

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

## Introduction

The goal of West African Medicines Regulatory Harmonization (MRH) Programme is to have harmonized and functioning medicines regulatory systems within the region in accordance with national and internationally recognized policies and standards. A Joint Steering Committee on MRH Programme was launched on the 2<sup>nd</sup> February 2015 and held its first meeting from 4-5 February 2015 in Accra, Ghana.

The Joint Steering Committee on MRH Programme agreed during its first meeting on the terms of reference for the Steering Committee and Expert Working Groups (EWG). Seven EWGs were agreed to be established with a view to providing technical support on implementation of MRH programme for the region. The EWG which will be constituted by members drawn from all the 15 Member States' National Medicines Regulatory Authorities (NMRAs), will be responsible for among other things, all technical matters including drafting of harmonized technical requirements and procedures for the various streams of work as assigned by the Steering Committee.

In order to further facilitate the removal of barriers to trade in medicinal products, to promote uniformity in licensing decisions and to ensure the maintaining of high standards of quality assurance in the development, manufacture, and control of medicinal products, the following Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products and its Annexes has been adapted from WHO TRS 986 Annex 2 by the Expert Working Group for Good Manufacturing Practice.

## Introduction

L'objectif du Programme pour l'Harmonisation de la Réglementation des Médicaments en Afrique de l'Ouest (WA-MRH) est d'avoir des systèmes harmonisés et fonctionnels de réglementation des médicaments dans la région, conformément aux politiques et aux normes nationales et internationales reconnues. Le comité de pilotage du programme WA-MRH a été mis en place le 2 février 2015 et a tenu sa première réunion les 4 et 5 février 2015 à Accra, au Ghana.

Lors de sa première réunion, le Comité de pilotage du programme WA-MRH a convenu du mandat du Comité de pilotage et des Groupes Techniques de Travail (GTT). Il a été convenu d'établir sept GTT en vue de fournir un appui technique pour la mise en œuvre du programme AMRH-AO dans la région. Le GTT, constitué de membres issus des Autorités Nationales de Réglementation Pharmaceutique (ARNP) des 15 États membres, est responsable, entre autres, de toutes les questions techniques, y compris la rédaction d'exigences techniques et de procédures harmonisées pour les divers volets de travail assignés par le Comité de pilotage.

Afin de faciliter davantage l'élimination des barrières à la commercialisation des médicaments, de promouvoir l'harmonisation des décisions d'autorisation de mise sur le marché et d'assurer le maintien de normes élevées d'assurance qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des médicaments, le Guide de Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments et ses annexes ont été adaptés de l'annexe 2 de la Série de Rapport Technique (SRT) 986 de l'OMS.

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

The West African Health Organisation (WAHO) proposed the Certification Scheme for finished pharmaceutical products which are a regional agreement among ECOWAS members' states to provide assurance to countries participating in the scheme about the quality of pharmaceutical products moving in regional and international commerce. The WAHO certification Scheme seeks to assist resource-limited countries in the region to have more control in the assessment of the quality of pharmaceutical products imported into or exported out of West Africa; the scheme will also support the current processes of establishing harmonised regional medicines registration and procurement systems based on legislation and regulation as pre-requisites for decision making and also assist member states to develop their own medicines quality assurance systems.

This guideline will help to harmonize the medicines inspection and Good Manufacturing Practice system that support public health interventions and ensure timely access to safe, efficacious, quality and affordable medicines for the people of the West African region.

This guideline covers:

- starting materials for use in dosage forms, when they are subject to control by legislation in both the exporting and importing countries;

L'Organisation Ouest Africaine de la Santé (OOAS) a proposé le Système de Certification pour les produits pharmaceutiques finis qui sont un accord régional entre les Etats membres de la CEDEAO pour fournir une assurance aux pays participant au système sur la qualité des produits pharmaceutiques circulant dans le commerce régional et international. Le système de certification de l'OOAS vise à aider les pays à ressources limitées de la région à mieux contrôler l'évaluation de la qualité des produits pharmaceutiques importés ou exportés en Afrique de l'Ouest ; le système soutiendra également les processus actuels d'établissement de systèmes régionaux harmonisés d'enregistrement et d'approvisionnement en médicaments basés sur la législation et la réglementation comme conditions préalables à la prise de décision et aidera également les États membres à développer leurs propres systèmes d'assurance qualité des médicaments.

Cette ligne directrice aidera à harmoniser le système d'inspection des médicaments et les Bonnes Pratiques de Fabrication qui soutiennent les interventions de santé publique et garantissent que les médicaments sont sûrs, efficaces, de qualité et abordables pour les populations de la région de l'Afrique de l'Ouest.

La présente ligne directrice couvre :

- les matières premières destinées à être utilisées sous forme pharmaceutique, lorsqu'elles sont soumises à un contrôle législatif tant

## WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

dans le pays exportateur que dans le pays importateur ;

- Information on safety and efficacy.

The draft requirements for Good Manufacturing Practice were presented in seventeen sections which include: 1) Pharmaceutical quality system, 2) Good manufacturing practices for pharmaceutical products 3) Sanitation and hygiene 4) Qualification and Validation 5) Complaints 6) Product recalls 7) Contract production, analysis and other activities 8) Self-inspection, quality audits and suppliers' audits and approval 9) Personnel 10) Training 11) Personal hygiene 12) Premises 13) Equipment 14) Materials 15) Documentation 16) Good practices in production 17) Good practices in quality control.

The experts working group discuss the need to include direct impact system (compressed gas system) that affect product quality which was not covered in details by the WHO text. This inclusion can be found under chapter 13 "equipment".

- informations sur l'innocuité et l'efficacité.

Le projet des exigences relatives aux Bonnes Pratiques de Fabrication a été présenté en dix-sept sections qui comprennent : 1) Système de qualité pharmaceutique 2) Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques 3) Assainissement et hygiène 4) Qualification et validation 5) Plaintes 6) Rappels de produits 7) Production sous contrat, analyses et autres activités 8) Autocontrôle, audits de qualité et audits et approbation des fournisseurs 9) Personnel 10) Formation 11) Hygiène personnelle 12) Locaux 13) Équipement 14) Matériel 15) Documentation 16) Bonnes pratiques de production 17) Bonnes pratiques de contrôle de qualité.

Le groupe de travail d'experts a jugé nécessaire d'inclure les systèmes à impact direct (système de gaz comprimé) qui affectent la qualité des produits, ce qui n'était pas couvert en détail par le texte de l'OMS. Cette inclusion se trouve au chapitre 13 "Équipement".

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

## 1.0 Pharmaceutical Quality System

### 1.1 Principe:

The manufacturer must assume responsibility for the quality of the pharmaceutical products to ensure that they are fit for their intended use, comply with the requirements of the marketing authorization and do not place patients at risk due to inadequate safety, quality or efficacy.

The attainment of this quality objective is the responsibility of senior management and requires the participation and commitment of staff in many different departments and at all levels within the company, the company's suppliers and the distributors. To achieve this quality objective reliably there must be a comprehensively designed and correctly implemented pharmaceutical quality system (PQS) incorporating GMP and QRM

1.2 Senior management has the ultimate responsibility to ensure an effective PQS is in place, is adequately resourced, and that roles, responsibilities, and authorities are defined, communicated and implemented throughout the organization. Senior management's leadership and active participation in the PQS is essential. This leadership should ensure the support and commitment of staff at all levels and sites within the organization to the PQS.

1.3 Quality management is a wide-ranging concept covering all matters that individually or collectively influence the quality of a product. It is the totality of the arrangements made with the object of ensuring that pharmaceutical products are of the quality required for their intended use. Quality management, therefore, incorporates

## 1.0 Système qualité pharmaceutique

### 1.1 Principe:

Le fabricant doit assumer la responsabilité de la qualité des produits pharmaceutiques afin de s'assurer qu'ils sont adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, qu'ils sont conformes aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et qu'ils n'exposent pas les patients à des risques en raison d'une sécurité, d'une qualité ou d'une efficacité inadéquates.

L'atteinte de cet objectif de qualité relève de la responsabilité de la haute direction et exige la participation et l'engagement du personnel de nombreux services différents et à tous les niveaux de l'entreprise, des fournisseurs de l'entreprise et des distributeurs. Pour atteindre cet objectif de qualité de manière fiable, il faut un système de qualité pharmaceutique (Pharmaceutical Quality System (PQS)) conçu et correctement mis en œuvre, intégrant les BPF et la gestion des risques qualité (Quality Risk Management (QRM) en anglais).

1.2 La Direction de la structure a la responsabilité ultime de s'assurer qu'un système de contrôle de la qualité efficace est en place, qu'il est doté de ressources adéquates et que les rôles, les responsabilités et les pouvoirs sont définis, communiqués et mis en œuvre dans l'ensemble de l'organisation. Le leadership de la Direction et la participation active au PQS sont essentiels. Ce leadership devrait assurer le soutien et l'engagement du personnel à tous les niveaux et dans tous les sites de l'organisation à l'égard du PQS.

1.3 La gestion de la qualité est un concept large couvrant toutes les questions qui, individuellement ou collectivement, influencent la qualité d'un produit. Il s'agit de l'ensemble des dispositions prises dans le but de s'assurer que les produits pharmaceutiques sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. La gestion de la qualité intègre les BPF et d'autres facteurs, y compris ceux qui ne sont pas visés par le présent guide, comme la conception et le développement du produit.

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

GMP and other factors, including those outside the scope of this guide such as product design and development.

**1.4** GMP applies to the life-cycle stages from the manufacture of investigational medicinal products, technology transfer, and commercial manufacturing, through to product discontinuation. The PQS can extend to the pharmaceutical development life-cycle stage and should facilitate innovation and continual improvement and strengthen the link between pharmaceutical development and manufacturing activities. All parts of the PQS should be adequately resourced and maintained, including being provided with sufficient competent personnel, suitable premises, equipment and facilities.

**1.5** The PQS appropriate to the manufacture of pharmaceutical products should ensure that:

a) Product realization is achieved by designing, qualifying, planning, implementing, maintaining and continuously improving a system that allows the consistent delivery of products with appropriate quality attributes;

b) product and process knowledge is managed throughout all life- cycle stages;

c) pharmaceutical products are designed and developed in a way that takes account of the requirements of GMP and other associated codes such as those of good laboratory practice (GLP) and good clinical practice (GCP);

d) production and control operations are clearly specified in a written form and GMP requirements are adopted;

e) managerial responsibilities are clearly specified in job descriptions;

**1.4** Les BPF s'appliquent aux étapes du cycle de vie, depuis la fabrication des médicaments expérimentaux, le transfert de technologie et la fabrication commerciale jusqu'à l'abandon du produit. Le PQS peut s'étendre à l'étape du cycle de vie du développement pharmaceutique et devrait faciliter l'innovation et l'amélioration continue et renforcer le lien entre le développement pharmaceutique et les activités de fabrication. Toutes les parties du PQS devraient être dotées de ressources et entretenues de manière adéquate, y compris un personnel compétent en nombre suffisant, des locaux, de l'équipement et des installations appropriés.

**1.5** Le PQS approprié à la fabrication de produits pharmaceutiques devrait s'assurer que :

a) La fabrication du produit est obtenue par la conception, la qualification, la planification, la mise en œuvre, la maintenance et l'amélioration continue d'un système qui permet la livraison cohérente de produits avec des attributs de qualité appropriés;

b) la connaissance des produits et des processus est gérée à toutes les étapes du cycle de vie;

c) les produits pharmaceutiques sont conçus et développés en tenant compte des exigences des BPF et d'autres normes associées tels que ceux de Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) et de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) ;

d) les opérations de production et de contrôle sont clairement spécifiées par écrit et les exigences des BPF sont adoptées ;

e) les responsabilités sont clairement spécifiées dans les descriptions de poste ;

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

f) arrangements are made for the manufacture, supply and use of the correct starting and packaging materials, the selection and monitoring of suppliers and for verifying that each delivery is the correct material from the approved supply chain;

g) all necessary controls on starting materials, intermediate products, and bulk products and other in-process controls, calibrations and validations are carried out.

h) the finished product is correctly processed and checked, according to the defined procedures;

i) pharmaceutical products are not sold or supplied before the authorized persons (see also sections 9.11 and 9.12) have certified that each production batch has been produced and controlled in accordance with the requirements of the marketing authorization and any other regulations relevant to the production, control and release of pharmaceutical products;

j) processes are in place to assure the management of outsourced activities;

k) satisfactory arrangements exist to ensure, as far as possible, that the pharmaceutical products are stored, distributed and subsequently handled so that quality is maintained throughout their shelf-life;

l) there is a procedure for self-inspection and/or quality audit that regularly appraises the effectiveness and applicability of the PQS;

m) product and processes are monitored and the results taken into account in batch release, in the investigation of deviations and, with a view to taking preventive action to avoid potential deviations occurring in the future;

f) des dispositions sont prises pour la fabrication, la fourniture et l'utilisation appropriée de l'équipement, les matériaux de départ et d'emballage, la sélection et le suivi des fournisseurs et pour vérifier que chaque livraison est le bon matériau de la chaîne d'approvisionnement approuvée ;

g) tous les contrôles nécessaires sur les matières premières, les produits intermédiaires, les produits en vrac, les autres contrôles en cours de fabrication, les étalonnages et les validations sont effectués ;

h) le produit fini est effectivement fabriqué et contrôlé selon les procédures définies ;

i) les produits pharmaceutiques ne sont pas vendus ou fournis avant que les personnes autorisées (voir aussi les sections 9.11 et 9.12) aient certifié que chaque lot de production a été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de toutes autres réglementations relative à la production, au contrôle et à la libération des lots des produits pharmaceutiques ;

j) des procédures sont en place pour assurer la gestion des activités externalisées ;

k) il existe des dispositions satisfaisantes pour garantir, dans la mesure du possible, que les produits pharmaceutiques sont stockés, distribués puis manipulés de manière à ce que la qualité soit maintenue jusqu'à la date de péremption ;

l) il existe une procédure d'auto-inspection et/ou d'audit qualité qui évalue régulièrement l'efficacité et l'applicabilité du PQS ;

m) le produit et les processus sont surveillés et les résultats pris en compte dans la libération des lots, dans la recherche des écarts et, en vue de prendre des mesures préventives pour éviter que des écarts potentiels ne se produisent à l'avenir ;

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

n) arrangements are in place for the prospective evaluation and approval of planned changes and their approval prior to implementation taking into account regulatory notification and approval where required. After implementation of any change, an evaluation is undertaken to confirm that the quality objectives were achieved and that there was no unintended adverse impact on product quality;

o) regular reviews of the quality of pharmaceutical products are conducted with the objective of verifying the consistency of the process and identifying where there is a need for improvement;

p) a state of control is established and maintained by developing and using effective monitoring and control systems for process performance and product quality;

q) continual improvement is facilitated through the implementation of quality improvements appropriate to the current level of process and product knowledge;

r) there is a system for QRM;

s) deviations, suspected product defects and other problems are reported, investigated and recorded. An appropriate level of root cause analysis is applied during such investigations. The most likely root cause(s) should be identified and appropriate corrective actions and/or preventive actions (CAPAs) should be identified and taken. The effectiveness of CAPAs should be monitored.

n) des dispositions sont en place pour l'évaluation prospective et l'approbation des changements prévus et leur approbation avant la mise en œuvre en tenant compte de l'avis et de l'approbation réglementaires, le cas échéant. Après la mise en œuvre de tout changement, une évaluation est entreprise pour confirmer que les objectifs de qualité ont été atteints et qu'il n'y a pas eu d'impact négatif involontaire sur la qualité du produit ;

o) des revues régulières de la qualité des produits pharmaceutiques sont effectuées dans le but de vérifier la cohérence du processus et d'identifier les points à améliorer ;

p) un contrôle est établi et maintenu par l'élaboration et l'utilisation de systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance des procédés et de la qualité des produits ;

q) l'amélioration continue est facilitée par la mise en œuvre d'améliorations de la qualité adaptées au niveau actuel de connaissance des processus et des produits ;

r) il existe un système de QRM ;

s) les défauts présumés du produit et d'autres problèmes sont signalés, étudiés et enregistrés. Un niveau approprié d'analyse des causes profondes est appliqué au cours d'investigations. Les causes profondes les plus probables devraient être identifiées et des actions correctives et/ou préventives appropriées (CAPA) devraient être identifiées et prises. L'efficacité des CAPA devrait faire l'objet d'un suivi-évaluation.

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

**1.6** There should be periodic management reviews, with the involvement of senior management, of the operation of the PQS to identify opportunities for continual improvement of products, processes and the system itself. Unless otherwise justified, such reviews should be conducted at least annually.

**1.7** The PQS should be defined and documented. A quality manual or equivalent documentation should be established and should contain a description of the quality management system including management responsibilities.

## **Quality risk management**

**1.8** QRM is a systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the medicinal product. It can be applied both proactively and retrospectively.

**1.9** QRM should ensure that:

- The evaluation of the risk to quality is based on scientific knowledge, experience with the process and ultimately links to the protection of the patient;
- The level of effort, formality and documentation of the QRM process is commensurate with the level of risk.

## **Product quality review**

**1.10** Regular, periodic or rolling quality reviews of all pharmaceutical products, including export-only products, should be conducted with the objective of verifying the consistency of the existing process and the appropriateness of current specifications for both starting materials and finished product, to highlight any trends and to identify product and process improvements.

**1.6** Il devrait y avoir des revues périodiques de direction, avec la participation de la direction de la structure, du fonctionnement du PQS afin de déterminer les possibilités d'amélioration continue des produits, des processus et du système lui-même. Sauf justification contraire, ces revues de direction devraient être effectuées au moins une fois par an.

**1.7** Le PQS devrait être défini et documenté. Un manuel qualité ou une documentation équivalente devrait être disponible et contenir une description du système de gestion de la qualité, y compris les responsabilités.

## **Gestion des risques liés à la qualité**

**1.8** Le QRM est un processus systématique d'évaluation, de contrôle, de communication et d'examen des risques pour la qualité du médicament. Il peut être appliqué à la fois de manière proactive et rétrospective.

**1.9** QRM devrait s'assurer que :

- L'évaluation du risque pour la qualité est basée sur les connaissances scientifiques, la maîtrise du processus et, en fin de compte, les liens avec la protection du patient ;
- Le niveau d'effort, de formalité et de documentation du processus de QRM est proportionnel au niveau de risque.

## **Revue de la qualité des produits**

**1.10** Des revues régulières, périodiques ou continues de la qualité de tous les produits pharmaceutiques, y compris les produits destinés à l'exportation seulement, devraient être effectués dans le but de vérifier la cohérence du processus existant et l'adéquation des spécifications actuelles pour les matières premières et les produits finis, de mettre en évidence toute tendance et d'identifier les améliorations des produits et des processus.



# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

Such reviews should normally be conducted and documented annually, taking into account previous reviews, and should include at least:

- a) review of starting materials and packaging materials used for the product, especially those from new sources and in particular the review of supply chain traceability of active substances;
- b) a review of critical in-process controls, and finished product results;
- c) a review of all batches that failed to meet established specification(s) and their investigation;
- d) a review of all significant deviations or non-conformances, the related investigations and the effectiveness of resultant CAPAs taken;
- e) a review of all changes made to the processes or analytical methods;
- f) a review of dossier variations submitted, granted or refused;
- g) a review of the results of the stability monitoring programme and any adverse trends;
- h) a review of all quality-related returns, complaints and recalls and the investigations performed at the time;
- i) a review of adequacy of any other previous corrective actions on product processes or equipment;
- j) post-marketing commitments for new dossiers and variations to the dossiers;
- k) the qualification status of relevant equipment and utilities, e.g. heating, ventilation and air-conditioning (HVAC), water or compressed gases and a review of the results of monitoring the output of such equipment and utilities;

Ces examens devraient normalement être effectués et documentés chaque année, en tenant compte des examens antérieurs, et devraient comprendre au moins les éléments suivants :

- a) l'examen des matières premières et des matériaux de conditionnement utilisés dans la fabrication du produit, en particulier ceux provenant de nouvelles sources et, l'examen de la traçabilité de la chaîne d'approvisionnement des substances actives ;
- b) un examen des contrôles critiques en cours de fabrication et des résultats des produits finis ;
- c) un examen de tous les lots qui n'ont pas respecté les spécifications établies et leur enquête ;
- d) un examen de tous les écarts ou non-conformités importants, des enquêtes connexes et de l'efficacité des CAPA qui en résultent ;
- e) un examen de tous les changements apportés aux procédés ou aux méthodes d'analyse ;
- f) un examen des modifications de dossier soumises, accordées ou refusées;
- g) un examen des résultats du programme de surveillance de la stabilité et de toute tendance négative ;
- h) un examen de tous les retours, plaintes et rappels de lots liés à la qualité et des enquêtes effectuées à ce moment-là ;
- i) un examen de l'adéquation de toute autre mesure corrective antérieure sur les procédés ou l'équipement du produit ;
- j) les engagements post-commercialisation pour les nouveaux dossiers et les variations des dossiers ;
- k) l'état de qualification des équipements et des services publics pertinents, par exemple le chauffage, la ventilation et la climatisation (HVAC), l'eau ou les gaz comprimés et un examen des résultats de la surveillance

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

l) a review of technical agreements to ensure that they are up to date.

The manufacturer and, where different, marketing authorization holder, should evaluate the results of the review and an assessment should be made as to whether CAPA or any revalidation should be undertaken, under the PQS. CAPAs should be completed in a timely and effective manner, according to documented procedures. There should be procedures for the ongoing management and review of these actions, and the effectiveness of these procedures should be verified during self-inspection. Quality reviews may be grouped by product type, e.g. solid dosage forms, liquid dosage forms, or sterile products, where scientifically justified. Where the marketing authorization holder is not the manufacturer, there should be a technical agreement in place between the various parties that defines their respective responsibilities in producing the quality review. The authorized person responsible for final batch certification, together with the marketing authorization holder, should ensure that the quality review is performed in a timely manner and is accurate.

## **2. Good manufacturing practices for pharmaceutical products**

2.1 GMP is that part of quality management which ensures that products are consistently produced and controlled according to the quality standards appropriate to their intended use and as required by the marketing authorization, clinical trial authorization or product specification. GMP is concerned with both production and QC. GMP is aimed primarily at

de la production de ces équipements et services publics ;

l) un examen des accords techniques pour s'assurer qu'ils sont à jour.

Le fabricant et, le cas échéant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, devraient évaluer les résultats de l'examen et une évaluation devrait être faite pour déterminer s'il y a lieu d'entreprendre une CAPA ou une revalidation, dans le cadre du PQS. Les CAPA devraient être achevés en temps opportun et de manière efficace, conformément aux procédures documentées. Il devrait y avoir des procédures pour la gestion et l'examen continu de ces mesures, et l'efficacité de ces procédures devrait être vérifiée au cours de l'auto-inspection. Les examens de la qualité peuvent être regroupés par type de produit, p. ex. formes pharmaceutiques solides, formes pharmaceutiques liquides ou produits stériles, lorsque cela est scientifiquement justifié. Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'est pas le fabricant, il devrait y avoir un accord technique entre les diverses parties qui définit leurs responsabilités respectives dans la production de l'examen de la qualité. La personne autorisée responsable de la certification finale du lot, de concert avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, devrait s'assurer que l'examen de la qualité est effectué en temps opportun et qu'il est exact.

