

# Propylenoxid / Propylenglykole Sektor Gruppe

Richtlinien für die Handhabung und Distribution  
von Propylenglykol USP/EP

Revision 2.2 - Mai 2013



## Mitgliedsfirmen

BASF SE

INEOS Manufacturing Deutschland GmbH

DOW EUROPE GmbH

LYONDELLBASELL INDUSTRIES

REPSOL QUIMICA, S.A.

SHELL CHEMICALS EUROPE BV

Die in dieser Veröffentlichung enthaltenen Informationen beruhen auf den allgemeinen Erfahrungen der Cefic Mitgliedsfirmen. Sie werden nach bestem Wissen und Gewissen erteilt.

Die Cefic Mitgliedsfirmen können jedoch keine Haftung für Verluste oder Schäden übernehmen, die sich aus dem Vertrauen auf diese Informationen ergeben, da sämtliche Empfehlungen oder Vorschläge ohne Garantie gegeben werden und die Art der Umsetzung jenseits ihres Einflussbereiches liegen.

Jeder Betreiber sollte diese Richtlinien in eigener Verantwortung und entsprechend seinen eigenen betrieblichen Anforderungen anwenden. Kein Teil dieser Richtlinien ist auf eine Weise anzuwenden oder auszulegen, die mit jedweden bestehenden internationalen und/oder nationalen Gesetzen kollidiert. Alle geltenden Vorschriften und gesetzlichen Bestimmungen haben grundsätzlich Vorrang vor allen Teilen dieser Richtlinien.

# Inhalt

<b>1</b>	<b>Einführung</b>	<b>5</b>
1.1	Zielsetzung	5
1.2	Geltungsbereich	6
1.3	Bestehende Regelungen	7
1.4	Produktverantwortlichkeit	8
<b>2</b>	<b>Allgemeine Merkmale der Distributionskette von Propylenglykol USP/EP</b>	<b>10</b>
2.1	Rückverfolgbarkeit des Produkts	10
2.2	Kontrollen und Prüfungen	10
2.3	Kontrolle nicht vorschriftsmäßiger Produkte und produktrückruf	13
2.4	Handhabungs- und Lagerausrüstung	13
2.5	Haltbarkeitsdauer	14
2.6	Qualitätsaufzeichnungen und Aufbewahrungsdauer von Proben	14
2.7	Qualifikation und Schulung des Personals	14
2.8	Audits und Selbstbeurteilungen	15
2.9	Steuerung von Änderungen	15
<b>3</b>	<b>Tanklagerung</b>	<b>16</b>
3.1	Allgemeines	16
3.2	Grundlegendes Design und Aufbau	16
3.3	Vorschriften zur Tanklagerung	17
3.4	Reinigung und Wartung	17
3.5	Produkt-Rücklieferungen	17
<b>4</b>	<b>Verladen</b>	<b>18</b>
4.1	Allgemeines	18
4.2	Grundlegendes Design und Aufbau	18
4.3	Vorschriften zur Verladung	19
<b>5</b>	<b>Bulk-Transport</b>	<b>20</b>
5.1	Allgemeines	20
5.2	Grundlegendes Design und Aufbau	20
5.3	Vorherige und benachbarte Ladungen	21
5.4	Verplombung	22
5.5	Reinigung	22
5.6	Rückverfolgbarkeit	22
<b>6</b>	<b>Entladen</b>	<b>23</b>
6.1	Allgemeines	23
6.2	Grundlegendes Design und Aufbau	23
6.3	Vorschriften zur Entladung	23

<b>7 Verpacken, Abfüllen</b>	<b>24</b>
7.1 Allgemeine Bedingungen	24
7.2 Grundlegendes Design und Aufbau	25
7.3 Spezifikationen für Behälter	25
7.4 Ausrüstung und Vorgehensweisen zum Entladen	26
7.5 Verpackungs-, Abfüllanlagen	26
7.6 Kennzeichnung, Probenentnahme, Qualitätskontrolle und Analysenzeugnis	27
7.7 Lagerung von Behältern	27
7.8 Verladen zum Versand	27
<b>8 Händler/Wiederverkäufer/Zwischenhändler</b>	<b>28</b>
<b>9 Selbstabholer</b>	<b>29</b>
<b>Anhang 1</b>	<b>30</b>
Produktinformationen	
<b>Anhang 2</b>	<b>32</b>
Beurteilungsfragebogen für Tanklagerung/Verpackung/Abfüllung	
<b>Anhang 3</b>	<b>38</b>
Beurteilungsfragebogen für Firmen mit Lagerhaltung	
<b>Anhang 4</b>	<b>41</b>
Händler/Wiederverkäufern/Zwischenhändler	
<b>Anhang 5</b>	<b>43</b>
Literaturliste	
<b>Anhang 6</b>	<b>44</b>
Begriffsdefinitionen	
<b>Anhang 7</b>	<b>46</b>
Symbole zur Benutzung auf verpackten Produkten	

# 1 Einführung

Die vorliegenden Richtlinien wurden von den europäischen Herstellern (siehe Seite 1) von Propylenglykol USP/EP (pharmazeutische Qualität) unter der Leitung der CEFIC-Sektorgruppe Propylenoxid/Propylenglykole erstellt. Sie folgen den Grundsätzen des Responsible-Care® Programms für die Handhabung und Distribution ihrer Produkte folgend.

## 1.1 Zielsetzung

Propylenglykol USP/EP wird als *Träger/Excipient* (inaktiver Bestandteil) bei der Produktion von Arzneimitteln eingesetzt. Auch bei der Herstellung von Lebensmitteln, Kosmetika, Aromen und Tiernahrung lässt es sich verwenden. Propylenglykol USP/EP ist ein Produkt von hoher Reinheit, das die *Spezifikationen* des zur Zeit gültigen US-Arzneibuches (USP) bzw. des zur Zeit gültigen europäischen Arzneibuchs (EP) in allen Punkten erfüllen muss. Die Hersteller dieses Qualitätsprodukts sind streng an die Einhaltung von *Qualitätssicherungsprogrammen*, wie beispielsweise ISO 9000: 2001, ISO 22000, einschlägigen, für *Hilfsstoffe* geltende Grundsätzen Guter Produktionspraktiken (GMP), mit dem Programm für Lebensmittelkomponenten HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points) und Responsible-Care®-Programmen gebunden, und alle Akteure in der Lieferkette sollten diese einhalten.

Bevor Propylenglykol USP/EP den Endverwender erreicht, wird es im Zuge einer Kette von Aktivitäten (Handhabung, Lagerung, Transport, Abfüllung/Verpackung usw.) verteilt, die oft von verschiedenen Beteiligten nacheinander durchgeführt werden. Aktuelle Gute Handels- und Vertriebspraktiken (GTDP), wie sie von der WHO und IPEC veröffentlicht werden, sollten von allen an der Vertriebskette beteiligten Partnern berücksichtigt werden.

Ziel des vorliegenden Dokuments ist es:

- 1) alle an der Distributionskette Beteiligten aufzuklären und zu sensibilisieren;
- 2) Richtlinien für die Handhabung anzugeben, damit die ursprüngliche Qualität des Produkts von den Tanks der Hersteller bis zum Endverwender für dessen sensitive Anwendungen erhalten bleibt;
- 3) ein hohes Maß an Gesundheitsschutz zu gewährleisten.

*Verunreinigungen* oder falsche Etikettierung können dramatische, lebens bedrohende Folgen haben, insbesondere bei Pharmazeutika wie Injektionsflüssigkeiten und bei oral eingenommenen Arzneimitteln, bei Hautcremes und bei allen möglichen Anwendungen im Lebensmittelbereich.

Alle an der Herstellung und den Distributionsketten von Propylenglykol USP/EP Beteiligten sind für den sicheren, vorschriftsmäßigen und hygienischen Umgang mit dem Produkt verantwortlich.

Jedes Unternehmen, das Propylenglykol USP/EP transportiert, abfüllt/verpackt und/oder lagert, muss über ein System verfügen, das die Endverwender vom ursprünglichen Herstellungsprozess bis zur Ankunft am Zielort vor Qualitätsveränderungen schützt.

Die Cefic-Fachgruppe Propylenoxid/Propylenglykole empfiehlt allen an der Distribution von Propylenglykol USP/EP Beteiligten die Übernahme dieser Richtlinien als Regelwerk (Industriestandard). Diese Richtlinien gelten für alle kommerziellen Transaktionen wie Swappeschäfte, Verarbeitung-, Handels-, Kundenabhol- und Transportvereinbarungen. Die Anwendung des SQAS (Sicherheits- & Qualitätsbewertungssystem) wird für alle logistischen Dienstleistungsanbieter strengstens empfohlen sowie ESAD II Anhang F&G (European Single Assessment Document) für Händler, die mit Propylenglykol USP/EP arbeiten.

## 1.2 Geltungsbereich

Dieses Dokument bezieht sich ausschließlich auf Monopropylenglykol USP/EP (pharmazeutische Qualität). Dipropylenglykol und Tripropylenglykol werden nicht als Produkte in pharmazeutischer Qualität eingestuft und fallen daher nicht in den Geltungsbereich dieser Richtlinien.

Propylenglykol wird für verschiedene Industrie- und Technikanwendungen auch in „industrieller“ oder „technischer“ Qualität angeboten. Die Herstellung und Distribution von Propylenglykol in industrieller oder technischer Qualität erfüllt nicht die hohen Anforderungen, die in der USP bzw. EP gestellt werden. Propylenglykol in industrieller/technischer Qualität darf daher nicht für sensitive Anwendungen, etwa für Arzneimittel, Lebensmittel, Tierfutter, Aromastoffe und Kosmetika, verwendet werden. Es ist obligatorisch, in derart sensiblen Anwendungen Propylenglykol USP/EP anstatt von Propylenglykol industrieller oder technischer Qualität zu verwenden, um nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit durch potentielle Unreinheiten zu vermeiden.

