

Gruppo di Settore Ossido Propilene/Glicole Propilenico

Linee guida per la manipolazione e la distribuzione
del Glicole propilenico USP/EP

Revisione 2.2 - Maggio 2013



Società membri

Società

BASF SE

INEOS Manufacturing Deutschland GmbH

DOW EUROPE GmbH

LYONDELLBASELL INDUSTRIES

REPSOL QUIMICA, S.A.

SHELL CHEMICALS EUROPE BV

Le informazioni riportate in questa pubblicazione derivano dall'esperienza generale delle Società che appartengono al Cefic. Vengono fornite in buona fede e sono da ritenersi veritiere e accurate in virtù delle conoscenze possedute.

I membri del Cefic non sono in grado di assumersi la responsabilità per qualsiasi perdita o danno derivante o dovuto a queste informazioni, poiché le raccomandazioni o i suggerimenti espressi non sono tutelati da alcuna garanzia e le condizioni d'uso esulano dal loro controllo.

Ciascun operatore applicherà queste linee guida assumendosene la responsabilità esclusiva e conformemente ai propri requisiti operativi. Nessuna parte di queste linee guida può essere usata o interpretata in modo tale da risultare in conflitto con la legislazione internazionale e/o nazionale vigente. In ogni caso, tutte le disposizioni normative e legali applicabili prevarranno sempre su queste linee guida.

Indice

1	Introduzione	5
1.1	Finalità	5
1.2	Campo di applicazione	6
1.3	Normative vigenti	7
1.4	Product Stewardship	8
2	Caratteristiche generali della catena di distribuzione del glicole propilenico USP/EP	10
2.1	Rintracciabilità del prodotto	10
2.2	Ispezione e test	10
2.3	Controllo dei prodotti non conformi	13
2.4	Manipolazione e apparecchiature di stoccaggio	13
2.5	Durata di stoccaggio	14
2.6	Rapporti di qualità e durata di conservazione di un campione	14
2.7	Qualifiche del personale e formazione	14
2.8	Controlli e autovalutazioni	15
2.9	Controllo del cambiamento	15
3	Stoccaggio del prodotto fuso	16
3.1	Informazioni di carattere generale	16
3.2	Progettazione di base e costruzione	16
3.3	Operazioni sui serbatoi di stoccaggio	17
3.4	Pulizia e manutenzione	17
3.5	Prodotto restituito	17
4	Operazioni di carico	18
4.1	Informazioni di carattere generale	18
4.2	Progettazione di base e costruzione	18
4.3	Operazioni	19
5	Trasporto del prodotto sfuso	20
5.1	Informazioni di carattere generale	20
5.2	Progettazione di base e costruzione	20
5.3	Carichi precedenti e in scomparti adiacenti	21
5.4	Sigillatura	22
5.5	Pulizia	22
5.6	Rintracciabilità	22
6	Operazioni di scarico	23
6.1	Informazioni di carattere generale	23
6.2	Progettazione di base e costruzione	23
6.3	Operazioni	23

7	Operazioni di imballaggio	24
7.1	Condizioni generali	24
7.2	Progettazione di base e costruzione	25
7.3	Specifiche dei contenitori	25
7.4	Apparecchiature e procedure di scarico	26
7.5	Impianti di imballaggio	26
7.6	Marchatura, campionamento, controllo di qualità e certificato di analisi	27
7.7	Stoccaggio dei contenitori	27
7.8	Carico per le spedizioni	27
8	Distributori/rivenditori e broker	28
9	Ritiro del prodotto da parte dei clienti	29
	Appendice 1	30
	Informazioni sul prodotto	
	Appendice 2	32
	Questionario di valutazione per lo stoccaggio/l'imballaggio del prodotto sfuso	
	Appendice 3	38
	Questionario di valutazione per le società di magazzinaggio	
	Appendice 4	41
	Valutazione di distributori/rivenditori e broker	
	Appendice 5	43
	Bibliografia	
	Appendice 6	44
	Definizioni	
	Appendice 7	46
	Simboli per l' utilizzo di prodotti imballati	

1 Introduzione

Le presenti linee guida sono state redatte dai produttori europei (cfr. pag. 1) di glicole propilenico USP/EP (grado farmaceutico) sotto la direzione del Gruppo di settore Cefic per l'ossido di propilene/propilenglicole, conformemente al programma Responsible Care® per la manipolazione e la distribuzione dei loro prodotti.

1.1 Finalità

Il glicole propilenico USP/EP viene usato come *eccipiente* (ingrediente non attivo) nel processo di fabbricazione dei prodotti farmaceutici. Inoltre, può essere impiegato nella produzione di alimenti, aromi, mangimi animali e cosmetici. Il glicole propilenico USP/EP è un prodotto ad elevata purezza che deve soddisfare tutte le *specifiche* delle attuali farmacopee americana e/o europea (USP/EP). I produttori di questo prodotto di alta qualità si sono fermamente impegnati, insieme a tutti i componenti della catena produttiva, ad uniformarsi ai Sistemi di Gestione della Qualità, ad es., ISO 9000: 2001, ISO 22000), secondo i principi della Buona Pratica di Fabbricazione (Good Manufacturing Practices - GMP), applicabili agli eccipienti, con il programma per componenti alimentari di Analisi dei Rischi e dei Punti Critici di Controllo (HACCP) e con i programmi di Responsible Care®.

Prima di raggiungere il consumatore finale, il glicole propilenico USP/EP passa attraverso una catena di distribuzione, organizzata in varie operazioni (manipolazione, stoccaggio, trasporto, *imballaggio*, ecc.) e spesso eseguita da operatori diversi in successione. Good Trade and Distribution Practices (GTDP), pubblicate da WHO e IPEC, devono essere considerate da tutti i partner coinvolti nella catena di distribuzione.

Il presente documento intende:

- 1) suscitare la consapevolezza di chiunque sia coinvolto nella catena di distribuzione;
- 2) fornire linee guida per la manipolazione del prodotto al fine di preservarne la qualità iniziale, dai serbatoi del prodotto sfuso presso lo stabilimento di produzione fino ai clienti finali che lo impiegano nelle loro applicazioni più delicate;
- 3) assicurare un grado elevato di tutela della salute pubblica.

La contaminazione o un errore di etichettatura possono avere delle conseguenze potenzialmente gravi per l'uomo, in particolare in relazione a prodotti farmaceutici quali liquidi iniettabili e a medicinali somministrati per via orale, alle creme per la pelle e a tutte le possibili applicazioni nel settore alimentare.

Tutte le parti coinvolte nella produzione e nelle catene di distribuzione del glicole propilenico USP/EP sono tenute a garantire una manipolazione sicura, appropriata ed igienica del prodotto.

Tutte le società di trasporto, *imballaggio* e/o magazzinaggio del glicole propilenico USP/EP, sia confezionato che sfuso, devono applicare un sistema di protezione per tutelare gli utenti finali da qualsiasi alterazione nella qualità del prodotto, a partire dalla fase iniziale di produzione fino alla destinazione finale.

Il Gruppo di settore Cefic Ossido di propilene/propilenglicole raccomanda a tutte le parti coinvolte di adottare queste linee guida nella distribuzione del glicole propilenico USP/EP come un codice di pratica industriale. Queste linee guida si applicano a tutte le transazioni commerciali, compresi gli accordi di scambio, di lavorazione, di rivendita e gli accordi con i clienti per il *ritiro* e il trasporto del prodotto. L'applicazione di SQAS (Safety & Quality Assessment System) è vivamente consigliata a tutti i fornitori di servizi logistici e ESAD II Appendice F & G (European Single Assessment Document) per i distributori che gestiscono glicole propilenico USP/EP.

1.2 Campo di applicazione

Questo documento fa esclusivo riferimento al glicole mono-propilenico USP/EP (grado farmaceutico). Il glicole dipropilenico e il glicole tripropilenico non sono classificati come prodotti di grado farmaceutico e pertanto non rientrano nell'ambito di applicazione di queste linee guida.

Il glicole propilenico viene commercializzato anche come prodotto di "grado industriale/tecnico" per varie applicazioni industriali/tecniche. Il processo di produzione e di distribuzione del glicole propilenico di "grado industriale/tecnico" non soddisfa gli elevati standard richiesti dalla farmacopea americana ed europea (USP/EP) e pertanto non deve essere usato per applicazioni delicate quali, ma non limitatamente a, prodotti farmaceutici, alimentari e degli aromi, e cosmetici. È obbligatorio utilizzare il glicole monopropilenico USP/EP anziché il glicole propilenico industriale per applicazioni delicate, per evitare qualsiasi effetto nocivo alla salute causato da potenziali *impurità*.

Le linee guida riguardano principalmente la catena di distribuzione, a partire dall'ultimo serbatoio di stoccaggio del produttore fino ai depositi/magazzini dell'utente finale.

Queste linee guida sono applicabili ad ogni fase della produttiva, come illustrato nella figura 1, :

- Stoccaggio del prodotto sfuso
- Carico/scarico
- Trasporto
- Sistemi di riempimento
- Immagazzinamento.

Le figure generalmente coinvolte in queste attività sono:

- I produttori
- I trasportatori
- Gli operatori dei terminal
- I distributori
- Le società di *imballaggio*
- Le società di magazzinaggio
- I distributori/rivenditori e i broker.

Queste linee guida definiscono i requisiti minimi per:

- La certificazione di qualità
- La rintracciabilità
- I controlli sui carichi in uscita
- I controlli sui carichi in entrata
- La ri-certificazione intermedia
- La selezione e i controlli sulle apparecchiature
- La qualificazione del personale.

Il Capitolo 2 illustra i principi generali della Buona Pratica di Fabbricazione (Good Manufacturing Practices, GMP) che devono essere applicati a tutte le operazioni della catena di distribuzione. I capitoli 3 -7 fanno riferimento a ciascuna operazione, indicando nello specifico le pratiche che devono essere applicate oltre a quelle di carattere generale illustrate nel Capitolo 2.

1.3 Normative vigenti

La legislazione varia da Paese a Paese; queste linee guida non fanno riferimento alla legislazione su scala mondiale.

Il glicole propilenico è soggetto ad una nuova legislazione europea per le sostanze chimiche (REACH), in vigore dal 1° giugno 2007. Alcune applicazioni del glicole propilenico, tuttavia, indicate nel presente documento, sono al di fuori del campo d'azione di REACH, come prodotti farmaceutici, cosmetici, alimenti e mangimi.

Sebbene esistano molte farmacopee, ad esempio, la Farmacopea degli Stati Uniti, la Farmacopea Europea, la Farmacopea del Giappone, ecc., queste linee guida fanno esclusivo riferimento alla Farmacopea degli Stati Uniti e alla Farmacopea Europea e non hanno la presunzione di essere esaustive, anche nell'ambito di queste farmacopee.

Sono state pubblicate importanti linee guida per il glicole propilenico USP/EP; vedere riferimenti nell'Appendici 5. Tutti questi documenti, incentrati su applicazioni farmaceutiche, potrebbero servire da ulteriore guida generale per la produzione e la distribuzione di eccipienti come il glicole propilenico USP/EP:

- Joint IPEC – PQG Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients, pubblicato nel 2006, con il corrispondente Good Manufacturing Practices (GMP) Audit Guideline pubblicato nel 2008 dall'International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC), in collaborazione con il Pharmaceutical Quality Group (PQG)
- Good Trade and Distribution Practices for Pharmaceutical Starting Materials, pubblicato dalla World Health Organization (WHO) nel 2003
- IPEC Good Distribution Practices Guide for Pharmaceutical Excipients, pubblicato nel 2006, con il corrispondente Good Distribution Practices Audit Guideline for Pharmaceutical Excipients, pubblicato nel 2011 da The International Pharmaceutical Excipients Council.
- The European Single Assessment Document for Chemical Distributors (SQAS – ESAD II), pubblicato da Cefic /FECC nel 2006, che include aspetti relativi alla catena di distribuzione e ad un piano di valutazione di terzi. L'Appendice F è stata sviluppata per prodotti alimentari, farmaceutici e/o cosmetici, ed è basata sulle linee guida Cefic PG USP/EP. Una sotto-sezione G è stata aggiunta agli eccipienti farmaceutici.
- ICH – Q7, Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, pubblicato dall'International Conference on Harmonisation (ICH) nel 2000. Questa guida è stata recepita dalla legislazione europea in quanto parte II delle linee guida UE di Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2005.
 - EXCiPACT™, gli standard di certificazione per eccipienti farmaceutici, pubblicata nel 2012 dall' EXCiPACT, complementare all' IPEC
 - FSSC 22000 (HACCP, ISO 22000), la certificazione standard per prodotti alimentari
 - GMP+ / QS / Ovocom – Schemi di Sicurezza/Garanzia nei Mangimi, le certificazioni standard per l' alimentazione animale

Le linee guida Cefic per la manipolazione e la distribuzione del glicole propilenico USP/EP sono essenzialmente incentrate sui rischi associati alla catena di distribuzione.

A differenza degli Stati Uniti, l'impiego del glicole propilenico USP/EP come prodotto alimentare o additivo alimentare per uso di carattere generale non è attualmente consentito nei Paesi dell'Unione Europea.