## **2. Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques**

2.1 Les BPF sont la partie de la gestion de la qualité qui assure que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon constante selon les normes de qualité appropriées à l'usage auquel ils sont destinés et selon les exigences de l'autorisation de mise sur le marché, de l'autorisation d'essai clinique ou de la spécification du produit. Les BPF prennent en compte à la fois de la production et du contrôle de qualité. Les BPF visent principalement à assurer la qualité, la

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

managing and minimizing the risks inherent in pharmaceutical manufacture to ensure the quality, safety and efficacy of products. Under GMP:

- a) all manufacturing processes are clearly defined, systematically reviewed for associated risks in the light of scientific knowledge and experience, and shown to be capable of consistently manufacturing pharmaceutical products of the required quality that comply with their specifications;
- b) Qualification and validation are performed;
- c) All necessary resources are provided, including:
  - (i) sufficient and appropriately qualified and trained personnel,
  - (ii) adequate premises and space,
  - (iii) suitable equipment and services,
  - (iv) appropriate materials, containers and labels,
  - (v) approved procedures and instructions,
  - (vi) suitable storage and transport,
  - (vii) adequate personnel, laboratories and equipment for in-process controls;
- d) instructions and procedures are written in clear and unambiguous language, specifically applicable to the facilities provided;
- e) procedures are carried out correctly and personnel are trained to do so;
- f) records are made (manually and/or by recording instruments) during manufacture to show that all the steps required by the defined procedures and instructions have in fact been taken and that the quantity and quality of the product are as expected. Any significant deviations are fully recorded and investigated with the objective of

sécurité et l'efficacité des produits. Selon les BPF :

- a) tous les procédés de fabrication sont clairement définis, systématiquement examinés pour les risques associés à la lumière des connaissances scientifiques et de l'expérience, et il est démontré qu'ils sont capables de fabriquer de façon constante des produits pharmaceutiques de la qualité requise qui sont conformes à leurs spécifications ;
- b) la qualification et la validation sont effectuées ;
- c) toutes les ressources nécessaires sont fournies, y compris :
  - (i) du personnel convenablement formé, en nombre suffisant et qualifié ;
  - (ii) des locaux et des espaces adéquats ;
  - (iii) des équipements et des services appropriés ;
  - (iv) le matériel, les contenants et les étiquettes appropriés ;
  - (v) les procédures instructions approuvées ;
  - (vi) un stockage et un transport appropriés ;
  - (vii) un personnel et des laboratoires adéquats et de l'équipement pour les contrôles en cours de fabrication ;
- d) les instructions et les procédures sont rédigées dans un langage clair et non ambigu, qui s'appliquent spécifiquement aux installations fournies ;
- e) les procédures sont exécutées correctement et le personnel est formé à cet effet ;
- f) des enregistrements sont effectués (manuellement et/ou par des instruments d'enregistrement) au cours de la fabrication pour montrer que toutes les étapes requises par les procédures et instructions définies ont bien été suivies et que la quantité et la qualité du produit sont conformes aux attentes. Tout écart important est entièrement consigné et fait l'objet d'une enquête avec l'objectif de la détermination de la cause profonde et la mise en œuvre des actions correctives et préventives appropriées ;

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

determining the root cause and appropriate corrective and preventive action is implemented;

g) records covering manufacture and distribution, which enable the complete history of a batch to be traced, are retained in a comprehensible and accessible form;

h) the proper storage and distribution of the products minimizes any risk to their quality and takes account of good distribution practices (GDP);

i) a system is available to recall any batch of product from sale or supply;

j) complaints about marketed products are examined, the causes of quality defects investigated and appropriate measures taken in respect of the defective products to prevent recurrence.

g) les registres de fabrication et de distribution, qui permettent de retracer l'historique complet d'un lot, sont conservés sous une forme compréhensible et accessible ;

h) le stockage et la distribution appropriés des produits minimisent tout risque pour leur qualité et tiennent compte des Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) ;

i) un système est disponible pour rappeler tout lot de produits mis à la vente ou distribué ;

j) les plaintes concernant les produits commercialisés sont examinées ; les causes des défauts de qualité sont examinées et des mesures appropriées sont prises à l'égard des produits défectueux afin d'éviter qu'ils ne se reproduisent.

## 3. Sanitation and hygiene

**3.1** A high level of sanitation and hygiene should be practised in every aspect of the manufacture of medicines. The scope of sanitation and hygiene covers personnel, premises, equipment and apparatus, production materials and containers, products for cleaning and disinfection, and anything that could become a source of contamination to the product. Potential sources of contamination should be eliminated through an integrated comprehensive programme of sanitation and hygiene. (For Personal hygiene see section 11, and for sanitation see section 12, "Premises".)

## 3. Assainissement et hygiène

**3.1** Un niveau élevé d'assainissement et d'hygiène devrait être appliqué dans tous les aspects de la fabrication des médicaments. Le champ d'application de l'assainissement et de l'hygiène couvre le personnel, les locaux, les équipements et appareils, les matériaux et conteneurs de production, les produits de nettoyage et de désinfection, et tout ce qui pourrait devenir une source de contamination du produit. Les sources potentielles de contamination devraient être éliminées par le biais d'un programme global intégré d'assainissement et d'hygiène. (Pour l'hygiène personnelle, voir section 11, et pour l'assainissement, voir section 12, "Locaux").

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

## 4. Qualification and validation

**4.1** In accordance with GMP, each pharmaceutical company should identify what qualification and validation work is required to prove that the critical aspects of their particular operation are controlled.

**4.2** The key elements of a qualification and validation programme of a company should be clearly defined and documented in a validation master plan.

**4.3** Qualification and validation should establish and provide documentary evidence that:

a) the premises, supporting utilities, equipment and processes have been designed in accordance with the requirements for GMP (design qualification or DQ);

b) the premises, supporting utilities and equipment have been built and installed in compliance with their design specifications (installation qualification or IQ);

c) the premises, supporting utilities and equipment operate in accordance with their design specifications (operational qualification or OQ);

d) a specific process will consistently produce a product meeting its predetermined specifications and quality attributes (process validation or PV, also called performance qualification or PQ).

**4.4** Any aspect of operation, including significant changes to the premises, facilities, equipment or processes, which may affect the quality of the

## 4. Qualification et validation

**4.1** Conformément aux BPF, chaque société pharmaceutique devrait identifier les travaux de qualification et de validation nécessaires pour prouver que les aspects critiques de leur exploitation particulière sont contrôlés.

**4.2** Les éléments clés d'un programme de qualification et de validation d'une entreprise devraient être clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation.

**4.3** La qualification et la validation devraient établir et fournir des preuves documentaires que :

a) les locaux, les services publics de soutien, l'équipement et les procédés ont été conçus conformément aux exigences des BPF (Qualification de Conception ou QC) ;

b) les locaux, les services publics de soutien et l'équipement ont été construits et installés conformément à leurs spécifications de conception (Qualification d'Installation ou QI) ;

c) les locaux, les services publics et l'équipement de soutien fonctionnent conformément à leurs spécifications de conception (Qualification Opérationnelle ou QO) ;

d) un procédé spécifique produira systématiquement un produit répondant à ses spécifications et attributs de qualité prédéterminés (validation du procédé ou PV, également appelée Qualification de Performance ou QP).

**4.4** Tout aspect de l'exploitation, y compris les changements importants apportés aux locaux, aux installations, à l'équipement ou aux procédés, qui peuvent avoir une incidence sur la qualité de l'opération directement ou

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

product, directly or indirectly, should be qualified and validated.

**4.5** Qualification and validation should not be considered as one-off exercises. An ongoing program should follow their first implementation and should be based on an annual review.

**4.6** The commitment to maintain continued validation status should be stated in the relevant company documentation, such as the quality manual or validation master plan.

**4.7** The responsibility for performing validation should be clearly defined.

**4.8** Validation studies are an essential part of GMP and should be conducted in accordance with predefined and approved protocols.

**4.9** A written report summarizing the results recorded and the conclusions reached should be prepared and stored.

**4.10** Processes and procedures should be established on the basis of the results of the validation performed.

**4.11** Particular attention should be paid to the validation of analytical test methods, automated systems and cleaning procedures.

## 5. Complaints

**5.1** Principle. All complaints and other information concerning potentially defective products should be carefully reviewed according to written procedures and the corrective action should be taken.

indirectement, devrait être qualifié et validé

**4.5** La qualification et la validation ne doivent pas être considérées comme des exercices ponctuels. Un programme continu devrait suivre leur première mise en œuvre et devrait être fondé sur un examen annuel.

**4.6** L'engagement de maintenir le statut de validation continue devrait être énoncé dans la documentation pertinente de l'entreprise, comme le manuel qualité ou le plan directeur de validation.

**4.7** La responsabilité de la validation devrait être clairement définie.

**4.8** Les études de validation sont un élément essentiel des BPF et doivent être menées conformément à des protocoles prédéfinis et approuvés.

**4.9** Un rapport écrit résumant les résultats enregistrés et les conclusions tirées devrait être préparé et conservé.

**4.10** Les processus et les procédures devraient être établis sur la base des résultats de la validation effectuée.

**4.11** Une attention particulière devrait être accordée à la validation des méthodes d'analyse, des systèmes automatisés et des procédures de nettoyage.

## 5. Plaintes

### 5.1 Principe.

Toutes les plaintes et autres informations concernant des produits potentiellement défectueux doivent être examinées avec soin selon des procédures écrites et les mesures correctives doivent être prises.

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

**5.2** A person responsible for handling the complaints and deciding the measures to be taken should be designated, together with sufficient supporting staff to assist him or her. If this person is different from the authorized person, the latter should be made aware of any complaint, investigation or recall.

**5.3** There should be written procedures describing the action to be taken, including the need to consider a recall, in the case of a complaint concerning a possible product defect.

**5.4** Special attention should be given to establishing that the product that gave rise to a complaint was defective.

**5.5** Any complaint concerning a product defect should be recorded with all the original details and thoroughly investigated. The person responsible for QC should normally be involved in the review of such investigations.

**5.6** If a product defect is discovered or suspected in a batch, consideration should be given to whether other batches should be checked in order to determine whether they are also affected. In particular, other batches that may contain reprocessed product from the defective batch should be investigated.

**5.7** Where necessary, appropriate follow-up action, possibly including product recall, should be taken after investigation and evaluation of the complaint.

**5.2** Une personne est chargée de traiter les plaintes et de décider des mesures à prendre avec un personnel d'appui suffisant pour l'assister. Si cette personne est différente de la personne autorisée, cette dernière doit être informée de toute plainte, enquête ou rappel.

**5.3** Il devrait y avoir des procédures écrites décrivant les mesures à prendre, y compris la nécessité d'envisager un rappel, dans le cas d'une plainte concernant un éventuel défaut du produit.

**5.4** Une attention particulière devrait être accordée à l'établissement de la preuve que le produit ayant donné lieu à la plainte était effectivement défectueux.

**5.5** Toute réclamation concernant un défaut du produit doit être enregistrée avec tous les détails originaux et faire l'objet d'une enquête approfondie. La personne responsable du contrôle de la qualité devrait normalement participer à l'examen de ces enquêtes.

**5.6** Si un défaut de produit est découvert ou soupçonné dans un lot, il convient d'examiner si d'autres lots doivent être vérifiés afin de déterminer s'ils sont également affectés. En particulier, les autres lots qui peuvent contenir des produits retraités provenant du lot défectueux doivent faire l'objet d'une enquête.

**5.7** Au besoin, des mesures de suivi appropriées, y compris éventuellement le rappel de produits, devraient être prises après l'enquête et l'évaluation de la plainte.

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

**5.8** All decisions made and measures taken as a result of a complaint should be recorded and referenced to the corresponding batch records.

**5.9** Complaints records should be regularly reviewed for any indication of specific or recurring problems that require attention and might justify the recall of marketed products.

**5.10** The competent authorities should be informed if a manufacturer is considering action following possibly faulty manufacture, product deterioration, a suspect product or any other serious quality problems with a product.

**5.8** Toutes les décisions et les mesures prises à la suite d'une plainte doivent être consignées et référencées dans les dossiers de lot correspondants.

**5.9** Les dossiers de plaintes devraient être examinés régulièrement afin de détecter toute indication de problèmes spécifiques ou récurrents qui nécessitent une attention particulière et qui pourraient justifier le rappel de produits commercialisés.

**5.10** Les autorités compétentes devraient être informées si un fabricant envisage de prendre des mesures à la suite d'un défaut de fabrication, d'une détérioration du produit, d'un produit suspect ou de tout autre problème grave de qualité d'un produit.

## 6. Product recalls

**6.1** Principle. There should be a system to recall from the market, promptly and effectively, products known or suspected to be defective.

**6.2** The authorized person should be responsible for the execution and coordination of recalls. He or she should have sufficient staff to handle all aspects of the recalls with the appropriate degree of urgency.

**6.3** There should be established written procedures, which are regularly reviewed and updated, for the organization of any recall activity. Recall operations should be capable of being initiated promptly down to the required level in the distribution chain.

**6.4** An instruction should be included in the written procedures to store recalled products in a secure segregated area while their fate is decided.

## 6. Rappels de produits

**6.1** Principe. Il devrait y avoir un système permettant de rappeler du marché, rapidement et efficacement, les produits connus ou soupçonnés d'être défectueux.

**6.2** La personne autorisée devrait être responsable de l'exécution et de la coordination des rappels. Il devrait disposer d'un personnel suffisant pour traiter tous les aspects des rappels avec le degré d'urgence approprié.

**6.3** Il devrait y avoir des procédures écrites établies, qui sont régulièrement révisées et mises à jour, pour l'organisation de toute activité de rappel. Les opérations de rappel devraient pouvoir être lancées rapidement jusqu'au niveau requis dans la chaîne de distribution.

**6.4** Une instruction devrait être incluse dans les procédures écrites pour entreposer les produits rappelés dans une zone séparée et sécurisée en attente de la décision finale.



# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

**6.5** All competent authorities of all countries to which a given product has been distributed should be promptly informed of any intention to recall the product because it is, or is suspected of being, defective.

**6.6** The distribution records should be readily available to the authorized person, and they should contain sufficient information on wholesalers and directly supplied customers (including, for exported products, those who have received samples for clinical tests and medical samples) to permit an effective recall.

**6.7** The progress of the recall process should be monitored and recorded. Records should include the disposition of the product. A final report should be issued, including a reconciliation between the delivered and recovered quantities of the products.

**6.8** The effectiveness of the arrangements for recalls should be tested and evaluated from time to time.

## **7. Contract production, analysis and other activities**

**7.1** Principle. Contract production, analysis and any other activity covered by GMP must be correctly defined, agreed and controlled in order to avoid misunderstandings that could result in a product, or work or analysis, of unsatisfactory quality.

### **General**

**7.2** All arrangements for contract production and analysis, including technology transfer and any proposed

**6.5** Toutes les autorités compétentes de tous les pays dans lesquels un produit donné a été distribué devraient être rapidement informées de toute intention de rappeler le produit parce qu'il est ou est soupçonné d'être défectueux.

**6.6** Les dossiers de distribution devraient être facilement accessibles à la personne autorisée, et ils devraient contenir suffisamment d'informations sur les grossistes et les clients directement approvisionnés (y compris, pour les produits exportés, ceux qui ont reçu des échantillons pour des essais cliniques et des échantillons médicaux) pour permettre un rappel efficace.

**6.7** Le déroulement du processus de rappel devrait être surveillé et consigné. Les dossiers devraient comprendre l'élimination du produit. Un rapport final devrait être publié, y compris un rapprochement entre les quantités livrées et les quantités récupérées des produits.

**6.8** L'efficacité des dispositions relatives aux rappels devrait être testée et évaluée de temps à autre.

## **7. Production contractuelle, analyse et autres activités**

**7.1** Principe. La production, l'analyse et toute autre activité couverte par les BPF doivent être correctement définies, convenues et contrôlées afin d'éviter les malentendus qui pourraient donner lieu à un produit, un travail ou une analyse de qualité insatisfaisante.

### **Général**

**7.2** Toutes les dispositions relatives à la production et à l'analyse des contrats, y compris le transfert de technologie et toute proposition de contrat

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

changes in technical or other arrangements, should be in accordance with the marketing authorization for the product concerned.

**7.3** The contract should permit the contract giver to audit the facilities and activities of the contract acceptor or mutually agreed subcontractors.

**7.4** In the case of contract analysis, the final approval for release must be given by the authorized person in accordance with GMP and the marketing authorization as specified in the contract.

#### **The contract giver**

**7.5** The PQS of the contract giver should include the control and review of any outsourced activities. The contract giver is responsible for assessing the legality, suitability and competence of the contract acceptor to successfully carry out the work or tests required, for approval for contract activities, and for ensuring by means of the contract that the principles of GMP incorporating QRM principles are followed.

**7.6** The contract giver should provide the contract acceptor with all the information necessary to carry out the contracted operations correctly in accordance with the marketing authorization and any other legal requirements. The contract giver should ensure that the contract acceptor is fully aware of any hazards associated with the product, work or tests that might pose a risk to premises, equipment, personnel, other materials or other products.

les changements dans les arrangements techniques ou autres, devraient être conformes avec l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné.

**7.3** Le contrat devrait permettre au donneur d'ouvrage de vérifier les installations et les activités de l'accepteur du contrat ou des sous-traitants convenus d'un commun accord.

**7.4** Dans le cas d'une analyse contractuelle, l'approbation finale de la dissémination doit être donnée par la personne autorisée conformément aux BPF et à l'autorisation de mise en marché précisée dans le contrat.

#### **Le donneur d'ordre**

**7.5** Le PQS du donneur d'ordre devrait inclure le contrôle et l'examen de toute activité externalisée. Le donneur d'ordre est responsable de l'évaluation de la légalité, de l'aptitude et de la compétence de l'accepteur du contrat pour mener à bien les travaux ou les essais requis, pour l'approbation des activités du contrat et pour s'assurer, par le biais du contrat, que les principes de BPF incorporant les principes de gestion de la qualité sont respectés.

**7.6** Le donneur d'ordre doit fournir à l'accepteur du contrat toutes les informations nécessaires à l'exécution correcte des opérations contractées, conformément à l'autorisation de mise sur le marché et à toute autre exigence légale. Le donneur d'ordre doit s'assurer que l'accepteur du contrat est pleinement conscient des dangers associés au produit, aux travaux ou aux essais qui pourraient présenter un risque pour les locaux, l'équipement, le personnel, d'autres matériaux ou d'autres produits.

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

**7.7** The contract giver should review and assess the records and results related to the outsourced activities. The contract giver should ensure that all products and materials delivered by the contract acceptor have been processed in accordance with GMP and the marketing authorization; comply with their specifications and that the product has been released by the authorized person in accordance with GMP and the marketing authorization.

**7.8** The contract giver should monitor and review the performance of the contract acceptor including the implementation of any needed improvements and their effectiveness.

**7.9** The contract giver is responsible for ensuring that the contract acceptor understands that his or her activities may be subject to inspection by competent authorities.

## **The contract acceptor**

**7.10** The contract acceptor must have adequate premises, equipment, knowledge, experience and competent personnel to satisfactorily carry out the work ordered by the contract giver. Contract manufacture may be undertaken only by a manufacturer who holds a valid manufacturing authorization.

**7.11** The contract acceptor should not pass to a third party any of the work entrusted to him or her under the contract without the contract giver's prior evaluation and approval of the arrangements. Arrangements made between the contract acceptor and

**7.7** Le donneur d'ordre devrait examiner et évaluer les dossiers et les résultats liés aux activités externalisées. Le donneur d'ordre doit s'assurer que tous les produits et matériaux livrés par l'accepteur du contrat ont été traités conformément aux BPF et à l'autorisation de mise en marché, qu'ils sont conformes à leurs spécifications et que le produit a été libéré par la personne autorisée conformément aux BPF et à l'autorisation de mise en marché.

**7.8** Le donneur d'ordre devrait surveiller et examiner le rendement de l'accepteur du contrat, y compris la mise en œuvre des améliorations nécessaires et leur efficacité.

**7.9** Il incombe au donneur d'ordre de s'assurer que l'accepteur du contrat comprend que ses activités peuvent faire l'objet d'une inspection par les autorités compétentes.

## **L'accepteur du contrat**

**7.10** L'accepteur du contrat doit disposer des locaux, de l'équipement, des connaissances, de l'expérience et du personnel compétent pour exécuter de façon satisfaisante les travaux commandés par le donneur d'ouvrage. La fabrication à façon ne peut être entreprise que par un fabricant titulaire d'une autorisation de fabrication valide.

**7.11** L'accepteur du contrat ne devrait pas céder à un tiers les travaux qui lui sont confiés en vertu du contrat sans l'évaluation et l'approbation préalable des arrangements par le donneur d'ouvrage. Ententes conclues entre l'accepteur du contrat et l'entrepreneur

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

suitability of the third party are made available in the same way as original contract giver and contract acceptor

**7.12** The contract acceptor should refrain from any activity (including unauthorized changes outside the terms of the contract) that may adversely affect the quality of the product manufactured and/or analyzed for the contract giver.

## **The contract**

**7.13** There must be a written contract between the contract giver and the contract acceptor which clearly establishes the responsibilities of each party, covering the outsourced activities, the products or operations to which they are related, communication processes relating to the outsourced activities and any technical arrangements made in connection with it.

**7.14** The contract must clearly state the way in which the authorized person, in releasing each batch of product for sale or issuing the certificate of analysis, exercises his or her full responsibility and ensures that each batch has been manufactured in, and checked for, compliance with the requirements of the marketing authorization.

**7.15** Technical aspects of the contract should be drawn up by competent persons with suitable knowledge of pharmaceutical technology, analysis and GMP.

**7.16** All arrangements for production and analysis must be in accordance with the marketing authorization and agreed by both parties.

l'aptitude du tiers est mise à disposition de la même manière que le donneur et l'accepteur du contrat d'origine.

**7.12** L'accepteur du contrat devrait s'abstenir de toute activité (y compris les changements non autorisés en dehors des conditions du contrat) qui pourrait nuire à la qualité du produit fabriqué et/ou analysé pour le donneur d'ordre.

## **Le contrat**

**7.13** Il doit y avoir un contrat écrit entre le donneur d'ordre et l'accepteur du contrat qui établit clairement les responsabilités de chaque partie, couvrant les activités externalisées, les produits ou opérations auxquels ils sont liés, les processus de communication relatifs aux activités externalisées et tout arrangement technique pris à cet égard.

**7.14** Le contrat doit indiquer clairement la façon dont la personne autorisée, lors de la mise en vente de chaque lot de produits ou de la délivrance du certificat d'analyse, exerce son entière responsabilité et s'assure que chaque lot a été fabriqué dans le respect des exigences de l'autorisation de mise en marché et a fait l'objet d'une vérification de la conformité aux exigences de l'autorisation de mise en marché.

**7.15** Les aspects techniques du contrat devraient être rédigés par des personnes compétentes ayant des connaissances appropriées en matière de technologie pharmaceutique, d'analyse et de BPF.

**7.16** Toutes les dispositions relatives à la production et à l'analyse doivent être conformes à l'autorisation de mise en marché et acceptées par les deux parties.

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

**7.17** The contract should clearly describe who is responsible for contracted activities, e.g. knowledge management, technology transfer, supply chain, subcontracting, testing and releasing materials and undertaking production and QC, including in-process controls, and who has responsibility for sampling and analysis. In the case of contract analysis, the contract should state whether or not the contract acceptor should take samples at the premises of the manufacturer.

**7.18** Manufacturing, analytical and distribution records, and reference samples, should be kept by, or be available to, the contract giver. Any records relevant to assessing the quality of a product in the event of complaints or a suspected defect, or to investigating in the case of a suspected falsified product or laboratory fraud, must be accessible and specified in the procedures of the contract giver.

**7.19** The contract should describe the handling of starting materials, intermediate, bulk and finished products, if they are rejected. It should also describe the procedure to be followed if the contract analysis shows that the tested product must be rejected.

