon välimuotoja, joiden tuotantomäärät ja tuotteiden välinen vaihtelun määrä eroavat toisistaan kaavion mukaisesti. (Tuotantomuodot 2018.)

Tässä työssä tarkasteltavat tuotantotyypit ovat erävalmistus ja jatkuvatoiminen valmistus. Lääketeollisuudessa tyypillisessä erätoimisessa valmistuksessa (kuva 3 a) kaikki raaka-aineet lisätään prosessin aluksi valmistuslaitteeseen ja koko materiaali poistetaan laitteesta kyseisen osaprosessin päätyttyä ja siirretään seuraavaan osaprosessiin. Valmistus voi tapahtua suoraan raaka-aineista lopputuotteiksi, mutta tyypillisesti erilaisten välivaiheiden kautta. Jatkuva toimisessa valmistuksessa (kuva 3 b) materiaalia syötetään jatkuvasti valmistuslaitteelle ja valmistusprosessin aikana materiaalit virtaavat laitteiston läpi jalostuen lopputuotteeksi, ja lopputuote poistuu laitteiston toisesta päästä. (Lee ym. 2015.)



Kuva 3. Yksinkertaistettu kuvaus erävalmistuksen ja jatkuvatoimisen valmistuksen periaate-eroista. (Lee ym. 2015.)

Jatkuvatoimisessa prosessituotannossa tuotteet valmistetaan ennalta määritellyissä tuotantolinjoissa, joissa eri työpisteet tekevät tarkkaan ennalta määritellyt tehtävät. Jatkuvatoimisen tuotannon tuotteissa voi olla eroja, mutta tuotevaihtelun vaikutus valmistukseen pyritään minimoimaan. Jatkuvatoiminen prosessituotanto eroaa toistuvasta tuotannosta pääasiassa siten, että siinä valmistetaan yhtä tuotetta tuotantoaikaan perustuen, jolloin eräkoko voidaan vaihdella. (Tuotantomuodot 2018.)

Erävalmistus ja jatkuvatoiminen valmistus tuotantotyyppinä vertailtaessa eroja monella eri tavalla ja niillä on erilaisia edellytyksiä. Jatkuvatoimisessa valmistuksessa pääpaino on kustannustehokkuudella ja suurella tuotantomäärällä, kun taas erävalmistuksessa kerrallaan valmistettavat tuotantomäärät ovat laitteiden kapasiteettiin sidottuja. Tästä johtuvat erot tuotannossa käytettävissä koneissa ja laitteissa. Erävalmistuksessa käytettävät laitteistot ovat optimaalisia tietyille eräkoole ja eri vaiheiden laitteilla voidaan valmistaa eri tuotteita yhtä aikaa. Jatkuvatoimisessa tuotannossa käytettävät laitteet suunnitellaan lähtökohtaisesti useille tuotteille sopiviksi. Lääketeollisuuden laitteiden puhdistus on hyvin tärkeä vaihe, jotta lääkevalmisteiden kontaminaatio saadaan estettyä ja



puhdas laatu varmistettua. Jatkuvatoiminen laitteisto pestään kokonaan samalla kertaa aina valmistusten välillä. Erävalmistuksen laitteet voidaan pestä sitä mukaa, kun yksi osaprosessi on valmistunut. (Tuotantomuodot 2018.)

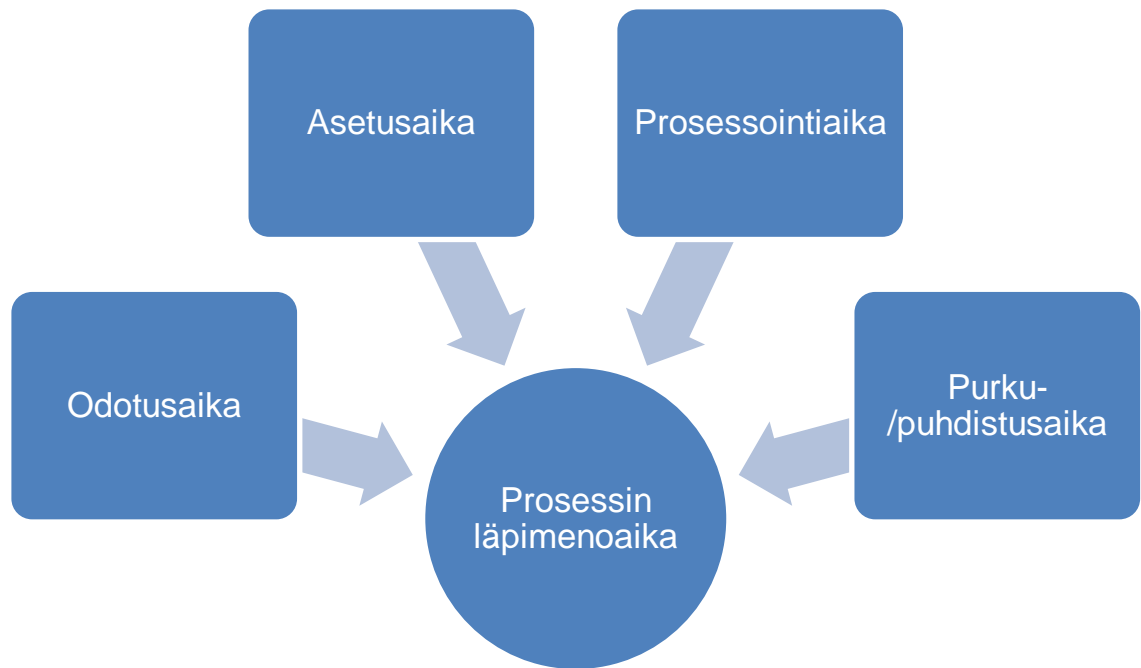
Eri tuotantotyyppien välinen jako ei ole ehdoton eikä aina täysin yksiselitteinen, esimerkiksi tuotantotyyppi on sidottu lääkevalmisteen myyntilupaan, eikä sitä tyypillisesti voi muuttaa tuotteen elinkaaren aikana. Siksi lääkevalmisteen tuotantotapa pitää päättää jo kehitysvaiheessa. Kuitenkin on mahdollista, että jotkin osaprosessit tuotannossa voivat käytännössä olla eri tuotantomuotoja. Esimerkiksi tuotteen tietty osa tai vaihe valmistetaan jatkuvatoimisena tuotantona, mutta loppuprosessi tapahtuukin erätuotantona. (Tuotantomuodot 2018.)

Lääketeollisuudessa tyypillisesti käytetään erätuotantoa, jossa valmistettavia tuotteita valmistetaan suunniteltu määrä erä kerrallaan. Erätuotannossa samaa tuotetta valmistetaan toistuvasti, mutta erien määrä ja koko voivat vaihdella. Tuotteiden välinen variaatio vaihtelee jonkin verran erän sisällä ja erien välillä. Tätä vaihtelua pyritään hallitsemaan eri menetelmien, kuten prosessikontrollien avulla.

Tuotantomuotoja voidaan tarkastella myös edellä mainitun ryhmittelyn lisäksi materiaali- ja energian perusteella ja mitä materiaalille tapahtuu tuotannon eri vaiheissa. Esimerkiksi modulaarisessa tuotannossa voidaan valmistaa tietynlaista jauheseosta puolivalmisteksi erätuotantona, ja näitä puolivalmiste-eriä käytetään jatkuvatoimisessa valmistuksessa. (Tuotantomuodot 2018.)

### 3.3 Prosessin työvaiheet ja sekvenssit

Prosessit koostuvat eri vaiheista ja vaiheluettelotietojen operaatiot määrittelevät työvaiheet, niiden ajallisen keston ja tuotettavien tuotteiden lukumäärän. Prosessin vaiheajassa voi olla määriteltynä kolme aikamäärettä: asetus aika, prosessointiaika ja purku-/puhdistusaika. Varsinainen tuotetta jalostava työ tapahtuu prosessointivaiheen aikana. Prosessin eri vaiheet ja aikamääreiden suhteet on esitetty kuvassa 4. (Dickersbach ja Keller 2001.) Tässä työssä prosessien läpimenoaika on määritetty odotusajan, asetusajan, prosessointiajan ja purku-/puhdistusajan yhdistelmällä.



Kuva 4. Prosessin läpimenoajan muodostuminen eri vaiheaikojen perusteella (mukailtu Dickersbach ja Keller 2011).

Prosessin vaiheita tutkitaan ja arvioidaan muun muassa arvovirtakuvauksen avulla. Arvovirtakuvaus (VSM, Value Stream Mapping) on menetelmä, jossa kuvataan prosessin vaiheet, yhteydet, tapahtumien tiheys, varastot, ja prosessien vaiheisiin käytetty aika. VSM-menetelmä auttaa ymmärtämään prosessin toimintaa ja tunnistamaan siitä hukan lähteet, pullonkaulat ja keskeneräisyyden varastot. VSM:n avulla voidaan laatia toimenpidelista, joka tähtää virtauksen kasvattamiseen ja läpimenoajan lyhentämiseen. (Piirainen 2018.)