Der Geltungsbereich dieser Richtlinien betrifft vor allem die Distributionskette, die nach dem Verkaufslagertank des Herstellers beginnt und im Endlager des Endverbrauchers endet.

Diese Richtlinien gelten für jeden in Abb. 1 dargestellten Schritt der Lieferkette, wie z. B.:

- Tanklagerung
- Verladen/Entladen
- Transport
- Abfüllen
- Lagerung von verpackter Ware

Folgende Akteure sind typischerweise an diesen Vorgängen beteiligt:

- Hersteller
- Transporteure
- Terminalbetreiber
- Distributoren
- Verpackungs- und Abfüllfirmen
- Lagerfirmen
- Händler/Wiederverkäufer/Zwischenhändler

Die Richtlinien definieren Mindestanforderungen in Bezug auf:

- Qualitätszertifizierung
- Rückverfolgbarkeit und Produktrückruf
- Warenausgangskontrolle
- Wareneingangskontrolle
- Erneute Zertifizierung
- Auswahl der Ausrüstung und Kontrollen
- Qualifikation des Personals

Kapitel 2 nimmt Bezug auf allgemeine Grundsätze von Good Manufacturing Practice (Gute Herstellpraxis, GMP), die auf alle Vorgänge der Distributionskette angewendet werden müssen. Kapitel 3 bis 7 enthalten Regeln zu den einzelnen Vorgängen, die zusätzlich zu den in Kapitel 2 beschriebenen allgemeinen Grundsätzen anzuwenden sind.

## 1.3 Bestehende Regelungen

Gesetzliche Bestimmungen sind von Land zu Land unterschiedlich; es ist nicht beabsichtigt, in diesen Richtlinien alle gesetzlichen Regelungen weltweit zu berücksichtigen.

Propylenglykol unterliegt der neuen Gesetzgebung für Chemikalien in Europa (REACH), die am 1. Juni 2007 in Kraft getreten ist. Einige Anwendungen von Propylenglykol, auf die in diesem Dokument hingewiesen wird, fallen nicht unter den Geltungsbereich von REACH, wie beispielsweise Pharmazeutika, Kosmetika, Lebensmittel und Futterstoffe.

Obwohl es viele verschiedene Arzneibücher (US-Arzneibuch, europäisches Arzneibuch, japanisches Arzneibuch usw.) gibt, beziehen sich diese Richtlinien allein auf das US-Arzneibuch und das europäische Arzneibuch. Selbst im Hinblick auf diese beiden Arzneibücher erheben sie jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Es wurden eine Reihe von Richtlinien in Bezug auf Propylenglykol USP/EP veröffentlicht; siehe Referenzen in Anhang 5.

All diese Dokumente mit dem Schwerpunkt pharmazeutische Anwendungen können als zusätzlicher allgemeiner Leitfaden für die Produktion und den Vertrieb von Arzneiträgern, wie beispielsweise Propylenglykol USP/EP dienen:

- Gemeinsamer Leitfaden für Gute Produktionspraktiken für inaktive Arzneimittel-Hilfsstoffe (*Excipients*), veröffentlicht im Jahr 2006, mit einer entsprechenden GMP-Richtlinie, 2008 vom International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC) in Zusammenarbeit mit der Pharmaceutical Quality Group (PQG) veröffentlicht.
- Gute Handels- und Vertriebspraktiken für pharmazeutische Ausgangsmaterialien, veröffentlicht von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Jahr 2003.
- Der IPEC-Leitfaden über Gute Vertriebspraktiken für Arzneistoff-Hilfsstoffe, veröffentlicht im Jahr 2006, mit einer entsprechenden GMP-Richtlinie für Arzneimittel-Hilfsstoffe, veröffentlicht im Jahr 2011 vom International Pharmaceutical Excipients Council.
- Das europäische „Single Assessment Document for Chemical Distributors (SQAS – ESAD II)“, veröffentlicht von Cefic/FECC im Jahr 2006, das Aspekte der Lieferkette und ein externes Bewertungsprogramm umfasst. Anhang F wurde für Lebensmittel, Pharmazeutika und/oder Kosmetikprodukte entwickelt, und basiert auf diesen Cefic PG USP/EP-Richtlinien. Ein Unterabschnitt G wurde für Arzneimittel-Hilfsstoffe hinzugefügt.
- ICH – Q7, GMP-Richtlinie für aktive pharmazeutische Inhaltsstoffe, Internationale Konferenz über die Harmonisierung technischer Anforderungen für die Registrierung von Pharmazeutika für die Anwendung bei Mensch und Tier, 2005.
  - EXCiPACT™, der Zertifizierungsstandard für Arzneistoffträger, veröffentlicht 2012 durch EXCiPACT, eine Tochtergesellschaft von IPEC
  - FSSC 22000 (HACCP, ISO 22000), der Zertifizierungsstandard für Lebensmittel
  - GMP+ / QS / Ovocom - Prüfsysteme für sichere Lebensmittel, die Zertifizierungsstandards für Tierfutter

Im Mittelpunkt der CEFIC-Richtlinien für die Handhabung und Distribution von Propylenglykol USP/EP stehen die Risiken in der Distributionskette.

Propylenglykol USP/EP ist in Europa – anders als in den USA – zurzeit nicht als Lebensmittel oder universeller Lebensmittelzusatz registriert.

In der Europäischen Union sind mehrere Vorschriften für Propylenglykol USP/EP relevant:

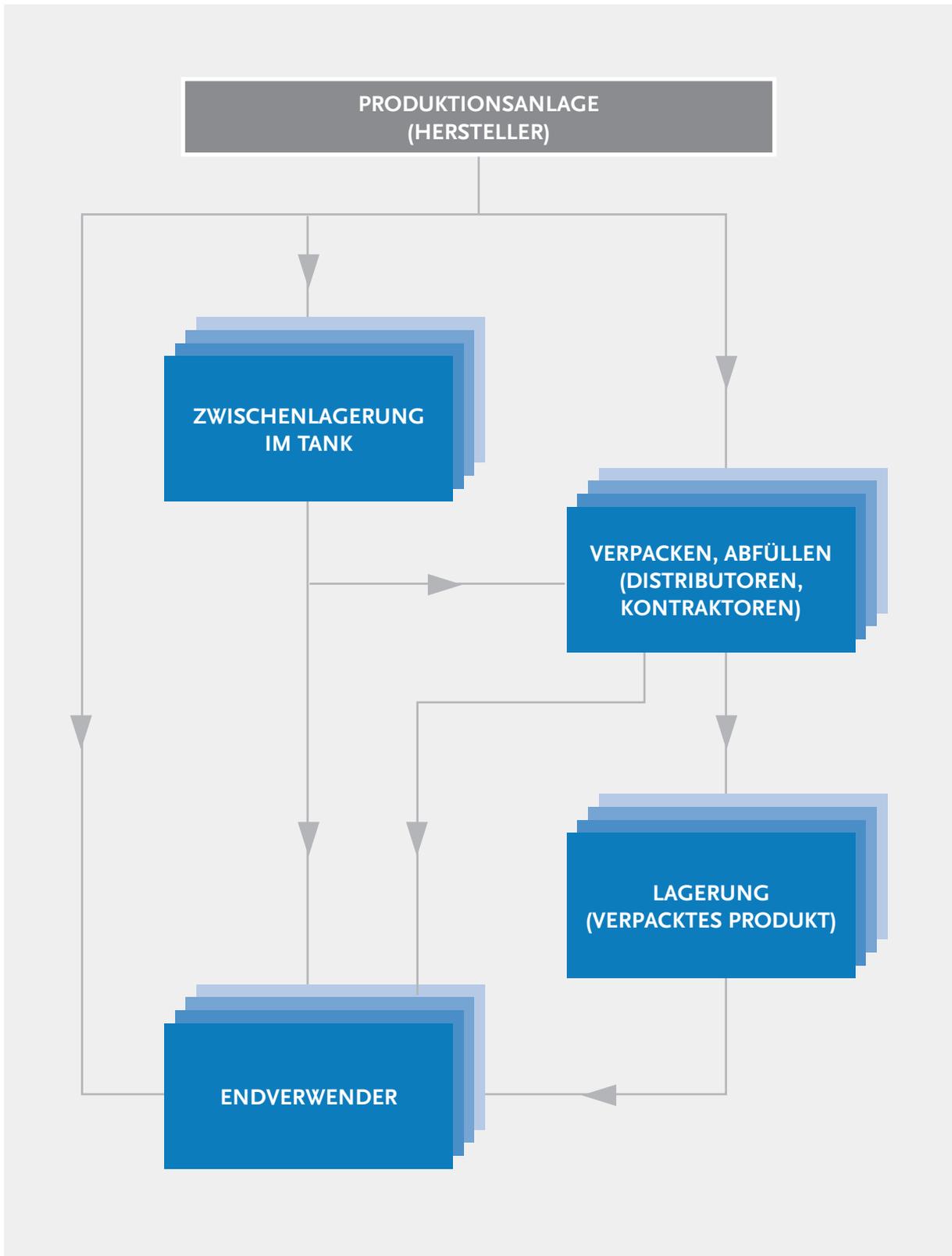
- Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 des europäischen Parlaments und des Rates über Lebensmittelzusatzstoffe: Propan-1,2-diol (Propylenglykol) wird in den Anhängen II+III unter E 1520 als Lebensmittelzusatzstoff geführt.
- Propan-1,2-diol (Propylenglykol, E 1520) als *Träger* und *Trägerlösungsmittel* für Farbstoffe, Emulgatoren, Antioxidantien und Enzyme (max. 500g/kg in der Enzymdarstellung) mit einem maximale zulässigen Anteil im Lebensmittel von 1 g/kg, zugelassen für:
  - Aromastoffe für Nahrungsmittel mit einer maximalen Konzentration von 3g/kg
  - Aromastoffe für Getränke mit eine maximalen Konzentration von 1g/l.
- Verordnung (EU) Nr. 231/2012 der Kommission, in der Spezifikationen für die in den Anhängen II und III der Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 des europäischen Parlaments und des Rates aufgeführten Lebensmittelzusatzstoffe.
- Propylenglykol wurde als Futtermittelzusatzstoff (E-490) gemäss Kommissionsverordnung 1831/2003 verwendet. Seit November 2010 wird Propylenglykol als Futtermittel in der EU eingestuft. Das bedeutet, dass alle Regeln und Einschränkungen für Futtermittel für Propylenglykol gelten. Verordnung 767/2009 ist die aktuelle Gesetzgebung für Futtermittel in der EU. Propylenglykol ist nicht geeignet für die Anwendung in Katzenfutter.
- Propylenglykol entspricht der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 des europäischen Parlaments und des Rates über kosmetische Mittel, und der ist in keiner der Liste eingeschränkter oder verbotener Substanzen enthalten.