## **8. Self-inspection, quality audits and suppliers' audits and approval**

**8.1** Principle. The purpose of self-inspection is to evaluate the manufacturer's compliance with GMP in all aspects of production and QC. The self-inspection program should be designed to detect any shortcomings in the implementation of GMP and to recommend the necessary corrective actions.

**7.17** Le contrat devrait décrire clairement qui est responsable des activités sous contrat, p. ex. la gestion des connaissances, le transfert de technologie, la chaîne d'approvisionnement, la sous-traitance, l'essai et la mise en circulation des matériaux, la production et le contrôle de la qualité, y compris les contrôles en cours de fabrication, et qui est responsable de l'échantillonnage et de l'analyse. Dans le cas d'une analyse contractuelle, le contrat doit indiquer si l'accepteur du contrat doit ou non prélever des échantillons dans les locaux du fabricant.

**7.18** Les dossiers de fabrication, d'analyse et de distribution, ainsi que les échantillons de référence, devraient être conservés par le donneur d'ordre ou mis à sa disposition. Tous les dossiers pertinents pour évaluer la qualité d'un produit en cas de plaintes ou de soupçon de défaut, ou pour enquêter dans le cas d'une fraude présumée de produit falsifié ou de laboratoire, doivent être accessibles et spécifiés dans les procédures du donneur d'ordre.

**7.19** Le contrat devrait décrire la manutention des matières premières, des produits intermédiaires, des produits en vrac et des produits finis, s'ils sont rejetés. Il devrait également décrire la procédure à suivre si l'analyse du contrat montre que le produit testé doit être rejeté.

## **8. Autocontrôle, audits de qualité et audits et approbation des fournisseurs.**

**8.1** Principe. Le but de l'auto-inspection est d'évaluer la conformité du fabricant aux BPF dans tous les aspects de la production et du contrôle de la qualité. Le programme d'auto-inspection devrait être conçu de manière à détecter toute lacune dans la mise en œuvre des BPF et à recommander les mesures correctives nécessaires.

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

Self-inspections should be performed routinely, and may be, in addition, performed on special occasions, e.g. in the case of product recalls or repeated rejections, or when an inspection by the health authorities is announced. The team responsible for self-inspection should consist of personnel who can evaluate the implementation of GMP objectively. All recommendations for corrective action should be implemented. The procedure for self-inspection should be documented, and there should be an effective follow-up program.

## **Items for self-inspection**

**8.2** Written instructions for self-inspection should be established to provide a minimum and uniform standard of requirements. These may include questionnaires on GMP requirements covering at least the following items:

- (a) personnel;
- (b) premises including personnel facilities;
- (c) maintenance of buildings and equipment;
- (d) storage of starting materials and finished products;
- (e) equipment;
- (f) production and in-process controls;
- (g) QC;
- (h) documentation;
- (i) sanitation and hygiene;
- (j) validation and revalidation programs;
- (k) calibration of instruments or measurement systems;
- (l) recall procedures;
- (m) complaints management;
- (n) labels control;
- (o) results of previous self-inspections and any corrective steps taken.

Les auto-inspections doivent être effectuées régulièrement et peuvent également être effectuées lors d'occasions spéciales, par exemple dans le cas de rappels de produits ou de rejets répétés, ou lorsqu'une inspection par les autorités sanitaires est annoncée. L'équipe responsable de l'auto-inspection devrait être composée d'un personnel capable d'évaluer objectivement la mise en œuvre des BPF. Toutes les recommandations de mesures correctives devraient être mises en œuvre. La procédure d'auto-inspection devrait être documentée et il devrait y avoir un programme de suivi efficace.

## **Items d'auto-inspection**

**8.2** Des instructions écrites pour l'auto-inspection devraient être établies afin de fournir une norme minimale et uniforme d'exigences. Il peut s'agir de questionnaires sur les exigences en matière de BPF couvrant au moins les points suivants :

- a) le personnel ;
- (b) les locaux, y compris les installations pour le personnel ; (c) l'entretien des bâtiments ; et l'équipement ;
- d) le stockage des matières premières, et produits finis ;
- e) les équipements ;
- f) les contrôles de la production et les contrôles en cours de fabrication ;
- g) QC ;
- h) la documentation ;
- i) l'assainissement et l'hygiène ;
- j) les programmes de validation et de revalidation ;
- k) l'étalonnage d'instruments ou de systèmes de mesure ;
- l) les procédures de rappel ;
- m) la gestion des plaintes ;
- n) contrôle des étiquettes ;
- o) les résultats des auto-inspections précédentes et toute mesure corrective prise.

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

## **Self-inspection team**

8.3 Management should appoint a self inspection team consisting of experts in their respective fields who are familiar with GMP. The members of the team may be appointed from inside or outside the company.

## **Frequency of self-inspection**

8.4 The frequency with which self-inspections are conducted may depend on company requirements but should preferably be at least once a year. The frequency should be stated in the procedure.

## **Self-inspection report**

8.5 A report should be made at the completion of a self-inspection. The report should include:

- (a) self-inspection results;
- (b) evaluation and conclusions;
- (c) recommended corrective actions.

## **Follow-up action**

8.6 There should be an effective follow-up programme. The company management should evaluate both the self-inspection report and the corrective actions as necessary.

## **Quality audit**

8.7 It may be useful to supplement self-inspections with a quality audit. A quality audit consists of an examination and assessment of all or part of a quality system with the specific purpose of improving it. A quality audit is usually conducted by outside or independent specialists or a team designated by the management for this purpose. Such audits may also be extended to suppliers and contractors (see section 7, "Contract production and analysis").

## **Équipe d'auto-inspection**

8.3 La direction devrait nommer une équipe d'auto-inspection composée d'experts dans leurs domaines respectifs qui connaissent bien les BPF. Les membres de l'équipe peuvent être désignés à l'intérieur ou à l'extérieur de l'entreprise.

## **Fréquence de l'auto-inspection**

8.4 La fréquence des auto-inspections peut dépendre des exigences de l'entreprise, mais de préférence au moins une fois par an. La fréquence devrait être indiquée dans la procédure.

## **Rapport d'auto-inspection**

8.5 Un rapport devrait être fait à la fin d'une auto-inspection. Le rapport devrait inclure :

- a) les résultats de l'auto-inspection ;
- b) l'évaluation et les conclusions ;
- c) les mesures correctives recommandées.

## **Action de suivi**

8.6 Il devrait y avoir un programme de suivi efficace. La direction de l'entreprise devrait évaluer le rapport d'auto-inspection et les mesures correctives nécessaires.

## **Audit qualité**

8.7 Il peut être utile de compléter les auto-inspections par un audit qualité. Un audit qualité consiste en l'examen et l'évaluation de tout ou partie d'un système qualité dans le but spécifique de l'améliorer. Un audit qualité est généralement réalisé par des spécialistes externes ou indépendants ou par une équipe désignée à cet effet par la direction. Ces audits peuvent également être étendus aux fournisseurs et entrepreneurs (voir section 7, "Production et analyse des contrats").

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

## **Suppliers' audits and approval**

**8.8** The person responsible for QC should have responsibility, together with other relevant departments, for approving suppliers who can reliably supply starting and packaging materials that meet established specifications.

**8.9** Before suppliers are approved and included in the approved suppliers' list or specifications, they should be evaluated. The evaluation should take into a supplier's history and the nature of the materials to be supplied.

If an audit is required, it should determine the supplier's ability to conform with GMP standards.

## **9. Personnel**

**9.1** Principle. The establishment and maintenance of a satisfactory system of QA and the correct manufacture and control of pharmaceutical products and active ingredients rely upon people. For this reason there must be sufficient qualified personnel to carry out all the tasks for which the manufacturer is responsible. Individual responsibilities should be clearly defined and understood by the persons concerned and recorded as written descriptions.

### **General**

**9.2** The manufacturer should have an adequate number of personnel with the necessary qualifications and practical experience. The responsibilities placed on any one individual should not be so extensive as to present any risk to quality.

**9.3** Responsible staff should have its specific duties recorded in written descriptions and adequate authority to carry out its responsibilities. Its duties may be delegated to designated deputies with a satisfactory level of qualifications.

## **Audits et approbations des fournisseurs**

**8.8** La personne responsable du contrôle de la qualité devrait avoir la responsabilité, avec les autres services concernés, d'approuver les fournisseurs qui peuvent fournir de manière fiable des matériaux de départ et d'emballage qui répondent aux spécifications établies.

**8.9** Avant que les fournisseurs soient approuvés et inclus dans la liste ou les spécifications des fournisseurs approuvés, ils devraient être évalués. L'évaluation doit tenir compte de l'historique du fournisseur et de la nature des matériaux à fournir.

Si une vérification est nécessaire, elle devrait déterminer la capacité du fournisseur à se conformer aux normes BPF.

## **9. Personnel**

**9.1** Principe. L'établissement et le maintien d'un système satisfaisant d'AQ et la fabrication et le contrôle corrects des produits pharmaceutiques et des ingrédients actifs dépendent des personnes. Pour cette raison, il doit y avoir suffisamment de personnel qualifié pour exécuter toutes les tâches dont le fabricant est responsable. Les responsabilités individuelles doivent être clairement définies et comprises par les personnes concernées et enregistrées sous forme de descriptions écrites.

### **Général**

**9.2** Le fabricant devrait disposer d'un nombre suffisant de personnel possédant les qualifications et l'expérience pratique nécessaires. Les responsabilités qui incombent à une personne ne devraient pas être trop lourdes au point de présenter un risque pour la qualité.

**9.3** Les tâches spécifiques du personnel responsable devraient être consignées dans des descriptions écrites et des pouvoirs suffisants pour lui permettre de s'acquitter de ses responsabilités. Ses fonctions peuvent être déléguées à des adjoints désignés ayant un niveau de qualification satisfaisant.



# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

There should be no gaps or unexplained overlaps in the responsibilities of personnel concerned with the application of GMP. The manufacturer should have an organization chart.

**9.4** All personnel should be aware of the principles of GMP that affect them and receive initial and continuing training, including hygiene instruction, relevant to their needs. All personnel should be motivated to support the establishment and maintenance of high quality standards.

**9.5** Steps should be taken to prevent unauthorized people from entering production, storage and QC areas. Personnel who do not work in these areas should not use them as a passageway.

## **Key personnel**

**9.6** Key personnel include the heads of production, the head(s) of quality unit(s) and the authorized person. The quality unit(s) typically comprise the quality assurance and quality control functions. In some cases, these could be combined in one department. The authorized person may also be responsible for one or more of these quality unit(s). Normally, key posts should be occupied by full-time personnel. The heads of production and quality unit(s) should be independent of each other. In large organizations, it may be necessary to delegate some of the functions; however, the responsibility cannot be delegated.

**9.7** Key personnel responsible for supervising the production and quality unit(s) for pharmaceutical products should possess the qualifications of a scientific

Il ne devrait pas y avoir de lacunes ou de chevauchements inexpliqués dans les responsabilités du personnel concerné par l'application des BPF. Le fabricant devrait avoir un organigramme.

**9.4** Tous les membres du personnel doivent connaître les principes des BPF qui les concernent et recevoir une formation initiale et continue, y compris des instructions en matière d'hygiène, adaptées à leurs besoins. Tout le personnel devrait être motivé pour soutenir l'établissement et le maintien de normes de qualité élevées.

**9.5** Des mesures devraient être prises pour empêcher les personnes non autorisées d'entrer dans les zones de production, d'entreposage et de contrôle de la qualité. Le personnel qui ne travaille pas dans ces zones ne doit pas les utiliser comme passage.

## **Personnel clé**

**9.6** Le personnel clé comprend les chefs de production, le(s) chef(s) d'unité(s) de qualité et la personne autorisée. Les unités de qualité comprennent généralement les fonctions d'assurance et de contrôle de la qualité. Dans certains cas, ils pourraient être regroupés au sein d'un seul ministère. La personne autorisée peut également être responsable d'une ou de plusieurs de ces unités de qualité. Normalement, les postes clés devraient être occupés par du personnel à plein temps. Les chefs d'unité(s) de production et de qualité doivent être indépendants les uns des autres. Dans les grandes organisations, il peut être nécessaire de déléguer certaines des fonctions ; toutefois, la responsabilité ne peut être déléguée.

**9.7** Le personnel clé chargé de superviser les unités de production et de qualité des produits pharmaceutiques devrait posséder les qualifications, la formation scientifique et

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

education and practical experience required by national legislation.

Their education should include the study of an appropriate combination of:

- (a) chemistry (analytical or organic) or biochemistry;
- (b) chemical engineering;
- (c) microbiology;
- (d) pharmaceutical sciences and technology;
- (e) pharmacology and toxicology;
- (f) physiology;
- (g) other related sciences.

They should also have adequate practical experience in the manufacture and QA of pharmaceutical products. In order to gain such experience, a preparatory period may be required, during which they should perform their duties under professional guidance. The scientific education and practical experience of experts should be such as to enable them to exercise independent professional judgement, based on the application of scientific principles and understanding to the practical problems encountered in the manufacture and QC of pharmaceutical products.

**9.8** The heads of the production and the quality unit(s) generally have some shared, or jointly exercised, responsibilities relating to quality. These may include, depending on national regulations:

- (a) authorization of written procedures and other documents, including amendments;
- (b) monitoring and control of the manufacturing environment;
- (c) plant hygiene;
- (d) process validation and calibration of analytical apparatus;
- (e) training, including the application and principles of QA;

l'éducation et l'expérience pratique exigées par la législation nationale.

Leur éducation devrait inclure l'étude d'une combinaison appropriée de :

- a) chimie (analytique ou organique) ou biochimie ;
- b) génie chimique ;
- c) microbiologie ;
- d) sciences et technologies pharmaceutiques ;
- e) pharmacologie et toxicologie ;
- f) physiologie ;
- (g) autres sciences connexes.

Ils doivent également avoir une expérience pratique adéquate dans la fabrication et l'assurance qualité des produits pharmaceutiques. Afin d'acquérir une telle expérience, une période préparatoire peut être exigée, au cours de laquelle ils doivent exercer leurs fonctions sous la direction d'un professionnel. La formation scientifique et l'expérience pratique des experts devraient leur permettre d'exercer un jugement professionnel indépendant, fondé sur l'application des principes scientifiques et la compréhension des problèmes pratiques rencontrés dans la fabrication et le contrôle de qualité des produits pharmaceutiques.

**9.8** Les responsables de la production et de la ou des unités de qualité ont généralement des responsabilités partagées ou exercées conjointement en matière de qualité. Il peut s'agir, selon les réglementations nationales :

- a) l'autorisation des procédures écrites et autres documents, y compris les modifications ;
- b) la surveillance et le contrôle de l'environnement de fabrication ;
- c) l'hygiène de l'usine ;
- d) la validation du procédé et l'étalonnage des appareils d'analyse ;
- e) la formation, y compris l'application et les principes de l'AQ ;

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

- (f) approval and monitoring of suppliers of materials;
- (g) approval and monitoring of contract manufacturers;
- (h) designation and monitoring of storage conditions for materials and products;
- (i) performance and evaluation of in-process controls;
- (j) retention of records;
- (k) monitoring of compliance with GMP requirements;
- (l) inspection, investigation and taking of samples in order to monitor factors that may affect product quality.

**9.9** The head of production generally has the following responsibilities:

- (a) to ensure that products are produced and stored in accordance with the appropriate documentation in order to obtain the required quality;
- (b) to approve the instructions relating to production operations, including the in-process controls, and to ensure their strict implementation;
- (c) to ensure that the production records are evaluated and signed by a designated person;
- (d) to check the maintenance of the department, premises and equipment;
- (e) to ensure that the appropriate process validations and calibrations of control equipment are performed and recorded and the reports made available;
- (f) to ensure that the required initial and continuing training of production personnel is carried out and adapted according to need.

**9.10** The head(s) of the quality unit(s) generally have the following responsibilities:

- (a) to approve or reject starting materials, packaging materials, and intermediate, bulk and finished products in relation to their specifications;

- f) l'approbation et la surveillance des fournisseurs de matériaux ;
- g) l'approbation et la surveillance des fabricants sous contrat ;
- h) la désignation et la surveillance des conditions d'entreposage des matériaux et des produits ;
- i) l'exécution et l'évaluation des contrôles en cours de fabrication ;
- j) la conservation des dossiers ;
- k) la surveillance de la conformité aux exigences des BPF ;
- l) l'inspection, l'enquête et le prélèvement d'échantillons afin de surveiller les facteurs susceptibles d'affecter la qualité du produit.

**9.9** Le chef de production a généralement les responsabilités suivantes :

- a) de veiller à ce que les produits soient fabriqués et stockés conformément à la documentation appropriée afin d'obtenir la qualité requise ;
- b) d'approuver les instructions relatives aux opérations de production, y compris les contrôles en cours de fabrication et d'en assurer la stricte mise en œuvre ;
- c) veiller à ce que les registres de production soient évalués et signés par une personne désignée ;
- d) vérifier l'entretien du service, des locaux et de l'équipement ;
- e) veiller à ce que les validations et les étalonnages appropriés des équipements de contrôle soient effectués et enregistrés et que les rapports soient disponibles ;
- f) veiller à ce que la formation initiale et continue requise du personnel de production soit dispensée et adaptée en fonction des besoins.

**9.10** Le(s) responsable(s) de l'unité ou des unités de qualité ont généralement les responsabilités suivantes :

- a) approuver ou rejeter les matières premières, les matériaux d'emballage et les produits intermédiaires, en vrac et finis en fonction de leurs spécifications ;

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

- (b) to evaluate batch records;
- (c) to ensure that all necessary testing is carried out;
- (d) to approve sampling instructions, specifications, test methods and other QC procedures;
- (e) to approve and monitor analyses carried out under contract;
- (f) to check the maintenance of the department, premises and equipment;
- (g) to ensure that the appropriate validations, including those of analytical procedures, and calibrations of control equipment are carried out;
- (h) to ensure that the required initial and continuing training of quality unit personnel is carried out and adapted according to need;
- (i) establishment, implementation and maintenance of the quality system;
- (j) supervision of the regular internal audits or self-inspections;
- (k) participation in external audit (vendor audit);
- (l) participation in validation programmes. Other duties of QC are summarized in sections 17.3 and 17.4.

**9.11** The authorized person is responsible for compliance with technical or regulatory requirements related to the quality of finished products and the approval of the release of the finished product for sale or supply.

**9.12** Assessment of finished products should embrace all relevant factors, including the production conditions, the results of in-process testing, the manufacturing (including packaging) documentation, compliance with the specification for the finished product, and an examination of the finished pack.

- b) d'évaluer les dossiers de lot ;
- c) de veiller à ce que tous les essais nécessaires soient effectués ;
- d) approuver les instructions d'échantillonnage, les spécifications, les méthodes d'essai et autres procédures de contrôle de la qualité ;
- e) approuver et contrôler les analyses effectuées dans le cadre d'un contrat ;
- f) vérifier l'entretien du service, des locaux et de l'équipement ;
- g) veiller à ce que les validations appropriées, y compris celles des procédures analytiques, et les étalonnages des équipements de contrôle soient effectués ;
- h) veiller à ce que la formation initiale et continue requise du personnel de l'unité de qualité soit dispensée et adaptée en fonction des besoins ;
- i) l'établissement, la mise en œuvre et le maintien du système de qualité ;
- j) la supervision des audits internes réguliers ou des auto-inspections ;
- k) participation à l'audit externe (audit des fournisseurs) ;
- l) participation à des programmes de validation. Les autres tâches du CQ sont résumées dans les sections 17.3 et 17.4.

**9.11** La personne autorisée est responsable de la conformité aux exigences techniques ou réglementaires liées à la qualité des produits finis et de l'approbation de la mise en vente ou de la fourniture du produit fini.

**9.12** L'évaluation des produits finis devrait englober tous les facteurs pertinents, y compris les conditions de production, les résultats des essais en cours de fabrication, la documentation de fabrication (y compris l'emballage), la conformité aux spécifications du produit fini et l'examen de l'emballage fini.

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

**9.13** No batch of product is to be released for sale or supply prior to certification by the authorized person(s). In certain countries, by law, the batch release is a task of the authorized person from production together with the authorized person from QC.

**9.14** The authorized person responsible for approving a batch for release should always ensure that the following requirements have been met:

- (a) the marketing authorization and the manufacturing authorization requirements for the product have been met for the batch concerned;
- (b) the principles and guidelines of GMP, as laid down in the guidelines published by WHO, have been followed;
- (c) the principal manufacturing and testing processes have been validated;
- (d) all the necessary checks and tests have been performed and account taken of the production conditions and manufacturing records;
- (e) any planned changes or deviations in manufacturing or QC have been notified in accordance with a well-defined reporting system before any product is released. Such changes may need notification to, and approval by, the medicines regulatory authority;
- (f) any additional sampling, inspection, tests and checks have been carried out or initiated, as appropriate, to cover planned changes and deviations;
- (g) all necessary production and QC documentation has been completed and endorsed by supervisors trained in appropriate disciplines;
- (h) appropriate audits, self-inspections and spot-checks are carried out by experienced and trained staff; (i) approval has been given by the head of QC;

**9.13** Aucun lot de produit ne doit être mis en vente ou fourni avant d'avoir été certifié par la ou les personnes autorisées. Dans certains pays, selon la loi, la libération des lots est une tâche de la personne autorisée de la production avec la personne autorisée de QC.

**9.14** La personne autorisée responsable de l'approbation de la mise en circulation d'un lot doit toujours s'assurer que les exigences suivantes ont été respectées :

- a) l'autorisation de mise sur le marché et les exigences en matière d'autorisation de fabrication du produit ont été respectées pour le lot concerné ;
- b) les principes et lignes directrices des BPF, tels qu'ils sont énoncés dans les lignes directrices publiées par l'OMS, ont été suivis ;
- c) les principaux procédés de fabrication et d'essai ont été validés ;
- d) tous les contrôles et essais nécessaires ont été effectués et il a été tenu compte des conditions de production et des registres de fabrication ;
- e) tout changement ou écart prévu dans la fabrication ou le contrôle de la qualité a été notifié conformément à un système de notification bien défini avant qu'un produit ne soit mis en circulation. De tels changements peuvent nécessiter une notification et une approbation par l'autorité de réglementation des médicaments ;
- f) tout échantillonnage, inspection, essai et contrôle supplémentaire a été effectué ou lancé, selon le cas, afin de couvrir les changements et écarts prévus ;
- g) toute la documentation nécessaire en matière de production et de contrôle de la qualité a été remplie et approuvée par des superviseurs formés dans les disciplines appropriées ;
- h) des audits appropriés, des auto-inspections et des contrôles ponctuels sont effectués par du personnel expérimenté et formé ; i) l'approbation a été donnée par le chef du contrôle de qualité ;

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

(j) all relevant factors have been considered, including any not specifically associated with the output batch directly under review (e.g. subdivision of output batches from a common input, factors associated with continuous production runs).

**9.15** The function of the approval of the release of a finished batch or a product can be delegated to a designated person with appropriate qualifications and experience who will release the product in accordance with an approved procedure. This is normally done by QA by means of batch review.

## 10. Training

10.1 The manufacturer should provide training in accordance with a written programme for all personnel whose duties take them into manufacturing areas or into control laboratories (including the technical, maintenance and cleaning personnel) and for other personnel as required. 10.2 Besides basic training on the theory and practice of GMP, newly recruited personnel should receive training appropriate to the duties assigned to them. Continuing training should also be given, and its practical effectiveness periodically assessed. Approved training programs should be available. Training records should be kept.

**10.3** Personnel working in areas where contamination is a hazard, e.g. clean areas or areas where highly active, toxic, infectious or sensitizing materials are handled, should be given specific training.

