

# 주사제 브라질ANVISA 수감 사례



동국제약(주)

김윤관

# 동국제약(주) 소개

## 1968. 10 주식회사 UEC 설립

1980'

- 1982. 3 ▶ 동국제약 주식회사로 상호변경
- 1985. 4 ▶ 충북 진천군 광혜원면에 합성공장 완공
- 1988. 4 ▶ KGMP 1공장 준공 → 합성, 발효, 추출(API 제조방법)
- 1989. 5 ▶ 중앙연구소 설립

1990'

- 1992. 10 ▶ KGMP 2공장 준공 → 프리필드 주사제 전용공장
- 1994. 10 ▶ KGMP 3공장 준공 → 내용고형제, 주사제, 연고제(완제품 제형)
- 1995. 10 ▶ 미노클린 첨부제 개발로 국산 신기술(KT) 획득 - 과학기술부장관 승인

EU GMP 획득

- 1996. 3 ▶ 성실 납세자상 수상 - 재정경제부 장관 표창
- 1996. 11 ▶ 포폴 주사제 개발로 국산 신기술(KT) 획득 - 과학기술부 장관 승인
- 1997. 5 ▶ 특허관리 우수업체 선정 - 통상산업부 장관상
- 1999. 12 ▶ 백만불 수출탑 수상

2000'

- 2000. 12 ▶ 중소기업 대상(기술개발분야) 수상
- 2002. 7 ▶ 산재예방 대통령표창 수상
- 2002. 11 ▶ 오백만불 수출탑 수상
- 2004. 11 ▶ 천만불 수출탑 수상
- 2005. 5 ▶ 우수제조기술 연구센터(ATC) 지정
- 2005. 11 ▶ 2005' 올해의 브랜드 대상(인사돌)
- 2006. 9 ▶ 2006' 올해의 브랜드 대상(인사돌, 복합마데카솔)

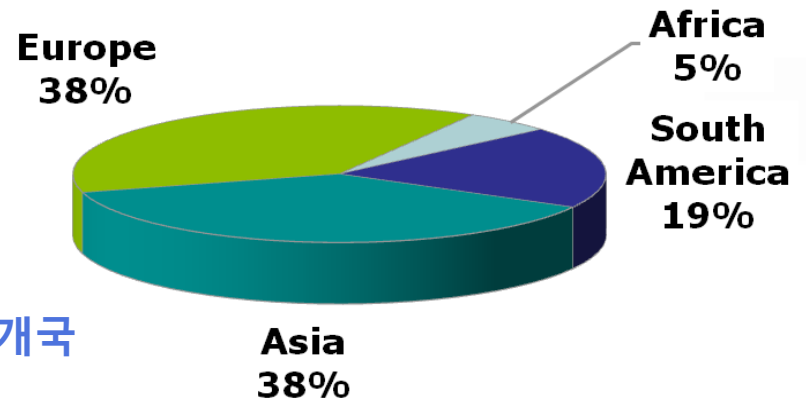
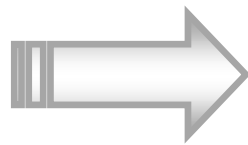
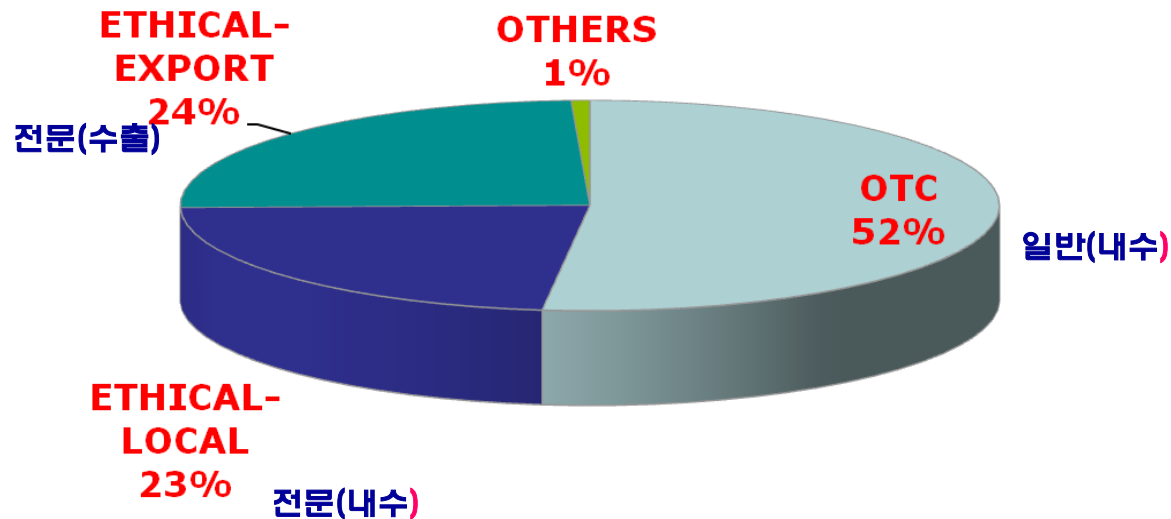