### 3.4 Laatu

Lääkkeiden laadun takaamiseksi koko lääkevalmistusprosessin aikana on noudatettava hyviä tuotantotapoja valmistuspaikasta riippumatta. Lääkkeiden hyvillä tuotantotavoilla tarkoitetaan lääkevalmistuksen ja laadunvarmistuksen järjestelyjä ja menettelytapoja, joilla varmistetaan että lääkkeet täyttävät valmistuksen osalta kaikki niille asetetut vaatimukset. (Lääkkeiden hyvät tuotantotavat 2012.)

Laadunvalvonnan perusteita ovat yhdenmukaisuus ja tuotteiden tasainen laatu. Tuotteen valmistusprosessissa voi esiintyä poikkeamia ja vaihtelua. Esimerkiksi saman tuotteen tablettien painoille on asetettu rajat minimi- ja maksimiarvoille, joiden välillä tabletti voidaan vielä hyväksyä. Prosessin jatkuvan parantamisen tarkoituksena on poistaa kaikki hukka eli turha toiminta, joka ei lisää tuotteen arvoa. Virheelliset tuotteet sekä puutteellinen laadunvalvonta vaikuttavat negatiivisesti työhön käytettyyn aikaan ja materiaalien virtaan. Prosessissa tarkoitus on tuottaa laadukkaita tuotteita sekä hallita tuotantoprosessia. Tuotantoprosessin hallinnalla tiedetään syy- ja seuraussuhteet, ja se on myös edellytys prosessin automatisoinnille. (Lillrank 1998.)

Laadun varmistamisessa ja kehittämässä käytetään kolmenlaista tietoa:

- Tavoitteet eli laadukkaan tuotteen tarvittavat ominaisuudet.
- Nykytila eli mikä on toteutunut laatu verrattuna tavoitteisiin.
- Menetelmät, eli tavoitteiden saavuttamiseen tarvittavat toimenpiteet.

Kyseisten asioiden avulla pyritään määriteltyihin tavoitteisiin ja siitä johdettuihin toimintatapoihin. Prosessista ja tuotteesta saatu informaatio tai asiakkailta ja henkilökunnalta saatu tieto mahdollistavat laatua parantavan toiminnankehityksen. (Lillrank 1998.)

Tuotteen valmistusprosessin nykytilaa voidaan tarkastella valmistusprosessista saatavalla informaatiolla, jolloin nähdään, miten lähellä määritettyä tavoitteita ollaan. Tuotantoprosessin aikana otetaan näytteitä määrättyin väliajoin, jotta nähdään tuotteen laatu-taso valmistuksen aikana, ja näin varmistetaan lopputuotteen hyvä laatu, ja että se vastaa tuotteelle asetettuja vaatimuksia. Valmistusprosessin jatkuva seuraaminen on tärkeää myös mahdollisten muutosten havaitsemiseksi. Jos vakaassa ja täsmällisessä prosessissa tapahtuu jostain syystä muutoksia huonompaan suuntaan, pitää selvittää, mistä muutokset johtuvat ja miten prosessia saadaan parannettua laadukkaamman lopputuotteen takaamiseksi.

### 3.5 Lean ja arvoketju

Lean-käsite on syntynyt Toyotan toimintatapaan perustuvasta tuotantofilosofiasta. Lean tarkoittaa toimintastrategiaa, jonka tavoitteena on parantaa virtaustehokkuutta ja kapasiteetin tehokasta käyttöä. Lean-ajattelun perustana on asiakkaan kokema arvo ja ajattelun mukaisesti yrityksen tärkein tehtävä on tuottaa asiakkailleen ja itselleen arvoa. Lean-oppien avulla maksimoidaan valmistusprosessista asiakkaan saama arvo ja minimoidaan hukat. Arvoksi määritellään lähtökohtaisesti sellainen toiminta/asiat, joista asiakas hyötyy ja jotka tuottavat tai jalostavat asiakasarvoa. Hukat ovat toimintoja, josta asiakas ei ole valmis maksamaan, sillä ne eivät tuota yhtään lisäarvoa. (Modig & Åhlström 2015.)

Lean-käsitys perustuu Japanissa syntyneeseen JIT (Just in time) -periaatteeseen. JIT-periaate eli juuri oikeaan aikaan tarkoittaa tuotannonohjauksessa käytettävää imuohjausta ja on teollisuudessa käytetty logistinen varastonhallinta- ja tuotannonohjausstrategia, jonka tarkoituksena on parantaa tuotantoprosessin tehokkuutta. Imuohjauksen ja tehokkaan tuotannon perusajatuksena on tasainen ja tarkoituksenmukainen materiaalivirta, jota ohjaa kysyntä. Imuohjaus on yksi tärkeä periaate prosessin virtaustehokkuuden kehittämässä. (Haverila ym. 2009.)

Arvoa voidaan kuvata arvoketjun avulla. Michael Porter esitteli 1980-luvulla arvoketjuajattelun, joka kuvaa tuotteen jalostumista raaka-aineista valmiiksi tuotteeksi prosessissa (Haverila ym. 2009). Arvoketjussa jokainen prosessin vaihe on tunnistettu ja määriteltä arvoa tuottaviin ja arvoa tuottamattomiin aktiviteetteihin. Arvoketjun avulla on tarkoitus poistaa kaikki hukka prosessista ja parantamaan arvoa tuottavien aktiviteettien virtausta mahdollisimman sujuvaksi. Virtauksena voi ajatella esimerkiksi tilaus-toimitusprosessia, materiaali- tai informaatiovirtaa ja tuotteen valmistusprosessia. Virtauksen kehittämässä on tärkeää myös ymmärtää siihen liittyvää vaihtelua ja poistaa ei-toivottuja hajonnan lähteitä. Näin prosessi muuttuu tasaisemmaksi ja toimintavarmemmaksi sekä varmistetaan prosessiin ja tuotteen hyvä laatu. Hyvän virtauksen edellytys on toiminnan yhdenmukaistaminen: yhteisten standarditoimintatapojen luonti, ylläpitäminen ja kehittäminen. Arvoketjun malli ja siitä tunnistetut ja luokitellut aktiviteetit on esitetty kuvassa 5. (Lean5 Europe.)

## Läpäisy aika, kustannukset, arvotuotanto



Kuva 5. Prosessin arvoketjun osaprosessit, jotka on luokiteltu arvoa lisäävään toimintaan (vihreä) ja arvoa lisäämättömiin toimintoihin (keltainen ja punainen). (Lean5 Europe.)

Arvoketjun avulla voidaan määrittää, mikä prosessin vaihe koostuu arvoa tuottavasta ja arvoa tuottamattomasta toiminnasta. Arvoa tuottamattomasta toiminnasta käytetään termiä hukka. Prosessissa toiminnallista hukkaa ovat:

- Tarpeeton tuotanto/liikatuotanto – jokaisen tuotantoprosessin vaiheen tulee tuottaa vain sitä, mitä asiakas haluaa. Ylituotanto aiheuttaa ongelmia ja tuottaa muita hukan muotoja.
- Tarpeeton varastointi – varastointi sitoo pääomaa ja niitä tulee välttää esimerkiksi pienentämällä koneiden asetusajaa.
- Tarpeettomat materiaalien kuljetukset – materiaalien ja tuotteiden kuljetukset kasvattavat kustannuksia ja ne pitää minimoida esimerkiksi tehtaan tilaratkaisuilla.
- Tarpeeton liike – prosessiin liittyvä toiminta tulee suunnitella niin, että työntekijän ei tarvitse siirtyä paikasta toiseen eri tehtävien aikana.
- Turha odotus – tuotanto pitää organisoida siten, että vältetään tarpeettomalta odotukselta.
- Virheet – kaikki tuotantoprosessin vaiheet tähtäävät virheettömien tuotteiden valmistukseen.

- Yliprosessointi – prosessi ja toiminnot pitää toteuttaa niin, että tuotteeseen ei tehdä arvoa, jota asiakas ei tarvitse.
- Osaamisen alihyödyntäminen – ihmisten ja osaamisen käyttämättä jättäminen. (8 Wastes of Lean 2017.)

Arvoketjun avulla saadaan selville myös erilaisia arvoja, joita mittaamalla voidaan määrittää tuotantoprosessin suorituskykyä. Suorituskykyä voidaan mitata prosessiin käytetyllä ajalla, resurssien kulutuksella ja lopputuotteen halutun arvon tuottamisella. Suorituskyvyn määrittämisen apuna voidaan käyttää esimerkiksi seuraavia mitattavia arvoja:

- lopputuotteen laadukkuus
- tuottavuus
- hukkamateriaalien määrä
- läpimenoaika
- prosessin virtaustehokkuus
- varastokustannukset
- prosessin vaatimat kiinteät kustannukset, suunnittelu, ajoitus tms. (Lillrank 1998).