Nell'Unione Europea vi sono importanti regolamenti riguardo al glicole propilenico USP/EP:

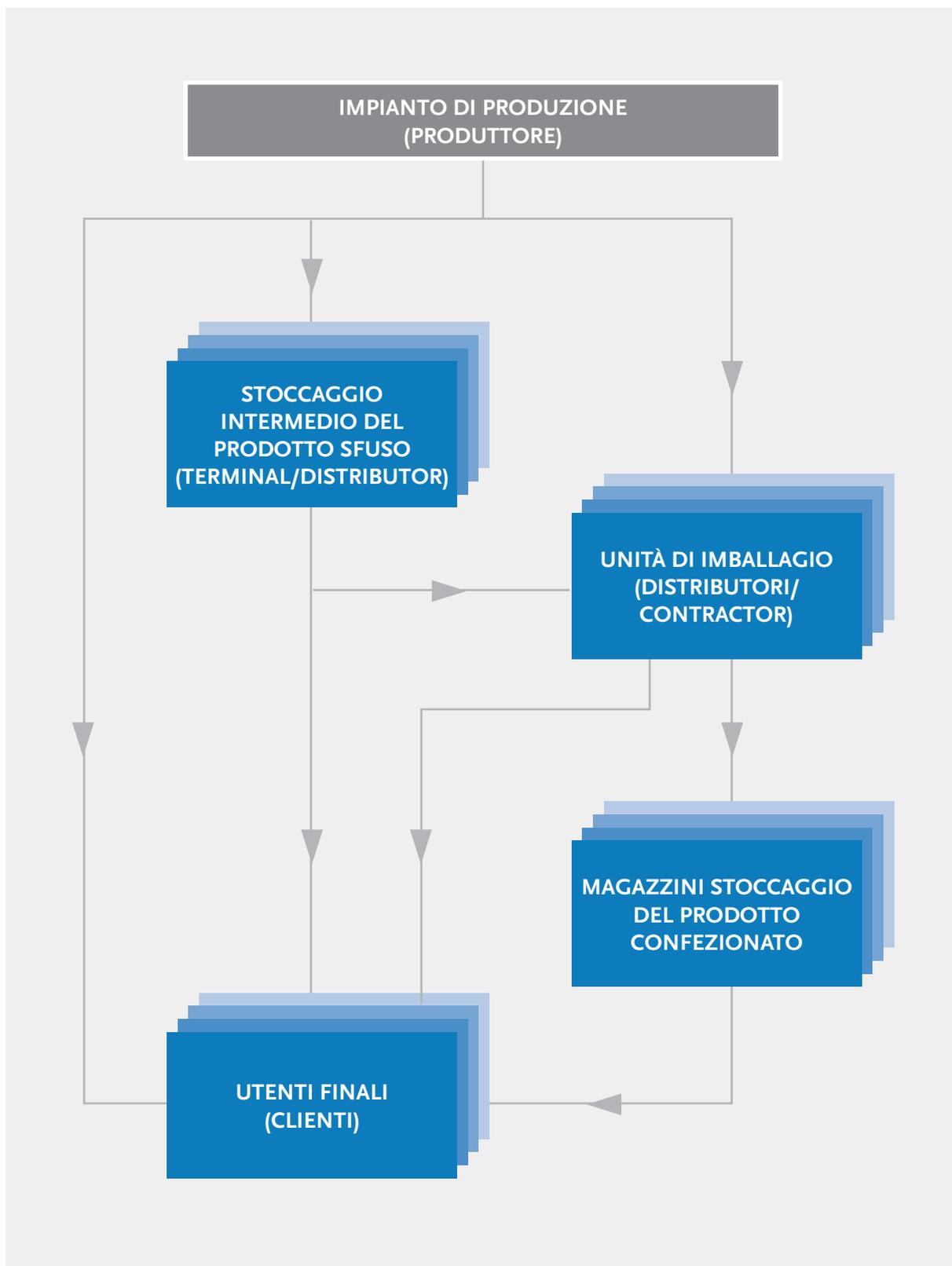
- Regolamento (CE) n. 1333/2008 relativo agli additivi alimentari : 1,2-propandiolo (propilenglicole) è classificato additivo alimentare negli Allegati II + III come E 1520.
- 1,2-propandiolo (propilenglicole), E 1520, è autorizzato come coadiuvante nei coloranti, emulsionanti, antiossidanti, nutrimenti ed enzimi (con un massimo di 500g/kg nella preparazione enzimatica), con un massimo autorizzato di 1g/kg all' interno del prodotto finale, autorizzato all'interno di:
 - aromi per alimenti per un massimo di 3g/kg
 - aromi per bevande per un massimo di 1g/l
- I criteri di purezza per E 1520 sono pubblicati all' interno del Regolamento (CE) n. 231/2012, che stabilisce le specifiche degli additivi alimentari elencati negli allegati II e III del Regolamento (CE) n. 1333/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio.
- Il glicole propilenico è stato impiegato come additivo in alimenti per animali, con numero assegnato E 490, ai sensi della direttiva EC 1831/2003. Nel novembre 2010 il glicole propilenico è stato riconosciuto come prodotto alimentare per animali nell'Unione Europea e di conseguenza tutte le norme e restrizioni relative ad alimenti per animali si applicano al glicole propilenico. Il regolamento più recente in merito a prodotti alimentari per animali è la direttiva CE 767/2009. Il glicole propilenico non è un additivo ammesso in alimenti per gatti.
- Il glicole propilenico risulta in conformità al Regolamento (CE) n. 1223/2009 relativo ai prodotti cosmetici e non è incluso in nessuna lista di sostanze controllate o vietate.

Gli utenti finali hanno l'obbligo di controllare le normative nazionali applicabili per verificare gli usi appropriati e approvati del prodotto.

1.4. Product stewardship

Product Stewardship è uno dei principi fondamentali di Responsible Care®. L'intera catena di distribuzione del glicole propilenico USP/EP deve essere controllata in modo da preservare qualità e purezza, rintracciabilità e sicurezza. Se nella catena di distribuzione intervengono diverse parti, tutti devono essere informati dell'esistenza e del bisogno di osservanza di queste linee guida Cefic. Inoltre, è necessario sottolineare quanto sia importante manipolare il glicole propilenico USP/EP conformemente a queste linee guida durante l'intero processo fino all'utente finale.

Figura : Catena di distribuzione



2 Caratteristiche generali della catena di distribuzione del glicole propilenico USP/EP

Questo capitolo descrive i principi generali che regolano la manipolazione e la distribuzione di glicole propilenico USP/EP, applicabili a tutte le fasi della catena di distribuzione. Per informazioni più dettagliate su ciascuna fase, si vedano i Capitoli 3-7. Tutte le pratiche di queste linee guida sono conformi ai principi della Buona Pratica di Fabbricazione (GMP) e alle raccomandazioni della serie ISO 9000 o di un sistema di qualità equivalente, come descritto nel Capitolo 1.3.

2.1 Rintracciabilità del prodotto

La rintracciabilità prevede necessariamente un processo in atto per ricostruire la cronologia del materiale, a partire dallo stoccaggio finale nello stabilimento, incluse le materie prime utilizzate per la produzione ed il metodo di *imballaggio*, sino alla consegna ultima ai clienti, mediante un sistema di identificazione registrata.

L'intera catena di distribuzione deve consentire la rintracciabilità completa al fine di consentire di verificare, in modo rapido ed efficiente, tutti gli aspetti relativi alla qualità e/o al *ritiro* del prodotto quando richiesto.

Per garantire la rintracciabilità, ogni consegna deve essere identificata dal nome del prodotto, dalla sua origine e da un *numero di lotto*, oltre ad essere accompagnata dai documenti di spedizione e dagli attestati di qualità. Si raccomanda di non mescolare lotti di diversi produttori. Si vedano le definizioni di "*lotto*" e "*numero di lotto*" nel Glossario (Appendice 6).

La documentazione di distribuzione deve indicare tutte le spedizioni di glicole propilenico USP/EP ed essere conservata in modo appropriato. Questa documentazione dovrà identificare il prodotto in base ad informazioni come il *lotto* o la partita, la destinazione e il destinatario, la quantità, il vettore e la data di spedizione. Questi dati costituiscono quelli minimi necessari.

2.2 Ispezione e test

È necessario controllare e testare, secondo le procedure descritte di seguito, tutti i lotti di glicole propilenico USP/EP prima di autorizzare la spedizione e lo scarico, una volta giunti a destinazione. Questa documentazione di controllo/verifica deve essere redatta per iscritto presso gli impianti di produzione, i terminal, i distributori e il cliente finale.

Ogni volta che il glicole propilenico USP/EP viene trasferito da un contenitore ad un altro all'interno della catena di distribuzione (serbatoi, iso-container, fusti, ecc.), deve essere campionato in modo da permettere un'ulteriore indagine in caso venissero avanzati reclami sulla qualità del prodotto.

È vietato assegnare a una classe superiore o, altrimenti, attribuire la certificazione USP/EP al glicole propilenico di grado industriale/tecnico in qualsiasi punto della catena di distribuzione, anche nel caso in cui la certificazione di qualità ne indicasse la piena *conformità*.

Test analitici devono essere effettuati con metodi documentati, in conformità alle cGMP e all'ultima edizione ufficiale della relativa farmacopea, o a qualsiasi altra norma in vigore. Test analitici non classificati possono essere utilizzati a condizione che dimostrino di essere almeno equivalenti a quelle del codice ufficiale, ed i metodi devono essere conformi ai capitoli generali e alle avvertenze del caso. Procedure documentate devono comprendere controlli di laboratorio, come definiti nel cGMP.

Nei paragrafi seguenti vengono descritti i requisiti minimi di verifica e di controllo per le spedizioni e i ricevimenti di glicole propilenico, sia sfuso che imballato. Viene inoltre illustrato il processo di ri-certificazione della qualità in caso di operazioni intermedie (stoccaggio intermedio del prodotto sfuso, operazioni di *imballaggio* o di *re-imballaggio*, deposito/magazzinaggio) o in caso di mescolamento di lotti diversi.

2.2.1 Procedura di campionamento

Di seguito sono riportate le norme applicabili alle procedure di campionamento necessarie, conformemente a quanto delineato nei capitoli successivi di queste linee guida:

- Devono essere messe in atto e applicate delle procedure scritte che specifichino in maniera sufficientemente dettagliata il processo di campionamento e le condizioni di conservazione dei campioni.
- Tutti i campioni devono essere rappresentativi ed essere opportunamente etichettati.
- Durante il campionamento, è necessario utilizzare solo contenitori in vetro inodore e pulito, devono essere utilizzati solo alluminio o acciaio senza macchie. I dispositivi di campionamento dovrebbero essere utilizzati esclusivamente per il glicole propilenico USP/EP ed etichettati.
- I campioni devono essere stoccati e conservati in condizioni appropriate (vedere appendice 1, sezione 2) in modo da preservare la qualità del prodotto, conformemente alle disposizioni del par. 2.5 e 2.6 di questo Capitolo.
- La quantità del prodotto campionato dovrebbe essere il doppio di quella necessaria per effettuare i test sulle sue *specifiche* tecniche. Il volume può variare in base al tipo di analisi, come indicato nei paragrafi seguenti.

2.2.2 Controllo di qualità

Ciascun *lotto* deve essere accompagnato da un certificato di qualità, ad esempio un *certificato di analisi* o di *conformità* (cfr. il Glossario) emesso da un laboratorio qualificato (interno o esterno) che attesti la *conformità* a tutti i requisiti USP/EP. Un *certificato di analisi* dovrebbe indicare chiaramente se i risultati delle analisi sono riferiti a un *lotto* specifico o a controlli periodici, effettuati su base statistica.

I controlli dei dati chiave sono test effettuati per identificare il prodotto e verificare la presenza di un'eventuale contaminazione. Non sono volti a modificare il certificato di qualità iniziale a meno che non vengano superati i limiti USP/EP.

I dati chiave per l'identificazione del prodotto possono essere stabiliti attraverso qualsiasi test caratteristico, ad esempio la densità, l'indice di rifrazione, lo spettro GC o IR o altri. Il test deve essere effettuato sia dopo ogni carico e prima di ogni operazione di scarico del prodotto sfuso, come indicato nei paragrafi seguenti.

I dati chiave per la rilevazione di eventuali contaminazioni del prodotto devono includere almeno il rilevamento visivo del colore e delle sostanze sospese e un controllo degli odori non comuni. Si raccomanda inoltre di analizzare il contenuto di acqua. Questi test devono essere effettuati ogni qualvolta il prodotto viene trasferito in un diverso serbatoio o contenitore.

Se i controlli dei dati chiave sono conformi alle *specifiche* di vendita, se le operazioni vengono effettuate nel rispetto di queste linee guida e se non sono stati mescolati lotti diversi, i dati analitici riportati sul certificato di qualità del prodotto a monte possono essere considerati validi anche per il *lotto* di prodotto a valle.

2.2.3 Controlli al ricevimento del prodotto sfuso

Al ricevimento del prodotto sfuso è necessario verificarne l'identità sulla base dei documenti di consegna e del certificato di qualità del produttore. Occorre inoltre verificare l'integrità dei sigilli.

L'analisi di controllo dei dati chiave per la rilevazione di eventuali contaminazioni e per l'identificazione del prodotto devono essere effettuate prima di autorizzare lo scarico del materiale, in *conformità* con una procedura documentata.