2008.11 이천만불 수출탑

2009.12 삼천만불 수출탑

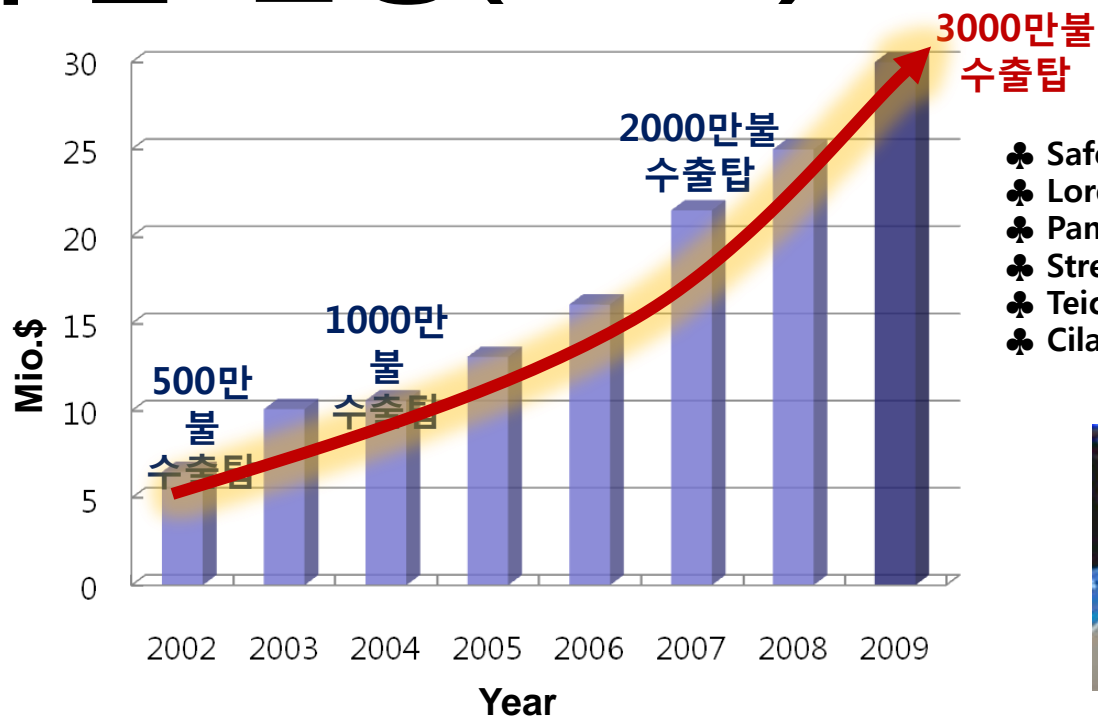
2010년 수출목표 : 3,600만불!

# 내수, 수출 현황(2009)



2009년 계약 및 허가 / 등록국가 :52개국

# 수출 현황(2009)



- ♣ Safol ® Inj.
- ♣ Lorelin depot Inj.
- ♣ Pamiray Inj.
- ♣ Streptokinase Inj.
- ♣ Teicon Inj.
- ♣ Cilastatin sodium