Endverbraucher sind verpflichtet, den bestimmungsgemäßen und angemessenen Gebrauch von Propylenglykol mit den nationalen staatlichen Regelungen abzugleichen.

## 1.4. Produktverantwortlichkeit

Die Produktverantwortlichkeit ist einer der grundlegenden Aspekte von Responsible Care®. Die gesamte Distributionskette von Propylenglykol USP/EP muss nachverfolgbar, sicher und kontrolliert sein, um die Qualität und Reinheit, Rückverfolgbarkeit und Sicherheit zu gewährleisten. Wenn mehrere Parteien in dieser Kette involviert sind, sollte jeder Teilnehmer die nachgeschalteten Parteien von der Existenz dieser CEFIC-Richtlinie und der Notwendigkeit der Einhaltung dieser Cefic-Richtlinien unterrichten. Des weiteren sollte betont werden, wie wichtig es ist, Propylenglykol USP/EP in jedem Schritt dieser Distributionskette bis zum Endverbraucher entsprechend dieser Richtlinien zu handhaben.

Abbildung: Distributionskette



## 2 Allgemeine Merkmale der Distributionskette von Propylenglykol USP/EP

Dieses Kapitel beschreibt die allgemeinen Prinzipien der Handhabung und Verteilung, die für alle Stufen der Distributionskette von Propylenglykol USP/EP anzuwenden sind. Ausführlichere Anleitungen zu den einzelnen Phasen der Handhabung sind in den Kapiteln 3 bis 7 beschrieben. Alle Grundsätze dieser Richtlinie stimmen mit Good Manufacturing Practices (GMP) und den Empfehlungen der ISO 9000 oder entsprechenden *Qualitätssicherungssystemen* gemäß der Angabe in Kapitel 1.3 überein.

### 2.1 Rückverfolgbarkeit des Produkts

Rückverfolgbarkeit erfordert einen implementierten Prozess, mit dem sich der Weg des Materials, einschließlich der Rohstoffe, die für die Verwendung und Verpackung verwendet werden, vom Endlager des Herstellers bis zur abschließenden Auslieferung an die Kunden mit Hilfe einer aufgezeichneten Kennzeichnung nachvollziehen lässt.

Die gesamte Distributionskette muss die vollständige Rückverfolgbarkeit ermöglichen, damit jedes Qualitätsproblem schnell und wirksam untersucht werden kann und das Produkt gegebenenfalls zurückgerufen werden kann.

Um Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, muss jede Lieferung durch einen Produktnamen, Herkunft und eine *Chargennummer* bezeichnet sein und von der entsprechenden Versand- und Qualitätsdokumentation begleitet werden. Eine Mischung von *Chargen* verschiedener Hersteller ist nicht zulässig. Siehe dazu auch die Definitionen von „*Charge*“ und „*Chargennummer*“ im Glossar (Anhang 6).

Jede Lieferung von Propylenglykol USP/EP muss in den Distributionsunterlagen dokumentiert werden, und diese Aufzeichnungen müssen ordnungsgemäß abgelegt sein. Diese Unterlagen müssen mindestens nach Partie oder *Charge* ausweisen, wo, an wen, mit welchem Transporteur und an welchem Datum das Produkt in welcher Menge versandt wurde.

### 2.2 Kontrollen und Prüfungen

Alle *Chargen* Propylenglykol USP/EP müssen vor der Freigabe zum Versand und bei der Warenannahme vor dem Abladen gemäß nachstehender Beschreibung kontrolliert/geprüft werden. Diese Kontroll-/Prüfunterlagen müssen von den Produktionsbetrieben, den Terminals, den Distributoren und den Endkunden schriftlich geführt und archiviert werden.

Bei jedem Umfüllen von Propylenglykol USP/EP von einem Behälter in einen anderen (Tank, Iso-Container, Fass usw.) im Verlauf der Distributionskette muss eine Probe genommen werden, damit im Fall einer Qualitätsbeanstandung weitere Untersuchungen durchgeführt werden können.

Das Heraufstufen (Upgrading) oder sonstiges Zertifizieren von Propylenglykol in industrieller oder technischer Qualität als USP/EP ist in jeder Stufe der gesamten Distributionskette verboten, selbst wenn Qualitätsprüfungen und ein Qualitätszertifikat die Erfüllung der USP/EP-*Spezifikationen* ausweisen.

Analytische Tests sollten auf Basis dokumentierter Methoden und Prozeduren durchgeführt werden, welche im Einklang mit (den) cGMP und der jeweils gültigen Fassung des entsprechenden Arzneimittelgesetzbuches bzw. alternativer anwendbarer Standards stehen. Testmethoden, die nicht in einem der o.g. Handbücher gelistet sind, können dann angewendet werden, wenn mindestens deren Gleichwertigkeit zu den in den Handbüchern genannten Methoden aufgezeigt werden kann und sie ferner den entsprechenden allgemeinen Kapiteln und Hinweisen nicht widersprechen. Laborkontrollen sollten in Anlehnung an (die) cGMP in einer dokumentierten Prozedur beschrieben werden.

Die folgenden Absätze beschreiben die Mindestanforderungen an die Kontrolle/Prüfung von Bulk- oder verpackten Lieferungen und Warenannahmen sowie den Ablauf der erneuten Qualitätszertifizierung im Fall von Zwischenoperationen (Tank-Zwischenlagerung, Verpackung oder Umverpackung/Abfüllung, Lagerung) im Fall der Mischung verschiedener *Chargen*.

### 2.2.1 Probenentnahme

Für alle in den anschließenden Kapiteln dieser Richtlinien beschriebenen Probenentnahmen gelten folgende Regeln:

- Es müssen schriftliche Anleitungen vorhanden sein, die die Probenentnahme und die Lagerungsbedingungen für die Proben ausführlich beschreiben.
- Alle Proben müssen repräsentativ und richtig beschriftet sein.
- Für die Beprobung dürfen ausschließlich saubere, geruchsfreie Behältnisse aus Glas, Aluminium oder Edelstahl verwendet werden. Das Werkzeug zur Probenentnahme sollte ausschließlich für Propylenglykol USP/EP dienen und gekennzeichnet sein.
- Die Proben müssen unter den richtigen Bedingungen gelagert werden (siehe Anhang 1, Abschnitt 2), damit die Qualität des Produkts erhalten bleibt, und nach den Bestimmungen von § 2.5 und 2.6 dieses Kapitels aufbewahrt werden.
- Die Probenmenge sollte für die Durchführung von Spezifikationsprüfungen reichen. Das Volumen kann je nach Art der benötigten Analyse schwanken, wie aus den folgenden Absätzen hervorgeht.

### 2.2.2 Qualitätskontrolle

Für jede Produkt*charge* muss ein entsprechendes Qualitätszeugnis (z.B. *Analysenzeugnis*, *Konformitätsbescheinigung*) durch ein qualifiziertes Labor (intern oder extern) erstellt werden, das die Einhaltung der Anforderungen der USP/EP-Spezifikationen in allen Punkten bestätigt. Eine Analysebescheinigung sollte deutlich angeben, ob sich die analytischen Testergebnisse in einem *Analysenzeugnis* auf eine *Charge*-spezifische Analyse beziehen oder Ergebnisse periodisch, auf statistischer Basis durchgeführter Tests sind.

Die Analyse von charakteristischen Produktparametern (key point controls) beinhaltet einfache Tests, die zum Zweck der Identifikation des Produkts und zur Erkennung einer möglichen *Verunreinigung* durchgeführt werden. Mit ihnen wird keine Veränderung des ursprünglichen Qualitätszeugnisses bezweckt, sofern die Grenzwerte gemäß USP/EP-Spezifikationen nicht überschritten werden.

Charakteristische Analysenmethoden für die Produktidentifikation können Tests wie z.B. die Messung von Dichte, Brechungsindex, Aufnahme von GCoder IR-Spektrum und andere Untersuchungen sein. Der Test muss nach jedem Verladen und vor jedem Entladen von unverpacktem Produkt durchgeführt werden, wie in den folgenden Absätzen beschrieben.

Analytische Tests sollten auf Basis dokumentierter Methoden und – prozeduren durchgeführt werden, welche im Einklang mit (den) cGMP und der jeweils gültigen Fassung des entsprechenden Arzneimittelgesetzbuches bzw. alternativer anwendbarer Standards stehen. Testmethoden, die nicht in einem der o.g. Handbücher gelistet sind, können dann angewendet werden, wenn mindestens deren Gleichwertigkeit zu den in den Handbüchern genannten Methoden aufgezeigt werden kann und sie ferner den entsprechenden allgemeinen Kapiteln und Hinweisen nicht widersprechen. Laborkontrollen sollten in Anlehnung an (die) cGMP in einer dokumentierten Prozedur beschrieben werden.