In caso di non *conformità*, il *lotto* deve essere etichettato e isolato accuratamente in attesa di ulteriori indagini.

2.2.4 Ri-certificazione del glicole propilenico USP/EP

Il glicole propilenico USP/EP ricevuto allo stato sfuso può essere conservato in un serbatoio intermedio per l'impiego successivo o può essere imballato in fusti, in container *IBC* o in contenitori di dimensioni inferiori prima di essere stoccato in magazzini, rispedito o re-imballato nuovamente. In questi casi di manipolazione intermedia, deve essere applicato il seguente processo di ri-certificazione:

2.2.4.1 SERBATOIO INTERMEDIO PER IL PRODOTTO SFUSO

Se il prodotto viene scaricato in un serbatoio intermedio non completamente vuoto (drenato) e/o viene mescolato con un altro *lotto*, i dati analitici iniziali non sono più validi. Sarà necessario assegnare un nuovo *numero di lotto*, oltre a produrre un nuovo *certificato di conformità* nel rispetto dei requisiti USP/EP. Qualora fosse richiesto un *certificato di analisi*, occorrerà effettuare nuove analisi, riportando i risultati effettivi dei test. In questi casi, la *durata* di conservazione residua (in riferimento alla definizione dell'Appendice 6) è applicata ai lotti più vecchi.

2.2.4.2 OPERAZIONI DI IMBALLAGGIO

Quando il prodotto sfuso viene imballato in fusti, in container *IBC* o in contenitori più piccoli, ciascun *lotto* deve essere campionato secondo una tecnica appropriata e documentata (cfr. Capitolo 7), e i controlli dei dati chiave devono essere effettuati su un campione misto rappresentativo dell'intero *lotto*. Se questi controlli rispondono alle *specifiche* di vendita e il prodotto non è stato mescolato con un altro *lotto*, i dati riportati sul *certificato di analisi* del prodotto sfuso imballato possono essere applicati al *lotto* in questione ed essere usati per le spedizioni successive.

2.2.5 Controlli alla spedizione

2.2.5.1 SPEDIZIONI DI PRODOTTO SFUSO

È necessario prelevare un campione rappresentativo del prodotto sfuso caricato sul mezzo di trasporto (par. 2.2.1), secondo le procedure specificate, per verificare che sia rappresentativo.

Per ogni carico devono essere effettuate le analisi dei dati chiave illustrate in precedenza (par. 2.2.2).

Fino a quando le analisi dei dati chiave produrranno risultati positivi, il certificato di qualità può essere riferito al serbatoio da cui è stato prelevato il prodotto per la spedizione.

2.2.5.2. SPEDIZIONI DI PRODOTTO CONFEZIONATO (FUSTI, IBC E CONTENITORI DI DIMENSIONI MINORI)

Il certificato di qualità di ciascun *lotto* resta valido per il periodo di *durata* del prodotto e fino a quando non verranno rimossi i sigilli dall'*imballaggio*. A queste due condizioni, il certificato di qualità del *lotto* iniziale di prodotto imballato può essere usato per ogni spedizione.

2.2.6. Sigillatura delle spedizioni

Tutte le autobotti, le ferrocisterne ed i container devono essere sigillati in modo appropriato con dispositivi anti-manomissione. Si raccomanda di registrare sui documenti di spedizione i numeri dei sigilli (per maggiori informazioni, cfr. Capitolo 5).

La veridicità e l'integrità dei sigilli devono essere controllate sia presso i luoghi di spedizione che a destinazione. Qualora i sigilli risultassero rotti o con evidenti segni di manomissione, il prodotto deve essere declassato, e non essere più considerato come appartenente alla classe USP/EP.

2.3 Controllo dei prodotti non conformi

Qualsiasi prodotto *non conforme* alle *specifiche* USP e/o EP o che risulti adulterato, contaminato o etichettato in modo errato, dovrà essere chiaramente identificato e isolato per evitare che venga utilizzato o spedito per errore. Dovrebbe essere attivo un sistema per la registrazione di qualsiasi *non conformità* e l'attuazione immediata di misure appropriate.

In questi casi, occorre effettuare prontamente delle verifiche sulla qualità del prodotto e, se necessario, ritirare le spedizioni non conformi e, possibilmente, l'intero *lotto*. A tal proposito, deve essere definita ed applicata una procedura di *ritiro* dei prodotti, che stabilisca le responsabilità e le azioni necessarie ad assicurare una pronta notifica a tutte le parti coinvolte e, se necessario, il *ritiro* immediato dell'intero *lotto*.

Il declassamento a grado tecnico o lo smaltimento di tale prodotto devono essere documentati. I materiali non in *conformità* non devono essere mescolati con materiali in *conformità* con le *specifiche*. L'efficacia della procedura di registrazione deve essere valutata regolarmente.

È necessario conservare i documenti che riportano la destinazione finale e l'uso (ad esempio, declassamento o distruzione del prodotto) per tutte le quantità di prodotto *non conforme*, nonché i risultati delle analisi delle cause primarie e delle azioni correttive messe in atto per evitare che questo evento si ripeta.

2.4 Manipolazione e apparecchiature di stoccaggio

Tutte le superfici delle apparecchiature a contatto con il glicole propilenico USP/EP devono essere di un materiale che non ne altera la qualità e facile da pulire. Nell'elenco di materiali figurano l'alluminio, l'acciaio inossidabile, l'acciaio al carbonio rivestito o la plastica non trasparente (opaca) ad uso alimentare.

Ogni apparecchiatura a contatto con il glicole propilenico USP/EP deve essere dedicata esclusivamente a questo prodotto o, almeno, a prodotti di grado alimentare o al glicole propilenico di grado industriale. Quando è necessario eseguire operazioni di pulizia (ad esempio, in caso di sostituzione del prodotto o di manutenzione), deve essere applicata una procedura di pulizia documentata, di comprovata efficacia. In ogni caso, devono essere applicate limitazioni rigorose sull'ultimo prodotto manipolato, e deve essere effettuata un'ispezione efficiente, conformemente alle procedure scritte, prima di mettere in funzione l'apparecchiatura (cfr. Capitoli seguenti).

Nessuna sostanza necessaria (ad esempio, lubrificanti o refrigeranti) deve entrare a contatto con il glicole propilenico USP/EP. Nei casi di possibile contaminazione del prodotto, devono essere usate solo sostanze accettabili per le applicazioni alimentari.

Si raccomanda di evitare quanto più possibile il contatto del prodotto con l'aria e l'umidità.

Le attività di manutenzione devono essere svolte secondo le istruzioni scritte, che devono includere considerazioni per minimizzare il rischio di contaminazione del prodotto. Devono essere effettuate registrazioni delle principali attività di manutenzione e delle operazioni di pulitura.

Per quanto possibile, un *ambiente pulito* deve essere protetto da qualsiasi materiale estraneo quale polvere, insetti, composti odorosi e/o tossici.

2.5 Durata di stoccaggio

Le informazioni riguardanti la *durata* di stoccaggio o la *data di scadenza* del glicole propilenico USP/EP dovrebbero essere basate sui test di stabilità del produttore. Devono essere osservate le condizioni di stoccaggio segnalate dai produttori (vedere Appendice 1, sezione 2). Anche con copertura di azoto, la *durata* di stoccaggio del glicole propilenico USP/EP non deve superare il periodo indicato dal produttore. I produttori non supportano l'estensione della *durata* di stoccaggio ma raccomandano la degradazione a glicole propilenico di grado industriale/tecnico.

2.6 Rapporti di qualità' e durata di conservazione di un campione

La documentazione sulla qualità (*certificato di analisi*, documenti sulla rintracciabilità, rapporti di ispezione, documenti analitici, ecc.) deve essere conservata almeno per la *durata* dichiarata del prodotto più un anno.

Anche i campioni prelevati per la certificazione della qualità di ciascun *lotto* devono essere conservati per la *durata* dichiarata del prodotto più un anno.

I campioni prelevati per i controlli dei dati chiave devono essere conservati per un periodo minimo di tre mesi che, tuttavia, si raccomanda di prolungare.

2.7 Qualifiche del personale e formazione

Il personale addetto alle operazioni di campionamento, manipolazione, stoccaggio, *imballaggio* e trasporto del prodotto ed alle operazioni di manutenzione che possono influire sulla qualità del glicole propilenico USP/EP, deve:

- conoscere i principi cGMP e cGTDP
- essere qualificato a svolgere le mansioni assegnate in linea con le politiche aziendali
- aver ricevuto informazioni appropriate e/o un regolare training specifico per le applicazioni più delicate del prodotto e attuare procedure di lavoro *specifiche* archiviate nei rapporti di formazione;
- seguire una buona pratica igienica e sanitaria;
- indossare indumenti puliti per le mansioni da svolgere.

L'accesso alle aree in cui il prodotto è esposto al rischio di contaminazione deve essere limitato al personale autorizzato.

Anche il personale non operativo (ad esempio, il personale addetto alla logistica, al marketing, ecc.) appartenente alla catena di distribuzione del glicole propilenico USP/EP deve ricevere un training appropriato, incentrato sulla criticità delle applicazioni del prodotto.

2.8 Controlli e autovalutazioni

Tutti i membri Cefic PO/PG sostengono e raccomandano calorosamente l'applicazione di SQAS – ESAD II schema valutazione terza parte, nello specifico sezione F per la gestione di glicole propilenico USP/EP delle parti coinvolte nella catena produttiva. ESAD II sezione F, inclusi i questionari di valutazione, sono applicati in maniera più generale a prodotti alimentari/farmaceutici e/o cosmetici. Comprendono uno schema di valutazione completo, sviluppato in origine, basato sulle linee guida del glicole propilenico Cefic USP/EP, con contenuti aggiuntivi, es. una sotto-sezione G per applicazioni farmaceutiche.

L'applicazione dei questionari di valutazione del glicole propilenico indicata nelle appendici USP/EP, è ancora considerata come requisito minimo nei casi in cui la valutazione ESAD II sezione F non sia stata completata dall'operatore della catena produttiva.

I risultati di queste verifiche devono essere notificati a tutte le parti coinvolte. Se necessario, devono essere messi a punto dei piani di azione per correggere i casi di non *conformità*, prendendo dei provvedimenti appropriati e documentando le azioni intraprese.

In assenza di valutazione ESAD II, tutte le parti coinvolte nella catena di distribuzione del glicole propilenico USP/EP devono effettuare periodicamente delle auto-valutazione per verificare la loro *conformità* alle linee guida.

Qualora la società sottoposta a verifica rifiuti di adottare misure di correzione entro un periodo di tempo accettabile, il produttore dovrà interrompere la consegna di glicole propilenico USP/EP per le operazioni risultate non conformi.

Nelle Appendici 2 e 3 sono riportati i questionari di valutazione da intendersi come strumenti di verifica preliminare. L'Appendice 2 è dedicata allo stoccaggio intermedio e/o alle attività di *imballaggio*; l'Appendice 3 è incentrata sulle attività di magazzinaggio.

Per questi questionari, si raccomanda una *conformità* minima del 90% (Appendice 2) durante l'intera catena di fornitura (produttori, distributori che si occupano di stoccaggio e/o *imballaggio* di prodotto sfuso in fase intermedia). Inoltre tutte le parti devono essere in *conformità* con i principi considerati come requisiti minimi essenziali. **(questioni indicate in grassetto – vedere appendice 2)**

I magazzini dei distributori dovrebbero soddisfare alcuni requisiti minimi, **come indicato in grassetto nell'Appendice 3.**

2.9 Controllo del cambiamento

Un controllo effettivo del cambiamento deve essere gestito secondo i principi del cGMP dell' IPEC, ulteriormente dettagliato nella (IPEC America) Significant Change Guide ogni volta che il prodotto viene usato come eccipiente farmaceutico. Inoltre, se il prodotto viene utilizzato in alimenti o mangimi, possono essere necessari i principi relativi ai programmi di HACCP o ISO 22000.

Le modifiche che possono influenzare la qualità del glicole propilenico USP / EP devono essere valutate ed approvate prima della loro attuazione. I cambiamenti significativi devono essere comunicati al cliente e, nel caso, alle autorità regolatorie in modo tempestivo prima dell'implementazione.

3 Stoccaggio del prodotto fuso

3.1 Informazioni di carattere generale

Il glicole propilenico USP/EP non pone alcun problema particolare di stoccaggio, poiché il prodotto non congela a temperatura ambiente e ha una bassa tensione di vapore che rende la sua manipolazione relativamente semplice. Tuttavia, il prodotto diventa viscoso alle basse temperature e potrebbe essere necessario progettare il sistema di stoccaggio anche in considerazione di questa eventualità. È necessario dedicare un'attenzione particolare per evitare la contaminazione del prodotto conservato nei serbatoi di stoccaggio e nelle tubazioni. È inoltre necessario osservare le raccomandazioni riportate nel Capitolo 2.

3.2 Progettazione di base e costruzione

Si raccomanda di predisporre tutte le apparecchiature di stoccaggio, compresi i serbatoi, le linee, le pompe e i filtri all'uso dedicato di glicole propilenico USP/EP e di etichettarle in modo chiaro. In alternativa, in occasione dell'ultimo carico, tutte le apparecchiature dovrebbero essere state utilizzate almeno per il glicole propilenico di grado industriale o per prodotti di grado farmaceutico o alimentare accettabile. Tuttavia, ad ogni cambio di prodotto, è necessario adottare una procedura scritta di pulizia, di comprovata efficacia.