# 주요 수출국 현황



5개 대륙 52개국에 수출 / 2010년 3,600만불 예상

# 해외 정부 실사 현황

Year	Date	Organization	Related product
1999	June	German Health Authorities	Safol ®(API/Injection)
2002	March	German Health Authorities	Safol ®(API/Injection)
2003	April	Brasilia Health Authorities	Streptokinase, Leuprolide Injection
2004	November	German Health Authorities	Safol ®(API/Injection)
	December	MOH Egypt	Safol ®(API/Injection)
2005	August	Columbia Health Authorities	Streptokinase, Leuprolide Injection
	November	Brasilia Health Authorities	Streptokinase, Leuprolide Injection
2006	June	Brasilia Health Authorities	Streptokinase, Teicoplanin, Streptokinase Inj. Parmiray Inj. Teicoplanin Inj. Leuprolide Inj.
2007	June	IRAN MOH	Streptokinase Inj., Safol ® Inj. (Factory 3)
	October	Brazil Health Authorities	Streptokinase(API / Injection), LRL3.75mg Inj. (Factory 1, Factory 3)
2008	October	German Health Authorities	Safol ®(API / Injection)
	November	Japan Health Authorities	Teicoplanin(API/Injection)
2009	March	Pakistan MOH	Leuprolide Inj., Octrin LAR Inj., Megaray Inj., Teicon Inj.
	December	IRAN MOH	Leuprolide Inj.

# 실사 일반 사항

1. 실사기간 : 2010. 4. 26 ~ 4. 29
2. 실사자 : 2명(남,여)
3. 실사제품  
: 주사제(사후멸균제, 무균제제), API
4. ANVISA 실사 경력  
: 2003, 2005, 2006, 2007



## AGENDA

### 1. INSPECTION DETAILS

<b>Company</b>	<b>DONG-KOOK PHARMACEUTICAL CO., LTD</b>
<b>Audit Standard</b>	<b>CGMP</b>
<b>Audit Location</b>	Choongcheongbook-do –
<b>Inspection date</b>	From April 19 <sup>th</sup> to 23 <sup>th</sup> - 2010
<b>Scope</b>	<b>API production and Injectable</b>
<b>Inspectors (ANVISA – Brazilian authorities)</b>	Mr. João Dimas Ribeiro (GGIMP/ANVISA/MS) Mrs. Lucia Eichenberg Surita (GGIMP/ANVISA/MS)

#### Monday 19<sup>th</sup>

Activities
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Official introduction Presentation</li> <li>• Organizational structure</li> <li>• ANVISA's presentation</li> <li>• General site overview (site facilities; people and material flow)</li> <li>• Production schedule for the week</li> <li>• List of all products (brand name and active ingredient) manufactured in the site</li> </ul>
<b>Utilities</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brief explanation on utility systems</li> <li>• Water system (sampling points diagram, analytical and microbiological specifications, maintenance, cleaning and sanitization, validation and trends)</li> <li>• Documentation checking: SOP's related to activities.</li> <li>• HVAC system (validation, monitoring, cleaning and maintenance)</li> <li>• Documentation checking: SOP's related to activities</li> </ul>
Lunch
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Water system (sampling points diagram, analytical and microbiological specifications, maintenance, cleaning and sanitization, validation and trends)</li> <li>• Documentation checking: SOP's related to activities.</li> <li>• HVAC system (validation, monitoring, cleaning and maintenance)</li> <li>• Documentation checking: SOP's related to activities</li> </ul>



### **Tuesday 20<sup>th</sup>**

<b>Schedule</b>	<b>Activities</b>
09:00 - 12:00	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tour: API production area and warehouse for API</li><li>• Tour: Formulation (Lorelin)</li></ul>
12:00-13:00	Lunch
13:00-17:00	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tour: production area (Pamiray), warehouse for finished products</li><li>• Periodic Product Review (API and Finished Product)</li><li>• Change control</li><li>• SOP for Deviation</li></ul>

### **Wednesday 21<sup>th</sup>**

<b>Schedule</b>	<b>Activities</b>
09:00-12:00	<ul style="list-style-type: none"><li>• Validation Program: Master Plan</li><li>• Cleaning Validation</li><li>• Process Validation (API and Finished Product)</li><li>• Media Fill</li><li>• Batch records analysis</li></ul>
12:00-13:00	Lunch
13:00-17:00	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tour: quality control area, physicochemical quality control lab &amp; analytical instrumentation and microbiological quality control lab.</li><li>• Tests performed/Testing procedures and records</li><li>• Retention of samples area and procedure</li><li>• Stability chambers</li><li>• O.O.S. procedure.</li></ul>