Wenn bei diesen Analysen von charakteristischen Produktparametern die Verkaufsspezifikationen eingehalten werden, die Arbeiten gemäß dieser Richtlinien durchgeführt werden und keine Vermischung von verschiedenen Lots (*Chargen*) auftritt, können die Analysendaten des Qualitätszeugnisses für das Material vor der Verladung auf die verladene *Charge* übertragen werden.

### 2.2.3 Eingangskontrollen für unverpacktes Produkt

Bei jedem Wareneingang von unverpacktem Produkt muss die Identität des Produkts anhand der Lieferpapiere und des Qualitätszeugnisses des Herstellers kontrolliert werden. Außerdem ist zu kontrollieren, ob die Siegel intakt sind.

Vor der Freigabe zum Entladen muss in Übereinstimmung mit einem dokumentierten Verfahren eine Kontrollanalyse von charakteristischen Produktparametern (s.o.) zur Erkennung von *Verunreinigungen* und zur positiven Identifizierung des Produkts durchgeführt werden.

Werden die Anforderungen nicht erfüllt, muss die eingegangene *Charge* bis zu weiteren Untersuchungen sorgfältig ausgesondert und entsprechend gekennzeichnet werden.

### 2.2.4 Erneute Zertifizierung von Propylenglykol USP/EP

Unverpackt eingegangenes Propylenglykol USP/EP kann entweder zur weiteren Verwendung in einem Tank zwischengelagert oder in Fässer, *IBC-Container* oder kleinere Verpackungseinheiten umgefüllt werden, bevor es eingelagert, weiterversandt oder gegebenenfalls weiter umverpackt wird. Im Fall einer solchen Zwischenbehandlung muss das Produkt wie folgt neu zertifiziert werden:

#### 2.2.4.1 ZWISCHENLAGERUNG VON UNVERPACKTEM PRODUKT

Wenn das Produkt in einen nicht entleerten (Tiefpunktentleerung) Zwischenlagertank entladen und/oder mit einer anderen *Charge* vermischt wird, sind die ursprünglichen Analysendaten nicht mehr gültig. In diesem Fall muss eine neue *Chargennummer* vergeben und eine neue *Konformitätsbescheinigung* entsprechend den Anforderungen von USP/EP ausgestellt werden. Wenn ein *Analysenzeugnis* benötigt wird, müssen neue Analysen durchgeführt werden, und es sind die tatsächlichen, aktuellen Testergebnisse zu vermerken. In diesen Fällen gilt die restliche *Haltbarkeitsdauer* (Definition siehe Anhang 6) der ältesten *Charge*.

#### 2.2.4.2 VERPACKUNGS-/ABFÜLLVORGÄNGE

Wenn unverpacktes Produkt in Fässer, *IBC-Container* oder kleinere Verpackungen umgefüllt wird, müssen aus jeder verpackten *Charge* nach einem angemessenen und dokumentierten Verfahren Stichproben entnommen werden (siehe Kapitel 7), und eine für die gesamte *Charge* repräsentative Mischprobe muss der Analyse charakteristischer Produktparameter unterworfen werden. Wenn sich bei diesen Analysen keine Abweichung von den *Verkaufsspezifikationen* ergibt und keine Vermischung mit einer anderen *Charge* vorliegt, können die im *Analysenzeugnis* des unverpackten Produkts enthaltenen Daten für die umgefüllte, verpackte *Charge* übernommen und für weitere Lieferungen verwendet werden.

### 2.2.5 Versandkontrollen

#### 2.2.5.1 LIEFERUNGEN VON UNVERPACKTEM PRODUKT (BULK-LIEFERUNGEN)

Nach dem Beladen muss aus dem Transportmittel (Schiff, LKW, Container oder Bahnkesselwagen) eine Probe entnommen werden. Die Entnahme erfolgt nach einer genauen Anleitung, die gewährleistet, dass die Probe repräsentativ ist.

Für jede Verladung muss eine Analyse charakteristischer Produktparameter durchgeführt werden, wie oben (§ 2.2.2) angegeben.

Solange diese Analysen mit positiven Ergebnissen durchgeführt werden, kann das Qualitätszeugnis auf den Tank Bezug nehmen, aus dem die Lieferung entnommen wird.

#### 2.2.5.2. VERPACKTE LIEFERUNGEN (FÄSSER, IBC-CONTAINER UND KLEINERE GEBINDE)

Das Qualitätszeugnis einer *Charge* bleibt bis zum Ablauf der *Haltbarkeitsdauer* und bis zum Öffnen der Verpackung gültig. Unter diesen zwei Voraussetzungen kann das Qualitätszeugnis der ursprünglichen verpackten *Charge* für jede Lieferung verwendet werden.

### 2.2.6. Versiegelung von Lieferungen von unverpacktem Produkt

Alle Tankzüge, Bahnkesselwagen und Container müssen ordnungsgemäß mit Vorrichtungen verplombt werden, die gegen Manipulation gesichert sind. Es wird empfohlen, die Plombennummern auf den Versandpapieren zu vermerken (nähere Einzelheiten siehe Kapitel 5).

Die Kennzeichnung und Unversehrtheit der Plomben muss sowohl beim Versender als auch beim Empfänger kontrolliert werden. Ein Produkt, das mit beschädigter oder aufgebrochener Plombe eingeht, darf nicht mehr als USP/EP-Qualität betrachtet werden.

## 2.3 Kontrolle nicht vorschriftsmäßiger Produkte und produktrückruf

Wenn Material nicht mit den USP- bzw. EP-*Spezifikationen* übereinstimmt oder auf sonstige Weise für verfälscht, verunreinigt oder falsch etikettiert befunden wird, muss es deutlich gekennzeichnet und ausgesondert werden, um versehentliche Verwendung oder Auslieferung zu verhindern. Es sollte ein System zur Erfassung aller Normabweichungen und zur Ergreifung entsprechender, umgehend eingeleiteter Korrekturmaßnahmen vorhanden sein.

In diesen Fällen müssen Untersuchungen der Produktqualität umgehend durchgeführt sowie das Risiko einer Gesundheitsgefährdung beurteilt werden und, falls erforderlich, die nicht vorschriftsmäßige Lieferung und gegebenenfalls die gesamte *Charge* zurückgeholt werden. Zu diesem Zweck muss eine Anleitung für *Rückrufaktionen* vorhanden sein, aus der Verantwortlichkeiten, die erforderlichen Maßnahmen für eine schnelle Benachrichtigung aller beteiligten Parteien und gegebenenfalls einen sofortigen *Rückruf* der gesamten *Charge* hervorgehen. Die Herabstufung auf die technische Qualität oder die Entsorgung solcher Produkte muss dokumentiert werden. Nicht vorschriftsmäßige Materialien dürfen niemals mit Materialien gemischt werden, die den *Spezifikationen* entsprechen. Die Effizienz des *Rückrufverfahrens* sollte regelmäßig evaluiert werden.

Es müssen Aufzeichnungen geführt und dokumentiert werden, aus denen der endgültige Bestimmungsort und die Verwendung (z.B. Herabstufung auf industrielle/technische Qualität oder Vernichtung des Produkts) aller nicht vorschriftsmäßigen Mengen hervorgehen und die eine Fehleranalyse und Korrekturmaßnahmen zur Vermeidung entsprechender Vorfälle beinhalten.

## 2.4 Handhabungs- und Lagerausrüstung

Alle Oberflächen der Ausrüstungen, die mit Propylenglykol USP/EP in Kontakt kommen, müssen aus einem Material bestehen, das dessen Qualität nicht beeinträchtigt und leicht zu reinigen ist. Zu empfehlen sind Aluminium, nichtrostender Stahl, beschichteter C-Stahl oder lebensmittelverträgliche lichtundurchlässige (nicht-transparente) Kunststoffe.

Jedes Ausrüstungsteil, das mit Propylenglykol USP/EP in Kontakt kommt, darf ausschließlich für Propylenglykol USP/EP oder höchstens für lebensmittelverträgliche Produkte oder für Propylenglykol in Industriequalität verwendet werden. Wenn eine Reinigung erforderlich ist, z.B. bei Produktwechsel oder Wartungsarbeiten, ist ein dokumentiertes Reinigungsverfahren von nachgewiesener Wirksamkeit zu verwenden. Unter allen Umständen sind auf das zuletzt behandelte Produkt strenge Einschränkungen anzuwenden, und vor der Inbetriebnahme der Ausrüstung muss eine effiziente Kontrolle nach schriftlicher Anleitung durchgeführt werden (siehe nachfolgende Kapitel).

Stoffe wie z.B. Schmier- oder Kühlmittel, die für die Arbeiten benötigt werden, dürfen nicht mit Propylenglykol USP/EP in Kontakt kommen. Wo eine *Verunreinigung* möglich ist, müssen Stoffe verwendet werden, die auch für Anwendungen in der Lebensmittelverarbeitung eingesetzt werden dürfen.

Es wird empfohlen, den Kontakt des Produkts mit Luft und Feuchtigkeit möglichst zu vermeiden.

Wartungsarbeiten müssen gemäß schriftlichen Anweisungen ausgeführt werden, die Erwägungen zur Minimierung des Risikos einer Produkt*verunreinigung* beinhalten. Aufzeichnungen über größere Gerätewartungs- und Reinigungsarbeiten müssen geführt werden.

Verschmutzungen z.B. durch Staub, Insekten, riechende und/oder toxische Verbindungen sind durch das Arbeiten in einem Raum oder Umgebung besonderer Sauberkeit zu verhindern.