I serbatoi di stoccaggio dovrebbero trovarsi in aree dotate di vasche di contenimento, preferibilmente ricoperte da cemento, asfalto o materiali simili.

Il sistema serbatoio di stoccaggio – le tubazioni presso un distributore o un terminal dovrebbe essere ispezionato in loco e ricevere l'approvazione da parte del produttore di glicole propilenico USP/EP o da terze parti autorizzate. Solo allora potrà avvenire la prima consegna del prodotto.

L'organizzazione dei campioni presso i serbatoi di stoccaggio e la metodica dei campioni deve assicurare il prelievo di un campione rappresentativo.

3.2.1 Materiali da costruzione

Per lo stoccaggio di glicole propilenico USP/EP si raccomanda un sistema completo in acciaio inossidabile, alluminio o plastica non trasparente di grado alimentare. Il contatto con l'acciaio al carbonio dovrebbe essere ridotto al minimo per evitare il rischio di contaminazione da ferro e il deterioramento del colore del prodotto.

3.2.2 Rivestimenti

In alternativa all'acciaio inossidabile o all'alluminio, per lo stoccaggio del prodotto è anche possibile utilizzare un serbatoio di acciaio al carbonio, rivestito con resina epossidico/fenolica o fenolica di grado alimentare.

3.2.3 Condizioni per lo stoccaggio

Il glicole propilenico USP/EP è igroscopico. Le linee di ventilazione all'esterno dovrebbero essere attrezzate con dispositivi di essiccamento per proteggere il prodotto dall'umidità. Se il glicole propilenico USP/EP viene stoccato in presenza di ossigeno per lunghi periodi di tempo, potrebbe degradarsi, determinando livelli maggiori di prodotti di ossidazione. Il blanketing con azoto è la tecnica preferita per mantenere il prodotto asciutto, assicurandone la *durata*. È necessario controllare la qualità del gas utilizzato per verificarne la compatibilità con i requisiti USP/EP, soprattutto per quanto riguarda l'assenza di polvere. Se il sistema è condiviso da prodotti multipli, dovranno essere intrapresi i passi necessari per prevenire una contaminazione incrociata, per esempio attraverso l'utilizzo di valvole di controllo regolarmente sotto osservazione.

3.2.4 Riscaldamento/Coibentazione

La temperatura di stoccaggio del glicole propilenico USP/EP non dovrebbe superare i 40°C. Nei climi freddi potrebbe essere necessario ricorrere all'installazione di sistemi di riscaldamento elettrici esterni o scambiatori di calore e/o alla coibentazione del serbatoio. Nella parte a contatto con il prodotto, gli scambiatori di calore dovrebbero essere in acciaio inossidabile e funzionare preferibilmente con acqua calda potabile. Si raccomanda di non ricorrere al riscaldamento diretto con vapore ad alta pressione per evitare il rischio di surriscaldamenti localizzati del prodotto.

3.3 Operazioni sui serbatoi di stoccaggio

Le operazioni sui serbatoi di stoccaggio del glicole propilenico USP/EP devono essere regolate da procedure operative scritte. I controlli di qualità devono essere effettuati conformemente a quanto indicato nel Capitolo 2.

3.4 Pulizia e manutenzione

Le operazioni di pulizia e manutenzione delle apparecchiature di stoccaggio del glicole propilenico USP/EP dovrebbero essere effettuate secondo procedure scritte e documentate. Nell'ultima fase di pulizia, è possibile utilizzare solo acqua calda potabile o acqua di condensa. Tutte le operazioni devono essere effettuate azzerando i rischi di contaminazione del prodotto. Prima di riavviare il sistema, l'apparecchiatura dovrebbe essere lavata abbondantemente con il prodotto stesso e l'ultimo getto di prodotto dovrebbe soddisfare i requisiti della specifica relativa al glicole propilenico USP/EP.

3.5 Prodotto restituito

Il glicole propilenico USP/EP reso con i sigilli di sicurezza manomessi non deve essere reintrodotta nella catena di distribuzione USP/EP. Per evitare qualsiasi rischio di contaminazione non rilevata, si raccomanda di declassare il prodotto reso da glicole propilenico USP/EP a glicole propilenico di grado industriale/tecnico.

4 Operazioni di carico

4.1 Informazioni di carattere generale

Il glicole propilenico non è classificato come sostanza pericolosa secondo i criteri dell'Unione Europea. Pertanto, il carico del prodotto sfuso su autobotti, container, ferrocisterne, chiatte o navi non pone un rischio di sicurezza specifico. Tuttavia, le strutture di carico dovrebbero essere progettate e costruite in modo da assicurare la qualità del prodotto ed evitare qualsiasi contaminazione durante le fasi di carico. È inoltre necessario osservare le raccomandazioni riportate nel Capitolo 2.

4.2 Progettazione di base e costruzione

Si raccomanda vivamente di dedicare in via esclusiva tutte le apparecchiature di carico, comprese le tubazioni, le pompe, le valvole, gli elementi di flusso, i bracci rigidi o i tubi flessibili al glicole propilenico USP/EP, etichettandole in modo chiaro. In alternativa, in occasione dell'ultimo carico, tutte le apparecchiature dovrebbero essere state utilizzate almeno per il glicole propilenico di grado industriale o per prodotti di grado farmaceutico o alimentare accettabile. Tuttavia, ad ogni cambiamento di prodotto, per la pulizia delle apparecchiature deve essere applicata una procedura scritta, di comprovata efficacia.

Il materiale da costruzione raccomandato per le tubazioni e bracci di carico è l'acciaio inossidabile. ma può essere utilizzato anche l'acciaio al carbonio rivestito di una protezione idonea per l'industria alimentare (vedere cap. 3.2.2)

L'intera area di carico dovrebbe essere pulita e preferibilmente dotata di un tetto e di una protezione dalle intemperie.

Il carico delle autobotti, delle ferrocisterne e dei container viene effettuato preferibilmente in rampe di carico dedicate mediante un braccio rigido collegato alla valvola di fondo. Nelle operazioni di carico dalla calotta superiore, è necessario coprire il dispositivo per evitare che il prodotto sia contaminato da polvere o acqua. È inoltre possibile effettuare il carico utilizzando dei tubi flessibili dedicati, purché vengano conservati in modo corretto per evitare contaminazioni ed usi impropri.

Tutte le apparecchiature, compresi i collegamenti e i tubi flessibili, devono essere immediatamente drenate e tappate ed in caso di utilizzo irregolare preferibilmente sigillate dopo l'utilizzo, in modo da proteggere il prodotto da polvere e umidità.

4.3 Operazioni

Tutte le attività di carico devono essere descritte in procedure scritte.

Si raccomanda di utilizzare l'apposita lista di controllo, che deve essere firmato e archiviato dall'operatore addetto al carico. Occorre prestare particolare attenzione per evitare errori durante il carico. In particolare, è necessario eseguire almeno i seguenti controlli:

- verificare il certificato che attesta la pulizia e restrizioni relative al carico precedente per i mezzi di trasporto (cfr. Capitolo 5);
- eseguire un'ispezione visiva per verificare la pulizia dei mezzi di trasporto e delle parti accessorie (valvole, scarichi, ecc.);
- controllare la pulizia delle apparecchiature di carico;
- controllare la correttezza del collegamento (i) tra le apparecchiature di carico e i mezzi di trasporto;
- verificare la chiusura e la sigillatura di tutte le valvole e le aperture al termine delle operazioni di carico.

Per il carico di grandi volumi di prodotto (capacità superiore a 100 tonnellate metriche) su navi e chiatte, si raccomanda di applicare una procedura modificata, controllata da un'autorità di controllo indipendente, che includa le seguenti fasi:

- ispezione visiva per assicurare che lo scomparto cisterna, le linee di carico, i collettori e le pompe siano puliti, asciutti e senza cattivi odori.
- se lo scomparto non è idoneo al servizio del glicole propilenico USP/EP, lo scomparto deve essere lavato (vedere capitolo 5)
- deve essere effettuata una revisione dei carichi antecedenti, per assicurare la compatibilità con il glicole propilenico USP/EP (vedere capitolo 5.3)
- Il materiale dello scomparto deve essere acciaio inossidabile o rivestito, come indicato nel capitolo 3.2.2.
- carico di una quantità piccola iniziale di prodotto (circa 20 tonnellate metriche);
- far circolare questa quantità di prodotto attraverso tutte le tubazioni, i serbatoi e le parti accessorie utilizzati per la spedizione;
- prelievo di un campione di prodotto e analisi dei dati chiave per verificare la presenza di eventuali contaminazioni;
- se i controlli dei punti chiave risultano conformi alle *specifiche* di vendita del glicole propilenico USP/EP, concludere l'operazione di carico. In caso contrario, scaricare il quantitativo iniziale di prodotto e ripetere l'operazione.
- dopo il completamento del carico, tutti gli scomparti, le linee specializzate e le pompe collegate allo scomparto devono essere sigillate.

Il campionamento e le analisi di controllo dei dati chiave al termine del processo di carico devono essere effettuati come indicato nel Capitolo 2.

5 Trasporto del prodotto sfuso

5.1 Informazioni di carattere generale

Il trasporto di glicole propilenico USP/EP richiede elevati standard di qualità al fine di evitare la contaminazione del prodotto. Le società di trasporto dovrebbero dimostrare il proprio impegno a rispettare questi standard, applicando dei sistemi di gestione della qualità quali le norme ISO 9000, le norme GMP e il programma Responsible Care. Di solito, il glicole propilenico USP/EP è trasportato su navi, chiatte, autobotti, container e ferrocisterne. Si raccomanda di valutare i vettori per il trasporto su strada in base al Sistema di Valutazione della Sicurezza e della Qualità (Safety and Quality Assessment Systems, SQAS) o a schemi simili. Le navi usate per il trasporto di glicole propilenico USP/EP devono essere valutate dal CDI (Chemical Distribution Institute) o da un'organizzazione equivalente. Anche le società di trasporto ferroviario dovrebbero disporre di sistemi di gestione della qualità. È inoltre necessario osservare le raccomandazioni riportate nel Capitolo 2.

I contratti stipulati con le società di trasporto devono contenere delle disposizioni esplicite che escludano accordi di subappalto, a meno che non siano soddisfatti controlli specifici che attestino lo stesso livello di qualità e la purezza del prodotto. La società a sotto contratto deve fornire informazioni al subappaltatore e ricevere l'approvazione del contraente prima dell'avvio di qualsiasi attività di subappalto.

Il trasbordo tra imbarcazioni intermedie, per esempio da nave a chiatta, deve essere evitato. Se il trasbordo non può essere evitato, le imbarcazioni e i tubi di collegamento utilizzati devono essere in *conformità* con i requisiti del carico, e l'operazione deve essere sottoposta a revisione e approvata dal Responsabile della *Garanzia di Qualità* o dal personale incaricato.

5.2 Progettazione di base e costruzione

5.2.1 Autobotti/Ferrocisterne/Container

Si raccomanda di utilizzare acciaio inossidabile, alluminio o acciaio al carbonio rivestito come materiale di costruzione per le cisterne. Tutte le guarnizioni dovrebbero essere in Teflon, Gylon 3500, Garloc 900, Viton (solo le parti a contatto con i vapori) o materiale simile, escludendo il neoprene o le gomme naturali a causa dell'elevato rigonfiamento, deterioramento e rischio di *contaminazione crociata*.

Inoltre, lo stesso tipo di guarnizioni dovrebbe essere usato, come previsto, per le altre apparecchiature a contatto con il glicole propilenico USP/EP (cfr. Capitolo 3, Stoccaggio del prodotto sfuso; Capitolo 4, Carico; Capitolo 4, Scarico e Capitolo 7, *Imballaggio*).

Si raccomanda di usare tecnologie simili a quelle usate per le autobotti, i container e le ferrocisterne impiegate per il trasporto di alimenti.

5.2.2 Navi/Chiatte

Sebbene l'acciaio inossidabile sia il migliore materiale di costruzione, è possibile costruire le cisterne delle navi e delle chiatte anche in acciaio al carbonio rivestito con resine epossidiche/fenoliche oppure fenoliche approvate.

5.3 Carichi precedenti e in scomparti adiacenti

Deve essere sviluppata e applicata una polizza di carico precedente e contigua che sarà applicata a tutte le spedizioni in condizioni di trasporto non specializzate, in modo da proteggere l'utente finale da contaminazioni crociate. Nell'ambito di questa politica deve essere stilato un elenco positivo o negativo (carichi consentiti o proibiti) e deve essere applicato come minimo per il carico precedente.

Nella definizione di un elenco positivo con carichi precedenti consentiti, occorre adottare come linee guida i seguenti criteri:

- un prodotto di grado alimentare, ad esclusione di quelli derivati da sostanze animali (applicabile qualora il prodotto si accertato Kosher o Halal);
- un prodotto non classificato, da qualsiasi pubblicazione o un'organizzazione autorevole, come tossico, cancerogeno, teratogeno, mutageno o come sostanza che causa tossicità di riproduzione;
- un prodotto non classificato come insetticida, pesticida, erbicida, biocida o fungicida;
- un prodotto che non reagisce con il glicole propilenico USP/EP.