Prosessin virtaustehokkuus (PCE, process cycle efficiency) voidaan laskea osaprosesseihin käytetyn ajan ja kokonaisprosessin läpimenoajan suhteella. Prosessin virtaustehokkuus kuvaa arvoa tuottavien toimintojen viemän ajan suhdetta koko läpimenoaikaan:

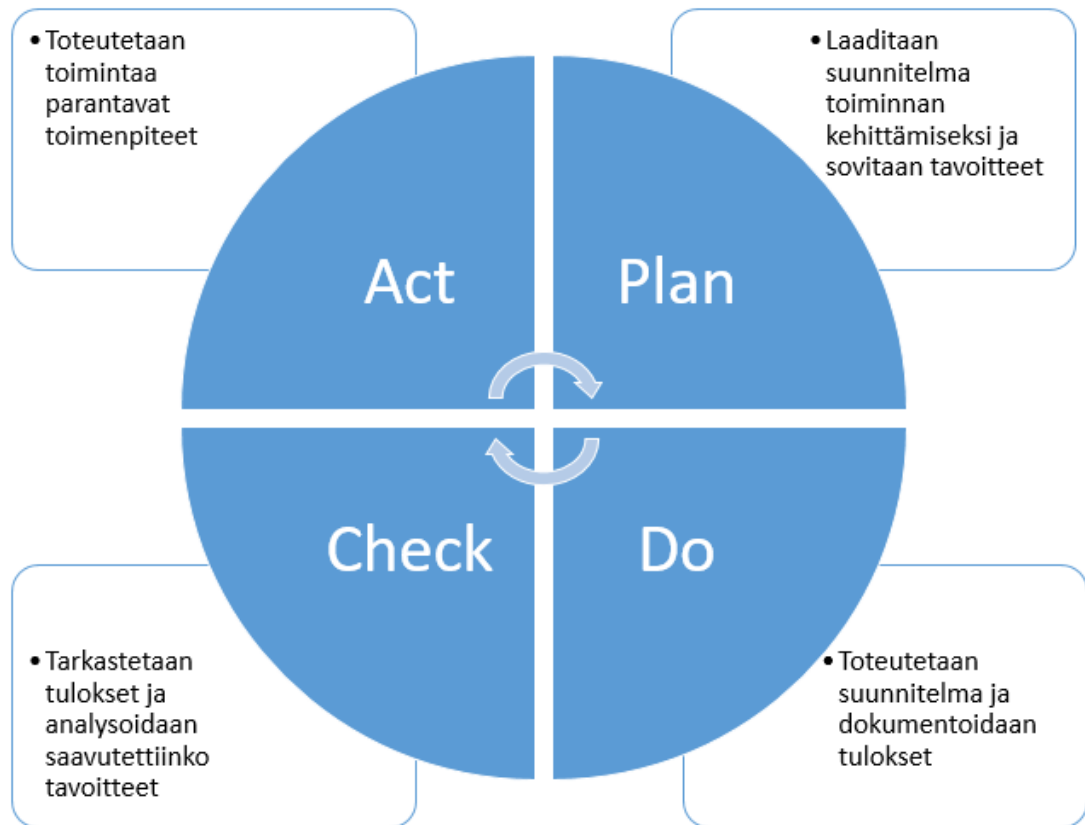
Prosessin virtaustehokkuus = arvoa tuottava aika / kokonaisläpimenoaika (Modig & Åhlström 2015.)

Virtaustehokkuuden nostamiseksi tarvitaan prosessin parannustoimenpiteitä. Parannustoiminnassa on tärkeää tunnistaa prosessissa oleva hukka ja määritettävä, mitä asiaa halutaan parantaa. (Piirainen 2018.)

### 3.6 Jatkuva parantaminen

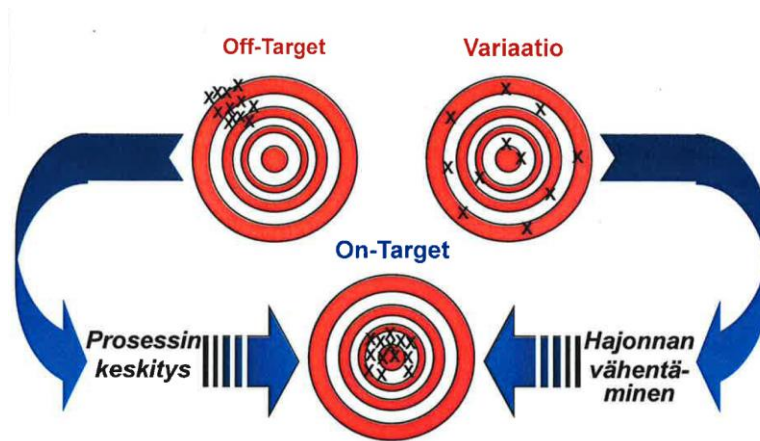
Oleellinen osa Lean-filosofiaa on jatkuva parantaminen eli Kaizen. Jatkuvan parantamisen apuna käytetään mm. PDCA-mallia, jota Orionillakin käytetään. PDCA-malli koostuu neljästä syklisestä vaiheesta: suunnittele (Plan), toteuta (Do), arvioi (Check) ja paranna

(Act). PDCA-laatuympyrä on esitetty kuvassa 6. Ympyrän mukaisesti jatkuva parantaminen ei ole vain yksittäinen projekti tai työpaja, vaan jatkuvaa prosessien parantamista ja ongelmien poistamista. (Haverila ym. 2009.)



Kuva 6. PDCA-sykli eli jatkuvan parantamisen laatuympyrä. (mukailtu Haverila ym. 2009.)

Orionilla käytetään PDCA-mallin lisäksi laadun jatkuvan parantamisen menetelmänä Lean Six Sigmaa. Lean Six Sigma, LSS, on menetelmä, jolla kehitetään prosesseja systemaattisesti ja tuloshakuisesti. Lean ja Six Sigma yhdistettiin 2002 ja syntyi kombinaatio, joka yhdistää Six Sigma -laatutason ja Leanin nopeuden. Näin saatiin yhdistettyä tutut ja tunnetut konseptit ja niitä voitiin hyödyntää tehokkaasti yhtenä kokonaisuutena. Lean Six Sigma yhdistää prosessi- ja tuoteosaamisen ja tilastotieteen. Tämä yhdistelmä mahdollistaa systemaattisesti jo olemassa olevan prosessin parantamisen tai sitä voidaan hyödyntää jo tuotteen kehitysvaiheessa Design for Six Sigma ja Quality by Design -metodeja käyttämällä. Lean Six Sigman laadunparantamisen tarkoituksena on prosessin vaihtelun hallinta joko keskiarvoa siirtämällä tai hajontaa vähentämällä, kuten kuvassa 7 on esitetty. (Lean Six Sigma 2019.)



Kuva 7. Lean Six Sigman tavoitteena on vaihtelun hallinta joko hajonnan hallintaa (variaation vähentäminen) tai keskiarvon siirtämisen (tulosten keskitys) avulla. (Piirainen 2018.)

Lean Six Sigman menetelmiä voidaan käyttää sekä erävalmistusprosessissa että jatkuvatoimisessa valmistusprosessissa. Erävalmistuksessa yleisesti otetaan monia prosessikontrollinäytteitä osaprosessin aikana, mutta ne pitää siirtää erikseen analysoitaviksi. Tällöin prosessi joko odottaa tuloksia, jotta tiedetään, pitääkö prosessia ohjata halutun laadun saavuttamiseksi tai tulosten valmistuessa näytteistetty prosessivaihe on jo mennyt eteenpäin, jolloin on riskinä, että jos yksittäinen prosessikontrollinäyte ei vastaa vaadittua laatuvaatimusta, joudutaan koko erä hylkäämään. (Lean Six Sigma 2019.)

### 3.7 Prosessianalyttinen teknologia

Valmistusprosessin osaprosesseja on mahdollista seurata prosessianalyttisillä teknologioilla (process analytical technologies, PAT) (Lee ym. 2015). Tämä tarkoittaa teknologioita, joilla voidaan tuottaa reaaliaikaista prosessinseurannan ja -hallinnan kannalta tärkeää tietoa. Varsinkin jatkuvatoimisen lääkevalmistuksen kannalta PAT-työkalut ovat erityisen tärkeässä osassa. Ilman reaaliaikaista prosessianalysointia ei tuotteen laadunmuutoksia voida millään havaita tarpeeksi ajoissa. PAT-tekniikkaa ovat esimerkiksi lähi-infrapuna- (Near Infrared, NIR) ja Raman-spektroskopia-laitteet ja sovellutukset tai lämpötilan, paineen tai kosteuden mittaamiseen käytettävät laitteet. (De Beer ym. 2011.)



PAT:n tarkoitus on parantaa prosessiymmärrystä, joka johtaa laadukkaampaan lopputuotteeseen. Mittaustuloksien perusteella voidaan selvittää valmistusmenetelmän kriittisiä virhelähteitä ja määrittää eri prosessiparametrien vaikutuksia tuotteen laatuun ja ominaisuuksiin. PAT-menetelmät sopivat prosessinseurantaan ja ne mahdollistavat myös reagoinnin mahdollisiin prosessin häiriöihin tai tuotteen laatueroihin. PAT:n avulla prosessia voidaan ohjata haluttuun suuntaan Lean Six Sigma -menetelmän mukaisesti, jolloin voidaan saavuttaa jatkuvasti yhdenmukaista ja laadukasta lopputuotetta. Mittausten perusteella järjestelmä korjaa eri prosessiparametreja automaattisesti, joka mahdollistaa automaattisen toiminnan hyvin vähäisellä valvontatarpeella. Järjestelmä voi myös varoittaa, mikäli jokin mittaustulos ei ole hyväksyttävissä rajoissa, jolloin lopputuotetta voidaan hylätä tietyltä aikaväliltä. (Hinz 2006.)