## 2.5 Haltbarkeitsdauer

Informationen über das Haltbarkeits- oder Ablaufdatum von Propylenglykol USP/EP müssen auf Basis der Stabilitätstests des Herstellers angegeben werden. Vom Hersteller empfohlene Lagerbedingungen müssen eingehalten werden (siehe Anhang 1, Artikel 2). Selbst mit Stickstoff-Schutzgas darf die Haltbarkeit von Propylenglykol USP/EP die Empfehlungen des Herstellers nicht überschreiten. Hersteller unterstützen nicht die Verlängerung der *Haltbarkeitsdauer*, sondern empfehlen eine Herabstufung auf Propylenglykol Industrielle/Technische Qualität.

## 2.6 Qualitätsaufzeichnungen und Aufbewahrungsdauer von Proben

Qualitätsaufzeichnungen (z.B. *Analysenzeugnisse*, Rückverfolgbarkeitsunterlagen, Kontrollberichte, Analysenaufzeichnungen usw.) müssen mindestens ein Jahr länger als bis zum Ende der empfohlenen *Haltbarkeitsdauer* (Lagerstabilität) des Produkts aufbewahrt werden.

Die Proben, die für jedes Qualitätszeugnis einer *Charge* entnommen werden, müssen ebenfalls ein Jahr länger als bis zum Ende der empfohlenen *Haltbarkeitsdauer* des Produkts aufbewahrt werden.

Die Proben, die für Analysen charakteristischer Produktparameter entnommen werden, müssen mindestens drei Monate lang aufbewahrt werden, wobei jedoch eine längere Aufbewahrungszeit empfohlen wird.

## 2.7 Qualifikation und Schulung des Personals

Das Betriebs- und Wartungspersonal, das bei der Probenentnahme und bei Handhabungs-, Lagerungs-, Verpackungs- (Abfüll-) und Transportarbeiten eingesetzt ist, die sich auf die Qualität des Propylenglykols USP/EP auswirken können, muss:

- Die Prinzipien von cGMP und cGTPD kennen.
- Entsprechend den zu erfüllenden Aufgaben und der jeweiligen Unternehmenspolitik qualifiziert sein,
- Die angemessenen Informationen und/oder Ausbildung erhalten haben (sensitive Produktanwendungen und aufgabenspezifische Anleitungen/Verfahrensweisen),
- Gute Hygiene- und Gesundheitspraktiken beachten,
- Saubere Kleidung tragen, die für die jeweilige Aufgabe geeignet ist.

Der Zutritt zu *Bereichen*, in denen für das Produkt die Gefahr der *Verunreinigung* besteht, muss auf befugtes Personal beschränkt sein.

Auch nicht direkt im ausführenden *Bereich* tätige Mitarbeiter (z. B. in Logistik und Marketing), die an der Verwaltung der Distributionskette für Propylen glykol USP/EP beteiligt sind, müssen eine entsprechende Ausbildung erhalten haben, bei der die Sensitivität der Produktanwendungen im Mittelpunkt steht.

## 2.8 Audits und Selbstbeurteilungen

Alle Mitglieder von Cefic PO/PG unterstützen und empfehlen die Anwendung des SQAS-ESAD II Bewertungsschemas, insbesondere Abschnitt F, für die Handhabung von Propylenglykol USP/EP durch an der Lieferkette beteiligte Parteien. ESAD II, Abschnitt F, einschließlich der Bewertungsfragebogen, gilt mehr allgemein für Lebensmittel/Arzneimittel und/oder Kosmetikprodukte. Sie bestehen aus einem umfassenden Bewertungsprogramm, ursprünglich auf Basis der Cefic Propylenglykol USP/EP-Richtlinie entwickelt, mit zusätzlichen Inhalten, z.B. einem Unterabschnitt G für die pharmazeutische Anwendung.

Die Anwendung der individuellen Propylenglykol USP/EP-Bewertungsfragebogen gemäß den Vorschlägen in Anhang 2 und 3, wird in Fällen, in denen eine Bewertung gemäß ESAD II, Abschnitt F, vom Lieferketten-Betreiber nicht fertig gestellt wurde, nach wie vor als Mindestanforderungen betrachtet.

Die Ergebnisse dieser Audits müssen allen Beteiligten zur Kenntnis gebracht werden. Bei Bedarf müssen Aktionspläne zur Behebung von Mängeln festgelegt werden, deren ordnungsgemäße Durchführung zu überwachen und zu dokumentieren ist.

Liegt keine ESAD II-Bewertung vor, müssen alle an der Propylenglykol USP/EP-Vertriebskette beteiligten Parteien regelmäßig Selbstbewertungen durchführen, um ihre Einhaltung dieser Richtlinien zu evaluieren.

Wenn sich das geprüfte Unternehmen weigert, seine Mängel in angemessener Zeit zu beheben, muss der Hersteller die Lieferung von Propylenglykol USP/EP für die nicht vorschriftsmäßige Aktivität einstellen.

Entwürfe für Fragebögen werden in Anhang 2 und 3 vorgeschlagen. Anhang 2 bezieht sich auf die Zwischenlagerung und/oder Verpackungsaktivitäten, während Anhang 3 für Lageraktivitäten entwickelt wurde.

Eine Mindesteinhaltung von 90% der Anforderungen in diesem Fragebogen (Anhang 2) wird über die gesamte Lieferkette (Hersteller, Vertriebe mit Zwischenlagerung und/oder Verpackung von unverpackten Produkten) wird empfohlen. Darüber hinaus müssen alle Parteien alle Prinzipien einhalten, die als wesentliche Mindestanforderungen (**in Fett markierte Fragen – siehe Anhang 2**) betrachtet werden.

Vertriebslager müssen auch bestimmte Mindestanforderung einhalten, **die in Anhang 3 fett markiert sind.**

## 2.9 Steuerung van Änderungen

Sofern das Produkt als Arzneistoffträger Anwendung findet sollte eine wirksame Steuerung von Änderungen in Anlehnung an (die) cGMP der IPEC sowie den detaillierten Ergänzungen im (IPEC Americas) Significant Change Guide erfolgen. Für den Fall, dass das Produkt im Futter- oder Lebensmittelbereich eingesetzt wird, kann ferner die Einhaltung der entsprechenden Prinzipien der HACCP- und Iso 22000-Programme erforderlich werden. Änderungen, die Einfluss auf die Qualität von Propylene Glykol USP/EP nehmen können, sollten vor Umsetzung bewertet und genehmigt werden. Signifikante Änderungen sollten rechtzeitig sowohl den Kunden als auch – falls erforderlich – der Behörde mitgeteilt werden.

## 3 Tanklagerung

### 3.1 Allgemeines

Propylenglykol USP/EP verursacht keine ungewöhnlichen Probleme bei der Lagerung, da das Produkt bei Umgebungstemperatur nicht gefriert und einen niedrigen Dampfdruck und einen hohen Flammpunkt aufweist, so dass die Handhabung relativ einfach ist. Allerdings wird das Produkt bei niedrigen Temperaturen viskos, und das Lagersystem muss für diesen Fall ausgelegt sein. Besondere Aufmerksamkeit ist erforderlich, um *Verunreinigungen* des Produkts während des Verbleibs im Lagertank und im Rohrsystem zu verhindern. Auch die Empfehlungen in Kapitel 2 sind zu berücksichtigen.

### 3.2 Grundlegendes Design und Aufbau

Es wird empfohlen, die gesamte Lagerausrüstung mit Lagertank, Rohrsystem, Pumpen und Filtern ausschließlich für Propylenglykol USP/EP zu verwenden und entsprechend zu kennzeichnen. Alternativ darf die gesamte Anlage beim letzten Einsatz höchstens für Propylenglykol in Industriequalität oder für akzeptable Produkte in Pharma- oder Lebensmittelqualität benutzt werden. In jedem Fall ist ein schriftlich fixiertes Reinigungsverfahren von nachgewiesener Wirksamkeit anzuwenden, wenn die Ausrüstung auf ein anderes Produkt umgestellt werden muss.

Lagertanks sollten in umschlossenen *Bereichen* aufgestellt sein, die möglichst mit Beton, Asphalt oder ähnlichen Materialien bedeckt sein sollten.

Der Lagertank und das Rohrsystem am Standort eines Distributors oder Terminals sollten vor dem ersten Befüllen mit dem Produkt vom Hersteller des Propylenglykols USP/EP oder einem autorisierten Dritten vor Ort kontrolliert und freigegeben werden.

Die Auslegung der Probeentnahmestelle in einem Lagertank und die Methode der Probeentnahme sollten gewährleisten, dass eine repräsentative Probe genommen werden kann.

#### 3.2.1 Werkstoffe

Für die Lagerausrüstung für Propylenglykol USP/EP ist ein System vollständig aus nichtrostendem Stahl, Aluminium oder lebensmittelverträglichem, lichtundurchlässigem Kunststoff zu empfehlen. Der Kontakt mit C-Stahl ist auf ein Minimum zu beschränken, da hier die Gefahr einer *Verunreinigung* mit Eisen und einer Verfärbung des Produkts besteht.

#### 3.2.2 Beschichtung

Als Alternative zu nichtrostendem Stahl oder Aluminium kann zur Lagerung des Produkts auch ein Tank aus C-Stahl verwendet werden, der mit einem lebensmittelverträglichen Epoxy-Phenol- oder Phenolharz beschichtet ist.

### 3.2.3 Lageratmosphäre

Propylenglykol USP/EP ist hygroskopisch. Um eine *Verunreinigung* durch Wasser zu vermeiden, sind offene Entlüftungen ohne Trocknungsausrüstung nicht zu empfehlen. Zu einer Zersetzung des Produkts, die zu erhöhten Konzentrationen von Oxidationsprodukten führt, kann es kommen, wenn Propylenglykol USP/EP während der Lagerung längere Zeit Kontakt mit Luftsauerstoff hat. Das bevorzugte Mittel, um das Produkt trocken zu halten und die Lagerstabilität zu gewährleisten, ist die Beaufschlagung mit einer Stickstoff-Schutzgasatmosphäre. Die Qualität des Schutzgases muss in diesem Fall kontrolliert werden und den Anforderungen von USP/EP entsprechen, insbesondere im Hinblick auf Staubfreiheit. Wenn das System bei mehreren Produkten angewendet wird, müssen Maßnahmen getroffen werden, um eine *Kreuzkontamination* zu vermeiden, wie beispielsweise durch Verwendung regelmäßig gewarteter Rückschlagventile.