Per serbatoi rivestiti/imbottiti, si raccomanda che i tre carichi precedenti si attengano all'elenco dei carichi consentiti.

Si raccomanda di non accettare nessuna eccezione a questi criteri, se non supportata da un'analisi dei rischi specifica e documentata e svolta da personale competente. L'analisi dei rischi potrebbe includere, ad esempio, una valutazione delle proprietà fisiche del materiale e l'adozione di procedure di pulizia e di attività di sorveglianza *specifiche*.

5.3.1 Autobotti/Ferrocisterne/Container

Si raccomanda di usare autobotti, ferrocisterne e container dedicati al glicole propilenico USP/EP.

Qualora venissero utilizzati mezzi di trasporto non dedicati, dovrebbero essere preferibilmente impiegati per i prodotti di grado alimentare. Deve essere effettuata una procedura specifica di pulizia, preferibilmente per prodotti di grado alimentare, con comprovata attestazione di efficienza. Sul certificato di pulizia deve essere riportato il contenuto dell'ultimo carico, rilasciato come European Cleaning Document (ECD).

Inoltre, deve essere stilato un elenco degli ultimi carichi consentiti o proibiti sulla base dei criteri di accettabilità sopracitati, da utilizzare per le spedizioni con mezzi di trasporto non dedicati.

5.3.2 Navi/Chiatte

Per le navi e le chiatte non dedicate dovrà essere applicata una politica di limitazione o abbuono di carico simile o analoga a quella prevista per il trasporto via terra in strutture non dedicate, garantendo che il prodotto non sia caricato dopo essere stato sottoposto a miscele che potrebbero avere effetto sulla qualità anche a bassi livelli di contaminazione.

Si raccomanda di effettuare il trasporto di glicole propilenico USP/EP su mezzi multi-scomparto, in presenza di prodotti compatibili nei serbatoi adiacenti, conformemente all'elenco dei carichi precedenti.

5.4 Sigillatura

Dopo il carico è necessario assicurare le valvole di carico e scarico e le calotte (nonché i contenitori dei tubi) dei mezzi di trasporto utilizzando sigilli anti-manomissione possibilmente numerati per evitare la contaminazione (fortuita e intenzionale) del prodotto con *impurità*. A tal proposito, è possibile registrare i numeri dei sigilli sui documenti di spedizione per verificarne la corrispondenza a destinazione. Se il carico arriva a destinazione finale con uno o più di questi sigilli rotti, sostituiti o mancanti, l'evento dovrà essere documentato, informandone il fornitore. Il prodotto non dovrà essere utilizzato come sostanza di grado USP/EP. Quando vengono usate autobotti e ferrocisterne dedicate esclusivamente a prodotti USP/EP, valgono le stesse procedure di sigillatura anche per i viaggi di ritorno a vuoto (es. la sigillatura deve essere effettuata immediatamente dopo il completamento del carico). Anche per le navi e le chiatte è raccomandata la sigillatura.

5.5 Pulizia

La pulizia e l'ispezione appropriate del mezzo di trasporto non specializzato sono della massima importanza, e devono essere effettuate su qualsiasi autobotte/ container/railbus prima del carico, ivi comprese pompe, tubi flessibili, sigilli e altre parti che entrano a contatto con il prodotto. La pulizia delle autobotti e dei container deve essere effettuata all'interno degli appositi spazi SQAS. La procedura di pulizia deve essere documentata, deve esserne verificata l'efficienza e non deve essere modificata senza notifica e approvazione appropriata. Si raccomanda di attenersi agli standard di pulizia per prodotti di grado alimentare EFTO codice F. Deve essere fornito un certificato di pulizia, che specifichi il tipo dell'ultimo carico effettuato preferibilmente in formato ECD.

Si raccomanda di ispezionare navi e chiatte incaricando una società indipendente di effettuare delle analisi sul carico precedente, conformemente alle procedure scritte, prima di consentire il carico di glicole propilenico USP/EP (cfr. Capitolo 4, par. 4.3).

Potrebbe non essere necessario pulire autobotti, ferrocisterne e container usati per il trasporto dedicato di glicole propilenico USP/EP prima di effettuare un altro carico se, a operazione di scarico conclusa, tutte le valvole vengono immediatamente risigillate sul luogo di scarico e al termine del viaggio di ritorno non risultano danneggiate. Si raccomanda di prelevare un campione del deposito e controllare se vi sia stata contaminazione prima di procedere a un nuovo carico. Tuttavia, per evitare qualsiasi rischio di *contaminazione crociata*, possibilmente durante le operazioni di scarico presso il cliente si consiglia di attuare almeno una procedura di pulizia semplificata.

5.6 Rintracciabilità

È necessario conservare la documentazione relativa a tutte le spedizioni di glicole propilenico USP/EP, compreso il *numero di lotto*, il nome del destinatario e il luogo di destinazione, la quantità, il vettore e la data della spedizione (cfr. anche Capitolo 2, par. 2.1).

6 Operazioni di scarico

6.1 Informazioni di carattere generale

Di regola, il glicole propilenico USP/EP viene scaricato dal mezzo di trasporto (autobotti, container, ferrocisterne, navi o chiatte) in un serbatoio di stoccaggio per essere poi ripartito in contenitori di dimensioni inferiori quali gli IBC, i fusti o altro, oppure per essere utilizzato direttamente presso i clienti finali. Gli impianti e le operazioni di scarico devono essere progettati e costruiti in modo da assicurare la qualità del prodotto e da evitare qualsiasi contaminazione durante il processo di scarico. È inoltre necessario osservare le raccomandazioni riportate nel Capitolo 2.

6.2 Progettazione di base e costruzione

Si raccomanda di utilizzare un sistema di scarico, comprese le tubazioni, le pompe, i filtri, le valvole, gli elementi di misurazione della portata, dedicato esclusivamente al glicole propilenico USP/EP, etichettandolo in modo chiaro. In alternativa, in occasione dell'ultimo carico, tutte le apparecchiature dovrebbero essere state utilizzate almeno per il glicole propilenico di grado industriale o per prodotti di grado farmaceutico o alimentare accettabile. Tuttavia, ad ogni cambio di prodotto, è necessario adottare una procedura scritta di pulizia, di comprovata efficacia.

L'acciaio inossidabile è il materiale di costruzione preferito per le tubazioni.

Lo scarico viene effettuato preferibilmente mediante una pompa e un braccio rigido o un tubo flessibile (cfr. Capitolo 4, par. 4.2) collegati alla valvola di fondo del mezzo di trasporto del prodotto sfuso. Si raccomanda di applicare un filtro alla fase di vapore per evitare l'ingresso di particelle durante le operazioni di scarico. In alternativa, per effettuare lo scarico è possibile pressurizzare il mezzo di trasporto con azoto puro o aria secca filtrata.

È necessario drenare immediatamente e richiudere tutte le apparecchiature di scarico, compresi i collegamenti e tubi flessibili, per proteggere il prodotto dalla polvere e dall'umidità. I tubi flessibili devono essere conservati in modo appropriato per evitare contaminazioni e usi impropri. Si raccomanda di usare tubi flessibili forniti dal cliente.

6.3 Operazioni

Devono essere messe a punto delle procedure scritte che descrivano tutte le attività di scarico.

Si raccomanda di utilizzare un questionario di controllo per le operazioni di scarico, da compilare, firmare e conservare a cura dell'operatore addetto a questa mansione.

Prima di iniziare le operazioni di scarico, è necessario verificare la corrispondenza di tutti i sigilli e identificare il prodotto in base ai documenti di spedizione. Occorre prelevare un campione rappresentativo di prodotto per effettuare l'analisi dei dati chiave (cfr. Capitolo 2, par. 2.2) per poi autorizzare le operazioni di scarico con relativa documentazione. Per indicazioni sulla quantità di prodotto da prelevare e la *durata* minima dello stoccaggio, cfr. il Capitolo 2, par. 2.2.1 e 2.5.

7 Operazioni di imballaggio

In queste linee guida, con il termine *imballaggio* si fa riferimento al riempimento dei contenitori, quali fusti in acciaio o in plastica da 200/250 litri e contenitori *IBC* da 1 m³ o più piccoli con glicole propilenico USP/EP contenuto in un serbatoio di stoccaggio o scaricato direttamente da un mezzo di trasporto del prodotto sfuso, (es.'autobotte.)

Le indicazioni di questo capitolo non sono applicabili al riempimento di bottiglie di campionamento.

È necessario applicare procedure documentate e utilizzare apparecchiature adeguate per proteggere la qualità e la purezza del prodotto e per garantire la corretta etichettatura di ciascun contenitore.

Nelle sezioni seguenti viene illustrata la catena delle operazioni, dal ricevimento del materiale sfuso alla spedizione di lotti di contenitori (fusti o *IBC*) caricati su camion o container, pronti per lasciare il sito di *imballaggio* e di magazzinaggio ed essere spediti a destinazione.

È inoltre necessario osservare le raccomandazioni riportate nel Capitolo 2.

7.1 Condizioni generali

I siti dove queste operazioni vengono eseguite, devono uniformarsi ai seguenti criteri:

- a. Il sito deve essere messo in sicurezza in modo efficiente. L'accesso al sito deve essere limitato alle sole persone autorizzate.
- b. Le aree dedicate alla manipolazione e allo stoccaggio di glicole propilenico USP/EP devono essere segnalate in modo chiaro ed essere preferibilmente usate per prodotti compatibili, ad esempio prodotti farmaceutici, cosmetici o di grado alimentare, separandole in modo efficace da tutti gli altri tipi di prodotti.
- c. La presenza di qualsiasi prodotto tossico all'interno o in un'area adiacente a quella di *imballaggio* deve essere segnalata e registrata. È necessario valutare eventuali errori di manipolazione o rischi di *contaminazione crociata* a mezzo di un prodotto tossico attuando appropriate misure di prevenzione. È necessario tenere sotto controllo l'uso di insetticidi, ecc.
- d. Tutto il personale di area operativa, tecnica e amministrativa coinvolto deve conoscere perfettamente i requisiti di queste linee guida e ricevere una formazione appropriata.
Lo staff deve indossare indumenti puliti, curare la propria igiene personale e ricevere con regolarità un'adeguata formazione.
- e. È necessario garantire la pulizia e l'ordine all'interno del sito, applicando i criteri di igiene industriale.

7.2 Progettazione di base e costruzione

Tutte le apparecchiature a contatto con il prodotto (linee, tubi flessibili, pompe, ecc.) devono essere conformi ai requisiti indicati nel Capitolo 2, par. 2.4 (Apparecchiature di stoccaggio e manipolazione).

Si raccomanda di dedicare all'uso esclusivo di glicole propilenico USP/EP tutte le apparecchiature a contatto con il prodotto, comprese le tubazioni e, i tubi flessibili, le pompe, i filtri, le valvole, gli elementi di misurazione della portata, etichettandole in modo chiaro. In alternativa, in occasione dell'ultimo carico, tutte le apparecchiature dovrebbero essere state utilizzate almeno per il glicole propilenico di grado industriale o per prodotti di grado farmaceutico o alimentare accettabile. Tuttavia, ad ogni cambio di prodotto, è necessario adottare una procedura scritta di pulizia, di comprovata efficacia.

Queste apparecchiature devono essere in un materiale facile da pulire. Si raccomanda l'uso di acciaio inossidabile o acciaio rivestito. (vedere Capitolo 2.4 e Capitolo 3.2)

Tutti gli accessori, ad esempio guarnizioni o dispositivi di tenuta della pompa, devono essere in un materiale compatibile per uso alimentare/farmaceutico (l'amianto è proibito).

Tutti i prodotti come i lubrificanti per le pompe o il grasso per i giunti del braccio di carico che potrebbero contaminare il glicole propilenico USP/EP in caso di guasto meccanico devono essere di grado alimentare.

7.3 Specifiche dei contenitori

7.3.1 Fusti

La fabbricazione e la manipolazione dei container vuoti dovrebbe essere considerata un aspetto importante della catena di distribuzione del glicole propilenico USP/EP. Di conseguenza, è necessario osservare con particolare attenzione i seguenti requisiti:

- Non devono essere usati fusti ricondizionati.
 - Ciascun fusto vuoto deve essere contrassegnato dal *numero di lotto* di fabbricazione e dall'identificazione del fornitore al fine di consentire la totale rintracciabilità della qualità lungo la catena di distribuzione.
 - La pulizia interna dei fusti deve essere verificata in base alle procedure scritte, prestando particolare attenzione per evitare polvere, cattivi odori, insetti o sostanze estranee.
 - I fusti devono essere chiusi presso gli impianti di fabbricazione ed essere aperti appena prima del carico nell'area di *imballaggio*.
 - Il produttore dei fusti deve essere informato dell'uso particolare che se ne intende fare. Si raccomanda di valutare regolarmente i fornitori di *imballaggio*. Le *specifiche* relative all'*imballaggio* devono essere concordate per iscritto con i fornitori.
 - Tutti i fusti in acciaio devono essere rivestiti internamente con materiale approvato per uso alimentare.
 - I fusti di plastica devono essere in plastica approvata per uso alimentare. La plastica non trasparente (opaca) deve essere utilizzata per proteggere il prodotto dalla decomposizione causata dalla luce del sole.
 - Deve essere presa in considerazione l'eventualità di una ridotta *durata* o *stabilità* del prodotto in caso di conservazione in contenitori di plastica.
 - Si raccomanda di effettuare test relativi alla conservazione del prodotto per valutare le potenziali influenze dei materiali di *imballaggio* in caso di variazione del fornitore e/o del tipo di contenitore.
 - Come indicato nelle sezioni 7.7 e 3.2.4, il prodotto imballato dovrebbe essere tenuto al riparo dai raggi diretti del sole e dalla pioggia, e la temperatura dovrebbe essere tenuta al di sotto dei 40°C.
- In caso i simboli vengano utilizzati sui tamburi e IBCs, l'appendice 7 mostra i simboli raccomandati.