#### **4 Esimerkkituotteen prosessikuvaukset**

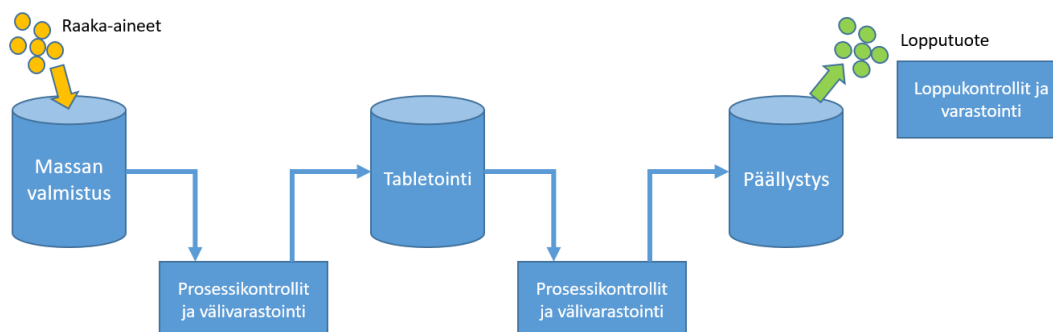
Erävalmistuksen ja jatkuvatoimisen valmistuksen vertailussa käytetään esimerkkituotteenä tyypillistä tablettivalmistetta. Valmistetun tabletin ydin muodostuu erilaisista jauhemaisista komponenteista, jotka sekoitetaan homogeeniseksi massaksi. Jauhemassaan on mahdollista lisätä rakeistusnestettä, jonka avulla jauheet rakeistetaan. Rakeistus parantaa tabletin ominaisuuksia valmistusprosessissa. Valmistuneesta massasta puristetaan tablettiytimiä, jotka lopuksi päällystetään kalvopäällysteellä. Esimerkkituotteen avulla saadaan konkreettisemmin vertailtua erävalmistuksen ja jatkuvatoimisen valmistuksen prosesseja. Esimerkkituote on kuvattu tarkemmin liitteessä 1. Seuraavaksi esitellään erävalmistusprosessikuvaus ja jatkuvatoimisen valmistuksen prosessikuvaus sekä molempien tuotantomuotojen arvovirtakuvaus.

##### **4.1 Erävalmistusprosessin kuvaus**

Erävalmistusprosessin kuvaus perustuu Orionin sisäiseen validointidokumenttiin, jossa prosessi on kuvattu tuotteen myyntiluvan mukaisesti. Lääketablettien erävalmistuksessa voidaan erottaa seuraavat toisistaan erillään tehtävät prosessin valmistusvaiheet: tablettimassan valmistus, tabletointi ja päällystys. Tyypillisesti prosessin vaihe suoritetaan yksi

kerrallaan loppuun, jonka jälkeen keskeneräinen tuote (WIP, work in process) varastoidaan odottamaan seuraavan osaprosessin alkua. Jokaisella tuotteella on omia erityisominaisuuksia, jotka pitää ottaa huomioon valmistusprosessia suunniteltaessa.

Esimerkkinä tässä työssä käytetään märkärakeistettavaa tablettivalmistetta, jonka valmistusprosessi koostuu seuraavista osaprosesseista: jauhemateriaalien sekoitus, jauheseoksen rakeistus nesteen avulla, tabletointi ja päällystys. Esimerkkituote ja sen valmistusprosessi on tyypillinen märkärakeistettava ja kalvopäällystetty tablettituote. Erävalmistuksen prosessi välivaiheineen on esitetty kuvassa 8.



Kuva 8. Erävalmistuksen prosessi. (mukailtu Lee ym. 2015)

Tuotteen valmistus alkaa punnittujen raaka-aineiden lisäämisellä valmistuslaitteistoon. Tyypillisessä valmistuksessa käytetään useita eri jauhemuotoisia lääke- ja apuaineita, jotka sekoitetaan keskenään homogeeniseksi jauheseokseksi. Jauheseos voidaan lisäksi tiettyä nestettä (vesi, etanoli) käyttäen rakeistaa, jolla parannetaan seoksen valmistusominaisuuksia myöhempiä prosessinvaiheita ajatellen. Sekoittamista jatketaan ja jauheseokseen sumutetaan rakeistusnestettä, jolloin jauheesta syntyy rakeita. Tämän jälkeen märkä massa siirretään kuivaukseen. Kun massa on valmis, siitä otetaan tarvittavat näytteet ja massa siirretään välivarastoon odottamaan tabletointia. Materiaalin siirtäminen laitteelta toiselle tapahtuu aina koko erä kerrallaan.

Tabletointia varten on valmistettuun massaan mahdollista lisätä tabletointi- ja valumisominaisuuksia parantavia aineita. Tabletoinnissa massaa valutetaan painovoiman avulla syöttösuppiloon, josta massaa ohjataan tablettimuotteihin. Muotissa olevasta

massasta puristetaan ylä- ja alapainimen välissä tabletti. Tabletoinnin kriittisin vaihe on tablettimuotin täyttyminen, koska se vaikuttaa suoraan tablettien massanvaihteluun ja sitä kautta lääkeaineen pitoisuuteen tabletissa. Kun massa on puristettu tablettiytimiksi, ne siirretään odottamaan päällystystä.

Päällystystä varten valmistetaan päällystyskalvo. Tablettiytimet syötetään päällystyslaitteeseen, jossa niiden pinnalle sumutetaan tabletin peittävä päällyste. Yleisimmin käytetään kalvopäällystystä, jossa päällystysrummussa kalvoliuosta suihkutetaan tablettien päälle, kunnes tabletit ovat päällystyneet kauttaaltaan. Suihkutuksen jälkeen tabletit kuivataan, jotta liuotin haihtuu tabletin pinnalta. Kalvopäällyste voi olla funktionaalinen, eli sillä on jokin haluttu vaikutus tabletin käyttöä ajatellen, esimerkiksi hidas vaikuttavan aineen vapautumisnopeus. Esimerkkituotteella on käytössä ei-funktionaalinen kalvopäällyste, eli sillä on vaikutusta vain tabletin pintarakenteeseen ja ulkonäköön.

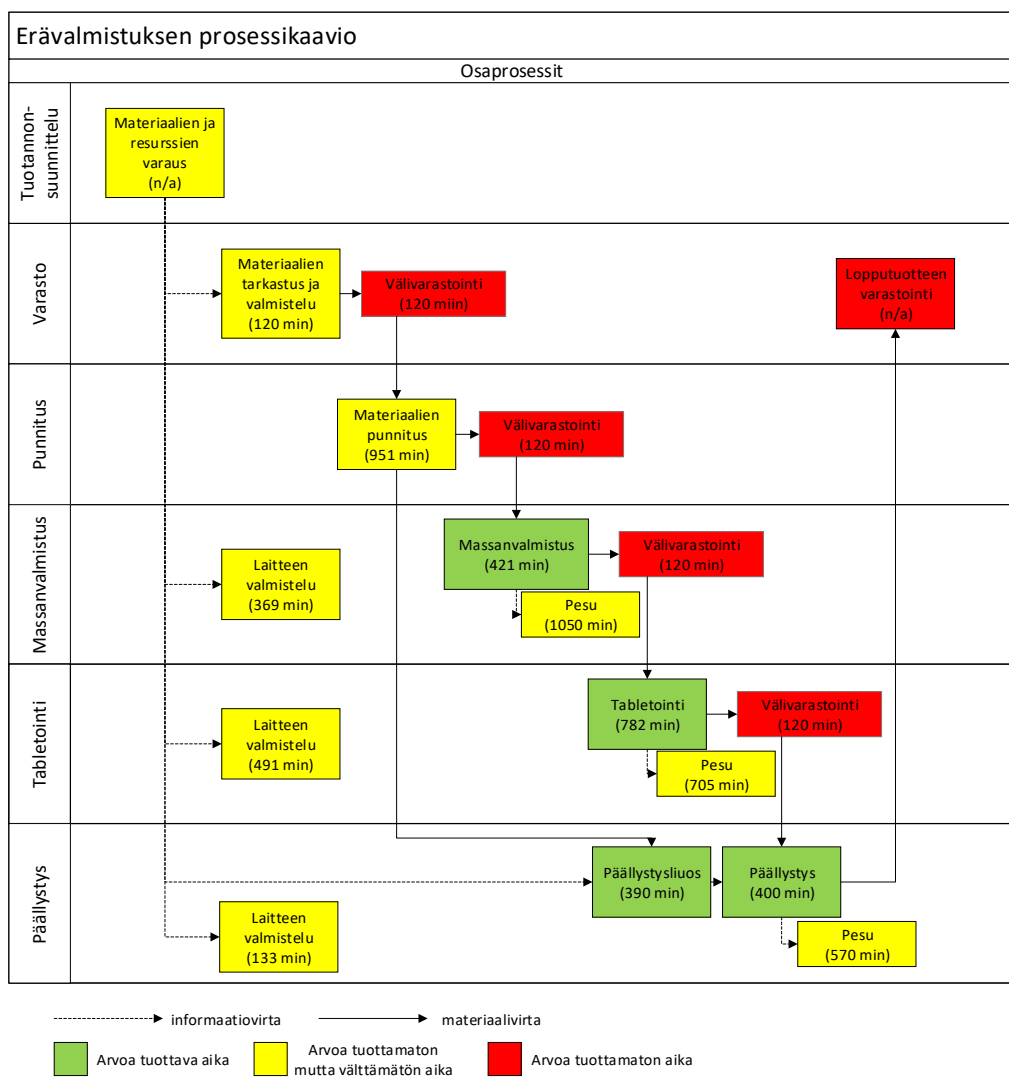
Jokaisen osaprosessin aikana tai sen jälkeen suoritetaan prosessikontrollit, joiden perusteella arvioidaan erän laatua. Lisäksi osaprosessin jälkeen keskeneräinen tuote odottaa välivarastossa, että seuraavan osaprosessin laite vapautuu. Aikaa tässä saattaa kulua tunneista useisiin päiviin riippuen täysin muun tuotannon aikatauluista.