### 3.2.4 Heizung/Isolierung

Die Lagertemperatur von Propylenglykol USP/EP sollte 40°C nicht übersteigen. In kaltem Klima müssen unter Umständen externe elektrische Heizungen oder Wärmetauscher und/oder eine Tankisolierung installiert werden. Wärmetauscher sollten produktseitig aus nichtrostendem Stahl bestehen und möglichst mit heißem Trinkwasser betrieben werden. Eine direkte Erwärmung mit Hochdruckdampf ist zu vermeiden, da das Produkt hierbei lokal überhitzt werden kann.

## 3.3 Vorschriften zur Tanklagerung

Für die Betreibung von Lagertanks mit Propylenglykol USP/EP muss eine schriftliche Bedienungsanleitung erstellt werden. Es sind *Qualitätskontrollen* gemäß Kapitel 2 durchzuführen.

## 3.4 Reinigung und Wartung

Die Reinigung und Wartung der Lagerausrüstung für Propylenglykol USP/EP sollte nach schriftlichen Anleitungen erfolgen und dokumentiert werden. Als Reinigungsmittel darf nur heißes Trinkwasser oder Kondensat verwendet werden. Alle Arbeiten müssen so durchgeführt werden, dass eine *Verunreinigung* des Produkts ausgeschlossen ist. Vor der Wiederinbetriebnahme sollte die Ausrüstung mit dem Produkt gespült werden, und die letzte Spülung sollte die Anforderungen der Spezifikation für Propylenglykol USP/EP erfüllen.

## 3.5 Produkt-Rücklieferungen

Retourniertes, nicht mehr ordnungsgemäß verplombtes Propylenglykol USP/EP darf nicht mehr in die Distributionskette für USP/EP eingespeist werden. Um das Risiko einer unerkannten *Verunreinigung* auszuschließen, wird empfohlen, Rücklieferungen von Propylenglykol USP/EP auf Propylenglykol Industrielle/technische Qualität zurückzustufen.

## 4 Verladen

### 4.1 Allgemeines

Propylenglykol USP/EP ist nach EU-Kriterien nicht als gefährliches Produkt eingestuft, so dass seine Verladung auf Tankwagen, Tankcontainer, Eisenbahnkesselwagen, Lastkähne oder sonstige Schiffe kein besonderes Sicherheitsrisiko darstellt. Die Verladeeinrichtungen sollten jedoch so konstruiert und gebaut sein, dass die Produktqualität gewährleistet bleibt und jede *Verunreinigung* des Produkts beim Verladen vermieden wird. Die Empfehlungen in Kapitel 2 sind ebenfalls zu berücksichtigen.

### 4.2 Grundlegendes Design und Aufbau

Es wird dringend empfohlen, die gesamte Verladeausrüstung mit Rohrsystem, Pumpen, Ventilen, Durchflussmessern, festen Ladearmen oder Schläuchen ausschließlich für die Verladung von Propylenglykol USP/EP zu verwenden und entsprechend zu kennzeichnen. Alternativ darf die gesamte Anlage beim vorhergehenden Einsatz lediglich für Propylenglykol in Industriequalität oder für akzeptable Produkte in Pharma- oder Lebensmittelqualität benutzt werden. In jedem Fall ist ein schriftlich fixiertes Reinigungsverfahren von nachgewiesener Wirksamkeit zu verwenden, wenn die Anlage auf ein anderes Produkt umgestellt werden muss.

Der bevorzugte Werkstoff für die Rohre und den Verladearm ist nichtrostender Stahl, aber auch Kohlenstoffstahl, beschichtet mit einer genehmigten Auskleidung in Lebensmittelqualität (siehe Kapitel 3.2.2) kann verwendet werden.

Der gesamte Verladebereich sollte sauber und möglichst mit Dach und Wetterschutz versehen sein.

Die Beladung von Tanklastwagen, Containern und Kesselwagen erfolgt bevorzugt in einer spezifischen Verladestation über einen festen Ladearm durch das Bodenventil. Bei Beladung von oben durch den Dom sollte dieser während des Ladevorgangs abgedeckt sein, um *Verunreinigungen* durch Staub oder Wasser zu vermeiden. Eine weitere Alternative ist die Beladung durch das Bodenventil über einen möglichst ausschließlich hierfür verwendeten flexiblen Schlauch.

Die gesamte Ausrüstung einschließlich aller flexiblen Verbindungen und Schläuche muss nach Gebrauch sofort entleert und mit Deckel verschlossen werden, und im Fall einer irregulären Nutzung vorzugsweise nach der Verwendung versiegelt werden, um das Produkt vor Staub und Feuchtigkeit zu schützen. Schläuche sind ordnungsgemäß zu lagern, um *Verunreinigung* und Fehlgebrauch zu vermeiden.

## 4.3 Vorschriften zur Verladung

Alle Verladearbeiten sollten in schriftlichen Anleitungen beschrieben sein.

Es wird empfohlen, mit einer Verlade-Checkliste zu arbeiten, die vom Lademeister abgezeichnet und archiviert wird. Besondere Aufmerksamkeit ist erforderlich, um beim Befüllen Verwechslungen zu vermeiden. Insbesondere sollten als Mindestanforderung folgende Kontrollen durchgeführt werden:

- Bericht oder Bescheinigung über eine angemessene Reinigung und Einschränkungen bezüglich der vorhergehenden Ladung für die Transportausrüstung (siehe Kapitel 5),
- Sichtprüfung der Transportausrüstung und des Zubehörs (Ventile, Abflüsse usw.) auf Sauberkeit,
- Sauberkeit der Verladeausrüstung,
- Richtige Verbindung(en) zwischen Verlade- und Transportausrüstung,
- Richtiges Verschließen und Verplomben aller Ventile und Öffnungen nach Abschluss der Verladung.

Zum Verladen größerer Produktvolumina (Kapazität > 100 t) auf Lastkähne und sonstige Schiffe wird ein anderes Verfahren empfohlen, das von einem unabhängigen Gutachter kontrolliert werden sollte und folgende Schritte umfasst:

- Sichtkontrolle der Tankkammer, der Verladungsleitungen, Ansaugstutzen und Pumpen, um zu gewährleisten, dass diese sauber, trocken und geruchsfrei sind,
- Wenn die Kammer nicht für Propylenglykol USP/EP bestimmt ist, muss sie gewaschen werden (siehe Kapitel 5),
- Eine Überprüfung auf akzeptable vorhergehende Ladungen muss ausgeführt werden, um die Kompatibilität mit Propylenglykol USP/EP zu gewährleisten (siehe Kapitel 5.3),
- Es muss bestätigt werden, dass das Material der Kammer rostfreier Stahl oder gemäß Kapitel 3.2.2 beschichtet ist,
- Verladung einer ersten kleineren Produktmenge (ca. 20 t),
- Umwälzen dieses Materials durch alle Leitungen, Tanks und Zubehörteile, die für die entsprechende Ladung verwendet werden,
- Entnahme einer Probe dieses Materials und Durchführung einer Analyse charakteristischer Produktparameter zur Erkennung von *Verunreinigungen*,
- Fortsetzung der Verladung bis zum Ende, sofern die Kontrollanalyse keine Abweichung von der Verkaufsspezifikation für Propylenglykol USP/EP ergibt,
- Nach der Fertigstellung der Verladung müssen alle Kammern und zweckbestimmte Leitungen und Pumpen, die mit der Kammer verknüpft sind, versiegelt werden.

Nach Abschluss der Verladung sind Probenentnahmen und Analyse charakteristischer Produktparameter gemäß Kapitel 2 durchzuführen.

## 5 Bulk-Transport

### 5.1 Allgemeines

Um jede *Verunreinigung* des Propylenglykols USP/EP auszuschließen, sind beim Transport unverpackter Ware hohe Qualitätsmaßstäbe anzulegen. Jedes Transportunternehmen sollte anhand von Qualitätsmanagementsystemen wie ISO 9000 ff., GMP und Responsible Care® nachweisen, dass es diese Maßstäbe erfüllt. Typische Transportmittel für Propylenglykol USP/EP sind Lastkähne und sonstige Schiffe, Tankwagen, Tankcontainer und Bahnkesselwagen. Es wird empfohlen, Spediteure für den Straßentransport nach SQAS (Safety and Quality Assessment System) oder ähnlichen Systemen zu beurteilen. Schiffe, die zum Transport von Propylenglykol USP/EP eingesetzt werden, sollten nach den Regeln des CDI (Chemical Distribution Institute) oder ähnlicher Organisationen beurteilt werden. Auch Eisenbahngesellschaften sollten über ein Qualitätsmanagementsystem verfügen. Die Empfehlungen in Kapitel 2 sind ebenfalls zu berücksichtigen.

In Verträgen mit Transportunternehmen muss ausdrücklich festgelegt sein, dass Transportaufträge nicht an Subunternehmer weitervergeben werden, sofern nicht spezifische Kontrollen sichergestellt werden, die dasselbe Niveau an Qualität und Produktreinheit gewährleisten. Der Auftragnehmer muss über eine eventuelle Auftragsvergabe informieren und vor dem Anfang von Transportaktivitäten durch Subunternehmer die Zustimmung des Auftraggebers einholen.

Das Umladen zwischen verschiedenen Wasserfahrzeugen, wie etwa von einem Schiff in einen Lastkahn, ist zu vermeiden. Wenn eine Umladung unvermeidlich ist, müssen die verwendeten Schiffe und Schläuche aktuellen Vorladungsanforderungen entsprechen, und der Vorgang muss vom *Qualitätssicherungsmanager* oder entsprechendem Personal überprüft und genehmigt werden.