7.3.2 IBC

Il glicole propilenico USP/EP può anche essere consegnato in contenitori *IBC* (Intermediate Bulk Container), solitamente dal volume di 1 m³.

Le *specifiche* descritte in 7.3.1. sono applicabili per *IBC*.

I contenitori *IBC* in acciaio inossidabile dedicati al glicole propilenico USP/EP possono essere riutilizzati purché il deposito sia analizzato per verificare la presenza di eventuali contaminazioni oppure se vengono puliti prima del nuovo carico conformemente alle procedure *convalidate* per i prodotti di grado alimentare. Si raccomanda di non riciclare i container *IBC* in plastica con glicole propilenico USP/EP.

7.4 Apparecchiature e procedure per lo scarico

La stazione di scarico deve garantire facile accesso ai mezzi di trasporto del prodotto sfuso (autocisterne, ISO container, ferrocisterne) con identificazione appropriata e collegamenti specifici. Devono essere applicati i requisiti definiti nel Capitolo 6.

Prima di effettuare lo scarico, è necessario verificare la qualità del prodotto (cfr. Capitolo 6, par. 6.3).

Il prodotto può essere scaricato sia mediante una pompa dedicata che mediante pressurizzazione con azoto ad elevata purezza e azoto filtrato (purezza superiore al 99,95%) o con aria secca filtrata.

Si raccomanda di usare filtri conformi ai requisiti USP/EP (variazione: 25 micron, in materiale che non rilasci fibre). Il filtro deve essere controllato regolarmente secondo una procedura scritta e documentata.

7.5 Impianti di imballaggio

Le operazioni di *imballaggio* devono essere condotte in un *ambiente pulito*, preferibilmente in una stanza pressurizzata con aria di qualità adeguata per assicurare l'integrità del prodotto durante le operazioni di carico. È necessario ridurre al minimo la presenza di polvere, sporco, insetti, vapori chimici, ecc. per evitare qualsiasi contaminazione del prodotto. Si raccomanda di attenersi ai requisiti di igiene personale dello staff operativo.

L'apertura, il campionamento e la sigillatura dei contenitori vuoti devono avvenire in un *ambiente pulito* prima di autorizzare il relativo stoccaggio. Si raccomanda di utilizzare una lista di controllo relativa all'*imballaggio* con documentazione appropriata.

7.6 Marcatura, campionamento, controllo di qualità e certificato di analisi

Il numero del *lotto* e il numero di riferimento del contenitore devono garantire la piena rintracciabilità e l'identificazione del sito di *imballaggio*, della data di *imballaggio* e dell'origine del prodotto. Si raccomanda di effettuare contemporaneamente le operazioni di riempimento dei contenitori e di marcatura.

Ogni *lotto*/partita di contenitori pieni deve essere campionato conformemente a procedure scritte, che possono fare riferimento a un metodo statistico.

I controlli di qualità vengono effettuati conformemente alle istruzioni riportate nel Capitolo 2, par. 2.2.

Si raccomanda di indicare su ciascun contenitore la data di produzione e la *data di scadenza* o la *durata* del prodotto.

Le procedure scritte per le operazioni di etichettatura, quali preparazione, stampa, stoccaggio, utilizzo, distruzione di etichette ed etichettatura di container dovrebbero essere eseguite con un'adeguata documentazione per evitare un'etichettatura imperfetta. Le etichette pre-stampate devono essere conservate in un luogo sicuro, le etichette in eccesso devono essere distrutte con documentazione. Deve essere conservato un'etichetta campione per ogni *lotto*.

7.7 Stoccaggio dei contenitori

I contenitori devono essere conservati in aree dedicate, separandoli dai prodotti tossici.

I container rifiutati, ritirati, riconsegnati o danneggiati devono essere contrassegnati e isolati in quarantena.

Per il controllo della *durata* del prodotto, il magazzino deve essere gestito secondo la modalità *FIFO* (first in - first out).

Devono essere rispettate le condizioni di limitata esposizione alla luce e alle massime temperature, come indicato dal produttore.

È proibito aprire i contenitori nell'area di stoccaggio.

Per le zone di stoccaggio, *re-imballaggio* e carico/scarico deve essere applicato un programma scritto per il controllo degli agenti infestanti. Devono essere conservati tutti i risultati di tale ispezione.

7.8 Carico per le spedizioni

Le operazioni di carico dei camion o dei container dovrebbero essere effettuate secondo un questionario scritto, con ispezione finale per verificare la *conformità* alle procedure ed evitare errori nel carico. Il questionario e l'elenco di *imballaggio* devono essere compilati e firmati da due persone.

8 Distributori/rivenditori e broker

In considerazione delle applicazioni di natura delicata del glicole propilenico USP/EP, si raccomanda di adottare una catena di fornitura il più trasparente e limitata possibile. Tra i requisiti minimi, è necessario controllare la qualità e la rintracciabilità lungo tutta la catena di fornitura fino al consumatore finale.

Qualora non sia possibile evitare il coinvolgimento di distributori e broker, è necessario osservare i requisiti per i distributori di sostanze chimiche. Tali parti, anche se operanti esclusivamente nell'ambito dei servizi, devono essere sottoposte a valutazione secondo il Sistema di valutazione per la sicurezza e qualità (SQAS) per distributori /ESAD II. È richiesta l'applicazione delle sezioni Fe G per prodotti alimentari, cosmetici e/o farmaceutici. Le questioni di tale parte relativi ai processi e alle operazioni date in appalto ai partner di servizio non possono essere applicate.

9 Ritiro del prodotto da parte dei clienti

Il *ritiro* di glicole propilenico USP/EP presso i clienti, sia allo stato sfuso che nell'*imballaggio* originale, dovrebbe essere accettato solo se i principi di queste linee guida sono stati e vengono osservati.

Il produttore di glicole propilenico USP/EP dovrebbe stipulare e attenersi a una serie di procedure, concordate per iscritto con l'operatore che effettua il *ritiro*. In particolare, i requisiti minimi previsti dovrebbero specificare quanto segue:

- utilizzo di mezzi di trasporto adeguati
- ispezione dell'autocarro prima del carico
- il vettore fornisce un certificato di pulizia per attrezzature di trasporto non dedicate.
- procedure di pulizia delle apparecchiature
- verifica pulizia prodotti alimentari
- uso di appropriati mezzi di trasporto
- adesione alle norme restrittive di carico per attrezzature di trasporto non dedicate
- applicazione di pratiche appropriate per il campionamento e la sigillatura
- documentazione appropriata per consentire la piena rintracciabilità
- i campioni e le registrazioni devono essere conservati come descritto in 2.6.

Appendice 1

Informazioni sul prodotto

Le informazioni sul prodotto e sui dati tossicologici citati in quest'appendice si basano principalmente sul lavoro dei membri del gruppo Schede di Sicurezza.

Informazioni aggiuntive riguardanti il glicolo/propilenico USP/EP sono disponibili su IUCLID, comprese tutte le informazioni sui dati tossicologici.

1 DATI GENERALI

NUMERO EINECS	NUMERO CAS	NOME USP/NF, EP	NOME IUPAC	SINONIMI	NUMERO E
200-338-0	57-55-6	Glicole propilenico	Propano-1,2-Diolo	1,2-Propilenglicole 1,2-Propanodiolo 1,2-Diidrossipropano	E 1520, Propano-1,2-diolo (glicole propilenico) (additivi alimentari) E 490, Propano-1,2-diolo (additivi per mangimi animali)

2 PROPRIETÀ FISICHE

FORMULA	MASSA MOLARE	VALORI TIPICI, COMUNEMENTE UTILIZZATI	
$\begin{array}{c} \text{HO} \quad \text{OH} \\ \quad \\ \text{H}_2\text{C} - \text{CH} - \text{CH}_3 \end{array}$	76.1	Punto di fusione (101.3 kPa)	(-60 °C) superraffreddanti
		Pour point	< -57°C
		Intervallo di ebollizione (101.3 kPa)	186-190 °C
		Punto di infiammabilità ("vaso chiuso", Pensky Martens)	99 - 103 °C
		Temperatura di ignizione	370 - 420 °C
		Limiti di esplosività in aria	
		- inferiore	2.6 vol%
		- superiore	12.6 vol%
		Solubilità in acqua a 20 °C	solubile (in tutte le percentuali)
		Gravità specifica d(25/25) (USP)	1.035 - 1.037
		Pressione di vapore a 20 °C	0.08 - 0.106 mbar
		Viscosità a 25 °C (Brookfield)	46 mPa.s
		Viscosità dinamica (20 °C)	55 mPa.s
		Indice di rifrazione a 20 °C	1.430 - 1.434
Log Pow	ca. -1		

Ulteriori dati sono riportati nelle schede tecniche fornite dai produttori.

Il glicole propilenico USP/EP è un liquido incolore e quasi inodore

Il prodotto è igroscopico e sensibile alla luce del sole, agli agenti ossidanti, agli acidi, alle basi e alle elevate temperature. L'ossidazione parziale in presenza di ossigeno può determinare la formazione di aldeidi, chetoni, acidi e dioxolano. Il tasso di degradazione del prodotto, indicato dall'aumento del colore, dall'assorbimento UV, dall'acidità e dall'odore, aumenta all'aumentare della temperatura, con la presenza dei metalli e/o esposizione del prodotto alla luce del sole se conservato all'esterno in container di plastica trasparente. Si raccomanda di conservare il prodotto in contenitori chiusi approvati a temperature non superiori a 40°C.

La *durata* di conservazione indicata dal produttore è applicabile esclusivamente nel caso in cui siano state osservate le condizioni di conservazione descritte nelle linee guida.

Altri dati quali l'analisi, l'identificazione mediante assorbimento all'infrarosso, il contenuto di sostanze ossidanti e riducenti, l'acidità, il contenuto d'acqua, il residuo alla combustione, le polveri solfate, i cloruri, i solfati, i metalli pesanti e le *impurità* organiche volatili sono specificati nelle versioni attuali dell'EP e dell'USP e devono soddisfare i requisiti specificati.

3 RISCHI E CLASSIFICAZIONI

IDENTIFICAZIONE DEI RISCHI

Nessun pericolo per la salute o l'ambiente in condizioni normali.

Sicurezza: non infiammabile, ma potrebbe bruciare.

Il glicole propilenico USP/EP non è soggetto a classificazione Dangerous Substances Directive dell'Unione Europea.

Il Globally Harmonized System (GHS) per classificazione ed etichettatura è entrato in vigore il 31 dicembre 2008 come "Regolamento CLP" (Classification, Labelling and Packaging of Substances and Mixtures – Classificazione,

Etichettatura e *Imballaggio* di Sostanze e Miscela) e sarà applicato alle sostanze entro il 30 novembre 2010 all'interno dell'Unione Europea. Non è prevista alcuna classificazione.

AVVERTENZE/FRASI DI RISCHIO

Nessuno

NORME PER IL TRASPORTO

Il glicole propilenico USP/EP non è classificato come pericoloso secondo le normative UE sul trasporto.

Appendice 2

Questionario di valutazione per lo stoccaggio/ l'imballaggio del prodotto sfuso

Finalità

Il presente questionario è volto a valutare la misura in cui le attività nelle varie fasi della catena di distribuzione sono conformi alle linee guida Cefic per la manipolazione e la distribuzione di glicole propilenico USP/EP. Dovrebbe essere applicato come requisito minimo in assenza di un completo SQAS/ESAD II, sezione F valutazione

Il questionario può essere usato da qualsiasi società coinvolta nella catena di distribuzione, sia come strumento di autovalutazione che come protocollo di verifica preliminare. I produttori di glicole propilenico possono così valutare la capacità dei contractor di manipolare il prodotto in sicurezza.

Questo questionario verte esclusivamente sulle misure precauzionali principali raccomandate dalle linee guida Cefic e viene proposto come strumento di valutazione preliminare della *conformità*. Il questionario richiamerà l'attenzione di un'azienda sugli aspetti più importanti da considerare, aiutandola ad identificare rapidamente qualsiasi debolezza del sistema.

Per valutazioni, consideri i requisiti descritti nel capitolo 2.8.

Tuttavia, il questionario non fornisce informazioni dettagliate sulle linee guida Cefic o sulla loro implementazione. Qualora da questa valutazione dovessero emergere delle "debolezze", sarà necessario condurre indagini più approfondite e intraprendere possibili azioni.

N.B.