### **Thursday 22<sup>th</sup>**

<b>Schedule</b>	<b>Activities</b>
09:00-12:00	<ul style="list-style-type: none"><li>• Analytical methods validation</li><li>• Suppliers and contractors qualification;</li><li>• Stability studies for Zone IV (agreement, responsibility, procedures and tests)</li></ul>
12:00-13:00	Lunch
13:00-17:00	<ul style="list-style-type: none"><li>• Procedures for product final release</li><li>• Calibration and maintenance program of equipments and instrumentals</li><li>• Equipments qualification</li></ul>

### **Friday 23<sup>th</sup>**

<b>Schedule</b>	<b>Activities</b>
09:00-12:00	<ul style="list-style-type: none"><li>• Recall system</li><li>• Complaint handling</li><li>• Procedures and records for audits (self-inspection)</li><li>• Transport system and validation</li></ul>
12:00-13:00	Lunch
13:00-17:00	<ul style="list-style-type: none"><li>• Training program, procedures and records</li><li>• Health of personnel, illness reporting</li><li>• Final meeting</li></ul>

# 사전 준비

1. 브라질 거래처 : 3회 pre-inspection 실시  
-> 지적사항 : corrective action 실시 및 F/U
2. Self-audit 실시
3. 기준서 및 표준작업지침서 Review 및 개정
4. 기타 설비 등 개선

# 1st Day

## 1. 회사소개

# Dongkook



Presentation prepared for ANVISA

Apr. 26~30, 2010

- 회사내역, 역사, 매출 등
- 공장개요 : 위치, 구성 등
- GMP 개요 : 제형별 GMP취득 상황, GMP Certificate 등
- 해외 정부 실사 내역
- 주요 생산 제품 List
- GMP 조직, Key personnel
- Utility 개요 : 청정도, PQ주기, 수처리 개요, PW, WFI 기준

## 2. HVAC system PQ

- PQ protocol, report
- 환경검사 SOP
- 환경검사 경향분석, 검사기록서

## 3. 청소 및 소독

- 청소 및 소독 SOP

## 4. Water system PQ

- PQ protocol, report
- 수처리 관련 SOP
- PW,WFI 시험 SOP
- 경향분석
- 관련 기록서



## 5. 보관소 Tour

- 원부자재 입고 절차
- 자동화 창고 : CSV
- 온습도 관리
- 부적합창고
- 청량실
- 검체채취실
- 냉장, 냉동창고

## 6. API 생산 Line Tour

- 공정 흐름에 따름
- API 관련 보관소

## 7. VMP

- 검교정 주기, 계획
- 적격성평가 주기, 계획
- PV 주기, 계획
- CV

# 2nd Day

## 1. 주사제 생산 Line Tour

- 원부자재 반입
- 조제 : 조제방법, IPC
- 세병
- 충전 : 충전기 작동 관련 사항
- 멸균 : Load Map
- 이물검사 : 검사방법, 교육 및 평가
- 포장실 : 인쇄 확인 방법, 라벨관리

## 2. 년간품질평가

- 의무사항 아님
- IPC 등 포함 권고

## 3. Media fill test

- Protocol, report
- 실시시기, 실시주기, 수행시간 등

## 4. Batch record

- Tour 시 지정 제조번호
- 공정별 확인

## 5. 생산 멸균기 PQ

- PQ protocol, report
- 검사항목 : 열분포, 열침투, BI 등
- 센서 Map
- 결과

## 6. 무균제제 PV

- PV protocol, report
- 점검항목
- 적격성평가
- 위험분석

## 7. 변경관리

- 변경관리 SOP
- 변경관리 현황
- 세부내용 : 처리 절차
- 해외 거래처에 통보 여부

# 3rd Day

## 1. 사후멸균제제 PV

- PV protocol, report
- 위험분석 : 참고, SOP

## 2. 무균제제 PV

- 2007년 지적사항
- 지적사항 개선 여부 확인



### 3. 세척밸리데이션

- CV protocol, report
- Worst case
- 분석법 밸리데이션 : 회수율

### 4. QC Lab. Tour

- 검체 흐름에 따름
- 시험 의뢰, 접수
- 칭량 : 사용기록서, 저울, 분동관리
- 표준품 : 사용기록서
- 시험기기 : 사용기록서, 점검 기록
- 안정성 실 : 브라질

## 5. M/O Lab. Tour

- 검체 흐름에 따름
- 무균시험 : 샘플채취에서 시험까지 확인
- 사용 기기 점검 기록
- 배양실 : 배양기 사용 기록
- 배지관리 : 유효기간, 배지 성능 시험