Erävalmistuksen tuotannonohjauksen käytössä on SAP-järjestelmä. Erävalmistusta ohjataan erien valmistusaikatauluilla karkea- ja hienosuunnittelun avulla. Tuotantojärjestys sovitetaan optimaaliseksi ja tarvittavat materiaalit koordinoidaan varastosta tuotanto-osastolle tuotantojärjestyksen mukaisesti. Kokonaisuudessaan tuotantoprosessin datan hallintaan liittyy SAP:n lisäksi monia muitakin järjestelmiä, mutta tietojärjestelmiin ei tässä työssä syvennyttä tarkemmin, vaan datan hallintaa käsitellään kokonaisuutena.

Lääkkeiden erävalmistuksessa tarvitaan osaprosessin vaiheille omat valmistuslaitteet ja valmistustilat. Vaiheiden välillä keskeneräinen tuote on varastoituna teräskonteissa. Henkilöstöön liittyy myös tiettyjä tarpeita, esimerkiksi erävalmistuksen työntekijän tulee hallita valmistusprosessin tietyn vaiheen tehtävää, johon sisältyy monimutkaisen valmistuslaitteen operointi. (Tuotantomuodot 2018.)

### Erävalmistuksen prosessikaavio ja arvovirtakuvaus

Esimerkkituotteen erävalmistuksen prosessikaavio on esitetty kuvassa 9. Prosessin vaiheet on merkattu eri väreillä arvovirtakuvausta varten. Osaprosessit on jaoteltu arvovirtakuvausmenetelmän mukaisesti arvoa tuottavaan aikaan, välttämättömään arvoa tuottamattomaan aikaan ja arvoa tuottamattomaan aikaan. Esimerkkituotteen eräko on 808,6 kg, ja koko määrä siirretään kerralla osaprosessista toiseen.



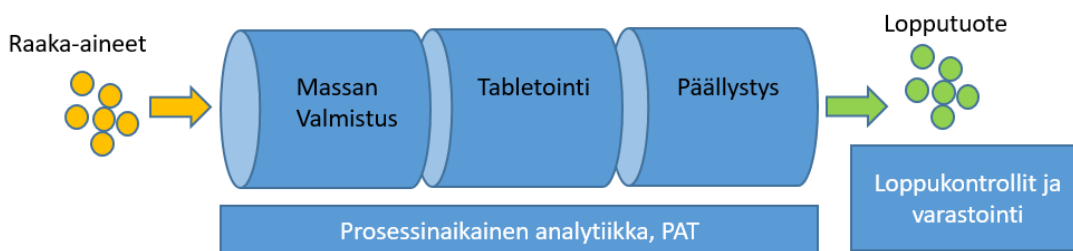
Kuva 9. Esimerkkituotteen erävalmistusprosessikaavio, jossa eri osaprosessit on merkattu arvovirran mukaisesti vaiheikoineen. (mukailien pitkän tähtäimen suunnitelma 2018)

Yksityiskohtainen prosessin arvovirtakuvaus on tehty tabletti-osaston pitkän tähtäimen suunnittelu -projektissa 2018. Vaiheajat perustuvat tuotannonohjausjärjestelmään kirjattuihin keskimääräisiin vaiheaikoihin sekä pitkän tähtäimen suunnitelmassa tehtyyn karitoitukseen. Välivarastointi riippuu pääasiassa muun tuotannon aikatauluista ja on erittäin vaihtelevaa. Näin ollen sille ei voida laskea tuotekohtaista keskimääräistä aikaa, mutta tässä on huomioitu vähimmäisaika, joka menee siirrettäessä tuotetta vaiheesta toiseen.

Prosessikuvauksessa tai arvovirtakuvausessa ei ole otettu huomioon valmistuksen jälkeen tapahtuvia vaiheita. Valmistuksen jälkeen erästä otetuista näytteistä analysoidaan tarvittavat asiat laadunvarmistuksen toimesta ja tulosten perusteella arvioidaan erän käyttöpäätös, eli voidaanko erä hyväksyä markkinoille. Erävalmistuksessa näihin vaiheisiin menee aikaa viikkoja. Jos prosessissa tapahtuu valmistuksen aikainen laatupoikkeama, niin erävalmistuksessa tämä huomataan osaprosessin jälkeen analysoinnin aikana. Näin ollen kriittisen laatupoikkeaman tapahduttua hävikkiin joutuu koko erä.

#### 4.2 Jatkuvatoinen valmistusprosessin kuvaus

Jatkuvatoinisessa lääkevalmistuksessa raaka-aineita syötetään jatkuvasti valmistuslaitteelle. Materiaalit virtaavat valmistuslinjan läpi keskeytyksettä ja poistuvat valmiina tuotteena laitteiston toisesta päästä. Jatkuvatoinisessa laitteistossa on samat osaprosessointivaiheet kuin erävalmistuksessaakin, mutta tarvittavat laitteet kuuluvat samaan laitteistoketjuun eikä siirtelyä tarvitse tehdä. Ensimmäisenä laitteistossa tapahtuu materiaalien syöttö prosessiin, jonka jälkeen suoritetaan materiaalin sekoitus ja tarvittaessa rakeistus. Seuraavaksi massaa syötetään tabletointikoneelle ja puristetut tablettiytimet siirtyvät lopuksi päällystettäväksi. Materiaalin kuljettaminen laitteiston eri osien välillä voi tapahtua passiivisesti painovoiman avulla tai erilaisten kuljettimien avulla (Kleinebudde 2017). Jatkuvatoinen valmistuksen prosessimalli on esitetty kuvassa 10.



Kuva 10. Jatkuvatoimisen valmistuksen prosessi. (mukailtu Lee ym. 2015)

Tuotteen valmistus alkaa raaka-aineiden syöttämisellä valmistuslaitteistoon. Laitteisto pystyy punnitsemaan tarkasti, kuinka paljon mitään materiaalia on syötetty prosessiin. Lisätyt raaka-aineet sekoitetaan keskenään homogeeniseksi jauheseokseksi. Jauhe-seos voidaan lisäksi tiettyä nestettä (vesi, etanoli) käyttäen rakeistaa ja kuivata. Valmis massa siirtyy tabletointikoneelle. Tabletoinnissa massaa valutetaan painovoiman avulla syöttösuppiloon, josta massaa ohjataan tablettimuotteihin. Muotissa olevasta massasta puristetaan ylä- ja alapainimen välissä tabletti. Puristetut tablettiytimet siirtyvät päällystettäväksi. Päällystystä varten valmistetaan päällystyskalvo. Tablettiytimet syötetään päällystyslaitteeseen, jossa niiden pinnalle sumutetaan tabletin peittävä päällyste.

Suurin ero jatkuvatoimisen valmistuksen prosessissa erävalmistukseen verrattuna on materiaalien jatkuva virtaus osaprosessista toiseen laitteiden ollessa yhteydessä toisiinsa. Jokaisen osaprosessin aikana voidaan mitata prosessiparametreja PAT-työkalujen avulla ja saada siten reaaliaikaista tietoa prosessin ja tuotteen laadusta. Jatkuvatoimisen valmistuksen teoreettinen valmistusnopeus esimerkkitapauksessa on 50 kg/h.