- Il questionario deve essere compilato per ciascun sito o area della società coinvolta nella manipolazione e nella distribuzione di glicole propilenico USP/EP.
- Il termine "prodotto" si riferisce al glicole propilenico USP/EP.
- Le parole in corsivo rimandano al Glossario.
- Rispondere a ogni domanda con SÌ o No oppure N/A (non applicabile). Alcune domande richiedono risposte più dettagliate. A tale scopo, è possibile usare lo spazio nella colonna COMMENTI.
- **Le domande considerate sono fondamentali, i requisiti minimi sono indicati in grassetto.**

Estremi della società e delle attività (relative al prodotto)

NOME DELLA SOCIETÀ _____

PERSONA DI CONTATTO _____

INDIRIZZO DELLO STABILIMENTO _____

ATTIVITÀ

- | | | | |
|--|--------------------------|--|--------------------------|
| - Operazioni di carico del prodotto sfuso | <input type="checkbox"/> | - (Re-)imballaggio | <input type="checkbox"/> |
| - Stoccaggio del prodotto sfuso | <input type="checkbox"/> | - Magazzinaggio del prodotto imballato | <input type="checkbox"/> |
| - Trasporto del prodotto sfuso | <input type="checkbox"/> | - Utilizzo finale | <input type="checkbox"/> |
| - Operazioni di scarico del prodotto sfuso | <input type="checkbox"/> | - Altro | <input type="checkbox"/> |

Descrizione _____

RICHIESTE				
	SI	NO	N/A	COMMENTI
1 INFORMAZIONI DI CARATTERE GENERALE				
1.1				Quale attività e standard?
1.2				Quali criteri?
1.3				Quali argomenti e durata?
1.4				Come?
1.5				
1.6				Quali test analitici?
1.7				Come?
1.8				Descrivere:
1.9				Per quanto tempo vengono conservati?
1.10				Descrivere:
1.11				Descrivere:
1.12				Quali materiali? Descrivere:

RICHIESTE				
	SI	NO	N/A	COMMENTI
2 STOCCAGGIO DEL PRODOTTO SFUSO				
2.1 Il materiale dei serbatoi è compatibile con il prodotto?				Quale materiale?
2.2 I serbatoi sono dotati di un sistema di blanketing con azoto o di essiccazione per proteggere il prodotto dall'ossidazione e/o dall'umidità?				Descrivere il sistema:
2.3 La qualità del gas utilizzato per il blanketing è compatibile con il prodotto?				Qualità?
2.4 Verificate se l'impianto di campionamento sia in grado di fornire un campione rappresentativo?				Come?
2.5 Se lotti diversi vengono mescolati in un serbatoio di stoccaggio: - prelevate un campione rappresentativo della miscela? - assegnate alla miscela un nuovo numero di lotto? - procedete a una ri-certificazione con corrispondenti test analitici?				Quali test?
3 OPERAZIONI DI CARICO E SCARICO DEL PRODOTTO SFUSO				
3.1 Disponete di procedure scritte e una documentazione per le operazioni di carico/scarico del prodotto sfuso?				
3.2 Tutte le apparecchiature a contatto con il prodotto: - si trovano in un'area pulita? - sono etichettate? - vengono drenate e chiuse dopo le operazioni, conformemente alle procedure scritte?				
3.3 Prima di procedere al carico: - ispezionate il mezzo di trasporto per verificare che sia pulito? - conservate i documenti relativi all'ispezione?				Come? Quali?
3.4 Dopo aver effettuato il carico: - conservate un campione prelevato dal mezzo di trasporto dopo il riempimento? - effettuate un'analisi dei dati chiave per avere la conferma dell'identificazione del prodotto e per rilevare eventuali contaminazioni? - sigillate tutte le valvole e le aperture?				Per quanto tempo? Quali?
3.5 Prima di scaricare il prodotto: - controllate l'integrità dei sigilli? - effettuate un'analisi dei dati chiave per avere la conferma dell'identificazione del prodotto e per rilevare eventuali contaminazioni? - conservate un campione di prodotto?				Quali? Per quanto tempo?

RICHIESTE				
	SI	NO	N/A	COMMENTI
4 TRASPORTO DEL PRODOTTO SFUSO				
4.1	Valutate i vostri trasportatori conformemente allo schema SQAS o a schemi simili? Potete accertare che gli autisti di autocarri abbiano ricevuto una formazione riguardo alla gestione di glicole propilenico USP/EP?			
4.2	Proibite i sub-appalti: - in ogni circostanza? - tutti i sub-appalti sono registrati e approvati dal contraente?			Quali controlli?
4.3	Se usate apparecchiature non dedicate, richiedete: - una specifica procedura di pulizia con un certificato di pulizia? - un elenco dell'ultimo carico proibito o consentito?			Descrivere: Allegate un elenco
4.4	Con le società di trasporto di cui vi servite, avete stipulato un accordo formale che specifica: - i requisiti per la sigillatura? - i materiali adatti a contatto con il prodotto?			Descrivere: Descrivere:
5 IMBALLAGGIO				
5.1	Tutte le apparecchiature a contatto con il prodotto sono: - dedicate in via esclusiva (o almeno dedicate al glicole propilenico di grado industriale, a prodotti accettabili di grado farmaceutico o alimentare)? - etichettate in modo chiaro? - pulite conformemente a procedure validate e scritte? - in materiali approvati? - le tubazioni e l'attrezzatura sono collegate a tubazioni per altri prodotti es. attraverso un collettore?			Descrivere: Quali materiali?
5.2	Il prodotto viene filtrato prima di essere imballato? - la documentazione specifica include - il tipo di filtro? - le dimensioni del filtro? - la frequenza con cui viene sostituito? - le condizioni del filtro? - la data di ispezione/sostituzione? - il responsabile?			
5.3	L'ambiente delle operazioni di imballaggio è: - separato da quello di altre operazioni (o almeno dedicato per prodotti compatibili)? - pulito e privo di polveri? - pressurizzato con aria filtrata?			Descrivere:
5.4	Se all'interno del sito sono presenti prodotti tossici, disponete di una procedura scritta per prevenire la contaminazione crociata?			Descrivere:

RICHIESTE				
	SI	NO	N/A	COMMENTI
<p>5.5 Ciascun <i>lotto</i> imballato è:</p> <ul style="list-style-type: none"> - totalmente rintracciabile (compresa l'origine del contenitore vuoto)? - di qualità omogenea? - campionato e controllato per confermare l'identificazione e per rilevare eventuali contaminazioni conformemente alle procedure scritte? - conservate un campione di prodotto? 				Per quanto tempo?
<p>5.6 La <i>data di scadenza</i> o la <i>durata</i> è riportata su ciascun contenitore (fusti, IBC, ecc.)?</p>				
<p>5.7 Controllate la pulizia dei contenitori prima di riempirli, almeno su base statistica?</p>				Come? Con quale metodo?
<p>5.8 Per ciascuna ispezione di pulizia, conservate un rapporto scritto, p.es., un questionario?</p>				Per quanto tempo?
<p>5.9 Disponete di <i>specifiche scritte per i container, valide per tutte le parti a contatto con il prodotto, compresa l'approvazione per i prodotti di grado alimentare?</i></p>				
<p>5.10 I fornitori di contenitori sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - selezionati sulla base di determinati criteri di qualità? - valutati su base periodica? - informati sull'impiego particolare che si intende fare del prodotto? 				Quali criteri? Con quale frequenza?
<p>5.11 Proibite l'uso di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - contenitori ricondizionati? - IBC in plastica traslucida? - fusti in acciaio non rivestito? 				
6 RICEVIMENTO, MAGAZZINAGGIO E SPEDIZIONE DEI PRODOTTI IMBALLATI				
<p>6. I ricevimenti vengono effettuati:</p> <ul style="list-style-type: none"> - conformemente a procedure scritte? - con un'ispezione di <i>conformità, compresi i sigilli?</i> - controllando l'esistenza e la qualità della documentazione appropriata? 				Descrivere:
<p>6.2 I contenitori sono stoccati:</p> <ul style="list-style-type: none"> - in aree dedicate separandoli dagli altri prodotti per scongiurare eventuali errori? - con un sistema di controllo della <i>durata?</i> - proteggendoli dalla luce del sole diretta? - con controllo e condizioni di temperatura massima, se applicabile? 				

RICHIESTE				
	SI	NO	N/A	COMMENTI
6.3 Nel caso doveste aprire un contenitore: - disponete di una procedura scritta per evitare la contaminazione? - disponete di una procedura per la ri-certificazione della qualità? - chiudete il contenitore con un nuovo sigillo?				
6.4 Per il carico dei contenitori su camion o container: - effettuate l'ispezione finale sulla base di un questionario? - l'elenco di <i>imballaggio</i> è firmato da almeno 2 persone?				
TOTALE				

PUNTEGGIO DI VALUTAZIONE: Numero di Sì / Numero di (Sì + NO) x 100 = _____ %

COMMENTI _____

COMPILATO DA _____

DATA _____

FIRMA

Appendice 3

Questionario di valutazione per le società di magazzinaggio

Finalità

Lo scopo del presente questionario è di valutare la misura in cui le attività nelle varie fasi della catena di distribuzione sono conformi alle linee guida Cefic per la manipolazione e la distribuzione del glicole propilenico USP/EP. Dovrebbe essere applicato come requisito minimo in assenza di un completo SQAS/ESAD II, sezione F valutazione.

Questo strumento è stato messo a punto in modo specifico per le società di magazzinaggio che manipolano esclusivamente il prodotto contenuto in fusti e IBC originali, sigillati e imballati dal produttore.

Il questionario può essere considerato da qualsiasi società che fa parte della catena di distribuzione come uno strumento di autovalutazione o come un protocollo di verifica preliminare per aiutare i produttori di glicole propilenico USP/EP a valutare la capacità dei loro contractor di manipolare il prodotto in sicurezza.

Il questionario verte esclusivamente sulle misure precauzionali fondamentali, raccomandate dalle linee guida Cefic, ed intende essere una valutazione preliminare di *conformità*. Il questionario richiamerà l'attenzione dell'azienda sugli aspetti più importanti da considerare, aiutandola ad identificare rapidamente qualsiasi debolezza del sistema. Per la valutazione del questionario considerare i requisiti descritti nel Capitolo 2.8.

Tuttavia, non fornisce informazioni dettagliate sulle linee guida Cefic e sulla modalità di attuazione. Qualora da questa valutazione dovessero emergere delle "debolezze", sarà necessario condurre indagini più approfondite e intraprendere possibili azioni.

N.B.

- Il questionario deve essere compilato per ciascun sito o area della società coinvolta nella manipolazione e nella distribuzione di glicole propilenico USP/EP.
- Il termine "prodotto" si riferisce al glicole propilenico USP/EP.
- Le parole in corsivo rimandano al Glossario
- Rispondere a ogni domanda con SÌ o No oppure N/A (non applicabile). Alcune domande richiedono risposte più dettagliate. A tale scopo, è possibile usare lo spazio nella colonna COMMENTI.
- **Le domande considerate come requisiti minimi essenziali sono riportate in grassetto.**

Estremi della società e delle attività (relative al prodotto)

NOME DELLA SOCIETÀ _____

PERSONA DI CONTATTO _____

INDIRIZZO DELLO STABILIMENTO _____

ATTIVITÀ

- Magazzinaggio di prodotti confezionati

Descrizione _____

RICHIESTE				
	SI	NO	N/A	COMMENTI
1 INFORMAZIONI DI CARATTERE GENERALE				
1.1				La vostra attività è certificata ISO 9000 GMP, HACCP o altro? Quale attività e standard?
1.2				Tutto il personale coinvolto nella manipolazione del prodotto: - è stato informato dei rischi per la salute dell'uomo? - è formalmente qualificato secondo criteri documentati? Quali criteri?
1.3				Nel processo di qualificazione, viene richiesto un training specifico? Quali argomenti e quanto tempo?
1.4				Siete in grado di garantire la piena rintracciabilità: - dell'origine del prodotto? - delle vostre operazioni? - delle destinazioni del prodotto? Come?
1.5				Conservate la documentazione di distribuzione per ciascuna spedizione, compreso il nome e il sito del destinatario, la quantità, il numero di lotto, il vettore e la data di spedizione?
1.6				Ogni lotto di prodotto è accompagnato da un certificato di qualità?
1.7				Disponete di procedure scritte sulla gestione dei lotti non conformi? Descrivere:
1.8				Disponete di procedure scritte sulla gestione del prodotto, ricevuto negli imballaggi originali ma con sigilli rotti o manomessi? Descrivere:
1.9				Disponete di una procedura scritta per il ritiro del prodotto, che specifichi le responsabilità in caso di dubbi sulla qualità del prodotto? Descrivere:
6 RICEVIMENTO, MAGAZZINAGGIO E SPEDIZIONE DEI PRODOTTI IMBALLATI				
6.1				I ricevimenti vengono effettuati: - conformemente alle procedure scritte? - con un'ispezione di conformità, compresi i sigilli? - controllando l'esistenza e la qualità della documentazione appropriata? Descrivere:

RICHIESTE				
	YES	NO	N/A	COMMENTS
6.2 I contenitori sono stoccati: - in aree dedicate separandoli dagli altri prodotti per prevenire eventuali errori? - con un sistema di controllo della <i>durata</i> ? - proteggendoli dalla luce del sole diretta? - con controllo e condizioni di temperatura massima, se applicabile?				
6.3 Qualora doveste applicare un'etichetta supplementare sull'<i>imballaggio</i> originale sigillato, disponete di una procedura scritta per la creazione e il controllo delle etichette?				
6.4 Siete in grado di confermare il fatto che i contenitori originali, imballati e sigillati, non vengano aperti e il prodotto rivenduto come glicole propilenico USP/EP?				
6.5 Per il carico dei contenitori su camion o container: - effettuate l'ispezione finale sulla base di un questionario? - l'elenco di <i>imballaggio</i> è firmato da almeno 2 persone?				
TOTALE				

PUNTEGGIO DI VALUTAZIONE: Numero di SÌ / Numero di (SÌ + NO) x 100 = _____ %

COMMENTI _____

COMPILATO DA _____

DATA _____

FIRMA

Appendice 4

Valutazione di distributori/rivenditori e broker

In una situazione standard della catena di fornitura, il produttore di glicole propilenico USP/EP vende il prodotto allo stato sfuso o nell'*imballaggio* originale direttamente ai consumatori finali o ai distributori qualificati. Questi distributori, sottoposti a verifica da parte dei produttori e approvati, possono conservare il prodotto in serbatoi intermedi e/o riconfezionarlo, oppure stoccare il prodotto nell'*imballaggio* originale nelle strutture di magazzino, prima di spedirlo ai clienti finali. In questi casi, le operazioni della catena di fornitura sono quasi sempre trasparenti e, grazie agli strumenti di autovalutazione e di verifica, il produttore di glicole propilenico USP/EP può stabilire con chiarezza la *conformità* del distributore alle linee guida Cefic, compresa la rintracciabilità del processo e del prodotto.