## 6. 이탈

- 이탈 SOP
- 이탈 List
- 이탈 보고서 : Preventive action

## 7. 제조기록서 검토, 제품출하

- SOP

# 4th Day

## 1. Recall

- Recall SOP
- 영향평가, 예방대책

## 2. 원자재 공급자 평가

- 원자재 공급자 평가 SOP
- 평가 기준
- 변경관리와 공급자 승인 절차

### 3. OOS

- OOS SOP
- 처리 절차, 예방대책

### 4. 교육, 훈련

- 교육, 훈련 SOP
- 교육 계획서, 결과 보고서
- 무균실 작업자 교육

## 5. 불만 처리

- 불만 처리 SOP
- 불만 현황
- 불만처리 보고서

## 6. 문서관리

- 문서관리 SOP
- 보관 기간

## 7. 기기 검교정

- 기기 검교정 SOP
- 기기 검교정 계획서

## 8. 기기 예방 정비

- 기기 예방정비 SOP
- 기기 예방정비 계획 및 기록서

## 9. M/O Lab. 멸균기 PQ

- PQ protocol, report
- 시험 항목

## 10. 보관검체실

- 온습도
- 보관상태

## 11. 자율점검

- 자율점검 SOP
- 실시 상황

## 12. Final Meeting





MINISTRY OF HEALTH  
National Health Surveillance Agency

Inspection order 84/10/ANVISA/MS  
Issuance April 15, 2010  
Company/Site Dong-Kook Pharmaceutical Co., LTD  
Address 488-5, Jukhyun-ri, Kwanghyewon-myun, Jincheon-gun,  
Choongcheongbook-do, South Korea  
Line/Pharmaceutical form Injectables, Biologic Injectables and streptokinase API (Lyophilizate  
and Injectable Solution)  
Scope To verify the compliance to Good Manufacturing Practices (GMP)  
requirements, as recommended by the World Health Organization  
(WHO) and according to current regulations of National Health  
Inspection team João Dimas Ribeiro  
Lúcia Eichenberg Surita  
From April 19, 2010  
To April 23, 2010  
Requested by (Brazilian  
registration holder) Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda

**MARCELO VOGLER DE MORAES**  
Manager for Inspection and Certification of Drugs and API  
ANVISA/MoH/BRAZIL

INSPECTION STATEMENT

According to the information mentioned above, this inspection was accomplished by ANVISA inspectors and the final inspection report will be available to the representative company in Brazil.

(Place/date)

Korea, 29th april 2010  
João Dimas Ribeiro  
Lúcia Eichenberg Surita  
Mark Soon Park  
Representative of  
Dong-Kook Pharmaceutical Co., LTD



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ordem de Inspeção: 84/10/ANVISA/MS  
Emissão: 15 de abril de 2010  
Laboratório: Dong-Kook Pharmaceutical Co., LTD  
Endereço: 488-5, Jukhyun-ri, Kwanghyewon-myun, Jincheon-gun,  
Choongcheongbook-do, Coréia do Sul  
Linhas/Formas Injetáveis, Injetáveis Biológicos e Insumo estreptoquinase (SPPV e  
farmacêuticas/Categoria SPGV)  
Objetivo: Verificação do cumprimento dos requerimentos das Boas Práticas de  
Fabricação conforme recomendação da OMS e legislação nacional  
vigente.  
Equipe Inspetora: João Dimas Ribeiro  
Lúcia Eichenberg Surita  
Início 19 de abril de 2010  
Término 23 de abril de 2010  
Solicitada por: Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda

**MARCELO VOGLER DE MORAES**  
Gerente de Inspeção e Certificação de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos  
ANVISA/MS/BRAZIL

A T A

De acordo com as informações acima mencionadas, esta inspeção foi realizada pelos inspetores da ANVISA, em conformidade com a competência estabelecida pela Lei Nº 9.782/99 e R.D.C./ANVISA nº 25, de 9 de dezembro de 1999. O Relatório de Inspeção final será entregue ao Representante Legal da empresa no Brasil.

(Local/date)

Coréia, 29/04/2010  
João Dimas Ribeiro  
Lúcia Eichenberg Surita  
Mark Soon Park  
Representante Legal de  
Dong-Kook Pharmaceutical Co., LTD

**THANK YOU!**