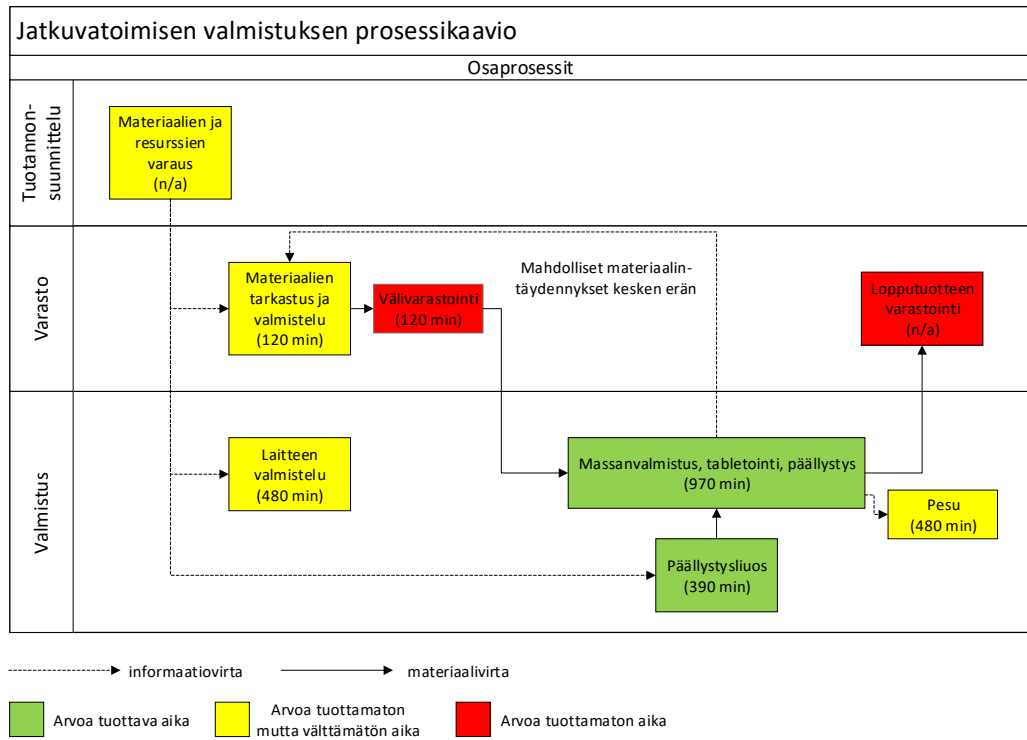
Jatkuvatoimisen valmistuksen tuotannonohjaukseen SAP-järjestelmä ei sovi. Tuotannonohjaus ja PAT-työkalut tarvitsevat nykyaikaisen tuotannonohjausjärjestelmän, jonka avulla on mahdollista analysoida ja tallentaa tarvittavat prosessi- ja tuoteanalyysit jatkuvana virtana. Järjestelmän on myös kyettävä ohjaamaan ja muuttamaan prosessia tarvittaessa. Tuotannosuunnittelu toimisi kuten erävalmistuksellakin, eli erät aikataulutetaan karkea- ja hienosuunnittelun avulla. Tuotantojärjestys ja tuotantoaika sovitetaan optimaaliseksi ja tarvittavat materiaalit koordinoidaan varastosta tuotanto-osastolle JIT-periaatteen mukaisesti.

Lääkkeiden jatkuvatoimisen valmistuksen osaprosessien laitteille ei tarvita omia erillisiä tiloja, vaan kaikki valmistukseen käytetyt laitteet ovat samassa ketjussa lähellä toisiaan. Vaiheiden välillä keskeneräistä tuotetta ei voida varastoida. Henkilöstöön liittyy myös tiettyjä tarpeita, esim. työntekijän tulee hallita valmistusprosessi kokonaisuudessaan ja monimutkaisen valmistuslaitteen operointi. (Tuotantomuodot 2018.)

#### *Jatkuvatoimisen valmistuksen prosessikaavio ja arvovirtakuvaus*

Esimerkkituotteen jatkuvatoimisen valmistuksen tavoitetilan prosessikaavio on esitetty kuvassa 11. Prosessin vaiheet on merkattu eri väreillä arvovirtakuvausta varten. Osaprosessit on jaoteltu arvovirtakuvausmenetelmän mukaisesti arvoa tuottavaan aikaan, välttämättömään arvoa tuottamattomaan aikaan ja arvoa tuottamattomaan aikaan.

Varsinaisen valmistuksen vaiheaika laskettiin erävalmistuskuvauksessa käytetyn määrän (808,6 kg) perusteella ja sillä oletuksella, että jatkuvatoiminen laitteisto tuottaa valmista materiaalia 50 kg/h. Näin saatiin laskettua jatkuvatoimisessa valmistuksessa vaadittu aika, joka tarvitaan erävalmistuksessa tuotetun vastaavan määrään valmistamiseksi:  $808,6 \text{ kg} / 50 \text{ kg/h} * 60 \text{ min} = 970,32 \text{ min}$ .



Kuva 11. Esimerkituotteen jatkuvatoimisen valmistuksen prosessikaavio, jossa vaiheet merkattu arvovirran mukaisesti vaiheakoiseen

Yksityiskohtainen prosessin arvovirtakuvaus on tehty pitkän tähtäimen suunnittelu -projektissa 2018. Vaiheajat perustuvat tuolloin tehtyihin arvioihin, jotka pohjautuvat nykytilaan soveltuvien osien. Välivarastointi riippuu pääasiassa muun tuotannon aikatauluista, joten sille ei voida laskea tuotekohtaista keskimääräistä aikaa, mutta tässä on huomioitu vähimmäisaika, joka menee siirrettäessä tuotetta vaiheesta toiseen.

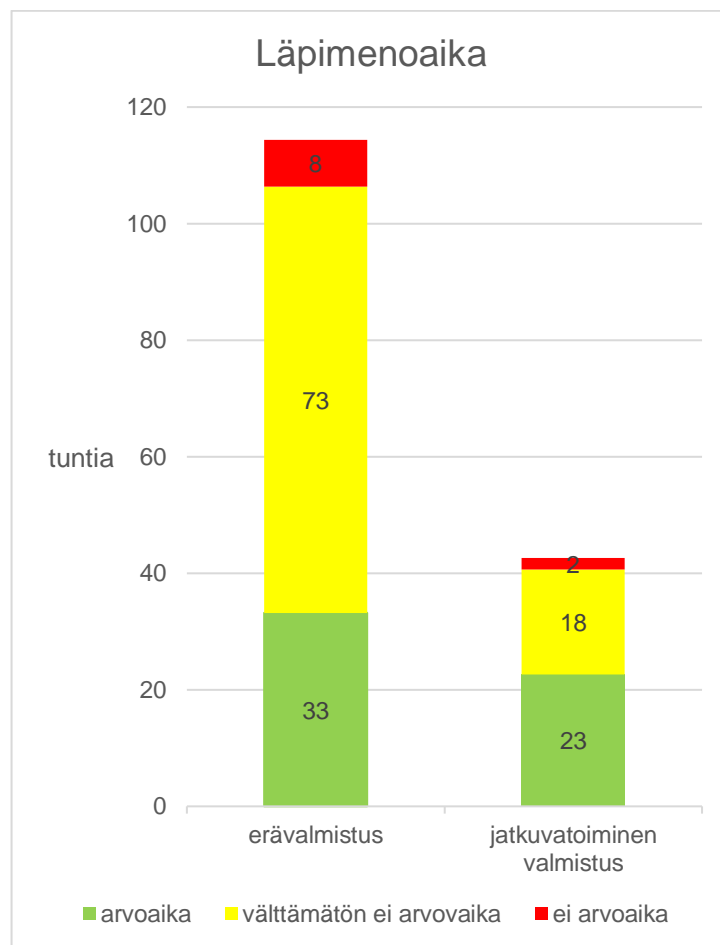
Prosessikuvauksessa tai arvovirtakuvauksessa ei ole otettu huomioon valmistuksen jälkeisten tapahtuvien vaiheita. Kuitenkin on tärkeää huomioida, jatkuvatoiminen valmistus mahdollistaa prosessinaikaisen analytiikan ja sen hyödyntämisen niin, että valmistunut materiaali on mahdollista hyväksyä todella nopeasti, kun se on tullut laitteistosta ulos (niin sanottu real time release). PAT-menetelmien avulla on mahdollista analysoida joissakin tapauksissa erän käyttöpäätökseen tarvittavia tuloksia jo valmistusprosessin aikana, jolloin valmistuksen jälkeistä analytiikan tarvetta on mahdollista keventää. Tällä tavoin saavutettaisiin todella suuri ajan ja resurssien säästö.



Jos prosessissa tapahtuu valmistuksen aikainen laatupoikkeama, niin jatkuvatoiminen linjasto ohjaa poikkeavan materiaalmäärän hävikkiin ja korjaa prosessia, kunnes laatu vastaa taas vaatimusta. Näin ollen hävikin määrä saadaan tehokkaasti rajattua.

## 5 Tulokset

Arvovirtakuvauksen perusteella lasketut ja arvon tuoton mukaan jaotellut vaiheajat on esitetty kuvassa 12.



Kuva 12. Erävalmistusprosessin ja jatkuvatoimisen valmistusprosessin läpimenoajat jaoteltuna arvovirtakuvauksen perusteella.

Edellä mainittuja arvoja käyttäen erävalmistuksen prosessin virtaustehokkuudeksi saadaan:

$$\text{PCE} = 1993 \text{ min} / 6862 \text{ min} = 29 \%$$

Arvoa lisääviksi toiminnoiksi eli työvaiheiksi, joissa tuote jalostui, saatiin 29 %. Arvoa lisäämättömiä, mutta välttämättömiä työvaiheita saatiin 64 % ja arvoa lisäämättömiä työvaiheita eli hukkaa oli 7 %. Prosessin läpimenoaika oli 6862 minuuttia eli 114,4 tuntia tai noin 4,8 vuorokautta.

Vastaavasti jatkuvatoimisen valmistuksen virtaustehokkuudeksi saadaan:

$$\text{PCE} = 1360 \text{ min} / 2560 \text{ min} = 53 \%$$

Arvoa lisääviksi toiminnoiksi eli työvaiheiksi, joissa tuote jalostui, saatiin 53 %. Arvoa lisäämättömiä, mutta välttämättömiä työvaiheita saatiin 42 %, ja arvoa lisäämättömiä työvaiheita eli hukkaa oli 5 %. Prosessin läpimenoaika oli 2560 minuuttia eli 42,7 tuntia tai noin 1,8 vuorokautta.