**10.4** The concept of QA and all the measures which aid its understanding and implementation should be fully discussed during the training sessions.

j) tous les facteurs pertinents ont été pris en compte, y compris ceux qui ne sont pas spécifiquement associés au lot de production directement sous examen (par exemple, la subdivision des lots de production à partir d'un intrant commun, les facteurs associés aux cycles de production continue).

**9.15** La fonction d'approbation de la mise en circulation d'un lot fini ou d'un produit peut être déléguée à une personne désignée possédant les qualifications et l'expérience appropriées qui mettra le produit en circulation conformément à une procédure approuvée. Cela est normalement fait par l'AQ au moyen d'un examen par lots.

## 10. Formation

**10.1** Le fabricant devrait dispenser une formation conformément à un programme écrit à tout le personnel dont les tâches le conduisent dans les zones de fabrication ou dans les laboratoires de contrôle (y compris le personnel technique, d'entretien et de nettoyage) et à d'autres personnels, selon les besoins. 10.2 Outre la formation de base sur la théorie et la pratique des BPF, le personnel nouvellement recruté devrait recevoir une formation adaptée aux tâches qui lui sont assignées. Une formation continue devrait également être dispensée et son efficacité pratique devrait être évaluée périodiquement. Les programmes de formation approuvés devraient être disponibles. Des dossiers de formation devraient être conservés.

**10.3** Le personnel travaillant dans des zones où la contamination constitue un danger, par exemple des zones propres ou des zones où l'on manipule des matières hautement actives, toxiques, infectieuses ou sensibilisantes, devrait recevoir une formation spécifique.

**10.4** Le concept d'AQ et toutes les mesures qui en facilitent la compréhension et la mise en œuvre devraient être discutés en détail au cours des séances de formation.

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

**10.5** Visitors or untrained personnel should preferably not be taken into the production and QC areas. If this is unavoidable, they should be given relevant information in advance (particularly about personal hygiene) and the prescribed protective clothing. They should be closely supervised.

**10.6** Consultant and contract staff should be qualified for the services they provide. Evidence of this should be included in the training records.

## **11. Personal hygiene**

**11.1** All personnel, prior to and during employment, as appropriate, should undergo health examinations. Personnel conducting visual inspections should also undergo periodic eye examinations.

**11.2** All personnel should be trained in the practices of personal hygiene. A high level of personal hygiene should be observed by all those concerned with manufacturing processes. In particular, personnel should be instructed to wash their hands before entering production areas. Signs to this effect should be posted and instructions complied with.

**11.3** Any person shown at any time to have an apparent illness or open lesions that may adversely affect the quality of products should not be allowed to handle starting materials, packaging materials, in-process materials or medicines until the condition is no longer judged to be a risk.

**11.4** All employees should be instructed and encouraged to report to their immediate supervisor any conditions (relating to plant, equipment or personnel) that they consider may adversely affect the products.

Manufacturers should take additional measures to protect personnel, products and manufacturing environment during outbreaks of communicable diseases

**10.5** Les visiteurs ou le personnel non formé ne devraient de préférence pas être emmenés dans les zones de production et de contrôle de qualité. Si cela est inévitable, il faut leur donner à l'avance les informations pertinentes (en particulier sur l'hygiène personnelle) et les vêtements de protection prescrits. Ils devraient être étroitement surveillés.

**10.6** Les consultants et le personnel contractuel devraient être qualifiés pour les services qu'ils fournissent. Des preuves de ce fait devraient être incluses dans les dossiers de formation.

## **11. Hygiène personnelle**

**11.1** Tout le personnel, avant et pendant l'emploi, selon le cas, devrait subir des examens médicaux. Le personnel qui effectue des inspections visuelles devrait également subir des examens périodiques de la vue.

**11.2** Tout le personnel devrait être formé aux pratiques d'hygiène personnelle. Un niveau élevé d'hygiène personnelle devrait être observé par toutes les personnes concernées par les processus de fabrication. En particulier, le personnel devrait recevoir l'instruction de se laver les mains avant d'entrer dans les zones de production. Des panneaux à cet effet devraient être affichés et les instructions devraient être respectées.

**11.3** Toute personne présentant à tout moment une maladie apparente ou des lésions ouvertes susceptibles de nuire à la qualité des produits ne devrait pas être autorisée à manipuler des matières premières, des matériaux d'emballage, des matériaux en cours de fabrication ou des médicaments jusqu'à ce que l'état ne soit plus considéré comme un risque.

**11.4** Tous les employés devraient être instruits et encouragés à signaler à leur supérieur immédiat toute condition (relative à l'usine, à l'équipement ou au personnel) qui, selon eux, pourrait avoir un effet négatif sur les produits.

Les fabricants devraient prendre des mesures supplémentaires pour protéger le personnel, les produits et l'environnement de fabrication lors d'une épidémie de maladies transmissibles.

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

**11.5** Direct contact should be avoided between the operator's hands and starting materials, primary packaging materials and intermediate or bulk product.

**11.6** To ensure protection of the product from contamination, personnel should wear clean body coverings appropriate to the duties they perform, including appropriate hair covering. Used clothes, if reusable, should be stored in separate closed containers until properly laundered and, if necessary, disinfected or sterilized.

**11.7** Smoking, eating, drinking, chewing, and keeping plants, food, drink, smoking material and personal medicines should not be permitted in production, laboratory and storage areas, or in any other areas where they might adversely influence product quality.

**11.8** Personal hygiene procedures, including the wearing of protective clothing, should apply to all persons entering production areas, whether they are temporary or full-time employees or non-employees, e.g. contractors' employees, visitors, senior managers and inspectors.

## **12. Premises**

**12.1** Principle. Premises must be located, designed, constructed, adapted and maintained to suit the operations to be carried out. General

**12.2** The layout and design of premises must aim to minimize the risk of errors and permit effective cleaning and maintenance in order to avoid cross-contamination, build-up of dust or dirt, and in general, any adverse effect on the quality of products.

**11.5** Il faut éviter tout contact direct entre les mains de l'opérateur et les matières premières, les matériaux d'emballage primaire et les produits intermédiaires ou en vrac.

**11.6** Afin d'assurer la protection du produit contre la contamination, le personnel devrait porter des revêtements corporels propres et appropriés aux tâches qu'il accomplit, y compris un revêtement capillaire approprié. Les vêtements usagés, s'ils sont réutilisables, devraient être entreposés dans des contenants fermés séparés jusqu'à ce qu'ils soient bien lavés et, au besoin, désinfectés ou stérilisés.

**11.7** Il ne devrait pas être permis de fumer, de manger, de boire, de mâcher et de garder des plantes, de la nourriture, des boissons, du matériel à fumer et des médicaments personnels dans les zones de production, de laboratoire et de stockage, ou dans tout autre endroit où ils pourraient avoir une influence négative sur la qualité du produit.

**11.8** Les procédures d'hygiène personnelle, y compris le port de vêtements de protection, devraient s'appliquer à toutes les personnes qui entrent dans les zones de production, qu'il s'agisse d'employés temporaires ou à plein temps ou de non-employés, par exemple les employés des entrepreneurs, les visiteurs, les cadres supérieurs et les inspecteurs.

## **12. Locaux**

**12.1** Principe. Les locaux doivent être localisés, conçus, construits, adaptés et entretenus en fonction des opérations à effectuer. Général

**12.2** L'aménagement et la conception des locaux doivent viser à minimiser les risques d'erreurs et permettre un nettoyage et un entretien efficaces afin d'éviter la contamination croisée, l'accumulation de poussière ou de saleté et, en général, tout effet négatif sur la qualité des produits.



# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

**12.3** Where dust is generated (e.g. during sampling, weighing, mixing and processing operations, or packaging of powder), measures should be taken to avoid cross-contamination and facilitate cleaning.

**12.4** Premises should be situated in an environment that, when considered together with measures to protect the manufacturing process, presents minimum risk of causing any contamination of materials or products.

**12.5** Premises used for the manufacture of finished products should be suitably designed and constructed to facilitate good sanitation.

**12.6** Premises should be carefully maintained, and it should be ensured that repair and maintenance operations do not present any hazard to the quality of products. **12.7** Premises should be cleaned and, where applicable, disinfected according to detailed written procedures. Records should be maintained.

**12.8** Electrical supply, lighting, temperature, humidity and ventilation should be appropriate and such that they do not adversely affect, directly or indirectly, either the pharmaceutical products during their manufacture and storage, or the accurate functioning of equipment.

**12.9** Premises should be designed and equipped so as to afford maximum protection against the entry of insects, birds or other animals. There should be a procedure for rodent and pest control.

**12.10** Premises should be designed to ensure the logical flow of materials and personnel.

## **Ancillary areas**

**12.11** Rest and refreshment rooms should be separate from manufacturing and control areas.

**12.3** Lorsque de la poussière est générée (par exemple pendant les opérations d'échantillonnage, de pesée, de mélange et de traitement, ou d'emballage de poudre), des mesures devraient être prises pour éviter la contamination croisée et faciliter le nettoyage.

**12.4** Les locaux devraient être situés dans un environnement qui, compte tenu des mesures de protection du procédé de fabrication, présente un risque minimal de contamination des matériaux ou des produits.

**12.5** Les locaux utilisés pour la fabrication des produits finis devraient être conçus et construits de façon à faciliter une bonne hygiène.

**12.6** Les locaux doivent être soigneusement entretenus et il faut veiller à ce que les opérations de réparation et d'entretien ne présentent aucun danger pour la qualité des produits. **12.7** Les locaux devraient être nettoyés et, le cas échéant, désinfectés selon des procédures écrites détaillées. Des registres devraient être tenus à jour.

**12.8** L'alimentation électrique, l'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés et ne pas nuire, directement ou indirectement, soit aux produits pharmaceutiques pendant leur fabrication et leur stockage, soit au bon fonctionnement de l'équipement.

**12.9** Les locaux devraient être conçus et équipés de manière à offrir une protection maximale contre l'entrée d'insectes, d'oiseaux ou d'autres animaux. Il devrait y avoir une procédure de lutte contre les rongeurs et les parasites.

**12.10** Les locaux devraient être conçus de manière à assurer la circulation logique du matériel et du personnel.

## **Zones auxiliaires**

**12.11** Les salles de repos et de rafraîchissements devraient être séparées des zones de fabrication et de contrôle.

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

**12.12** Facilities for changing and storing clothes and for washing and toilet purposes should be easily accessible and appropriate for the number of users. Toilets should not communicate directly with production or storage areas.

**12.13** Maintenance workshops should if possible be separated from production areas. Whenever parts and tools are stored in the production area, they should be kept in rooms or lockers reserved for that use.

**12.14** Animal houses should be well isolated from other areas, with separate entrance (animal access) and air-handling facilities.

## **Storage areas**

**12.15** Storage areas should be of sufficient capacity to allow orderly storage of the various categories of materials and products with proper separation and segregation: starting and packaging materials, intermediates, bulk and finished products, products in quarantine, and released, rejected, returned or recalled products.

**12.16** Storage areas should be designed or adapted to ensure good storage conditions. In particular, they should be clean, dry, sufficiently lit and maintained within acceptable temperature limits. Where special storage conditions are required (e.g. temperature, humidity) these should be provided, controlled, monitored and recorded where appropriate.

**12.17** Receiving and dispatch bays should be separated and should protect materials and products from the weather. Receiving areas should be designed and equipped to allow containers of incoming materials to be cleaned, if necessary, before storage.

**12.12** Les installations pour le changement et l'entreposage des vêtements et pour la lessive et les toilettes devraient être facilement accessibles et adaptées au nombre d'utilisateurs. Les toilettes ne devraient pas communiquer directement avec les zones de production ou de stockage.

**12.13** Les ateliers de maintenance devraient si possible être séparés des zones de production. Lorsque des pièces et des outils sont entreposés dans la zone de production, ils devraient être conservés dans des pièces ou des casiers réservés à cet usage.

**12.14** Les refuges pour animaux devraient être bien isolés des autres zones, avec une entrée séparée (accès aux animaux) et des installations de traitement de l'air.

## **Zones de stockage**

**12.15** Les aires d'entreposage devraient être d'une capacité suffisante pour permettre un entreposage ordonné des diverses catégories de matières et de produits avec séparation et séparation appropriées : matériaux de départ et d'emballage, produits intermédiaires, produits en vrac et produits finis, produits en quarantaine et produits relâchés, rejetés, retournés ou rappelés.

**12.16** Les aires d'entreposage devraient être conçues ou adaptées pour assurer de bonnes conditions d'entreposage. En particulier, ils doivent être propres, secs, suffisamment éclairés et maintenus dans des limites de température acceptables. Lorsque des conditions d'entreposage spéciales sont requises (p. ex. température, humidité), celles-ci devraient être fournies, contrôlées, surveillées et enregistrées, le cas échéant.

**12.17** Les aires de réception et d'expédition devraient être séparées et devraient protéger les matériaux et les produits des intempéries. Les aires de réception devraient être conçues et équipées de façon à ce que les contenants des matériaux entrants puissent être nettoyés, au besoin, avant l'entreposage.

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

12.18 Where quarantine status is ensured by storage in separate areas, these areas must be clearly marked and their access restricted to authorized personnel. Any system replacing the physical quarantine should give equivalent security.

12.19 Segregation should be provided for the storage of rejected, recalled, or returned materials or products.

12.20 Highly active and radioactive materials, narcotics, other dangerous medicines, and substances presenting special risks of abuse, fire or explosion should be stored in safe and secure areas.

12.21 Printed packaging materials are considered critical to the conformity of the pharmaceutical product to its labeling and special attention should be paid to sampling and the safe and secure storage of these materials.

12.22 There should normally be a separate sampling area for starting materials. (If sampling is performed in the storage area, it should be conducted in such a way as to prevent contamination or cross-contamination.)

## **Weighing areas**

12.23 The weighing of starting materials and the estimation of yield by weighing should be carried out in separate weighing areas designed for that use, for example, with provisions for dust control. Such areas may be part of either storage or production areas.

## **Production areas**

12.24 In order to minimize the risk of a serious medical hazard due to cross-contamination, dedicated and self-contained facilities must be available for the production of particular pharmaceutical products, such as highly sensitizing

12.18 Lorsque le statut de quarantaine est assuré par l'entreposage dans des zones distinctes, ces zones doivent être clairement indiquées et leur accès doit être limité au personnel autorisé. Tout système remplaçant la quarantaine physique devrait offrir une sécurité équivalente.

12.19 Une séparation devrait être prévue pour l'entreposage des matières ou des produits rejetés, rappelés ou retournés.

12.20 Les matières hautement actives et radioactives, les stupéfiants, les autres médicaments dangereux et les substances présentant des risques particuliers d'abus, d'incendie ou d'explosion devraient être entreposés dans des zones sûres et sécurisées.

12.21 Les matériaux d'emballage imprimés sont considérés comme essentiels à la conformité du produit pharmaceutique à son étiquetage et une attention particulière devrait être accordée à l'échantillonnage et à l'entreposage sûr et sécuritaire de ces matériaux.

12.22 Il devrait normalement y avoir une zone d'échantillonnage distincte pour les matières premières. (Si l'échantillonnage est effectué dans la zone de stockage, il doit être effectué de manière à prévenir la contamination ou la contamination croisée.

## **Zones de pesée**

12.23 Le pesage des matières premières et l'estimation du rendement par pesée devraient être effectués dans des zones de pesée distinctes conçues pour cet usage, par exemple, avec des dispositions pour le contrôle de la poussière. Ces zones peuvent faire partie de zones de stockage ou de production.

## **Zones de production**

12.24 Afin de réduire au minimum le risque d'un grave danger médical dû à la contamination croisée, des installations spécialisées et autonomes doivent être disponibles pour la production de produits pharmaceutiques particuliers, tels que des

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

materials (e.g. penicillins) or biological preparations (e.g. live microorganisms). The production of certain other highly active products, such as some antibiotics, hormones, cytotoxic substances and certain non-pharmaceutical products should not be conducted in the same facilities. In exceptional cases, the principle of campaign working in the same facilities can be accepted provided that specific precautions are taken and the necessary validations (including cleaning validation) are made. The manufacture of technical poisons, such as pesticides and herbicides, should not be allowed in premises used for the manufacture of pharmaceutical products.

12.25 Premises should preferably be laid out in such a way as to allow the production to take place in areas connected in a logical order corresponding to the sequence of the operations and to the requisite cleanliness levels.

12.26 The adequacy of the working and in-process storage space should permit the orderly and logical positioning of equipment and materials so as to minimize the risk of confusion between different pharmaceutical products or their components, to avoid cross-contamination, and to minimize the risk of omission or wrong application of any of the manufacturing or control steps.

12.27 Where starting and primary packaging materials and intermediate or bulk products are exposed to the environment, interior surfaces (walls, floors and ceilings) should be smooth and free from cracks and open joints, should not shed particulate matter, and should permit easy and effective cleaning and, if necessary, disinfection.

12.28 Pipework, light fittings, ventilation points and other services should be designed and sited to avoid the creation of recesses that are difficult to clean. As far as possible, for maintenance purposes, they should be accessible from outside

matières hautement sensibilisantes (p. ex. pénicillines) ou des préparations biologiques (p. ex. micro-organismes vivants). La production de certains autres produits très actifs, tels que certains antibiotiques, hormones, substances cytotoxiques et certains produits non pharmaceutiques, ne devrait pas être effectuée dans les mêmes installations. Dans des cas exceptionnels, le principe du travail en campagne dans les mêmes installations peut être accepté à condition que des précautions spécifiques soient prises et que les validations nécessaires (y compris la validation du nettoyage) soient effectuées. La fabrication de poisons techniques, tels que les pesticides et les herbicides, ne devrait pas être autorisée dans les locaux utilisés pour la fabrication de produits pharmaceutiques.

12.25 Les locaux devraient de préférence être aménagés de manière à ce que la production puisse se dérouler dans des zones connectées dans un ordre logique correspondant à la séquence des opérations et aux niveaux de propreté requis.

12.26 L'espace de travail et d'entreposage en cours de fabrication devrait permettre un positionnement ordonné et logique de l'équipement et des matériaux de manière à minimiser le risque de confusion entre les différents produits pharmaceutiques ou leurs composants, à éviter la contamination croisée et à minimiser le risque d'omission ou de mauvaise application de l'une des étapes de fabrication ou de contrôle.

12.27 Lorsque les matériaux d'emballage de départ et primaires et les produits intermédiaires ou en vrac sont exposés à l'environnement, les surfaces intérieures (murs, planchers et plafonds) devraient être lisses et exemptes de fissures et de joints ouverts, ne devraient pas laisser échapper de particules et devraient permettre un nettoyage facile et efficace et, si nécessaire, une désinfection.

12.28 Les tuyauteries, les luminaires, les points de ventilation et les autres services devraient être conçus et situés de manière à éviter la création d'évidements difficiles à nettoyer. Dans la mesure

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

the manufacturing areas.

12.29 Drains should be of adequate size and designed and equipped to prevent back-flow. Open channels should be avoided where possible, but if they are necessary they should be shallow to facilitate cleaning and disinfection.

12.30 Production areas should be effectively ventilated, with air-control facilities (including filtration of air to a sufficient level to prevent contamination and cross-contamination, as well as control of temperature and, where necessary, humidity) appropriate to the products handled, to the operations undertaken and to the external environment. These areas should be regularly monitored during both production and non-production periods to ensure compliance with their design specifications.

12.31 Premises for the packaging of pharmaceutical products should be specifically designed and laid out so as to avoid mix ups, contamination or cross-contamination.

12.32 Production areas should be well lit, particularly where visual online controls are carried out.

## **Quality control areas**

12.33 QC laboratories should be separated from production areas. Areas where biological, microbiological or radioisotope test methods are employed should be separated from each other.

12.34 QC laboratories should be designed to suit the operations to be carried out in them. Sufficient space should be given to avoid mix ups and cross-contamination. There should be adequate suitable storage space for samples, reference standards (if necessary, with cooling), solvents, reagents and records.

du possible, à des fins d'entretien, ils devraient être accessibles de l'extérieur des zones de fabrication.

12.29 Les drains devraient être de taille adéquate et conçus et équipés de manière à empêcher le reflux. Les canaux ouverts devraient être évités dans la mesure du possible, mais s'ils sont nécessaires, ils devraient être peu profonds pour faciliter le nettoyage et la désinfection.

12.30 Les aires de production devraient être efficacement ventilées, avec des installations de contrôle de l'air (y compris la filtration de l'air à un niveau suffisant pour prévenir la contamination et la contamination croisée, ainsi que le contrôle de la température et, au besoin, de l'humidité) appropriées aux produits manipulés, aux opérations entreprises et à l'environnement extérieur. Ces zones devraient faire l'objet d'un suivi régulier pendant les périodes de production et les périodes de non-production afin d'assurer la conformité aux spécifications de conception.

12.31 Les locaux destinés à l'emballage des produits pharmaceutiques devraient être spécialement conçus et aménagés de manière à éviter les mélanges, la contamination ou la contamination croisée.

12.32 Les zones de production devraient être bien éclairées, en particulier là où des contrôles visuels en ligne sont effectués.

## **Zones de contrôle de la qualité**

12.33 Les laboratoires de contrôle de la qualité devraient être séparés des zones de production. Les zones où des méthodes d'essais biologiques, microbiologiques ou radio-isotopes sont utilisées devraient être séparées les unes des autres.

12.34 Les laboratoires de contrôle de la qualité devraient être conçus pour convenir aux opérations qui y seront effectuées. Il faut prévoir suffisamment d'espace pour éviter les mélanges et la contamination croisée. Il devrait y avoir suffisamment d'espace de stockage approprié pour les échantillons, les étalons de référence (si

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

12.35 The design of the laboratories should take into account the suitability of construction materials, prevention of fumes, and ventilation. There should be separate air supply to laboratories and production areas. Separate air-handling units and other provisions are needed for biological, microbiological and radioisotope laboratories.

12.36 A separate room may be needed for instruments to protect them against electrical interference, vibration, contact with excessive moisture and other external factors, or where it is necessary to isolate the instruments.

## 13. Equipment

13.1 Equipment must be located, designed, constructed, adapted and maintained to suit the operations to be carried out. The layout and design of equipment must aim to minimize the risk of errors and permit effective cleaning and maintenance in order to avoid cross-contamination, build-up of dust or dirt, and, in general, any adverse effect on the quality of products.

13.2 Equipment should be installed in such a way as to minimize any risk of error or of contamination.

13.3 Fixed pipework should be clearly labeled to indicate the contents and, where applicable, the direction of flow.

13.4 All service pipework and devices should be adequately marked and special attention paid to the provision of non-interchangeable connections or adaptors for dangerous gases and liquids.

13.5 Balances and other measuring equipment of an appropriate range and precision should be available for production and control operations and

nécessaire, avec refroidissement), les solvants, les réactifs et les dossiers.

12.35 La conception des laboratoires devrait tenir compte de l'adéquation des matériaux de construction, de la prévention des fumées et de la ventilation. L'alimentation en air des laboratoires et des zones de production devrait être séparée. Des unités de traitement de l'air séparées et d'autres dispositions sont nécessaires pour les laboratoires biologiques, microbiologiques et radio-isotopes.

12.36 Une pièce séparée peut être nécessaire pour les instruments afin de les protéger contre les interférences électriques, les vibrations, le contact avec l'humidité excessive et d'autres facteurs externes, ou lorsqu'il est nécessaire d'isoler les instruments.

## 13. Équipement

13.1 L'équipement doit être localisé, conçu, construit, adapté et entretenu en fonction des opérations à effectuer. La disposition et la conception de l'équipement doivent viser à minimiser les risques d'erreurs et permettre un nettoyage et un entretien efficaces afin d'éviter la contamination croisée, l'accumulation de poussière ou de saleté et, en général, tout effet négatif sur la qualité des produits.