### 5.2 Grundlegendes Design und Aufbau

#### 5.2.1 Lkw/Eisenbahnwagen/Container

Als Werkstoff für die Tanks sind nichtrostender Stahl, Aluminium oder beschichteter C-Stahl zu empfehlen. Für alle Dichtungen sollten Teflon, Gylon 3500, Garloc 900, Viton (nur Dampfraum) oder ähnliche Materialien eingesetzt werden, während Neopren oder Naturkautschuk wegen des starken Aufquellens, der mangelnden Alterungsbeständigkeit und der Gefahr von *Verunreinigungen* durch frühere Ladungen nicht in Frage kommen.

Es sollte der gleiche Dichtungstyp verwendet werden wie er auch für andere Geräte gefordert wird, die mit Propylenglykol USP/EP in Berührung kommen (vgl. Kapitel 3, Tanklagerung; Kapitel 4, Verladen; Kapitel 6, Entladen und Kapitel 7 *Verpacken*, Abfüllen). Es wird empfohlen, ähnliche Technologien wie für Lkws, Waggons und Container zum Transport von Lebensmitteln oder lebensmittelverträglichen Stoffen einzusetzen.

#### 5.2.2 Schiffe und Lastkähne

Nichtrostender Stahl ist für Schiffe und Lastkähne der beste Werkstoff, aber auch C-Stahl mit einer zugelassenen Beschichtung aus Epoxyphenol- oder Phenolharz kommt in Frage.

## 5.3 Vorherige und benachbarte Ladungen

Es muss für alle Lieferungen in Transportmitteln, die nicht ausschließlich für Propylenglykol USP/EP eingesetzt werden, eine Richtlinie festgelegt und angewendet werden, die festlegt, welche vorherigen und benachbarten Frachtgüter als Ladung zulässig sind, um Endverbraucher vor möglichen Produkt*verunreinigungen* zu schützen. Diese Vorschriften sollten entweder eine Positiv- oder Negativliste (erlaubte oder verbotene Vorladungen) beinhalten, und muss mindestens für die letzte vorhergehende Ladung angewendet werden.

Die folgenden Kriterien sollten als Richtlinien für die Erstellung einer Positivliste mit erlaubten Vorladungen für Propylenglykol USP/EP dienen:

- Lebensmittelverträgliche Stoffe mit Ausnahme von Stoffen, die aus tierischen Substanzen gewonnen werden, (anwendbar, wenn das Produkt gemäss Kosher- und Halal-Anforderungen zertifiziert ist),
- Stoffe, die von keiner anerkannten Publikation oder vom Gesetzgeber als toxisch, karzinogen, teratogen, mutagen oder toxisch für das Fortpflanzungssystem eingestuft werden,
- Stoffe, die nicht als Insektizid, Pestizid, Herbizid, Biozid oder Fungizid eingestuft sind,
- Stoffe, die nicht mit Propylenglykol reagieren.

Es wird empfohlen, dass für beschichtete/verkleidete Tanks die drei vorherigen Ladungen der Liste zulässiger vorheriger Ladungen entsprechen.

Es wird dringend empfohlen, Ausnahmen von diesen Kriterien nur dann zu tolerieren, wenn spezifische und dokumentierte Risikoanalysen von qualifiziertem Personal durchgeführt worden sind. Diese Analysen können z.B. Überlegungen über die physikalischen Eigenschaften des fraglichen Materials und die Anwendung von spezifischen Reinigungsvorschriften und Überwachungsaktivitäten beinhalten.

### 5.3.1 Lkw/Eisenbahnwagen/Container

Es wird dringend empfohlen, Tanklastwagen, Container und Kesselwagen zu verwenden, die ausschließlich für den Transport von Propylenglykol USP/EP eingesetzt werden.

Wenn die Transportausstattung nicht für dieses Produkt bestimmt ist, muss sie vorzugsweise für Lebensmittelqualität geeignet sein. Ein spezielles Reinigungsverfahren mit nachgewiesener Effizienz, vorzugsweise für lebensmittelverträgliche Materialien muss angewendet werden. Die tatsächliche vorherige letzte Ladung ist auf der Reinigungsbescheinigung zu vermerken, die als European Cleaning Document (ECD) ausgestellt werden sollte.

Darüber hinaus muss anhand der obigen Annahmekriterien eine Liste der Stoffe, die als letzte Ladung zulässig bzw. unzulässig sind, festgelegt und bei Lieferungen in nicht für Propylenglykol USP/EP reservierten Transportmitteln angewandt werden.

### 5.3.2 Schiffe und Lastkähne

Eine Richtlinie für Restriktionen oder die Zulässigkeit ähnlicher oder gleicher vorheriger Ladungen wie beim Landtransport in nicht zweckbestimmter Ausstattung muss für nicht zweckbestimmte Schiffe und Lastkähne angewendet werden, um zu gewährleisten, dass das Produkt nicht nach Stoffen geladen wird, die die Qualität selbst bei einem sehr geringen *Verunreinigungsgrad* beeinträchtigen.

Beim Transport in Schiffen mit mehreren Kammern sollten sich in den Nachbarkammern möglichst Produkte befinden, die nach der Liste vorheriger Frachtgüter mit Propylenglykol USP/EP kompatibel sind.

## 5.4 Verplombung

Be- und Entladeventile und -Dome sowie Schlauchkammern der Transportmittel, die für den Bulk-Transport von Propylenglykol USP/EP eingesetzt werden, müssen nach dem Beladen mit manipulationssicheren und vorzugsweise nummerierten Plomben verplombt werden, damit die Ladung während des Transports weder versehentlich noch absichtlich verunreinigt werden kann. Dies kann z. B. dadurch sichergestellt werden, dass die Nummern der Plomben auf den Versandpapieren vermerkt werden, damit bei der Warenannahme die Nummern mit den Wareneingangspapieren verglichen werden können. Wenn beim Eingang der Sendung Plomben aufgebrochen sind oder fehlen, sollte der Vorfall dokumentiert und der Lieferant informiert werden. Das Produkt muss dann auf industrielle/technische Qualität zurückgestuft und unter Umständen an den Lieferanten zurückgeschickt werden. Beim Einsatz von Lkw und Waggons, mit denen ausschließlich USP/EP-Material transportiert wird, sollten die leeren Transportmittel auf dem Rückweg ebenso verplombt werden (d.h. die Verplombung muss unverzüglich nach der Entladung). Bei Schiffen und Lastkähnen ist eine Verplombung ebenso erforderlich.

## 5.5 Reinigung

Die ordnungsgemäße Reinigung und Kontrolle der nicht zweckbestimmten Transportmittel ist von größter Bedeutung und muss vor der Beladung für jeden Tanklastwagen/Container/Eisenbahnwagen vor der Ladung; einschließlich Pumpen, Schläuchen, Dichtungen und sonstigen produktberührten Ausrüstungsteilen durchgeführt werden. Die Reinigung von Tanklastwagen und Containern muss in SQAS-bewerteten Reinigungsstationen ausgeführt werden. Das Reinigungsverfahren muss dokumentiert sein, die Effizienz muss bestätigt sein und es darf nicht ohne ordnungsgemäße Mitteilung und Genehmigung geändert werden. Es wird dringend empfohlen, Reinigungsstandards für lebensmittelverträgliche Produkte, EFTCO-Codes F, anzuwenden. Es ist eine Reinigungsbescheinigung vorzulegen, aus der auch die Art der letzten Ladung hervorgeht, vorzugsweise im EDC-Format.

Es wird dringend empfohlen, Lastkähne und sonstige Schiffe durch ein autorisiertes Labor oder einen unabhängigen Inspektor nach einer schriftlichen Anleitung inspizieren und auf Ladungsrückstände analysieren zu lassen, bevor die volle Beladung mit Propylenglykol USP/EP genehmigt wird (siehe Kapitel 4, § 4.3).

Tanklastwagen, Container und Bahnkesselwagen, die ausschließlich zum Transport von Propylenglykol USP/EP eingesetzt werden, müssen vor dem Wiederbeladen nicht unbedingt gereinigt werden, wenn alle Ventile nach dem Abladen an der Abladestelle wieder verplombt und nach der Rückkehr auf Unversehrtheit kontrolliert werden. Es wird empfohlen, vor erneuter Beladung eine Probe aus dem Bodenventil zu nehmen und auf *Verunreinigungen* zu analysieren. Um jedoch jedes Risiko einer *Verunreinigung* auszuschließen, die während des Abladens beim Kunden entstanden sein könnte, ist zumindest eine vereinfachte Reinigung generell zu empfehlen.

## 5.6 Rückverfolgbarkeit

Für alle Lieferungen von Propylenglykol USP/EP sollten Distributionsaufzeichnungen geführt werden, aus denen zumindest die Chargennummer, Name und Standort des Empfängers, Menge, Transporteur und Versanddatum hervorgehen (siehe auch Kapitel 2, § 2.1).

## 6 Entladen

### 6.1 Allgemeines

Propylenglykol USP/EP wird nach dem Bulk-Transport in Tanklastwagen, Tankcontainern, Bahnkesselwagen, Lastkähnen oder sonstigen Schiffen in der Regel in einen Lagertank entladen, um von dort in kleinere Behälter wie *IBC-Container*, Fässer oder kleinere Packungen oder zum Verbrauch beim Endkunden umgefüllt zu werden. Eine Unfüllung direkt vom Transportmittel ist ebenfalls üblich. Die Entladeeinrichtungen und die Arbeiten müssen so geplant und beschaffen sein, dass die Produktqualität gewährleistet ist und jede *Verunreinigung* des Produkts beim Entladen vermieden wird. Die Empfehlungen in Kapitel 2 sind ebenfalls zu berücksichtigen.