Kuvasta 12 nähdään, että kokonaisläpimenoajassa on lähes kolminkertainen ero jatkuvatoimisen valmistuksen hyväksi. Syynä tähän on se, että koska erävalmistusprosessi koostuu useista osaprosesseista, niin vaiheiden välillä on lähes aina odottelua ennen seuraavaa vaihetta. Näistä osaprosessien välisistä odotusajoista koostui huomattava osa kokonaisläpimenoajasta. Huomioitavaa on toki se, että tässä työssä oletettiin odotusajan olevan 2 tuntia jokaisen osaprosessin välillä. Todellisuudessa odotusajat vaihtelevat todella paljon ja siihen voidaan vaikuttaa tehokkaalla tuotannonohjauksella. Kun tuotettava materiaali saadaan virtaamaan optimaalisesti prosessissa, niin täydellisessä tilanteessa odotusaikaa ei olisi lainkaan. Toisekseen erävalmistuksen osaprosesseissa käytetyille laitteille tarvitaan kolme erillistä pesua, kun taas jatkuvatoimiselle laitteistolle riittää yksi pesu, jolloin pesujen vaatimaan aikaan syntyy eroa. Tosin erävalmistuksessa eri osaprosesseja voidaan käyttää yhtä aikaa useammalle tuotteelle, kunhan laite on pesty ennen kuin toisen tuotteen valmistus alkaa. Näin laitteiden käyttöaste on mahdollista pitää korkeana.

Molemmilla tuotantotavoilla pystytään valmistamaan laatuvaatimukset täyttäviä loppu-tuotteita. Kuitenkin erävalmistuksessa halutun laadun varmistamiseksi tarvitaan monta tuotantoerää tai erityinen koesuunnitelma (DoE, Design of Experiments). Monen erän tuottamien tulosten avulla saadaan riittävästi dataa mahdollisten parannustoimenpiteiden todentamiseksi. Olemassa olevaan erävalmistusprosessiin on Orionilla sovellettu jatkuvan parantamisen ja Lean Six Sigma -menetelmiä. Jatkuvatoimisen valmistuslinjan reaaliaikaiset analyysimenetelmät mahdollistaisivat prosessin ja laadun parantamisen jo suoraan prosessin ollessa käynnissä. Testierien tarve on myös jatkuvatoimisella puolella, mutta samalla ajolla koesuunnitelma on mahdollista suorittaa pienemmällä materiaalmäärällä ja nopeammin.

Hävikin määrään tuotantotyypeillä on huomattava vaikutus. Erävalmistuksen laatu- poikkeama johtaa lisäselvityksiin tai pahimmillaan koko erän hylkäämiseen. Jatkuvatoiminen valmistuslinjasto voi ohjata laadullisesti poikkeavan materiaalin hävikkiin ja ohjata prosessin parametreja, kunnes materiaali taas täyttää laatuvaatimukset.

Orionilla on käytössään erävalmistukseen tarvittavat laitteet, joten investointeja uusiin laitteisiin ei tarvita. Orionin tuotantostrategia perustuu käytössä olevaan erävalmistukseen. Jatkuvatoiminen laitteisto vaatisi hankkimiseen ja muutoksiin tarvittavat investoinnit, henkilökunnan koulutuksen, uusien prosessien määrittelyn ja uuden tuotanto-ohjausjärjestelmän käyttöönoton.

Jatkuvatoimisen lääkevalmistuslinjaston eduksi voidaan laskea tuotantomäärien helppo muuttaminen verrattuna eräkohtaiseen lääkevalmistukseen. Eräkohtaisessa valmistuksessa eräkoon kasvattaminen tehdään kaikkien osaprosessien valmistusmäärää muuttamalla, jolloin laitteet saatetaan joutua uusimaan ja koko prosessi suunnitella ja validoida uudelleen. Usein tämä tarkoittaa myös myyntiluvan muutoshakemusta, joka vaatii aikaa ja rahaa. (Lee ym. 2015). Jatkuvatoimisessa valmistamisessa tuotantomäärät ovat joustavia ja laitteistolla voidaan valmistaa erilaisia eräkokoja, joten prosessin suunnittelu ja optimointi voidaan tehdä samalla laitteistolla kuin varsinainen tuotanto. Tämä helpottaa lääkkeen tuotekehityksestä, sillä tuotantomäärää voidaan helposti kasvattaa ainoastaan tuotantoaikaa muuttamalla. Tällä tavoin voidaan tehostaa uusien lääkevalmisteiden tuloa markkinoille, joka hyödyttää yritystä ja kuluttajat saavat terveydellistä hyötyä. (Danzon ym. 2005.)

Toinen jatkuvatoimisen lääkevalmistuksen etu on mahdollisuus suorittaa koko valmistusprosessi alusta loppuun yhdessä paikassa. Erätoimiseen lääkevalmistukseen liittyy materiaalien, välituotteiden ja valmiiden lääkevalmisteiden säilyttämistä ja kuljettamista. Esimerkkituotteen tavoin erätoimisesti valmistettujen lääkkeiden päävalmistusprosessi sisältää useita osaprosesseja, jotka tehdään eri vaiheissa ja eri laitteilla. Keskeneräistä materiaalia joudutaan varastoimaan ja säilyttämään pitkiäkin aikoja. Jatkuvatoimisessa valmistuksessa keskeneräistä materiaalia ei tarvitse varastoida eikä siirrellä.

Laadunvalvonnan periaatteet ovat hyvin erilaiset tuotantotyyppien välillä erilaiset. Eräkohtaisessa valmistuksessa käytetään yleensä paljon aikaa vievää ja työlästä analytiikkaa, jossa tutkimukset tehdään prosessinaikana kerätyistä näytteistä erillään valmistuspaikasta ja usein vasta valmistuksen jälkeen. Tästä johtuen laatuun ei voida vaikuttaa valmistuksen aikana, vaan se joudutaan varmistamaan kokeilla valmistusvaiheen jälkeen. Tällöin laadunvarmistuskokeiden tuloksiin ei voida reagoida prosessimuutoksilla ja suuriakin eriä voidaan joutua hylkäämään. Jatkuvatoimista tuotantolinjaa voidaan seurata muun muassa PAT-mittalaitteilla, jonka avulla tuotteen laatua voidaan tarkastella jo valmistusprosessin aikana. Näin voidaan varmistaa lopputuotteen laatu reaaliajassa valmistuksen yhteydessä, ja mahdollisiin häiriöihin voidaan reagoida heti valmistuksen aikana. Mikäli prosessissa todetaan vakava laatupoikkeama, voidaan materiaalit hylätä siltä aikaväliltä, jolla poikkeama esiintyy ja säilyttää laatuvaatimusten mukaiset lopputuotteet. Tämä vähentää lääkehävikkiä ja parantaa lopputuotteiden laatua ja prosessin keräämän datan perusteella saadaan parempi käsitys poikkeamaan johtaneista syistä.

## 6 Yhteenveto ja johtopäätökset

Työssä huomioidut kokonaisuudet kartoitettiin melko yleisellä tasolla, mutta niistä havaittuja seikkoja ja tuloksia voidaan arvioida esitettyjen teorioiden ja mallien perusteella. Prosessikuvaus ja arvovirtakuvaus sopii hyvin erilaisten prosessien vertailuun ja läpimenoaikojen selvittämiseksi. Kuvaukset perustuivat Orionin sisäisen pitkän tähtäimen suunnitelma -projektissa vuonna 2018 luotuihin malleihin. Vaihtoehtoisesti olisi voinut olla hyödyllisempää järjestää työpaja, jossa kuvaukset olisi voitu muodostaa yhdessä henkilökunnan kanssa tarkemmalla tasolla keskittyen erävalmistuksen ja jatkuvatoimisen val-

mistuksen prosesseihin. Ajallisesti ja henkilöiden runsaan määrän vuoksi työpajan järjestäminen ei kuitenkaan ollut mahdollista. Kuvausten muodostaminen tarkemmalla tasolla selvittäisi huomattavasti paremmin mahdollisia tehostamistoimien tarpeita ja toisi lisää näkökulmia tuotantotyyppien vertailun tueksi.

Esitettyjen tulosten avulla voidaan muodostaa tiettyjä kokonaisuuksia, joiden avulla on mahdollista vertailla erävalmistusta ja jatkuvatoimista valmistusta ja niitä voidaan hyödyntää yleisesti tuotantostrategiaa arvioitaessa.

Havaitut kokonaisuudet on hahmoteltu taulukkoon 1. Taulukon tarkoituksena on auttaa tuotantostrategisen kehityksen arvioinnissa ja auttaa ajattelemaan luovasti uusien tuotantoteknologioiden mahdollistamista hyödyistä.

Taulukko 1. Erävalmistuksen ja jatkuvatoimisen valmistuksen erot havaittujen kokonaisuuksien kannalta.