13.2 L'équipement devrait être installé de manière à minimiser tout risque d'erreur ou de contamination.

13.3 Les tuyauteries fixes doivent être clairement étiquetées pour indiquer le contenu et, le cas échéant, la direction de l'écoulement.

13.4 Tous les tuyaux et dispositifs de service devraient être marqués de manière adéquate et une attention particulière devrait être accordée à la fourniture de raccords ou d'adaptateurs non interchangeables pour les gaz et liquides dangereux.

13.5 Des balances et autres équipements de mesure d'une précision et d'une portée appropriée

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

should be calibrated according to a fixed schedule.

devraient être disponibles pour les opérations de production et de contrôle et devraient être étalonnés selon un calendrier fixe.

13.6 Production equipment should be thoroughly cleaned according to a fixed schedule.

13.6 L'équipement de production devrait être nettoyé à fond selon un calendrier fixe.

13.7 Laboratory equipment and instruments should be suited to the testing procedures undertaken.

13.7 L'équipement et les instruments de laboratoire devraient être adaptés aux procédures d'essai entreprises.

13.8 Washing, cleaning and drying equipment should be chosen and used so as not to be a source of contamination.

13.8 L'équipement de lavage, de nettoyage et de séchage devrait être choisi et utilisé de manière à ne pas être une source de contamination.

13.9 Production equipment should not present any hazard to the products. The parts of the production equipment that come into contact with the product must not be reactive, additive, or absorptive to an extent that would affect the quality of the product.

13.9 L'équipement de production ne devrait présenter aucun danger pour les produits. Les parties de l'équipement de production qui entrent en contact avec le produit ne doivent pas être réactives, additives ou absorbantes au point d'affecter la qualité du produit.

13.10 Defective equipment should be removed from production and QC areas. If this is not possible, it should be clearly labeled as defective to prevent use.

13.10 L'équipement défectueux devrait être retiré des zones de production et de contrôle de la qualité. Si cela n'est pas possible, il doit être clairement étiqueté comme défectueux pour empêcher l'utilisation.

13.11 Closed equipment should be used whenever appropriate. Where open equipment is used or equipment is opened, precautions should be taken to minimize contamination.

13.11 L'équipement fermé devrait être utilisé chaque fois que cela est approprié. Lorsque de l'équipement ouvert est utilisé ou que l'équipement est ouvert, des précautions doivent être prises pour minimiser la contamination.

13.12 Non-dedicated equipment should be cleaned according to validated cleaning procedures between being used for production of different pharmaceutical products to prevent cross-contamination.

13.12 L'équipement non dédié devrait être nettoyé selon des procédures de nettoyage validées entre deux utilisations pour la production de différents produits pharmaceutiques afin de prévenir la contamination croisée.

13.13 Current drawings of critical equipment and support systems should be maintained.

13.13 Les dessins actuels de l'équipement essentiel et des systèmes de soutien devraient être conservés.

## **Utilities (Compressed Gas)<sup>1</sup>**

13.14 Compressed gases and vacuum systems  
Compressed gases that come in direct contact with the product/container primary surfaces should be

## **Services publics (gaz comprimé)<sup>1</sup>**

13.14 Gaz comprimés et systèmes sous vide  
Les gaz comprimés qui entrent en contact direct avec

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

of appropriate chemical, particulate and microbiological purity, free from oil with the correct dew point specification and, where applicable, comply with appropriate pharmacopoeial monographs. Compressed gases must be filtered through a sterilizing filter (with a nominal pore size of a maximum of 0.22µm) at the point of use. There should be prevention of backflow when any vacuum or pressure system is shut off.

## 14. Materials

14.1 Principle. The main objective of a pharmaceutical plant is to produce finished products for patients' use from a combination of materials (starting and packaging).

14.2 Materials include starting materials, packaging materials, gases, solvents, process aids, reagents and labeling materials.

### General

14.3 No materials used for operations such as cleaning, lubrication of equipment and pest control should come into direct contact with the product. Where possible, such materials should be of a suitable grade (e.g. food grade) to minimize health risks.

14.4 All incoming materials and finished products should be quarantined immediately after receipt or processing, until they are released for use or distribution.

14.5 All materials and products should be stored under the appropriate conditions established by the manufacturer, and in an orderly fashion, to permit batch segregation and stock rotation by a first-expire, first-out rule.

14.6 Water used in the manufacture of

les surfaces primaires du produit/conteneur doivent être d'une pureté chimique, particulaire et microbiologique appropriée, exempts d'huile avec la spécification correcte du point de rosée et, le cas échéant, conformes aux monographies appropriées de la pharmacopée. Les gaz comprimés doivent être filtrés à travers un filtre stérilisant (avec une taille de pores nominale de 0,22µm maximum) au point d'utilisation. Il devrait y avoir une prévention des retours d'eau lorsque tout système de vide ou de pression est fermé.

## 14. Matériaux

14.1 Principe. L'objectif principal d'une usine pharmaceutique est de produire des produits finis à l'usage des patients à partir d'une combinaison de matériaux (départ et emballage).

14.2 Les matières comprennent les matières premières, les matériaux d'emballage, les gaz, les solvants, les adjuvants de procédé, les réactifs et les matériaux d'étiquetage.

### Général

14.3 Aucun des matériaux utilisés pour des opérations telles que le nettoyage, la lubrification de l'équipement et la lutte antiparasitaire ne doit entrer en contact direct avec le produit. Dans la mesure du possible, ces matériaux devraient être d'une qualité appropriée (p. ex., de qualité alimentaire) afin de minimiser les risques pour la santé.

14.4 Tous les matériaux entrants et les produits finis devraient être mis en quarantaine immédiatement après leur réception ou leur transformation, jusqu'à ce qu'ils soient mis en circulation ou distribués.

14.5 Tous les matériaux et produits devraient être entreposés dans les conditions appropriées établies par le fabricant, et dans un endroit où ils sont entreposés de façon ordonnée, afin de permettre la ségrégation des lots et la rotation des stocks par une règle de la première expiration, première sortie.



# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

pharmaceutical products should be suitable for its intended use.

## **Starting materials**

14.7 The purchase of starting materials is an important operation that should involve staff who have a particular and thorough knowledge of the products and suppliers.

14.8 Starting materials should be purchased only from approved suppliers and, where possible, directly from the producer. It is also recommended that the specifications established by the manufacturer for the starting materials be discussed with the suppliers. It is beneficial for all critical aspects of the production and control of the starting material in question, including handling, labeling and packaging requirements as well as complaints and rejection procedures, to be contractually agreed between the manufacturer and the supplier.

14.9 For each consignment, at a minimum, the containers should be checked at least for integrity of package and seal and for correspondence between the order, the delivery note, and the supplier's labels.

14.10 All incoming materials should be checked to ensure that the consignment corresponds to the order. Containers should be cleaned where necessary and labeled, if required, with the prescribed information. Where additional labels are attached to containers, the original information should not be lost.

14.11 Damage to containers and any other problem that might adversely affect the quality of a material should be recorded and reported to the QC department and investigated.

14.12 If one delivery of material is made up of different batches, each batch must be considered as

14.6 L'eau utilisée dans la fabrication des produits pharmaceutiques devrait convenir à l'usage auquel elle est destinée.

## **Matières premières**

14.7 L'achat de matières premières est une opération importante qui devrait impliquer du personnel ayant une connaissance particulière et approfondie des produits et des fournisseurs.

14.8 Les matières premières ne devraient être achetées qu'auprès de fournisseurs agréés et, si possible, directement auprès du producteur. Il est également recommandé que les spécifications établies par le fabricant pour les matières premières soient discutées avec les fournisseurs. Tous les aspects critiques de la production et du contrôle de la matière première en question, y compris les exigences en matière de manutention, d'étiquetage et d'emballage, ainsi que les procédures de réclamation et de rejet, doivent faire l'objet d'un accord contractuel entre le fabricant et le fournisseur.

14.9 Pour chaque envoi, au minimum, les conteneurs devraient être vérifiés au moins au niveau de l'intégrité de l'emballage et du scellement et de la correspondance entre la commande, le bon de livraison et les étiquettes du fournisseur.

14.10 Tous les matériaux entrants doivent être vérifiés pour s'assurer que l'envoi correspond à la commande. Les contenants devraient être nettoyés au besoin et étiquetés, au besoin, avec les renseignements prescrits. Lorsque des étiquettes supplémentaires.

14.11 Les dommages aux conteneurs et tout autre problème qui pourrait nuire à la qualité d'un matériau devraient être consignés et signalés au service du contrôle de la qualité et faire l'objet d'une enquête.

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

separate for sampling, testing and release.

14.13 Starting materials in the storage area should be appropriately labeled. Labels should bear at least the following information:

- (a) the designated name of the product and the internal code reference where applicable;
- (b) the batch number given by the supplier and, on receipt, the control or batch number given by the manufacturer, if any, documented so as to ensure traceability;
- (c) the status of the contents (e.g. in quarantine, on test, released, rejected, returned, recalled);
- (d) where appropriate, an expiry date or a date beyond which retesting is necessary. When fully validated computerized storage systems are used, not all of the above information need be in a legible form on the label.

14.14 There should be appropriate procedures or measures to ensure the identity of the contents of each container of starting material. Bulk containers from which samples have been drawn should be identified.

14.15 Only starting materials released by the QC department and within their shelf-life should be used.

14.16 Starting materials should be dispensed only by designated persons, following a written procedure, to ensure that the correct materials are accurately weighed or measured into clean and properly labeled containers.

14.17 Each dispensed material and its weight or volume should be independently checked and the check recorded.

14.18 Materials dispensed for each batch of the final product should be kept together and

14.12 Si une livraison de matériel est constituée de lots différents, chaque lot doit être considéré comme un lot distinct pour l'échantillonnage, les essais et la mise en circulation.

14.13 Les matières premières dans la zone d'entreposage devraient être étiquetées de façon appropriée. Les étiquettes devraient porter au moins les informations suivantes :

- a) le nom désigné du produit et la référence du code interne, le cas échéant ;
- b) le numéro de lot donné par le fournisseur et, à la réception, le numéro de contrôle ou de lot donné par le fabricant, le cas échéant, documentés de manière à assurer la traçabilité ;
- c) l'état du contenu (par exemple, en quarantaine, en test, libéré, rejeté, retourné, rappelé) ;
- d) le cas échéant, une date d'expiration ou une date au-delà de laquelle un nouveau test est nécessaire. Lorsque des systèmes de stockage informatisés entièrement validés sont utilisés, il n'est pas nécessaire que toute l'information ci-dessus soit lisible sur l'étiquette.

14.14 Il devrait y avoir des procédures ou des mesures appropriées pour assurer l'identité du contenu de chaque contenant de matière première. Les conteneurs de vrac dans lesquels des échantillons ont été prélevés devraient être identifiés.

14.15 Seules les matières premières libérées par le service du contrôle de la qualité et dans les limites de leur durée de conservation devraient être utilisées.

14.16 Les matières premières ne devraient être distribuées que par des personnes désignées, à la suite d'une déclaration écrite.

pour s'assurer que les bons matériaux sont pesés ou mesurés avec précision dans des contenants propres et correctement étiquetés.

14.17 Chaque matériel distribué et son poids ou volume devraient être vérifiés de façon indépendante et le contrôle devrait être enregistré.

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

conspicuously labeled as such.

## **Packaging materials**

14.19 The purchase, handling and control of primary and printed packaging materials should be as for starting materials.

14.20 Particular attention should be paid to printed packaging materials. They should be stored in secure conditions so as to exclude the possibility of unauthorized access. Roll feed labels should be used wherever possible. Cut labels and other loose printed materials should be stored and transported in separate closed containers so as to avoid mix ups. Packaging materials should be issued for use only by designated personnel following an approved and documented procedure.

14.21 Each delivery or batch of printed or primary packaging material should be given a specific reference number or identification mark.

14.22 Outdated or obsolete primary packaging material or printed packaging material should be destroyed and its disposal recorded.

14.23 All products and packaging materials to be used should be checked on delivery to the packaging department for quantity, identity and conformity with the packaging instructions.

## **Intermediate and bulk products**

14.24 Intermediate and bulk products should be kept under appropriate conditions.

14.25 Intermediate and bulk products purchased as such should be handled on receipt as though they were starting materials.

14.18 Les matériaux distribués pour chaque lot du produit final doivent être conservés ensemble et bien en évidence étiquetés comme tels.

## **Matériaux d'emballage**

14.19 L'achat, la manipulation et le contrôle des matériaux d'emballage primaires et imprimés devraient être les mêmes que pour les matériaux de départ.

14.20 Il convient d'accorder une attention particulière aux matériaux d'emballage imprimés. Ils devraient être conservés dans des conditions de sécurité afin d'exclure la possibilité d'un accès non autorisé. Les étiquettes d'alimentation des rouleaux devraient être utilisées dans la mesure du possible. Les étiquettes découpées et autres imprimés en vrac devraient être entreposés et transportés dans des contenants fermés séparés afin d'éviter les mélanges. Les matériaux d'emballage ne doivent être délivrés que pour être utilisés par le personnel désigné selon une procédure approuvée et documentée.

14.21 Chaque livraison ou lot de matériel d'emballage imprimé ou primaire doit porter un numéro de référence ou une marque d'identification spécifique.

14.22 Le matériel d'emballage primaire désuet ou obsolète ou le matériel d'emballage imprimé devrait être détruit et son élimination devrait être consignée.

14.23 Tous les produits et matériaux d'emballage à utiliser doivent être vérifiés lors de la livraison au service d'emballage en ce qui concerne la quantité, l'identité et la conformité aux instructions d'emballage.

## **Produits intermédiaires et en vrac**

14.24 Les produits intermédiaires et en vrac devraient être conservés dans des conditions appropriées.

14.25 Les produits intermédiaires et en vrac achetés en tant que tels devraient être traités à la

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

## **Finished products**

14.26 Finished products should be held in quarantine until their final release, after which they should be stored as usable stock under conditions established by the manufacturer.

14.27 The evaluation of finished products and the documentation necessary for release of a product for sale are described in section 17, "Good practices in quality control".

## **Rejected, recovered, reprocessed and reworked materials**

14.28 Rejected materials and products should be clearly marked as such and stored separately in restricted areas. They should either be returned to the suppliers or, where appropriate, reprocessed or destroyed in a timely manner. Whatever action is taken should be approved by authorized personnel and recorded.

14.29 The reworking or recovery of rejected products should be exceptional. It is permitted only if the quality of the final product is not affected, if the specifications are met, and if it is done in accordance with a defined and authorized procedure after evaluation of the risks involved. A record should be kept of the reworking or recovery. A reworked batch should be given a new batch number.

14.30 The introduction of all or part of earlier batches, conforming to the required quality standards, into a batch of the same product at a defined stage of manufacture should be authorized beforehand. This recovery should be carried out in accordance with a defined procedure after evaluation of the risks involved, including any possible effect on shelf-life. The recovery should be recorded.

14.31 The need for additional testing of any finished product that has been reprocessed reworked or into which a recovered product has

réception comme s'il s'agissait de matières premières.

## **Produits finis**

14.26 Les produits finis devraient être maintenus en quarantaine jusqu'à leur libération finale, après quoi ils devraient être entreposés comme stock utilisable dans des conditions établies par le fabricant.

14.27 L'évaluation des produits finis et la documentation nécessaire à la mise en vente d'un produit sont décrites à la section 17, " Bonnes pratiques en matière de contrôle de la qualité ".

## **Matériaux rejetés, récupérés, retraités et retraits.**

14.28 Les matériaux et produits rejetés devraient être clairement identifiés comme tels et entreposés séparément dans des zones restreintes. Ils doivent être retournés aux fournisseurs ou, le cas échéant, retraités ou détruits en temps utile. Toute mesure prise doit être approuvée par le personnel autorisé et consignée.

14.29 Le retraitement ou la récupération des produits rejetés devrait être exceptionnel. Elle n'est permise que si la qualité du produit final n'est pas affectée, si les spécifications sont respectées et si elle est effectuée conformément à une procédure définie et autorisée après l'évaluation du produit final.

risques encourus. Un registre devrait être tenu au sujet du retraitement ou de la récupération. Un lot retravaillé doit recevoir un nouveau numéro de lot.

14.30 L'introduction de tout ou partie de lots antérieurs, conformes aux normes de qualité requises, dans un lot du même produit à un stade défini de fabrication devrait être autorisée au préalable. Cette récupération devrait être effectuée conformément à une procédure définie après évaluation des risques encourus, y compris tout effet possible sur la durée de conservation. La récupération doit être enregistrée.

14.31 La nécessité d'effectuer des essais

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

been incorporated, should be considered by the QC department.

## **Recalled products**

14.32 Recalled products should be identified and stored separately in a secure area until a decision is taken on their fate. This decision should be made as soon as possible.

## **Returned goods**

14.33 Products returned from the market should be destroyed unless it is certain that their quality is satisfactory; in such cases they may be considered for resale or relabeling, or alternative action taken only after they have been critically assessed by the QC function in accordance with a written procedure. The nature of the product, any special storage conditions it requires, its condition and history, and the time elapsed since it was issued should all be taken into account in this assessment. Where any doubt arises over the quality of the product, it should not be considered suitable for reissue or reuse. Any action taken should be appropriately recorded.

## **Reagents and culture media**

14.34 There should be records for the receipt and preparation of reagents and culture media.

14.35 Reagents made up in the laboratory should be prepared according to written procedures and appropriately labeled. The label should indicate the concentration, standardization factor, shelf-life, the date when re-standardization is due, and the storage conditions. The label should be signed and dated by the person preparing the reagent.

14.36 Both positive and negative controls should be applied to verify the suitability of culture media each time they are prepared and used. The size of the inoculum used in positive controls should be appropriate to the sensitivity required.

supplémentaires sur tout produit fini qui a été retraité, retraité ou dans lequel un produit récupéré a été incorporé, devrait être examinée par le service du contrôle de la qualité.

## **Produits rappelés**

14.32 Les produits rappelés devraient être identifiés et entreposés séparément dans un endroit sûr jusqu'à ce qu'une décision soit prise sur leur sort. Cette décision devrait être prise le plus rapidement possible.

## **Marchandises retournées**

14.33 Les produits retournés du marché devraient être détruits à moins qu'il soit certain que leur qualité est satisfaisante ; dans de tels cas, on peut envisager de les revendre ou de les réétiqueter, ou de prendre d'autres mesures seulement après qu'ils ont fait l'objet d'une évaluation critique par la fonction CQ conformément à une procédure écrite. La nature du produit, les conditions spéciales d'entreposage qu'il exige, son état et son historique, ainsi que le temps écoulé depuis sa délivrance devraient être pris en compte dans cette évaluation. En cas de doute sur la qualité du produit, il ne doit pas être considéré comme pouvant être réédité ou réutilisé. Toute mesure prise devrait être consignée de façon appropriée.

## **Réactifs et milieux de culture**

14.34 Il devrait y avoir des registres pour la réception et la préparation des réactifs et des milieux de culture.

14.35 Les réactifs préparés en laboratoire devraient être préparés selon des procédures écrites et étiquetés de façon appropriée. L'étiquette devrait indiquer la concentration, le facteur de normalisation, la durée de conservation, la date à laquelle la nouvelle normalisation doit être effectuée et les conditions d'entreposage. L'étiquette doit être signée et datée par la personne qui prépare le réactif.

14.36 Des contrôles positifs et négatifs devraient être appliqués pour vérifier l'adéquation des milieux de culture chaque fois qu'ils sont préparés

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

## Reference standards

14.37 Whenever official reference standards exist, these should preferably be used.

14.38 Official reference standards should be used only for the purpose described in the appropriate monograph.

14.39 Reference standards prepared by the producer should be tested, released and stored in the same way as official standards. They should be kept under the responsibility of a designated person in a secure area.

14.40 Secondary or working standards may be established by the application of appropriate tests and checks at regular intervals to ensure standardization.

14.41 Reference standards should be properly labeled with at least the following information:

- (a) name of the material;
- (b) batch or lot number and control number;
- (c) date of preparation;
- (d) shelf-life;
- (e) potency;
- (f) storage conditions.

14.42 All in-house reference standards should be standardized against an official reference standard, when available, initially and at regular intervals thereafter.

14.43 All reference standards should be stored and used in a manner that will not adversely affect their quality.

## Waste materials

14.44 Provision should be made for the proper and safe storage of waste materials awaiting disposal. Toxic substances and flammable materials should

et utilisés. La taille de l'inoculum utilisé dans les témoins positifs doit être adaptée à la sensibilité requise.

## Normes de référence

14.37 Chaque fois qu'il existe des normes de référence officielles, il est préférable de les utiliser.

14.38 Les étalons de référence officiels ne devraient être utilisés qu'aux fins décrites dans la monographie appropriée.

14.39 Les étalons de référence préparés par le producteur devraient être testés, mis en circulation et entreposés de la même façon que les étalons officiels. Ils devraient être gardés sous la responsabilité d'une personne désignée dans une zone sécurisée.

14.40 Des étalons secondaires ou de travail peuvent être établis par l'application d'essais et de vérifications appropriés à intervalles réguliers pour assurer la normalisation.

14.41 Les étalons de référence devraient être correctement étiquetés avec au moins l'information suivante :

- a) le nom du matériau ;
- b) le numéro de lot ou de lot et le numéro de contrôle ;
- c) la date de préparation ;
- d) la durée de conservation ;
- e) la puissance ;
- f) les conditions d'entreposage.

14.42 Toutes les normes de référence internes devraient être normalisées par rapport à une norme de référence officielle, lorsqu'elles sont disponibles, au départ et à intervalles réguliers par la suite.

14.43 Toutes les normes de référence devraient être entreposées et utilisées de manière à ne pas nuire à leur qualité.

## Déchets

14.44 Des dispositions devraient être prises pour

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

be stored in suitably designed, separate, enclosed cupboards, as required by national legislation.

14.45 Waste material should not be allowed to accumulate. It should be collected in suitable receptacles for removal to collection points outside the buildings and disposed of safely and in a sanitary manner at regular and frequent intervals.

## **Miscellaneous**

14.46 Rodenticides, insecticides, fumigating agents and sanitizing materials should not be permitted to contaminate equipment, starting materials, packaging materials, in-process materials or finished products.

## **15. Documentation**

15.1 Principle. Good documentation is an essential part of the quality assurance system and, as such, should exist for all aspects of GMP. Its aims are to define the specifications and procedures for all materials and methods of manufacture and control; to ensure that all personnel concerned with manufacture know what to do and when to do it; to ensure that authorized persons have all the information necessary to decide whether or not to release a batch of a medicine for sale; to ensure the existence of documented evidence, traceability, and to provide records and an audit trail that will permit investigation. It ensures the availability of the data needed for validation, review and statistical analysis. The design and use of documents depend upon the manufacturer. In some cases some or all of the documents described below may be brought together, but they will usually be separate.

### **General**

15.2 Documents should be designed, prepared, reviewed and distributed with care. They should comply with the relevant parts of the

l'entreposage approprié et sécuritaire des déchets en attente d'élimination. Les substances toxiques et les matériaux inflammables devraient être stockés dans des armoires fermées, séparées et convenablement conçues, comme l'exige la législation nationale.

14.45 Les déchets ne devraient pas s'accumuler. Il devrait être collecté dans des récipients appropriés pour être acheminé vers des points de collecte à l'extérieur des bâtiments et éliminé de manière sûre et hygiénique à intervalles réguliers et fréquents.

### **Divers**

14.46 Les rodenticides, les insecticides, les agents de fumigation et les produits d'assainissement ne devraient pas être autorisés à contaminer l'équipement, les matières premières, les matériaux d'emballage, les matériaux en cours de fabrication ou les produits finis.