D'altra parte, il produttore potrebbe decidere di vendere il prodotto allo stato sfuso o nell'*imballaggio* originale a distributori e broker, che agiscono da rivenditori nei confronti di terzi, dando vita a una nuova catena di fornitura. Nella maggior parte dei casi, il produttore originale ha una conoscenza molto limitata delle parti coinvolte e del relativo grado di *conformità* alle linee guida Cefic.

Questo capitolo intende sottolineare i principi alla base di queste linee guida e sollecitare una loro implementazione coerente in **tutte** le attività di una catena di fornitura in Europa.

Il gruppo di lavoro Cefic MPG USP riconosce che i membri Cefic cercheranno di uniformarsi a tutte le leggi applicabili sulla concorrenza. Riconosce inoltre che sussiste il rischio, elevato, di perdere la rintracciabilità del prodotto qualora venisse venduto a distributori, rivenditori e broker. Questo punto costituisce una lacuna nell'ambito delle azioni continue volte ad assicurare l'implementazione delle linee guida Cefic in Europa, e pertanto è un rischio inaccettabile. Si raccomanda quindi ai membri Cefic, che intendano produrre e vendere il prodotto, di informare i loro interlocutori di queste linee guida e di assicurarne l'implementazione, creando un sistema di piena rintracciabilità del prodotto lungo l'intera catena di fornitura, ad ogni commessa.

Pertanto, alle vendite di glicole propilenico USP/EP, sia correnti che future, è necessario applicare il **processo a tre fasi** esemplificato di seguito:

- 1) Il produttore invia una lettera a distributori/rivenditori/broker in cui delinea i requisiti fondamentali delle linee guida Cefic;
- 2) I distributori/rivenditori/broker compilano il questionario di autovalutazione Cefic, se applicabile, e inviano al produttore una conferma scritta della *conformità* alle linee guida;
- 3) Il produttore conferma questi risultati conducendo un controllo.

Per ulteriori informazioni si veda il paragrafo seguente.

Fase 1

Il produttore dovrebbe sottolineare i requisiti fondamentali delle linee guida Cefic in un documento scritto indirizzato a distributori/rivenditori/broker, se applicabile.

- Rintracciabilità del prodotto: documenti di distribuzione appropriati, linee guida Cefic, Capitolo 2.1.
- Ispezioni, test e campionamento appropriati, Capitolo 2.2.
- In qualsiasi punto della catena di fornitura è vietato il passaggio a una classe superiore, dal grado industriale a quello farmaceutico.
- Applicazione e impiego di procedure e apparecchiature per la manipolazione e lo stoccaggio del prodotto.
- Mezzi di trasporto appropriati per il prodotto sfuso: politica restrittiva del “carico precedente”.
- Strutture di re-*imballaggio* adeguate: *ambiente pulito*, Capitolo 7.5.
- La miscela di differenti lotti provenienti da diversi produttori è una pratica non *convalidata*. In questi casi la rintracciabilità è compromessa e il distributore/rivenditore/broker si assume la piena responsabilità per la purezza del prodotto e la *conformità* alle norme GMP di tale materiale e diventa così il produttore del materiale.
- Per la miscela di lotti provenienti dallo stesso produttore, devono essere effettuati test di controllo come indicato nel capitolo 2.2.4. e, se in *conformità*, deve essere emesso un *certificato di conformità*. Se il cliente richiede un *certificato di analisi*, il prodotto deve essere ri-analizzato e rilasciato in *conformità* con i requisiti del glicole propilenico USP/EP e deve essere creato un nuovo COA con nuovi dati analitici. Deve essere assegnato un nuovo *numero di lotto* per ristabilire la rintracciabilità da questo punto della catena produttiva in poi.

Fase 2

I distributori/rivenditori/broker dovrebbero inviare una lettera al produttore, che specifichi quanto segue:

- inviare al produttore un modulo di autovalutazione Cefic già completato, se applicabile;
- attestare la loro *conformità* alle linee guida Cefic per la manipolazione e la distribuzione del glicole propilenico USP/EP, soprattutto per i punti fondamentali, citati in precedenza;
- accettare le pratiche di Responsible Care® e i principi di Product Stewardship, per cui tutte le parti coinvolte nella catena di distribuzione del glicole propilenico USP/EP si assumono la responsabilità di manipolarlo in modo sicuro, corretto e igienico. Applicando i principi di Responsible Care®, tutte le parti si impegnano a informare i loro interlocutori nel processo a valle della catena di distribuzione dell'esistenza delle linee guida Cefic e si impegnano a rispettarle.

Fase 3

Il produttore verifica i risultati dell'autovalutazione, per quanto riguarda almeno la rintracciabilità, in un controllo effettuato presso le strutture del distributore/rivenditore/broker. Può essere utilizzato il questionario per i distributori di merce sfusa o imballata, se applicabile.

Questo processo a tre fasi dovrebbe essere applicato sia ai nuovi che agli accordi già in essere.

In caso di potenziali nuove vendite a un distributore/rivenditore/broker, le fasi 1 e 2 dovrebbero essere completate prima di autorizzare la fornitura del prodotto. La fase 3 dovrebbe essere ultimata nei 6 mesi successivi. Per gli accordi già in essere, il periodo di riferimento raccomandato è più limitato, ovvero 3 mesi.

Qualora i casi, rilevati e gestiti, di non *conformità* alle linee guida Cefic per la manipolazione e la distribuzione di glicole propilenico USP/EP non venissero risolti dal distributore/rivenditore/broker entro un periodo di tempo accettabile, il produttore non dovrà autorizzare la vendita del prodotto o dovrà sospenderla.

Appendice 5 Bibliografia

1. The Joint IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients, The International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC) – Pharmaceutical Quality Group (PQG), 2006.
2. ICH – Q7, Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 2000.
3. European Single Assessment Document for Chemical Distributors (ESAD), Cefic/FECC, Marzo 2006.
4. Good Trade and Distribution Practices for Pharmaceutical Starting Materials, World Health Organization, 2003.
5. The IPEC Good Distribution Practices Guide for Pharmaceutical Excipients, The International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC), 2006.
6. The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline for Pharmaceutical Excipients, The International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC), 2008.
7. Responsible Care Status Report 2007, International Council of Chemical Associations (ICCA), 2007.
8. Farmacopea attuale degli Stati Uniti (USP).
9. Farmacopea attuale dell'Unione Europea (EP).
10. Farmacopea attuale del Giappone (JP).
11. Schede tecniche attuali, conformemente alla direttiva 91/155/CEE 1907/2006/EC delle Società appartenenti al Gruppo di lavoro (cfr. anche Appendice 1).
12. Standard europeo, norme ISO 9000:2000.

Appendice 6

Definizioni

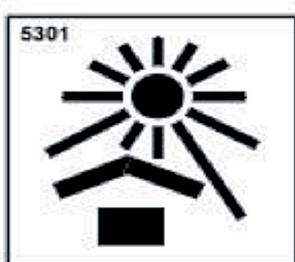
TERMINE	DEFINIZIONE
Sostanza adulterata	Materiale contaminato con una sostanza estranea o non fabbricato secondo i principi della Buona Pratica di Fabbricazione.
Certificato di analisi (COA)	Un documento che riporta i dati analitici reali ottenuti dall'esame di un campione rappresentativo del lotto di prodotto da spedire al cliente.
Certificato di conformità (COC)	Un documento che attesta che il prodotto spedito al cliente è conforme ad una serie specifica di requisiti o specifiche. Non include i risultati effettivi del test.
Area pulita/Ambiente pulito	Un'area con un chiaro controllo ambientale della contaminazione, costruita e usata in modo tale da ridurre l'ingresso, la generazione e la ritenzione di elementi di contaminazione al suo interno.
Conformità	Il soddisfacimento dei requisiti specificati.
Contaminante	Un'impurità che non dovrebbe essere presente nel prodotto e che può introdursi grazie a fattori quali scarsa pulizia e lavorazione, mancanza di controlli ambientali e del personale durante il processo di produzione, la manipolazione e la distribuzione.
Processo continuo	Un processo per la produzione continua di glicole propilenico USP/EP grazie a una fornitura continua di materie prime.
Revisione del contratto	Le attività sistematiche eseguite prima della firma del contratto da parte del fornitore, volte a garantire che le richieste del cliente in materia di qualità siano definite in modo chiaro e univoco e che siano documentate e conseguibili da parte del fornitore.
Contaminazione crociata	La contaminazione di una sostanza con un altro prodotto durante i processi di produzione, manipolazione e distribuzione.
Eccipiente	Qualsiasi sostanza diversa dall'ingrediente farmaceutico attivo (farmaco) e dai materiali di imballaggio, che è stata sottoposta in modo appropriato a valutazione di sicurezza ed è inclusa nel sistema di consegna dei farmaci.
Data di scadenza	La data entro la quale un prodotto dovrebbe restare conforme alle specifiche, se conservato in modo appropriato. Viene stabilita per ciascuna partita, sommando la durata del prodotto alla data di produzione.
FIFO (First In First Out)	Una procedura di distribuzione che assicura che il lotto di prodotto più datato sia distribuita e/o utilizzata prima di un lotto identico ma più recente.
IBC	Intermediate Bulk Container
Impurità	Una sostanza contenuta in un prodotto e diversa dalla sostanza desiderata.

TERMINE	DEFINIZIONE
Lotto	Una determinata quantità di materie prime, materiale intermedio, elementi di imballaggio o prodotto finale lavorata in modo da poter essere considerata omogenea. In un processo continuo, un lotto corrisponde ad una determinata parte della produzione, calcolata in base a una quantità fissa o all'intervallo di tempo (ad esempio, volume dei serbatoi o dei recipienti, produzione giornaliera, ecc.).
Numero di lotto	Una combinazione distintiva di numeri e/o lettere in base alla quale è possibile ricostruire l'intera cronologia delle operazioni di produzione, lavorazione, imballaggio, codifica e distribuzione di un lotto.
Materiale non conforme	Qualsiasi materiale che non risponda alle specifiche del produttore o non sia stato prodotto in base ai principi applicabili di Buona Pratica di Fabbricazione.
Imballaggio	L'atto di riempire con un prodotto ed etichettare un contenitore.
Materiale di imballaggio	I contenitori, i sistemi chiusi e le etichette utilizzati nell'imballaggio di un prodotto.
Garanzia di qualità	Tutte le azioni pianificate e sistematiche necessarie a garantire la conformità di un prodotto o un servizio ai requisiti di qualità stabiliti.
Controllo di qualità	Le tecniche e le attività operative (azioni preventive, di supervisione e di correzione) necessarie per soddisfare i requisiti di qualità.
Ritiro	La decisione dell'azienda di ritirare una partita di prodotto immesso sul mercato.
Data del retest	La data in cui le analisi vengono ripetute per verificare che il prodotto possa essere ancora utilizzato.
Durata	Il periodo di tempo durante il quale il prodotto soddisfa le specifiche.
Specifiche	Un elenco di test, riferimenti a procedure analitiche e criteri di accettazione appropriati che servono da base per la valutazione della qualità del prodotto.
Convalida	Un programma documentato che garantisce in modo attendibile che una procedura specifica, un processo, un'apparecchiatura, del materiale o un'attività produrrà costantemente un risultato che soddisfa i criteri di accettazione prestabiliti.

Appendice 7

Simboli per l'utilizzo di prodotti imballati

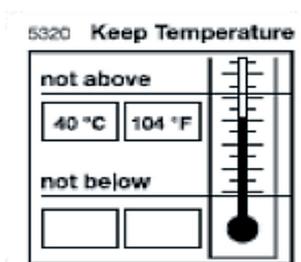
Protezione dai raggi diretti del sole



Protezione dalla pioggia



Massimo livello della temperatura





Cefic AISBL - European Chemical Industry Council

Avenue E. van Nieuwenhuyselaan 4

1160 Brussels - Belgium

T +32 2 676 72 11

F +32 2 676 73 00

www.cefic.org