Kokonaisuus	Erävalmistus	Jatkuvatoiminen valmistus
ERP-järjestelmä	Nykyisen SAP-järjestelmän käyttö.	Vaatii kokonaan uuden järjestelmän ja integraation SAP:n kanssa.
Erämääritelmä	Kiinteä erä koko, joka valmistetaan tietyistä määrätistä raaka-aineita.	Erä määritellään valmistusajan tai käytettävien materiaalien ominaisuuksien perusteella.
Hävikki	Jokainen osaprosessi muodosta hävikkiä. Laatu poikkeamissa koko erä vaarassa mennä hävikkiin.	Hävikki voidaan pitää minimaalisena tehokkaan prosessin seurannan avulla.
Investoinnit	Ei vaadi uusia investointeja. Normaalit huoltoinvestoinnit ja laitteiden mahdolliset korvausinvestoinnit.	Vaatii mittavan investoinnin linjaston perustamiseksi.
Kontrollistrategia	Tuotteen laatua kontrolloidaan pääasiassa väli tuotteiden prosessikontrolleilla ja lopputuotteen testauksella.	Perustuu prosessin ja tuotteen ominaisuuksien tuntemukseen. Tuotteen valmistusenaikainen laadunvalvonta mahdollistaa erän vapautuksen heti valmistuksen päättyttyä.
Läpimenoaika	Läpimenoaika riippuu pitkälti osaprosesseista johtuvasta odotetun määrätistä.	Lyhyt läpimenoaika tehokkaan virtauksen ansiosta.
Myyntilupa	Myyntilupaan kirjattu valmistustapa ja prosessin parametrit sitovat valmistusta.	Valmistusprosessin parametreihin ja tuotteen laatuominaisuuksiin sisältyy tuotekehitysvaiheessa määritetty vaihtelu Quality by Design –menetelmän mukaisesti.
Prosessikontrollit	Prosessin aikana suoritettavat testit etupäässä osaprosessin jälkeen tehtäviä.	PAT-tekniikan avulla reaaliaikainen prosessin ja tuotteen kontrollointi.

Kokonaisuus	Erävalmistus	Jatkuvatoiminen valmistus
Prosessin parantaminen	Perustuu ongelmanselvityksiin ja korjaaviin toimenpiteisiin. LSS-työkalujen avulla toteutettava jatkuva parantaminen.	Perustuu jatkuvasti tuotettuun prosessidataan ja samanaikaiseen tuotteen laatukontrollointiin PAT-työkalujen avulla.
Tuotantoteknologia	Laitekanta tuttua ja prosessit olemassa valmiina.	Jatkuvatoiminen valmistuslaitteisto melko uutta teknologiaa, kypsyy vielä kehityksen ja käyttöönoton yleistyessä.
Tuotekehitys	Määrittää vahvasti valittavaa tuotantoprosessia. Kehityksen aikana käytetään monia eri eräkojoja eri laitteistoilla.	Tuotekehitys ja optimointi voidaan tehdä samalla laitteistolla kuin varsinainen tuotanto.
Tuotteen laatuvaatimukset	Pääasiallinen laatukontrolli, joka perustuu pitkälti tuotekehityksen aikaiseen dataan.	Osa laadunhallintaa, joka perustuu haluttuun suorituskykyyn ja siihen liittyviin prosessitietoihin. Teoriassa 100 % laatukontrolli on mahdollinen.
Tuotteen menekki	Voi olla vaihtelevaa, eriä valmistetaan tilausten perusteella. Samoilla laitteilla voidaan valmistaa eri tuotteita.	Sopii suurivolyymiselle tuotteelle, jolla on tasainen kysyntä. Samalla linjastolla on mahdollista tehdä useita eri tuotteita. Tuotevaihtoihin vaadittu aika pitää saada minimoitua.
Valmistusprosessi	Kiinteä erä koko. Prosessissa esiintyy jonkin verran vaihtelua, jota pyritään vähentämään optimoinnilla ja toistettavuudella.	Suuret tuotantomäärät ja pieni tuotannon vaihtelu. Jatkuva valmistus mahdollistaa vaihtelevat eräkoot.
Virtaustehokkuus	Virtaustehokkuus kärsii osaprosesseista johtuvasta odottelusta ja prosessin monivaiheisuudesta.	Tehokas virtaus. Ei välivarastointia osaprosessien välillä.

Työn tuloksia voidaan pitää suuntaa-antavina niiden yleisluontoisuudesta johtuen, mutta havaintojen avulla voidaan kuvata erävalmistuksen ja jatkuvatoimisen valmistuksen ominaisuuksia. Työ voi toimia tulevaisuudessa erävalmistuksen ja jatkuvatoimisen valmistuksen tuotantotyyppien yleiskuvauksena, jonka avulla voidaan kartoittaa tarkempaa tietoa vaativien toimenpiteiden tarvetta.

## Lähteet

8 Wastes of Lean. 2017. The Lean Way blog. Verkkoaineisto. <<https://theleanway.net/The-8-Wastes-of-Lean>> Luettu: 28.4.2019.

Danzon, Patricia; Wang, Richard & Wang, Liang. 2005. The impact of price regulation on the launch delay of new drugs - evidence from twenty-five major markets in the 1990s. *Health Economics*. Vol. 14(3), s. 269-292.

De Beer, Thomas; Burggraeve, Anneleen; Fonteyne, Margot; Saerens, Lien; Remon, Jean Paul & Vervaet. Chris. 2011. Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 417, s. 32-47.

Dickersbach, Jörg & Keller, Gerhard. 2011. *Production Planning and Control with SAP ERP*. 2nd Edition. Boston: Galileo Press Inc.

Haverila, Matti; Uusi-Rauva, Erkki; Kouri, Ilkka & Miettinen, Asko. 2009. *Teollisuustalous*. Tampere: Infacs.

Hinz, Dirk. 2006. Process analytical technologies in the pharmaceutical industry: The FDA's PAT initiative. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. Vol. 384(5), s. 1036-1042.

Karjalainen, Jouko; Blomqvist, Marja & Suolanen, Olli. 2001. *Kehittyvä toiminnanohjaus*. Vantaa: Metalliteollisuuden Keskusliitto.

Karlöf, Bengt & Lövingsson, Fredrik Helin. 2004. *Johtamisen näkökulmat –peruskäsitteitä ja -malleja*. Helsinki: Edita Prima Oy.

Kleinebudde, Peter; Khinast, Johannes & Rantanen, Jukka. 2017. *Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals*. United Kingdom: John Wiley ja Sons Ltd.

Lean six Sigma. 2019. Verkkoaineisto. <<http://www.sixsigma.fi/fi/etusivu>>. Luettu 30.3.2019.

Lean5 Europe. 2018. Orionin sisäinen Lean-koulutus.

Lee, Sau; O'Connor, Thomas.; Yang, Xiaochuan & Cruz, Celia. 2015. Modernizing pharmaceutical manufacturing: From batch to continuous production. *Journal of Pharmaceutical Innovation*. Vol. 10(3), s. 191-199.

Lillrank, Paul M. 1998. *Laatuajattelu: laadunfilosofia, tekniikka ja johtaminen tietoyhteiskunnassa*. Helsinki: Otava.

Lääkelaki. 2019. Verkkoaineisto Finlex. <<https://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1987/19870395>>. Luettu 15.3.2019.

Lääkekehitys. 2019. Lääketeollisuus ry. Verkkoaineisto. <<https://www.laaketeollisuus.fi/tutkimus-ja-kehitys/laaketutkimus-ja-tuotekehitys.html>>. Luettu 16.3.2019.

Lääkkeiden hyvät tuotantotavat. 2012. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Määräys 12.12.2012.

Martikainen, Jaana. 2012. Uusien lääkkeiden markkinoille tulo ja lääkekustannuksiin vaikuttaminen. Kelan tutkimusosasto. Tampere: Juvenes Print – Tampereen yliopistopaino Oy.

Orion yrityksenä. 2019. Verkkoaineisto. Orion kotisivu. <<https://www.orion.fi/konserni/orion-yrityksena/>>. Luettu 15.3.2019.

Piirainen, Antti. 2018. Verkkoaineisto. Lean six sigma metodi. <<http://www.qk-karjalainen.fi/fi/artikkelit/lean-six-sigma-metodi/>> Luettu 30.3.2019.

Pitkän tähtäimen suunnitelma. 2018. Orionin sisäinen projekti. Tabletti tuotanto-osasto.

Prosessien kehittäminen. 2019. Verkkoaineisto. Logistiikan maailma. <<http://www.logistiikanmaailma.fi/logistiikka/tuotanto/prosessien-kehittaminen/>>. Luettu 20.2.2019.

Tuotantomuodot. 2019. Verkkoaineisto. Logistiikan maailma. <<http://www.logistiikanmaailma.fi/logistiikka/tuotanto/tuotantomuodot/>>. Luettu 20.2.2019.

Tuotantostrategia. 2019. Verkkoaineisto. Logistiikan maailma. <<http://www.logistiikanmaailma.fi/logistiikka/tuotanto/tuotantostrategia/>> Luettu 20.3.2019.)

Modig, Niklas & Åhlström, Pär. 2015. Tätä on Lean. Tukholma: Rheologia Publishing.

Food and Drug Administration: Quality Considerations for Continuous Manufacturing Guidance for Industry. 2019. Verkkoaineisto. Food and Drug Administration. <<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM632033.pdf>>. Luettu 10.3.2019.

Rother, Mike & Shook, John. 2003. Learning to See: Value Stream Mapping to Add Value and Eliminate MUDA. USA: Lean Enterprise Institute.



## **Esimerkkituotteen tiedot**

Vain yrityksen omaan käyttöön.