## **15. Documentation**

15.1 Principe. Une bonne documentation est un élément essentiel du système d'assurance de la qualité et, en tant que tel, devrait exister pour tous les aspects des BPF. Ses objectifs sont de définir les spécifications et les procédures pour toutes les matières et méthodes de fabrication et de contrôle ; de veiller à ce que tout le personnel concerné par la fabrication sache quoi faire et quand le faire ; de veiller à ce que les personnes autorisées disposent de toutes les informations nécessaires pour décider de la mise en vente ou non d'un lot d'un médicament ; d'assurer l'existence de preuves documentées, la traçabilité et de fournir des dossiers et une piste d'audit qui permettront l'enquête. Il assure la disponibilité des données nécessaires à la validation, à l'examen et à l'analyse statistique. La conception et l'utilisation des documents dépendent du fabricant. Dans certains cas, une partie ou la totalité des documents décrits ci-dessous peuvent être regroupés, mais ils seront généralement séparés.

### **Général**

15.2 Les documents devraient être conçus,

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

manufacturing and marketing authorizations.

15.3 Documents should be approved, signed and dated by the appropriate responsible persons. No document should be changed without authorization and approval.

15.4 Documents should have unambiguous contents: the title, nature and purpose should be clearly stated. They should be laid out in an orderly fashion and be easy to check.

Reproduced documents should be clear and legible. The reproduction of working documents from master documents must not allow any error to be introduced through the reproduction process.

15.5 Documents should be regularly reviewed and kept up to date. When a document has been revised, a system should exist to prevent inadvertent use of the superseded version. Superseded documents should be retained for a specific period of time.

15.6 Where documents require the entry of data, these entries should be clear, legible and indelible. Sufficient space should be provided for such entries.

15.7 Any alteration made to a document should be signed and dated; the alteration should be done in such a way as to permit the reading of the original information. Where appropriate, the reason for the alteration should be recorded.

15.8 Records should be made or completed when any action is taken and in such a way that all significant activities concerning the manufacture of pharmaceutical products are traceable. Records should be retained for at least one year after the expiry date of the finished product.

15.9 Data (and records for storage) may be recorded by electronic data- processing systems or

préparés, examinés et distribués avec soin. Ils doivent respecter les parties pertinentes des autorisations de fabrication et de mise sur le marché.

15.3 Les documents doivent être approuvés, signés et datés par les personnes responsables appropriées. Aucun document ne doit être modifié sans autorisation et approbation.

15.4 Les documents doivent avoir un contenu sans ambiguïté : le titre, la nature et l'objet doivent être clairement énoncés. Elles devraient être disposées de façon ordonnée et faciles à vérifier.

Les documents reproduits doivent être clairs et lisibles. La reproduction de documents de travail à partir de documents maîtres ne doit pas permettre l'introduction d'erreurs dans le processus de reproduction.

15.5 Les documents devraient être régulièrement examinés et tenus à jour. Lorsqu'un document a été révisé, un système devrait exister pour empêcher l'utilisation par inadvertance de la version remplacée. Les documents remplacés devraient être conservés pendant une période de temps précise.

15.6 Lorsque des documents exigent l'entrée de données, ces entrées doivent être claires, lisibles et indélébiles. Un espace suffisant devrait être prévu pour ces inscriptions.

15.7 Toute modification apportée à un document doit être signée et datée ; la modification doit être effectuée de manière à permettre la lecture de l'information originale. Le cas échéant, la raison de la modification devrait être consignée.

15.8 Les registres devraient être établis ou complétés lorsque des mesures sont prises et de telle sorte que toutes les activités importantes concernant la fabrication de produits pharmaceutiques soient traçables. Les dossiers devraient être conservés pendant au moins un an après la date de péremption du produit fini.



# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

by photographic or other reliable means. Master formulae and detailed SOPs relating to the system in use should be available and the accuracy of the records should be checked. If documentation is handled by electronic data-processing methods, only authorized persons should be able to enter or modify data in the computer system, and there should be a record of changes and deletions; access should be restricted by passwords or other means and the entry of critical data should be independently checked. Batch records stored electronically should be protected by back-up transfer on magnetic tape, microfilm, electronic discs, paper printouts or other means. It is particularly important that, during the period of retention, the data are readily available.

## Documents required

### Labels

15.10 Labels applied to containers, equipment or premises should be clear, unambiguous and in the company's agreed format. It is often helpful in addition to the wording on the labels to use colours to indicate status (e.g. quarantined, accepted, rejected, clean).

15.11 All finished medicines should be identified by labeling, as required by the national legislation, bearing at least the following information:

- (a) the name of the medicines;
- (b) a list of the active ingredients (if applicable, with the INN), showing the amount of each present and a statement of the net contents (e.g. number of dosage units, weight, volume);
- (c) the batch number assigned by the manufacturer;
- (d) the expiry date in an uncoded form;
- (e) any special storage conditions or handling precautions that may be necessary;
- (f) directions for use, and warnings and precautions that may be necessary;

15.9 Les données (et les documents à conserver) peuvent être enregistrées par des systèmes électroniques de traitement des données ou par des moyens photographiques ou d'autres moyens fiables. Les formules types et les SOP détaillées relatives au système utilisé devraient être disponibles et l'exactitude des enregistrements devrait être vérifiée. Si la documentation est traitée par des méthodes de traitement électronique des données, seules les personnes autorisées devraient pouvoir entrer ou modifier les données dans le système informatique, et il devrait y avoir un registre des changements et des suppressions ; l'accès devrait être limité par des mots de passe ou d'autres moyens et l'entrée des données critiques devrait être vérifiée de façon indépendante. Les dossiers de lot stockés électroniquement devraient être protégés par un transfert de sauvegarde sur bande magnétique, microfilm, microfilm, e, etc.

## Documents requis

### Étiquettes

15.10 Les étiquettes apposées sur les conteneurs, l'équipement ou les locaux doivent être claires, sans ambiguïté et dans le format convenu par l'entreprise. Il est souvent utile, en plus du libellé des étiquettes, d'utiliser des couleurs pour indiquer le statut (p. ex. mis en quarantaine, accepté, rejeté, propre).

15.11 Tous les médicaments finis devraient être identifiés par un étiquetage, comme l'exige la législation nationale, portant au moins les informations suivantes :

- a) le nom des médicaments ;
- b) une liste des matières actives (le cas échéant, avec la DCI), indiquant la quantité de chaque matière active présente et un énoncé du contenu net (p. ex. nombre d'unités posologiques, poids, volume) ;
- c) le numéro de lot attribué par le fabricant ;
- d) la date d'expiration sous une forme non codée ;
- e) les conditions particulières d'entreposage ou les précautions de manipulation qui peuvent être nécessaires ;
- f) le mode d'emploi et les mises en garde et

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

(g) the name and address of the manufacturer or the company or the person responsible for placing the product on the market.

15.12 For reference standards, the label and/or accompanying document should indicate potency or concentration, date of manufacture, expiry date, date the closure is first opened, storage conditions and control number, as appropriate.

## **Specifications and testing procedures**

15.13 Testing procedures described in documents should be validated in the context of available facilities and equipment before they are adopted for routine testing.

15.14 There should be appropriately authorized and dated specifications, including tests on identity, content, purity and quality, for starting and packaging materials and for finished products; where appropriate, they should also be available for intermediate or bulk products. Specifications for water, solvents and reagents (e.g. acids and bases) used in production should be included.

15.15 Each specification should be approved, signed and dated, and maintained by the QC or QA units. Specifications for starting materials, intermediates, bulk, finished products and packaging materials are referred to in sections 15.18–15.21.

15.16 Periodic revisions of the specifications may be necessary to comply with new editions of the national pharmacopoeia or other official compendia.

15.17 Pharmacopoeias, reference standards, reference spectra and other reference materials

précautions qui peuvent être nécessaires ;

g) le nom et l'adresse du fabricant ou de l'entreprise ou de la personne responsable de la mise sur le marché du produit.

15.12 Pour les étalons de référence, l'étiquette ou le document d'accompagnement doit indiquer l'activité ou la concentration, la date de fabrication, la date de péremption, la date d'ouverture de la fermeture, les conditions d'entreposage et le numéro de contrôle, selon le cas.

## **Spécifications et procédures d'essai**

15.13 Les procédures d'essai décrites dans les documents devraient être validées dans le contexte des installations et de l'équipement disponibles avant d'être adoptées pour les essais de routine.

15.14 Il devrait y avoir des spécifications dûment autorisées et datées, y compris des tests d'identité, de contenu, de pureté et de qualité, pour les matériaux de départ et d'emballage et pour les produits finis ; le cas échéant, ces spécifications devraient également être disponibles pour les produits intermédiaires ou en vrac. Les spécifications relatives à l'eau, aux solvants et aux réactifs (p. ex. acides et bases) utilisés dans la production devraient être incluses.

15.15 Chaque spécification doit être approuvée, signée et datée, et tenue à jour par les unités de CQ ou d'AQ. Les spécifications pour les matières premières, les produits intermédiaires, les produits en vrac, les produits finis et les matériaux d'emballage sont mentionnées dans les sections 15.18-15.21.

15.16 Des révisions périodiques des spécifications peuvent être nécessaires pour se conformer aux nouvelles éditions de la pharmacopée nationale ou d'autres recueils officiels.

15.17 Les pharmacopées, les étalons de référence,

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

should be available in the QC laboratory.

## **Specifications for starting and packaging materials**

15.18 Specifications for starting, primary and printed packaging materials should provide, if applicable, a description of the materials, including:

- (a) the designated name (if applicable, the INN) and internal code reference;
- (b) the reference, if any, to a pharmacopoeial monograph;
- (c) qualitative and quantitative requirements with acceptance limits.

Depending on the company's practice other data may be added to the specification, such as: (a) the supplier and the original producer of the materials; (b) a specimen of printed materials; (c) directions for sampling and testing, or a reference to procedures; (d) storage conditions and precautions; (e) the maximum period of storage before reexamination.

Packaging material should conform to specifications, and should be compatible with the material and/or with the medicines it contains. The material should be examined for compliance with the specification, and for defects as well as for the correctness of identity markings.

15.19 Documents describing testing procedures should state the required frequency for re-assaying each starting material, as determined by its stability.

## **Specifications for intermediate and bulk products**

15.20 Specifications for intermediate and bulk products should be available. The specifications should be similar to specifications for starting materials or for finished products, as appropriate.

les spectres de référence et les autres matériaux de référence devraient être disponibles au laboratoire de CQ.

## **Spécifications pour les matériaux de départ et d'emballage**

15.18 Les spécifications des matériaux d'emballage de départ, primaires et imprimés devraient fournir, s'il y a lieu, une description des matériaux, y compris :

- a) le nom désigné (le cas échéant, la DCI) et la référence du code interne ;
- b) la référence, le cas échéant, à une monographie d'une pharmacopée ;
- c) les exigences qualitatives et quantitatives avec des limites d'acceptation.

Selon la pratique de l'entreprise, d'autres données peuvent être ajoutées à la spécification, par exemple : a) le fournisseur et le producteur initial des matériaux ;

- b) un spécimen de documents imprimés ;
- c) des instructions pour l'échantillonnage et les essais, ou une référence aux procédures ;
- d) les conditions d'entreposage et les précautions à prendre ;
- e) la période maximale de stockage avant le réexamen.

Le matériel d'emballage doit être conforme aux spécifications et doit être compatible avec le matériel et/ou les médicaments qu'il contient. Le matériel doit être examiné pour vérifier sa conformité à la spécification et pour déceler les défauts ainsi que l'exactitude des marques d'identification.

15.19 Les documents décrivant les procédures d'essai devraient indiquer la fréquence requise pour réanalyser chaque matière première, selon sa stabilité.

## **Spécifications pour les produits intermédiaires et en vrac**

15.20 Les spécifications pour les produits intermédiaires et en vrac devraient être disponibles. Les spécifications devraient être

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

## Specifications for finished products

15.21 Specifications for finished products should include:

- (a) the designated name of the product and the code reference, where applicable;
- (b) the designated name(s) of the active ingredient(s) (if applicable, with the INN(s));
- (c) the formula or a reference to the formula; (d) a description of the dosage form and package details;
- (e) directions for sampling and testing or a reference to procedures;
- (f) the qualitative and quantitative requirements, with acceptance limits;
- (g) the storage conditions and precautions, where applicable;
- (h) the shelf-life.

## Master formulae

15.22 A formally authorized master formula should exist for each product and batch size to be manufactured.

15.23 The master formula should include:

- (a) the name of the product, with a product reference code relating to its specification;
- (b) a description of the dosage form, strength of the product and batch size;
- (c) a list of all starting materials to be used (if applicable with the INNs), with the amount of each, described using the designated name and a reference that is unique to that material (mention should be made of any substance that may disappear in the course of processing);
- (d) a statement of the expected final yield with the acceptable limits, and of relevant intermediate yields, where applicable;
- (e) a statement of the processing location and the principal equipment to be used;

(f) the methods, or reference to the methods, to be used for preparing and operating the critical

similaires à celles des matières premières ou des produits finis, selon le cas.

## Spécifications pour les produits finis

15.21 Les spécifications pour les produits finis devraient inclure :

- a) le nom désigné du produit et la référence du code, le cas échéant ;
- b) le(s) nom(s) désigné(s) de la (des) matière(s) active(s) (le cas échéant, avec la (les) DCI) ;
- (c) la formule ou une référence à la formule ; (d) une description de la forme posologique et les détails de l'emballage ;
- e) des instructions pour l'échantillonnage et les essais ou une référence aux procédures ;
- f) les exigences qualitatives et quantitatives, avec des limites d'acceptation ;
- g) les conditions d'entreposage et les précautions à prendre, le cas échéant ;
- h) la durée de conservation.

## Formules mères

15.22 Une formule-cadre officiellement autorisée devrait exister pour chaque produit et chaque taille de lot à fabriquer.

15.23 La formule-cadre devrait comprendre :

- a) le nom du produit, avec un code de référence du produit relatif à sa spécification ;
- b) une description de la forme posologique, de la concentration du produit et de la taille du lot ;
- c) une liste de toutes les matières premières à utiliser (le cas échéant avec les DCI), avec la quantité de chacune d'entre elles, décrite en utilisant le nom désigné et une référence unique à cette matière (toute substance susceptible de disparaître au cours de la transformation doit être mentionnée) ;
- d) une déclaration du rendement final attendu avec les limites acceptables et, le cas échéant, des rendements intermédiaires pertinents ;
- e) une indication du lieu de transformation et de l'équipement principal à utiliser ;
- f) les méthodes, ou une référence aux méthodes,

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

equipment, e.g. cleaning (especially after a change in product), assembling, calibrating, sterilizing, use;

(g) detailed step-wise processing instructions (e.g. checks on materials, pretreatments, sequence for adding materials, mixing times, temperatures);

(h) the instructions for any in-process controls with their limits;

(i) where necessary, the requirements for storage of the products, including the container, the labelling, and any special storage conditions;

(j) any special precautions to be observed.

## Packaging instructions

15.24 Formally authorized packaging instructions should exist for each product, pack size and type. These should normally include, or make reference to:

(a) the name of the product;

(b) a description of its pharmaceutical form, strength and, where applicable, method of application;

(c) the pack size expressed in terms of the number, weight or volume of the product in the final container;

(d) a complete list of all the packaging materials required for a standard batch size, including quantities, sizes and types, with the code or reference number relating to the specifications for each packaging material;

(e) where appropriate, an example or reproduction of the relevant printed packaging materials and specimens, indicating where the batch number and expiry date of the product have been marked;

(f) special precautions to be observed, including a careful examination of the packaging area and equipment in order to ascertain the line clearance before and after packaging operations; (g) a description of the packaging operation, including any significant subsidiary operations, and equipment to be used; (h) details of in-process

à utiliser pour la préparation et le fonctionnement de l'équipement critique, par exemple le nettoyage (en particulier après un changement de produit), l'assemblage, l'étalonnage, la stérilisation, la stérilisation, l'utilisation ;

g) des instructions détaillées sur le traitement par étapes (par exemple, vérification des matériaux, prétraitements, séquence d'ajout de matériaux, temps de mélange, températures) ;

h) les instructions relatives aux contrôles en cours de fabrication avec leurs limites ;

i) le cas échéant, les exigences relatives à l'entreposage des produits, y compris le contenant, l'étiquetage et les conditions spéciales d'entreposage ;

j) toute précaution particulière à observer.

## Instructions d'emballage

15.24 Des instructions d'emballage formellement autorisées devraient exister pour chaque produit, taille et type d'emballage. Celles-ci devraient normalement inclure, ou faire référence à :

a) le nom du produit ;

b) une description de sa forme pharmaceutique, de son dosage et, le cas échéant, de son mode d'application ;

c) le calibre de l'emballage exprimé en nombre, poids ou volume du produit dans le récipient final;

d) une liste complète de tous les matériaux d'emballage requis pour une taille de lot standard, y compris les quantités, les tailles et les types, avec le code ou le numéro de référence relatif aux spécifications de chaque matériau d'emballage ;

e) le cas échéant, un exemple ou une reproduction des matériaux d'emballage imprimés et des spécimens pertinents, en indiquant où le numéro de lot et la date de péremption du produit ont été marqués ;

f) les précautions particulières à observer, y compris un examen attentif de la zone d'emballage et de l'équipement afin de vérifier le dégagement de la ligne avant et après les opérations d'emballage ; g) une description de l'opération d'emballage, y compris toute

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

controls with instructions for sampling and acceptance limits.

## **Batch processing records**

15.25 A batch processing record should be kept for each batch processed. It should be based on the relevant parts of the currently approved specifications on the record. The method of preparation of such records should be designed to avoid errors. (Copying or validated computer programs are recommended. Transcribing from approved documents should be avoided.)

15.26 Before any processing begins a check should be made that the equipment and work station are clear of previous products, documents, or materials not required for the planned process, and that the equipment is clean and suitable for use. This check should be recorded.

15.27 During processing, the following information should be recorded at the time each action is taken, and after completion the record should be dated and signed by the person responsible for the processing operations:

- (a) the name of the product;
- (b) the number of the batch being manufactured;
- (c) dates and times of commencement, of significant intermediate stages, and of completion of production;
- (d) the name of the person responsible for each stage of production;
- (e) the initials of the operator(s) of different significant steps of production and, where appropriate, of the person(s) who checked each of these operations (e.g. weighing);

(f) the batch number and/or analytical control number and the quantity of each starting material

opération subsidiaire importante, et de l'équipement à utiliser ; h) des détails sur les contrôles en cours de fabrication avec des instructions pour l'échantillonnage et les limites d'acceptation.

## **Enregistrements de traitement par lots**

15.25 Un dossier de traitement par lot devrait être conservé pour chaque lot traité. Il devrait être fondé sur les parties pertinentes des spécifications actuellement approuvées dans le dossier. La méthode de préparation de ces dossiers devrait être conçue de manière à éviter les erreurs. (Il est recommandé de copier ou de valider les programmes informatiques. La transcription de documents approuvés doit être évitée.)

15.26 Avant le début du traitement, il faut vérifier que l'équipement et le poste de travail sont exempts de produits, de documents ou de matériaux non requis pour le processus prévu et que l'équipement est propre et apte à l'emploi. Cette vérification doit être enregistrée.

15.27 Au cours du traitement, les renseignements suivants devraient être consignés au moment où chaque mesure est prise, et une fois le dossier terminé, il devrait être daté et signé par la personne responsable des opérations de traitement :

- a) le nom du produit ;
- b) le numéro du lot fabriqué ;
- c) les dates et heures du début, des étapes intermédiaires importantes et de l'achèvement de la production ;
- d) le nom du responsable de chaque étape de la production ;
- e) les initiales de l'opérateur ou des opérateurs des différentes étapes significatives de la production et, le cas échéant, de la ou des personnes qui ont contrôlé chacune de ces opérations (par exemple, pesée) ;

f) le numéro de lot et/ou le numéro de contrôle

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

actually weighed (including the batch number and amount of any recovered or reprocessed material added);

(g) any relevant processing operation or event and the major equipment used;

(h) the in-process controls performed, the initials of the person(s) carrying them out, and the results obtained;

(i) the amount of product obtained at different and pertinent stages of manufacture (yield), together with comments or explanations for significant deviations from the expected yield; (j) notes on special problems including details, with signed authorization for any deviation from the master formula.

## **Batch packaging records**

15.28 A batch packaging record should be kept for each batch or part batch processed. It should be based on the relevant parts of the approved packaging instructions, and the method of preparing such records should be designed to avoid errors. (Copying or validated computer programs are recommended. Transcribing from approved documents should be avoided.)

15.29 Before any packaging operation begins, checks should be made that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned packaging operations, and that equipment is clean and suitable for use. These checks should be recorded.

15.30 The following information should be recorded at the time each action is taken, and the date and the person responsible should be clearly identified by signature or electronic password:

(a) the name of the product, the batch number and the quantity of bulk product to be packed, as well as the batch number and the planned quantity of

analytique et la quantité de chaque matière première effectivement pesée (y compris le numéro de lot et la quantité de toute matière valorisée ou retraitée ajoutée) ;

g) toute opération de transformation ou tout événement pertinent et le matériel majeur utilisé ;

h) les contrôles en cours de fabrication effectués, les initiales de la ou des personnes qui les effectuent et les résultats obtenus ;

i) la quantité de produit obtenue à différents stades pertinents de la fabrication (rendement), accompagnée de commentaires ou d'explications sur les écarts importants par rapport au rendement escompté ; j) des notes sur les problèmes particuliers, y compris des détails, avec une autorisation signée pour tout écart par rapport à la formule-type.

## **Dossiers d'emballage des lots de fabrication**

15.28 Un dossier d'emballage par lot devrait être conservé pour chaque lot ou partie de lot traité. Elle devrait être fondée sur les parties pertinentes des instructions d'emballage approuvées et la méthode de préparation de ces registres devrait être conçue de manière à éviter les erreurs. (Il est recommandé de copier ou de valider les programmes informatiques. La transcription de documents approuvés doit être évitée.)

15.29 Avant le début de toute opération d'emballage, il faut vérifier que l'équipement et le poste de travail sont exempts de produits, documents ou matériaux non requis pour les opérations d'emballage prévues, et que l'équipement est propre et apte à l'emploi. Ces contrôles devraient être enregistrés.

15.30 Les renseignements suivants devraient être consignés au moment où chaque mesure est prise, et la date et le nom de la personne responsable devraient être clairement identifiés par une signature ou un mot de passe électronique :

a) le nom du produit, le numéro de lot et la quantité de produit en vrac à emballer, ainsi que

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

finished product that will be obtained, the quantity actually obtained and the reconciliation;

(b) the date(s) and time(s) of the packaging operations;

(c) the name of the responsible person carrying out the packaging operation;

(d) the initials of the operators of the different significant steps;

(e) the checks made for identity and conformity with the packaging instructions, including the results of in-process controls;

(f) details of the packaging operations carried out, including references to equipment and the packaging lines used, and, when necessary, the instructions for keeping the product if it is unpacked or a record of returning product that has not been packaged to the storage area;

(g) whenever possible, samples of the printed packaging materials used, including specimens bearing the approval for the printing of and regular check (where appropriate) of the batch number, expiry date, and any additional overprinting;

(h) notes on any special problems, including details of any deviation from the packaging instructions, with written authorization by an appropriate person;

(i) the quantities and reference number or identification of all printed packaging materials and bulk product issued, used, destroyed or returned to stock and the quantities of product obtained to permit an adequate reconciliation.

## **Standard operating procedures and records**

15.31 SOPs and associated records of actions taken or, where appropriate, conclusions reached should be available for:

- (a) equipment assembly and validation;
- (b) analytical apparatus and calibration;
- (c) maintenance, cleaning and sanitization;
- (d) personnel matters including qualification, training, clothing and hygiene;
- (e) environmental monitoring;

le numéro de lot et la quantité prévue du produit fini qui sera obtenu, la quantité effectivement obtenue et le rapprochement ;

b) la (les) date(s) et heure(s) des opérations d'emballage ;

c) le nom de la personne responsable de l'opération d'emballage ;

d) les initiales des opérateurs des différentes étapes significatives ;

e) les contrôles d'identité et de conformité aux instructions d'emballage, y compris les résultats des contrôles en cours de fabrication ;

f) le détail des opérations d'emballage effectuées, y compris les références à l'équipement et aux lignes d'emballage utilisées et, le cas échéant, les instructions pour conserver le produit s'il est déballé ou un enregistrement du retour du produit qui n'a pas été emballé dans la zone de stockage ;

g) dans la mesure du possible, des échantillons des matériaux d'emballage imprimés utilisés, y compris des spécimens portant l'approbation pour l'impression et le contrôle régulier (le cas échéant) du numéro de lot, de la date de péremption et de toute surimpression supplémentaire ;

h) des notes sur tout problème particulier, y compris les détails de tout écart par rapport aux instructions d'emballage, avec l'autorisation écrite d'une personne compétente ;

i) les quantités et le numéro de référence ou l'identification de tous les matériaux d'emballage imprimés et des produits en vrac délivrés, utilisés, détruits ou retournés en stock et les quantités de produit obtenues pour permettre un rapprochement adéquat.

## **Procédures opératoires normalisées et dossiers**

15.31 Les PON et les dossiers connexes sur les mesures prises ou, s'il y a lieu, les conclusions tirées devraient être disponibles pour :

a) l'assemblage et la validation des équipements ;

b) les appareils d'analyse et d'étalonnage ;

c) l'entretien, le nettoyage et l'assainissement ;

d) les questions relatives au personnel, y compris



# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

- (f) pest control;
- (g) complaints;
- (h) recalls;
- (i) returns.

15.32 There should be SOPs and records for the receipt of each delivery of starting material and primary and printed packaging material.

15.33 The records of the receipts should include:

- (a) the name of the material on the delivery note and the containers;
- (b) the "in-house" name and/or code of material if different from (a);
- (c) the date of receipt;
- (d) the supplier's name and, if possible, manufacturer's name;
- (e) the manufacturer's batch or reference number;
- (f) the total quantity, and number of containers received;
- (g) the batch number assigned after receipt;
- (h) any relevant comment (e.g. state of the containers).

15.34 There should be SOPs for the internal labeling, quarantine and storage of starting materials, packaging materials and other materials, as appropriate.

15.35 SOPs should be available for each instrument and piece of equipment (e.g. use, calibration, cleaning, maintenance) and placed in close proximity to the equipment.

15.36 There should be SOPs for sampling, which specify the person(s) authorized to take samples.

15.37 The sampling instructions should include:

- (a) the method of sampling and the sampling plan;

la qualification, la formation, l'habillement et l'hygiène ;

e) la surveillance de l'environnement ;

f) la lutte contre les parasites ;

g) les plaintes ;

h) les rappels ;

(i) les retours.

15.32 Il devrait y avoir des PON et des registres pour la réception de chaque livraison de matériel de départ et de matériel d'emballage primaire et imprimé.

15.33 Les registres des reçus devraient comprendre :

a) le nom du matériel sur le bordereau de livraison et les conteneurs ;

b) le nom et/ou le code "in-house" du matériau, s'il diffère du point a) ;

c) la date de réception ;

d) le nom du fournisseur et, si possible, le nom du fabricant ;

e) le numéro de lot ou de référence du fabricant ;

f) la quantité totale et le nombre de conteneurs reçus ;

g) le numéro de lot attribué après réception ;

h) tout commentaire pertinent (par exemple, l'état des conteneurs).

15.34 Il devrait y avoir des PON pour l'étiquetage interne, la quarantaine et l'entreposage des matières premières, des matériaux d'emballage et d'autres matériaux, selon le cas.

15.35 Les PON devraient être disponibles pour chaque instrument et chaque pièce d'équipement (p. ex. utilisation, étalonnage, nettoyage, entretien) et placés à proximité immédiate de l'équipement.

15.36 Il devrait y avoir des PON pour l'échantillonnage, qui précisent la ou les personnes autorisées à prélever des échantillons.

15.37 Les instructions d'échantillonnage devraient

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

(b) the equipment to be used;  
(c) any precautions to be observed to avoid contamination of the material or any deterioration in its quality;  
(d) the amount(s) of sample(s) to be taken;  
(e) instructions for any required subdivision of the sample;  
(f) the type of sample container(s) to be used, and whether they are for aseptic sampling or for normal sampling, and labelling;  
(g) any specific precautions to be observed, especially in regard to the sampling of sterile or noxious material.

15.38 There should be an SOP describing the details of the batch (lot) numbering system, with the objective of ensuring that each batch of intermediate, bulk or finished product is identified with a specific batch number.

15.39 The SOPs for batch numbering that are applied to the processing stage and to the respective packaging stage should be related to each other.

15.40 The SOP for batch numbering should ensure that the same batch numbers will not be used repeatedly; this applies also to reprocessing.

15.41 Batch-number allocation should be immediately recorded, e.g. in a logbook. The record should include at least the date of allocation, product identity and size of batch.

15.42 There should be written procedures for testing materials and products at different stages of manufacture, describing the methods and equipment to be used. The tests performed should be recorded.

15.43 Analysis records should include at least the following data:

comprendre : a) la méthode d'échantillonnage et le plan d'échantillonnage ;  
b) l'équipement à utiliser ;  
c) toutes les précautions à prendre pour éviter la contamination du matériel ou toute détérioration de sa qualité ;  
d) la ou les quantités d'échantillon(s) à prélever ;  
e) les instructions pour toute subdivision requise de l'échantillon ;  
f) le type de récipient(s) d'échantillon(s) à utiliser, et s'il s'agit d'un échantillonnage aseptique ou d'un échantillonnage normal, et l'étiquetage ;  
g) toute précaution particulière à observer, notamment en ce qui concerne l'échantillonnage de matériel stérile ou nocif.

15.38 Il devrait y avoir une PON décrivant les détails du système de numérotation des lots, dans le but de s'assurer que chaque lot de produits intermédiaires, en vrac ou finis est identifié par un numéro de lot spécifique.

15.39 Les PON pour la numérotation des lots qui s'appliquent à l'étape de la transformation et à l'étape de l'emballage devraient être reliées entre elles.

15.40 La PON pour la numérotation des lots doit garantir que les mêmes numéros de lot ne seront pas utilisés de façon répétitive ; cela s'applique également au retraitement.

15.41 L'attribution des numéros de lot doit être immédiatement enregistrée, par exemple dans un journal de bord. Le dossier devrait comprendre au moins la date d'attribution, l'identité du produit et la taille du lot.

15.42 Il devrait y avoir des procédures écrites pour tester les matériaux et les produits à différentes étapes de la fabrication, décrivant les méthodes et l'équipement à utiliser. Les tests effectués doivent être enregistrés.

15.43 Les dossiers d'analyse devraient

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

- (a) the name of the material or product and, where applicable, dosage form;
- (b) the batch number and, where appropriate, the manufacturer and/ or supplier;
- (c) references to the relevant specifications and testing procedures;
- (d) test results, including observations and calculations, and reference to any specifications (limits);
- (e) date(s) and reference number(s) of testing; (f) the initials of the persons who performed the testing;
- (g) the date and initials of the persons who verified the testing and the calculations, where appropriate;
- (h) a clear statement of release or rejection (or other status decision) and the dated signature of the designated responsible person.

15.44 Written release and rejection procedures should be available for materials and products, and in particular for the release for sale of the finished product by an authorized person.

15.45 Records should be maintained of the distribution of each batch of a product in order, for example, to facilitate the recall of the batch if necessary.

15.46 Records should be kept for major and critical equipment, as appropriate, of any validations, calibrations, maintenance, cleaning or repair operations, including dates and the identity of the people who carried out these operations.

15.47 The use of major and critical equipment and the areas where products have been processed should be appropriately recorded in chronological order. 15.48 There should be written procedures assigning responsibility for cleaning and sanitation and describing in sufficient detail the cleaning schedules, methods, equipment and materials to be used and facilities and equipment to be cleaned. Such written procedures should be followed.

- comprendre au moins les données suivantes :
- a) le nom de la matière ou du produit et, le cas échéant, la forme posologique ;
  - b) le numéro de lot et, le cas échéant, le fabricant et/ou le fournisseur ;
  - c) les références aux spécifications et procédures d'essai pertinentes ;
  - d) les résultats des essais, y compris les observations et les calculs, et la référence à toute spécification (limites) ;
  - (e) date(s) et numéro(s) de référence de l'essai ;
  - (f) les initiales des personnes qui ont effectué l'essai ;
  - g) la date et les initiales des personnes qui ont vérifié les essais et les calculs, le cas échéant ;
  - h) une déclaration claire de libération ou de rejet (ou autre décision sur le statut) et la signature datée de la personne responsable désignée.

15.44 Des procédures écrites de mainlevée et de rejet devraient être disponibles pour les matériaux et les produits, et en particulier pour la mise en vente du produit fini par une personne autorisée.

15.45 Il faut tenir un registre de la distribution de chaque lot d'un produit afin, par exemple, de faciliter le rappel du lot si nécessaire.

15.46 Des registres devraient être tenus pour l'équipement majeur et critique, selon le cas, de toute opération de validation, d'étalonnage, d'entretien, de nettoyage ou de réparation, y compris les dates et l'identité des personnes qui ont effectué ces opérations.

15.47 L'utilisation de l'équipement majeur et essentiel et les zones où les produits ont été transformés devraient être consignés de façon appropriée dans l'ordre chronologique. 15.48 Il devrait y avoir des procédures écrites qui attribuent la responsabilité du nettoyage et de l'hygiène et qui décrivent de façon suffisamment détaillée les calendriers de nettoyage, les

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

## 16. Good practices in production

16.1 Principle. Production operations must follow clearly defined procedures in accordance with manufacturing and marketing authorizations, with the objective of obtaining products of the requisite quality. General

16.2 All handling of materials and products, such as receipt and cleaning, quarantine, sampling, storage, labeling, dispensing, processing, packaging and distribution should be done in accordance with written procedures or instructions and, where necessary, recorded.

16.3 Deviation from instructions or procedures should be avoided as far as possible. If deviations occur, they should be in accordance with an approved procedure. The authorization of the deviation should be approved in writing by a designated person, with the involvement of the QC department, when appropriate.

16.4 Checks on yields and reconciliation of quantities should be carried out as necessary to ensure that there are no discrepancies outside acceptable limits.

16.5 Operations on different products should not be carried out simultaneously or consecutively in the same room or area unless there is no risk of mix up or cross-contamination.

16.6 At all times during processing, all materials, bulk containers, major items of equipment, and, where appropriate, the rooms and packaging lines being used, should be labeled or otherwise identified with an indication of the product or

méthodes, l'équipement et les matériaux à utiliser ainsi que les installations et l'équipement à nettoyer. De telles procédures écrites devraient être suivies.

## 16. Bonnes pratiques de production

16.1 Principe. Les opérations de production doivent suivre des procédures clairement définies, conformément aux autorisations de fabrication et de mise sur le marché, dans le but d'obtenir des produits de la qualité requise. Général

16.2 Toutes les manipulations de matériaux et de produits, comme la réception et le nettoyage, la quarantaine, l'échantillonnage, l'entreposage, l'étiquetage, la distribution, la distribution, le traitement, le conditionnement et l'emballage doivent se faire conformément à des procédures ou instructions écrites et, le cas échéant, consignées.

16.3 Les écarts par rapport aux instructions ou aux procédures doivent être évités dans la mesure du possible. Si des écarts se produisent, ils doivent être conformes à une procédure approuvée. L'autorisation de l'écart doit être approuvée par écrit par une personne désignée, avec la participation du service du contrôle de la qualité, s'il y a lieu.

16.4 Des contrôles des rendements et des rapprochements de quantités devraient être effectués si nécessaire pour s'assurer qu'il n'y a pas d'écarts en dehors des limites acceptables.

16.5 Les opérations sur différents produits ne devraient pas être effectuées simultanément ou consécutivement dans le même local ou la même zone, à moins qu'il n'y ait pas de risque de confusion ou de contamination croisée.

16.6 En tout temps pendant le traitement, tous les matériaux, les conteneurs pour vrac, les principaux équipements et, le cas échéant, les locaux et les lignes d'emballage devraient être

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

material being processed, its strength (where applicable) and the batch number. Where applicable, this indication should also mention the stage of production. In some cases it may be useful to also record the name of the previous product that has been processed.

16.7 Access to production premises should be restricted to authorized personnel.

16.8 Normally, non-medicinal products should not be produced in areas or with equipment destined for the production of pharmaceutical products.

16.9 In-process controls are usually performed within the production area. The performance of such in-process controls should not have any negative effect on the quality of the product or another product (e.g. cross-contamination or mix up).

## **Prevention of cross-contamination and bacterial contamination during production**

16.10 When dry materials and products are used in production, special precautions should be taken to prevent the generation and dissemination of dust. Provision should be made for proper air control (e.g. supply and extraction of air of suitable quality).

16.11 Contamination of a starting material or of a product by another material or product must be avoided. This risk of accidental cross-contamination arises from the uncontrolled release of dust, gases, particles, vapours, sprays or organisms from materials and products in process, from residues on equipment, from intruding insects, and from operators' clothing, skin, etc. The significance of this risk varies with the type of contaminant and of the product being contaminated. Among the most hazardous

utilisés étiqueté ou autrement identifié avec l'indication du produit ou du matériau en cours de transformation, sa résistance (le cas échéant) et le numéro de lot. Le cas échéant, cette indication doit également mentionner le stade de production. Dans certains cas, il peut être utile d'enregistrer également le nom du produit précédent qui a été transformé.

16.7 L'accès aux locaux de production devrait être limité au personnel autorisé.

16.8 Normalement, les produits non médicinaux ne devraient pas être fabriqués dans des zones ou avec des équipements destinés à la production de produits pharmaceutiques.

16.9 Les contrôles en cours de fabrication sont habituellement effectués à l'intérieur de la zone de production. L'exécution de ces contrôles en cours de fabrication ne devrait pas avoir d'effet négatif sur la qualité du produit ou d'un autre produit (par exemple, contamination croisée ou mélange).

## **Prévention de la contamination croisée et de la contamination bactérienne pendant la production**

16.10 Lorsque des matériaux et produits secs sont utilisés dans la production, des précautions spéciales doivent être prises pour empêcher la production et la dissémination de poussière. Des dispositions devraient être prises pour un contrôle approprié de l'air (par exemple, fourniture et extraction d'air de qualité appropriée).

16.11 La contamination d'une matière première ou d'un produit par une autre matière ou un autre produit doit être évitée. Ce risque de contamination croisée accidentelle résulte du rejet incontrôlé de poussières, de gaz, de particules, de vapeurs, de sprays ou d'organismes provenant de matériaux et de produits en cours de fabrication, de résidus sur les équipements, d'insectes intrusifs, de vêtements, de peau, etc.

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

contaminants are highly sensitizing materials, biological preparations such as living organisms, certain hormones, cytotoxic substances, and other highly active materials. Products in which contamination is likely to be most significant are those administered by injection or applied to open wounds and those given in large doses and/or over a long time.

16.12 Cross-contamination should be avoided by taking appropriate technical or organizational measures, for example:

- (a) carrying out production in dedicated and self-contained areas (which may be required for products such as penicillins, live vaccines, live bacterial preparations and certain other biologicals);
- (b) conducting campaign production (separation in time) followed by appropriate cleaning in accordance with a validated cleaning procedure;
- (c) providing appropriately designed airlocks, pressure differentials, and air supply and extraction systems;
- (d) minimizing the risk of contamination caused by recirculation or reentry of untreated or insufficiently treated air;
- (e) wearing protective clothing where products or materials are handled;
- (f) using cleaning and decontamination procedures of known effectiveness;
- (g) using a "closed system" in production;
- (h) testing for residues;
- (i) using cleanliness status labels on equipment.

16.13 Measures to prevent cross-contamination and their effectiveness should be checked periodically according to SOPs.

des opérateurs. L'importance de ce risque varie selon le type de contaminant et le produit contaminé. Parmi les contaminants les plus dangereux figurent les matières hautement sensibilisantes, les préparations biologiques telles que les organismes vivants, certaines hormones, les substances cytotoxiques et d'autres matières hautement actives. Les produits dans lesquels la contamination est susceptible d'être la plus importante sont ceux qui sont administrés par injection ou appliqués sur des plaies ouvertes et ceux qui sont administrés à fortes doses et/ou sur une longue période.

16.12 La contamination croisée devrait être évitée en prenant des mesures techniques ou organisationnelles appropriées, par exemple :

- a) la production dans des zones spécialisées et autonomes (qui peuvent être nécessaires pour des produits tels que les pénicillines, les vaccins vivants, les préparations bactériennes vivantes et certains autres produits biologiques) ;
- b) la réalisation d'une campagne de production (séparation dans le temps) suivie d'un nettoyage approprié conformément à une procédure de nettoyage validée ;
- c) fournir des sas de conception appropriée, des différentiels de pression et des systèmes d'alimentation et d'extraction d'air ;
- d) réduire au minimum le risque de contamination causée par la recirculation ou la rentrée d'air non traité ou insuffisamment traité ;
- e) porter des vêtements de protection lorsque des produits ou des matériaux sont manipulés ;
- f) l'utilisation de procédures de nettoyage et de décontamination dont l'efficacité est connue ;
- g) l'utilisation d'un "système fermé" dans la production ;
- h) la recherche de résidus ;
- i) l'utilisation d'étiquettes d'état de propreté sur l'équipement.

16.13 Les mesures de prévention de la

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

16.14 Production areas where susceptible products are processed should undergo periodic environmental monitoring (e.g. for microbiological and particulate matter, where appropriate).

## **Processing operations**

16.15 Before any processing operation is started, steps should be taken to ensure that the work area and equipment are clean and free from any starting materials, products, product residues, labels or documents not required for the current operation.

16.16 Any necessary in-process controls and environmental controls should be carried out and recorded.

16.17 Means should be instituted of indicating failures of equipment or of services (e.g. water, gas) to equipment. Defective equipment should be withdrawn from use until the defect has been rectified. After use, production equipment should be cleaned without delay according to detailed written procedures and stored under clean and dry conditions in a separate area or in a manner that will prevent contamination.

16.18 Time limits for storage of equipment after cleaning and before use should be stated and based on relevant data.

16.19 Containers for filling should be cleaned before filling. Attention should be given to avoiding and removing any contaminants such as glass fragments and metal particles.

16.20 Any significant deviation from the expected yield should be recorded and investigated.

contamination croisée et leur efficacité devraient être vérifiées périodiquement conformément aux SOP.

16.14 Les zones de production où des produits sensibles sont transformés devraient faire l'objet d'une surveillance périodique de l'environnement (p. ex. pour les matières microbiologiques et les particules, s'il y a lieu).

## **Opérations de traitement**

16.15 Avant le début de toute opération de transformation, des mesures devraient être prises pour s'assurer que l'aire de travail et l'équipement sont propres et exempts de toute matière première, produit, résidu de produit, étiquette ou document non requis pour l'opération en cours.

16.16 Les contrôles en cours de fabrication et les contrôles environnementaux nécessaires devraient être effectués et consignés.

16.17 Des moyens devraient être mis en place pour signaler les défaillances de l'équipement ou des services (p. ex. eau, gaz) de l'équipement. L'équipement défectueux doit être retiré de l'utilisation jusqu'à ce que le défaut ait été rectifié. Après utilisation, l'équipement de production devrait être nettoyé sans délai selon des procédures écrites détaillées et entreposé dans des conditions propres et sèches dans un endroit séparé ou d'une manière qui préviendra la contamination.

16.18 Les délais d'entreposage de l'équipement après le nettoyage et avant l'utilisation devraient être indiqués et fondés sur les données pertinentes.

16.19 Les récipients destinés au remplissage doivent être nettoyés avant le remplissage. Il faut veiller à éviter et à éliminer les contaminants tels que les fragments de verre et les particules métalliques.

16.20 Tout écart important par rapport au

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

16.21 Checks should be carried out to ensure that pipelines and other pieces of equipment used for the transportation of products from one area to another are connected in the correct manner.

16.22 Pipes used for conveying distilled or deionized water and, where appropriate, other water pipes should be sanitized and stored according to written procedures that detail the action limits for microbiological contamination and the measures to be taken.

16.23 Measuring, weighing, recording, and control equipment and instruments should be serviced and calibrated at pre-specified intervals and records maintained. To ensure satisfactory functioning, instruments should be checked daily or prior to use for performing analytical tests. The date of calibration and servicing and the date when recalibration is due should be clearly indicated on a label attached to the instrument.

16.24 Repair and maintenance operations should not present any hazard to the quality of the products.

## **Packaging operations**

16.25 When the program for packaging operations is being set up, particular attention should be given to minimizing the risk of cross-contamination, mix ups or substitutions. Different products should not be packaged in close proximity unless there is physical segregation or an alternative system that will provide equal assurance.

16.26 Before packaging operations are begun, steps should be taken to ensure that the work area, packaging lines, printing machines and other

rendement prévu devrait être consigné et faire l'objet d'une enquête.

16.21 Des vérifications devraient être effectuées pour s'assurer que les pipelines et autres équipements utilisés pour le transport des produits d'une zone à une autre sont reliés correctement.

16.22 Les tuyaux utilisés pour le transport de l'eau distillée ou désionisée et, le cas échéant, d'autres tuyaux d'eau devraient être désinfectés et entreposés conformément à des procédures écrites qui précisent les limites d'intervention en cas de contamination microbiologique et les mesures à prendre.

16.23 L'équipement et les instruments de mesure, de pesage, d'enregistrement et de contrôle devraient être entretenus et étalonnés à des intervalles préétablis et des registres devraient être tenus à jour. Pour assurer un fonctionnement satisfaisant, les instruments doivent être vérifiés quotidiennement ou avant d'être utilisés pour effectuer des tests analytiques. La date de l'étalonnage et de l'entretien et la date à laquelle le réétalonnage doit être effectué doivent être clairement indiqués sur une étiquette apposée sur l'instrument.

16.24 Les opérations de réparation et d'entretien ne devraient présenter aucun danger pour la qualité des produits.

## **Opérations d'emballage**

16.25 Lors de la mise en place du programme d'opérations d'emballage, une attention particulière devrait être accordée à la réduction du risque de contamination croisée, de confusion ou de substitution. Les différents produits ne devraient pas être emballés à proximité immédiate, à moins qu'il n'y ait une ségrégation physique ou un autre système qui fournira une assurance égale.

16.26 Avant le début des opérations d'emballage,



## WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

equipment are clean and free from any products, materials or documents used previously and which are not required for the current operation. The line clearance should be performed according to an appropriate procedure and checklist, and recorded.

16.27 The name and batch number of the product being handled should be displayed at each packaging station or line.

16.28 Normally, filling and sealing should be followed as quickly as possible by labeling. If labeling is delayed, appropriate procedures should be applied to ensure that no mix ups or mislabelling can occur.

16.29 The correct performance of any printing (e.g. of code numbers or expiry dates) done separately or in the course of the packaging should be checked and recorded. Attention should be paid to printing by hand, which should be rechecked at regular intervals.

16.30 Special care should be taken when cut labels are used and when overprinting is carried out off-line, and in hand-packaging operations. Roll-feed labels are normally preferable to cut labels in helping to avoid mix ups. Online verification of all labels by automated electronic means can be helpful in preventing mix ups, but checks should be made to ensure that any electronic code readers, label counters, or similar devices are operating correctly. When labels are attached manually, in-process control checks should be performed more frequently.

16.31 Printed and embossed information on

des mesures devraient être prises pour s'assurer que l'aire de travail, les lignes d'emballage, les machines d'impression et autres équipements sont propres et exempts de tout produit, matériel ou document utilisé antérieurement et qui ne sont pas nécessaires à l'opération en cours. Le dégagement en ligne doit être effectué conformément à une procédure et à une liste de contrôle appropriées, et enregistré.

16.27 Le nom et le numéro de lot du produit manipulé devraient être affichés à chaque station ou ligne d'emballage.

16.28 Normalement, le remplissage et le scellement devraient être suivis le plus rapidement possible par l'étiquetage. Si l'étiquetage est retardé, des procédures appropriées devraient être appliquées pour s'assurer qu'aucune confusion ou erreur d'étiquetage ne peut se produire.

16.29 L'exécution correcte de toute impression (par exemple, des numéros de code ou des dates de péremption) effectuée séparément ou au cours de l'emballage doit être vérifiée et enregistrée. Il faut faire attention à l'impression à la main, qui doit être revérifiée à intervalles réguliers.

16.30 Des précautions particulières doivent être prises lorsque des étiquettes découpées sont utilisées et lorsque la surimpression est effectuée hors ligne et dans les opérations d'emballage manuel. Les étiquettes à rouleau sont normalement préférables aux étiquettes coupées, ce qui permet d'éviter les mélanges. La vérification en ligne de toutes les étiquettes par des moyens électroniques automatisés peut être utile pour prévenir les mélanges, mais il faut s'assurer que les lecteurs de codes électroniques, les compteurs d'étiquettes ou d'autres dispositifs similaires fonctionnent correctement. Lorsque les étiquettes sont attachées manuellement, les contrôles en cours de fabrication devraient être

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

packaging materials should be distinct and resistant to fading or erasing.

16.32 Regular online control of the product during packaging should include at a minimum checks on:

- (a) the general appearance of the packages;
  - (b) whether the packages are complete;
  - (c) whether the correct products and packaging materials are used;
  - (d) whether any overprinting is correct;
  - (e) the correct functioning of line monitors.
- Samples taken away from the packaging line should not be returned.

16.33 Products that have been involved in an unusual event during packaging should be reintroduced into the process only after special inspection, investigation and approval by authorized personnel. A detailed record should be kept of this operation.

16.34 Any significant or unusual discrepancy observed during reconciliation of the amount of bulk product and printed packaging materials and the number of units produced should be investigated, satisfactorily accounted for, and recorded before release.

16.35 Upon completion of a packaging operation, any unused batch-coded packaging materials should be destroyed and the destruction recorded. A documented procedure requiring checks to be performed before returning unused materials should be followed if uncoded printed materials are returned to stock.

16.36 Production records should be reviewed as part of the approval process of batch release before transfer to the authorized person. Any divergence or failure of a batch to meet production specifications should be thoroughly investigated. The investigation should, if necessary, extend to other batches of the same product and other

effectués plus fréquemment.

16.31 L'information imprimée et en relief sur les matériaux d'emballage devrait être distincte et résistante à la décoloration ou à l'effacement.

16.32 Le contrôle en ligne régulier du produit pendant l'emballage devrait inclure au minimum des contrôles sur :

- a) l'aspect général des colis ;
- b) si les colis sont complets ;
- c) si les bons produits et matériaux d'emballage sont utilisés ;
- d) l'exactitude de toute surimpression ;
- e) le bon fonctionnement des moniteurs de ligne.

Les échantillons prélevés sur la chaîne d'emballage ne doivent pas être retournés.

16.33 Les produits qui ont été impliqués dans un événement inhabituel au cours de l'emballage ne devraient être réintroduits dans le processus qu'après une inspection spéciale, une enquête et l'approbation du personnel autorisé. Il faut tenir un registre détaillé de cette opération.

16.34 Tout écart important ou inhabituel observé au cours du rapprochement de la quantité de produits en vrac et de matériaux d'emballage imprimés et du nombre d'unités produites devrait faire l'objet d'une enquête, être comptabilisé de façon satisfaisante et consigné avant la mainlevée.

16.35 Une fois l'opération d'emballage terminée, tout matériel d'emballage non utilisé et codé par lot devrait être détruit et la destruction devrait être consignée. Une procédure documentée exigeant que des vérifications soient effectuées avant de retourner les matériaux inutilisés doit être suivie si des matériaux imprimés non codés sont retournés en stock.

16.36 Les dossiers de production devraient être examinés dans le cadre du processus d'approbation de la libération des lots avant le transfert à la personne autorisée. Toute

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

products that may have been associated with the specific failure or discrepancy. A written record of the investigation should be made and should include the conclusion and follow-up action.

## 17. Good practices in quality control

17.1 QC is the part of GMP concerned with sampling, specifications and testing, and with the organization and documentation which ensure that the necessary and relevant tests are actually carried out and that materials are not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged to be compliant with the requirements. QC is not confined to laboratory operations, but may be involved in many decisions concerning the quality of the product.

17.2 The independence of QC from production is considered fundamental.

17.3 Each manufacturer should have a QC function. The QC function should be independent of other departments and under the authority of a person with appropriate qualifications and experience. Adequate resources must be available to ensure that all the QC arrangements are effectively and reliably carried out. The basic requirements for QC are as follows:

(a) adequate facilities, trained personnel and approved procedures must be available for sampling, inspecting, and testing starting materials, packaging materials, and intermediate, bulk, and finished products, and where appropriate for monitoring environmental conditions for GMP purposes;

divergence ou non-conformité d'un lot aux spécifications de production doit faire l'objet d'une enquête approfondie. L'enquête devrait, si nécessaire, s'étendre à d'autres lots du même produit et à d'autres produits qui peuvent avoir été associés à la défaillance ou à l'anomalie spécifique. Un compte rendu écrit de l'enquête devrait être établi et devrait comprendre la conclusion et les mesures de suivi.

## 17. Bonnes pratiques en matière de contrôle de la qualité

17.1 Le contrôle de qualité est la partie des BPF qui concerne l'échantillonnage, les spécifications et les essais, ainsi que l'organisation et la documentation qui garantissent que les essais nécessaires et pertinents sont effectivement effectués et que les matériaux ne sont pas mis en service, ni les produits mis en vente ou fournis, tant que leur qualité n'a pas été jugée conforme aux exigences. Le CQ ne se limite pas aux opérations de laboratoire, mais peut être impliqué dans de nombreuses décisions concernant la qualité du produit.

17.2 L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est considérée comme fondamentale.

17.3 Chaque fabricant devrait avoir une fonction CQ. La fonction CQ devrait être indépendante des autres services et placée sous l'autorité d'une personne possédant les qualifications et l'expérience appropriées. Des ressources suffisantes doivent être disponibles pour s'assurer que toutes les dispositions en matière de contrôle de la qualité sont mises en œuvre de manière efficace et fiable. Les exigences de base pour le CQ sont les suivantes :

a) des installations adéquates, du personnel qualifié et des procédures approuvées doivent être disponibles pour l'échantillonnage, l'inspection et l'analyse des matières premières, des matériaux d'emballage et des produits

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

(b) samples of starting materials, packaging materials, intermediate products, bulk products and finished products must be taken by methods and personnel approved by the QC department;

(c) qualification and validation;

(d) records must be made (manually and/or by recording instruments) demonstrating that all the required sampling, inspecting and testing procedures have actually been carried out and that any deviations have been fully recorded and investigated;

(e) the finished products must contain ingredients complying with the qualitative and quantitative composition of the product described in the marketing authorization; the ingredients must be of the required purity, in their proper container and correctly labeled;

(f) records must be made of the results of inspecting and testing the materials and intermediate, bulk and finished products against specifications; product assessment must include a review and evaluation of the relevant production documentation and an assessment of deviations from specified procedures;

(g) sufficient samples of starting materials and products must be retained to permit future examination of the product if necessary; the retained product must be kept for the appropriate time in its final pack unless the pack is exceptionally large, in which case one that is equivalent to the marketed packaging system may be used.

intermédiaires, en vrac et finis et, le cas échéant, pour la surveillance des conditions environnementales aux fins des BPF ;

b) des échantillons des matières premières, des matériaux d'emballage, des produits intermédiaires, des produits en vrac et des produits finis doivent être prélevés par des méthodes et du personnel approuvés par le service du contrôle de la qualité ;

c) la qualification et la validation ;

d) des registres doivent être établis (manuellement et/ou au moyen d'instruments d'enregistrement) démontrant que toutes les procédures d'échantillonnage, d'inspection et d'essai requises ont été effectivement mises en œuvre et que tout écart a été entièrement enregistré et a fait l'objet d'une enquête ;

e) les produits finis doivent contenir des ingrédients conformes à la composition qualitative et quantitative du produit décrit dans l'autorisation de mise sur le marché ; les ingrédients doivent être de la pureté requise, dans leur contenant approprié et correctement étiquetés ;

f) les résultats de l'inspection et des essais des matériaux et des produits intermédiaires, en vrac et finis doivent être consignés par rapport aux spécifications ; l'évaluation du produit doit comprendre un examen et une évaluation de la documentation de production pertinente et une évaluation des écarts par rapport aux procédures spécifiées ;

g) des échantillons suffisants de matières premières et de produits doivent être conservés pour permettre un examen ultérieur du produit si nécessaire ; le produit conservé doit être conservé pendant une durée appropriée dans son emballage final, sauf si l'emballage est exceptionnellement grand, auquel cas un produit équivalent au système d'emballage commercialisé peut être utilisé.

17.4 Other QC responsibilities include:

(a) establishing, validating and implementing all QC procedures;

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

(b)evaluating, maintaining and storing reference standards for substances;  
(c) ensuring the correct labelling of containers of materials and products;  
(d)ensuring that the stability of the active pharmaceutical ingredients and products is monitored;  
(e)participating in the investigation of complaints related to the quality of the product; (f) participating in environmental monitoring;  
(g)participation in QRM program. These activities should be carried out in accordance with written procedures and, where necessary, recorded.

17.5 QC personnel must have access to production areas for sampling and investigation as appropriate. Control of starting materials and intermediate, bulk and finished products

17.6 All tests should follow the instructions given in the relevant written test procedure for each material or product. The result should be checked by the supervisor before the material or product is released or rejected.

17.7 Samples should be representative of the batches of material from which they are taken in accordance with the approved written procedure.

17.8 Sampling should be carried out so as to avoid contamination or other adverse effects on quality. The containers that have been sampled should be marked accordingly and carefully resealed after sampling.

17.9 Care should be taken during sampling to guard against contamination or mix up of, or by, the material being sampled. All sampling equipment that comes into contact with the material should be clean. Some particularly hazardous or potent materials may require special precautions.

17.4 Les autres responsabilités en matière de contrôle de la qualité comprennent :

a) établir, valider et mettre en œuvre toutes les procédures de contrôle de qualité ;  
b) l'évaluation, le maintien et le stockage des étalons de référence pour les substances ;  
c) assurer l'étiquetage correct des conteneurs de matériaux et de produits ;  
d) veiller à ce que la stabilité des principes actifs et des produits pharmaceutiques soit surveillée ;  
(e) participer à l'enquête sur les plaintes relatives à la qualité du produit ; (f) participer à la surveillance de l'environnement ; (g) participer au programme QRM. Ces activités devraient être menées conformément à des procédures écrites et, le cas échéant, enregistrées.

17.5 Le personnel de contrôle de la qualité doit avoir accès aux zones de production pour l'échantillonnage et l'investigation, le cas échéant.

17.6 Tous les essais doivent suivre les instructions données dans la procédure d'essai écrite pertinente pour chaque matériau ou produit. Le résultat doit être vérifié par le superviseur avant que le matériau ou le produit ne soit libéré ou rejeté.

17.7 Les échantillons doivent être représentatifs des lots de matériel dont ils sont prélevés conformément à la procédure écrite approuvée.

17.8 L'échantillonnage devrait être effectué de manière à éviter la contamination ou d'autres effets négatifs sur la qualité. Les récipients qui ont été échantillonnés devraient être marqués en conséquence et soigneusement refermés après l'échantillonnage.

17.9 Pendant l'échantillonnage, il faut prendre soin de se prémunir contre la contamination ou le mélange du matériel échantillonné. Tout l'équipement d'échantillonnage qui entre en

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

17.10 Sampling equipment should be cleaned and, if necessary, sterilized before and after each use and stored separately from other laboratory equipment.

17.11 Each sample container should bear a label indicating:

- (a) the name of the sampled material;
- (b) the batch or lot number;
- (c) the number of the container from which the sample has been taken;
- (d) the number of the sample;
- (e) the signature of the person who has taken the sample; (f) the date of sampling.

17.12 Out-of-specification results obtained during testing of materials or products should be investigated in accordance with an approved procedure. Records should be maintained.

## Test requirements

### Starting and packaging materials

17.13 Before releasing a starting or packaging material for use, the QC manager should ensure that the materials have been tested for conformity with specifications for identity, strength, purity and other quality parameters.

17.14 An identity test should be conducted on a sample from each container of starting material (see also section 14.14). It is permissible to sample only a proportion of the containers where a validated procedure has been established to ensure that no single container of starting material has been incorrectly labelled. This validation should take account of at least the following aspects:

- the nature and status of the manufacturer and of the supplier and their understanding of the GMP requirements;

contact avec le matériau doit être propre. Certaines matières particulièrement dangereuses ou puissantes peuvent nécessiter des précautions particulières.

17.10 L'équipement d'échantillonnage devrait être nettoyé et, au besoin, stérilisé avant et après chaque utilisation et entreposé séparément des autres équipements de laboratoire.

17.11 Chaque contenant d'échantillon devrait porter une étiquette indiquant :

- a) le nom du matériel échantillonné ;
- b) le numéro de lot ou le numéro de lot ;
- c) le numéro du récipient dans lequel l'échantillon a été prélevé ;
- d) le numéro de l'échantillon ;
- e) la signature de la personne qui a prélevé l'échantillon ; f) la date de prélèvement de l'échantillon.

17.12 Les résultats non conformes aux spécifications obtenus au cours des essais de matériaux ou de produits devraient faire l'objet d'une enquête conformément à une procédure approuvée. Des registres devraient être tenus à jour.

## Exigences d'essai

### Matériaux de départ et d'emballage

17.13 Avant d'autoriser l'utilisation d'un matériau de départ ou d'emballage, le responsable du contrôle de la qualité doit s'assurer que les matériaux ont été soumis à des essais de conformité aux spécifications d'identité, de résistance, de pureté et autres paramètres de qualité.

17.14 Un test d'identité devrait être effectué sur un échantillon de chaque contenant de matière première (voir aussi la section 14.14). Il est permis d'échantillonner seulement une partie des contenants lorsqu'une procédure validée a été établie pour s'assurer qu'aucun contenant de matière première n'a été incorrectement

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

- the QA system of the manufacturer of the starting material;
- the manufacturing conditions under which the starting material is produced and controlled;
- the nature of the starting material and the medicinal products in which it will be used.

Under such a system it is possible that a validated procedure for exemption from the requirement for identity testing of each incoming container of starting material could be accepted for the following:

- starting materials coming from a single product manufacturer or plant; or
- starting materials coming directly from a manufacturer, or in the manufacturer's sealed container where there is a history of reliability, and regular audits of the manufacturer's QA system are conducted by the purchaser (the manufacturer of the medicinal product) or by an officially accredited body.

It is improbable that such a procedure could be satisfactorily validated for either:

- starting materials supplied by intermediaries, such as brokers, where the source of manufacture is unknown or not audited; or
- starting materials for use in parenteral products.

17.15 Each batch (lot) of printed packaging materials must be examined following receipt.

17.16 In lieu of full testing by the manufacturer, a certificate of analysis may be accepted from the supplier, provided that the manufacturer establishes the reliability of the supplier's analysis through appropriate periodic validation of the supplier's test results (see sections 8.8 and 8.9) and through on-site audits of the supplier's capabilities. (This does not affect section 17.15.) Certificates

étiqueté. Cette validation devrait tenir compte au moins des aspects suivants :

- la nature et le statut du fabricant et du fournisseur et de leur compréhension des exigences des BPF ;
- le système d'assurance de la qualité du fabricant du produit matière première ;
- les conditions de fabrication dans lesquelles la matière première est produite et contrôlée ;
- la nature de la matière première et la nature de la matière première et les médicaments dans lesquels il sera utilisé.

Dans le cadre d'un tel système, il est possible qu'une procédure validée d'exemption de l'exigence d'analyse d'identité de chaque conteneur entrant de matière première pourrait être acceptée pour ce qui suit :

- les matières premières provenant d'un seul fabricant de produits ou d'une seule usine ; ou
- les matières premières provenant directement d'un fabricant, ou dans le contenant scellé du fabricant lorsqu'il y a un historique de fiabilité, et des audits réguliers du système d'assurance qualité du fabricant sont effectués par l'acheteur (le fabricant du médicament) ou par un organisme officiellement accrédité.

Il est improbable qu'une telle procédure puisse être validée de manière satisfaisante pour l'un ou l'autre :

- les matières premières fournies par des intermédiaires, tels que les courtiers, lorsque la source de fabrication est inconnue ou n'a pas fait l'objet d'un audit ; ou
- les matières premières destinées à être utilisées dans les produits parentéraux.

17.15 Chaque lot de matériel d'emballage imprimé doit être examiné après réception.

17.16 Au lieu d'essais complets par le fabricant, un certificat d'analyse peut être accepté du fournisseur, à condition que le fabricant établisse la fiabilité de l'analyse du fournisseur par une

# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

must be originals (not photocopies) or otherwise have their authenticity assured. Certificates must contain at least the following information (7):

- (a) identification (name and address) of the issuing supplier;
- (b) signature of the competent official, and statement of his or her qualifications;
- (c) the name of the material tested;
- (d) the batch number of the material tested;
- (e) the specifications and methods used;
- (f) the test results obtained;
- (g) the date of testing.

## **In-process control**

17.17 In-process control records should be maintained and form a part of the batch records (see section 15.25).

## **Finished products**

17.18 For each batch of medicines, there should be an appropriate laboratory determination of satisfactory conformity to its finished product specification prior to release.

17.19 Products failing to meet the established specifications or any other relevant quality criteria should be rejected.

## **Batch record review**

17.20 QC records should be reviewed as part of the approval process of batch release before transfer to the authorized person. Any divergence or failure of a batch to meet its specifications should be thoroughly investigated. The investigation should, if necessary, extend to other batches of the same product and other products that may have been associated with the specific failure or discrepancy. A written record of the investigation should be made and should include the conclusion and follow-up action.

validation périodique appropriée des résultats des essais du fournisseur (voir les sections 8.8 et 8.9) et par des vérifications sur place des capacités du fournisseur. (Ceci n'affecte pas la section 17.15.)

Les certificats doivent être des originaux (et non des photocopies) ou leur authenticité doit être assurée. Les certificats doivent contenir au moins les informations suivantes (7) :

- a) l'identification (nom et adresse) du fournisseur émetteur ;
- b) la signature du fonctionnaire compétent et la déclaration relative à ses qualifications ;
- c) le nom du matériau testé ;
- d) le numéro de lot du matériau testé ;
- e) les spécifications et les méthodes utilisées ;
- f) les résultats des essais obtenus ;
- g) la date de l'essai.

## **Contrôle en cours de fabrication**

17.17 Les dossiers de contrôle en cours de fabrication devraient être tenus à jour et faire partie des dossiers de lot (voir la section 15.25).

## **Produits finis**

17.18 Pour chaque lot de médicaments, il devrait y avoir une détermination appropriée par le laboratoire de la conformité satisfaisante à ses spécifications du produit fini avant la mise en circulation.

17.19 Les produits ne répondant pas aux spécifications établies ou à tout autre critère de qualité pertinent devraient être rejetés.

## **Examen du dossier de lot**

17.20 Les dossiers de contrôle de la qualité devraient être examinés dans le cadre du processus d'approbation de la libération des lots avant le transfert à la personne autorisée. Toute divergence ou non-conformité d'un lot à ses spécifications doit faire l'objet d'une enquête approfondie. L'enquête devrait, si nécessaire, s'étendre à d'autres lots du même produit et à d'autres produits qui peuvent avoir été associés à



# WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

17.21 Retention samples from each batch of finished product should be kept for at least one year after the expiry date. Finished products should usually be kept in their final packaging and stored under the recommended conditions. If exceptionally large packages are produced, smaller samples might be stored in appropriate containers. Samples of active starting materials should be retained for at least one year beyond the expiry date of the corresponding finished product. Other starting materials (other than solvents, gases and water) should be retained for a minimum of two years if their stability allows. Retention samples of materials and products should be of a size sufficient to permit at least two full reexaminations.

## **Stability studies**

17.22 QC should evaluate the quality and stability of finished pharmaceutical products and, when necessary, of starting materials and intermediate products.

17.23 QC should establish expiry dates and shelf-life specifications on the basis of stability tests related to storage conditions.

17.24 A written program for ongoing stability determination should be developed and implemented to include elements such as:

- (a) a complete description of the medicine involved in the study;
- (b) the complete set of testing parameters and methods, describing all tests for potency, purity, and physical characteristics and documented evidence that these tests indicate stability;
- (c) provision for the inclusion of a sufficient

la défaillance ou à l'anomalie spécifique. Un compte rendu écrit de l'enquête devrait être établi et devrait comprendre la conclusion et les mesures de suivi.

17.21 Les échantillons de rétention de chaque lot de produit fini devraient être conservés pendant au moins un an après la date de péremption. Les produits finis doivent généralement être conservés dans leur emballage final et entreposés dans les conditions recommandées. Si des emballages exceptionnellement grands sont produits, des échantillons plus petits peuvent être entreposés dans des contenants appropriés. Les échantillons de matières premières actives devraient être conservés pendant au moins un an après la date de péremption du produit fini correspondant. Les autres matières premières (autres que les solvants, les gaz et l'eau) devraient être conservées pendant au moins deux ans si leur stabilité le permet. Les échantillons de rétention des matériaux et des produits doivent être d'une taille suffisante pour permettre au moins deux réexamens complets.

## **Études de stabilité**

17.22 Le CQ devrait évaluer la qualité et la stabilité des produits pharmaceutiques finis et, au besoin, des matières premières et des produits intermédiaires.

17.23 Le CQ devrait établir des dates de péremption et des spécifications de durée de conservation sur la base d'essais de stabilité liés aux conditions d'entreposage.

17.24 Un programme écrit pour la détermination continue de la stabilité devrait être élaboré et mis en oeuvre de manière à inclure des éléments tels que :

- a) une description complète du médicament faisant l'objet de l'étude ;
- b) l'ensemble complet des paramètres et des méthodes d'essai, décrivant tous les essais d'activité, de pureté et de caractéristiques

## WAHO GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES

---

number of batches;

(d) the testing schedule for each medicine;

(e) provision for special storage conditions;

(f) provision for adequate sample retention;

(g) a summary of all the data generated, including the evaluation and the conclusions of the study.

17.25 Stability should be determined prior to marketing and following any significant changes, for example, in processes, equipment or packaging materials.

physiques, ainsi que les preuves documentées que ces essais indiquent la stabilité ;

c) une disposition prévoyant l'inclusion d'un nombre suffisant de lots ;

d) le calendrier des tests pour chaque médicament ;

e) les dispositions relatives aux conditions particulières de stockage ;

f) des dispositions relatives à la conservation adéquate des échantillons ;

g) un résumé de toutes les données produites, y compris l'évaluation et les conclusions de l'étude.

17.25 La stabilité devrait être déterminée avant la commercialisation et à la suite de tout changement important, par exemple dans les procédés, l'équipement ou les matériaux d'emballage.