### 6.2 Grundlegendes Design und Aufbau

Es wird empfohlen, die gesamte Entladeausrüstung mit Rohrsystemen, Pumpen, Filtern, Ventilen und Durchflussmessern ausschließlich der Verladung von Propylenglykol USP/EP vorzubehalten und entsprechend zu kennzeichnen. Alternativ darf die gesamte Anlage beim letzten Einsatz lediglich für Propylenglykol in Industrie-/Technikqualität oder für Produkte in Pharma- oder Lebensmittelqualität benutzt worden sein. In jedem Fall ist ein schriftlich fixiertes Reinigungsverfahren von nachgewiesener Wirksamkeit zu verwenden, wenn die Anlage auf ein anderes Produkt umgestellt werden muss.

Der bevorzugte Werkstoff für die Rohre ist nichtrostender Stahl.

Das Entladen erfolgt möglichst mit Hilfe einer Pumpe und eines starren Entladearms oder flexiblen Schlauchs (s.a. Kapitel 4 § 4.2), der an das Bodenventil des Transportmittels angeschlossen wird. Es ist zu bedenken, ob am Dampfphaseneinlass ein Filter erforderlich ist, der beim Entladen den Eintrag von Partikeln verhindert. Eine andere Möglichkeit des Entladens besteht darin, das Transportmittel mit Stickstoff oder trockener, gefilterter Luft unter Druck zu setzen.

Die gesamte Entladeausrüstung einschließlich aller flexiblen Verbindungen und Schläuche sollte nach Gebrauch sofort entleert und verschlossen werden, um das Produkt vor Staub und Feuchtigkeit zu schützen. Schläuche sind ordnungsgemäß zu lagern, um *Verunreinigung* und Fehlgebrauch zu vermeiden. Es wird empfohlen, die speziell für diesen Zweck reservierten Schläuche des Kunden zu benutzen.

### 6.3 Vorschriften zur Entladung

Alle Abladearbeiten sollten in schriftlichen Anleitungen beschrieben sein.

Es wird empfohlen, mit einer Entlade-Checkliste zu arbeiten, die vom Lademeister abgezeichnet und abgeheftet wird.

Vor dem Entladen muss der korrekte Zustand aller Plomben geprüft und das Material anhand der Versandpapiere bestimmt werden. Es muss eine repräsentative Probe entnommen werden, die dann einer Analyse der charakteristischen Produktparameter gemäß Kapitel 2 §2.2 unterzogen und zum Entladen mit entsprechender ordnungsgemäßer Dokumentation freigegeben wird. Zu Mindestgröße und -Aufbewahrungsdauer der Probe siehe Kapitel 2 §2.2.1 und § 2.5.

## 7 Verpacken, Abfüllen

Das *Verpacken* und Abfüllen ist in diesen Richtlinien definiert als Befüllen von Behältnissen wie z. B. 200/250-l-Fässern aus Stahl oder Kunststoff, 1-m<sup>3</sup>-IBC-Containern und kleineren Gebinden aus einem Lagertank mit Propylenglykol USP/EP oder direkt aus Großbehälter-Transportmitteln (z.B. Tanklastwagen.)

Die Vorschriften in diesem Kapitel gelten nicht für das Füllen von Probenflaschen.

Zum Schutz der Qualität und Reinheit des Produkts und zur Gewährleistung der richtigen Kennzeichnung aller Behälter sind dokumentierte Verfahrensweisen anzuwenden und geeignete Ausrüstungen einzusetzen.

Die folgenden Absätze beziehen sich auf den Ablauf vom Eingang des unverpackten Materials bis zum Versand von Behälterchargen (Fässer oder IBC-Container), die auf einen Lkw oder Trockencontainer geladen sind und zum Versand ab Verpackungs- und Lagerort bereitstehen.

Die Empfehlungen in Kapitel 2 sind ebenfalls zu berücksichtigen.

### 7.1 Allgemeine Bedingungen

Betriebsstätten, in denen solche Arbeiten durchgeführt werden, müssen folgende Bedingungen erfüllen:

- a. Die Betriebsstätte muss effizient gesichert sein. Der Zutritt zur Betriebsstätte muss auf autorisierte Personen beschränkt sein.
- b. Die *Bereiche*, die für die Handhabung und Lagerung von Propylenglykol USP/EP genutzt werden, müssen eindeutig bezeichnet sein, möglichst nur kompatiblen Materialien wie z. B. Arzneimittel, Kosmetik oder lebensmittelverträglichen Produkten vorbehalten sein und von anderen Produktarten abgetrennt sein.
- c. Das Vorhandensein toxischer Produkte im oder in der Nähe des Verpackungsbereichs muss angegeben und festgehalten werden. Das Risiko einer *Verunreinigung* mit einem toxischen Produkt (*Kreuzkontamination*) muss beurteilt werden, und es müssen entsprechende Vorkehrungen getroffen werden. Der Gebrauch von Insektiziden u.ä. muss kontrolliert werden.
- d. Alle an diesen Arbeiten beteiligten ausführenden, administrativen und technischen Mitarbeiter müssen die Vorschriften in diesen Richtlinien genau kennen und entsprechend geschult werden. Personalmitglieder müssen saubere Kleidung gemäß Spezifizierung tragen, die persönliche Hygiene beachten und regelmäßig geschult werden.
- e. Die Betriebsstätte muss in sauberem, ordentlichem Zustand gehalten werden, und die Arbeitshygiene muss aufrechterhalten werden.

## 7.2 Grundlegendes Design und Aufbau

Alle Ausrüstungsteile, die mit dem Produkt in Berührung kommen (z. B. Rohre, Schläuche, Pumpen), müssen die Anforderungen in Kapitel 2, § 2.4 (Handhabungs- und Lagerausrüstung) erfüllen.

Es wird empfohlen, alle Ausrüstungsteile, die mit dem Produkt in Kontakt kommen, wie Rohrsysteme, Schläuche, Pumpen, Filter, Ventile und Durchflussmesser ausschließlich dem Einsatz mit Propylenglykol USP/EP vorzubehalten und entsprechend deutlich zu kennzeichnen. Alternativ darf die gesamte Anlage beim letzten Einsatz lediglich für Propylenglykol in Industriequalität oder für akzeptable Produkte in Pharma- oder Lebensmittelqualität benutzt worden sein. In jedem Fall ist ein schriftlich fixiertes Reinigungsverfahren von nachgewiesener Wirksamkeit zu verwenden, wenn die Anlage auf ein anderes Produkt umgestellt werden muss.

Die Ausrüstung muss aus einem leicht zu reinigenden Material bestehen. Zu empfehlen sind nichtrostender Stahl oder beschichteter Stahl (siehe Kapitel 2.4 und Kapitel 3.2).

Alle Zubehörteile wie Pumpen- und sonstige Dichtungen müssen aus lebens-/arzneimittelverträglichem Material bestehen. Die Verwendung von Asbest ist unzulässig.

Alle Produkte wie z. B. Schmiermittel für Pumpen und Ladearmgelenke, die das Propylenglykol USP/EP im Fall einer mechanischen Störung verunreinigen könnten, müssen lebensmittelverträglich sein.

## 7.3 Spezifikationen für Behälter

### 7.3.1 Fässer

Die Fertigung und Handhabung leerer Behälter sollte als wichtiger Bestandteil der Distributionskette von Propylenglykol USP/EP angesehen werden. Als Konsequenz müssen daher folgende Vorschriften beachtet werden:

- Es dürfen keine instandgesetzten Fässer verwendet werden.
- Auf jedem leeren Fass müssen die Chargennummer der Fassherstellung und der Lieferant vermerkt sein, damit die Rückverfolgbarkeit der Qualität über die gesamte Distributionskette gewährleistet ist.
- Die Sauberkeit des Fassinneren muss nach einer schriftlichen Anleitung kontrolliert werden, wobei insbesondere auf die Vermeidung von Staub, üblen Gerüchen, Insekten und *Fremdstoffen* zu achten ist.
- Die Fässer müssen im Herstellerwerk verschlossen werden und dürfen erst kurz vor dem Befüllen im Verpackungsbereich geöffnet werden.
- Der Fasshersteller muss über die sensitive Verwendung der Fässer informiert sein. Es wird empfohlen, Verpackungslieferanten regelmäßig zu bewerten. Es sollten schriftliche *Verpackungsspezifikationen* mit den Lieferanten vereinbart werden.
- Alle Stahlfässer müssen innen mit einem lebensmittelverträglichem Material beschichtet sein.
- Kunststoff-Fässer müssen aus einem lebensmittelverträglichem Material bestehen, wobei lichtundurchlässige Kunststoffe zu empfehlen sind, damit das Produkt vor Zersetzung durch Sonnenlicht geschützt ist.
- Eine möglicherweise reduzierte *Haltbarkeitsdauer* oder Stabilität des Produktes muss bei der Lagerung in Kunststoffbehältern berücksichtigt werden.
- Es wird empfohlen, Tests bezüglich der *Haltbarkeitsdauer* auszuführen, um mögliche Einflüsse des Verpackungsmaterials zu evaluieren, wenn der Verpackungslieferant und/oder die Verpackungsart geändert wurden.
- Wie in Abschnitt 7.7 und 3.2.4 erwähnt, sollte verpackte Ware gegen direkte Sonneneinstrahlung und Regen geschützt werden und die Temperaturen sollten unter 40°C gehalten werden. Für den Fall, daß Symbole auf Fässern oder IBCs benutzt werden, werden die Symbole aus Appendix 7 empfohlen.

### 7.3.2 IBC-Container

Propylenglykol USP/EP wird auch in *IBC-Containern* mit typischerweise 1m<sup>3</sup> Volumen ausgeliefert.

*Spezifikationen* gemäß Artikel 7.3.1 gelten auch für *IBC-Container*.

*IBC-Container* aus nichtrostendem Stahl in ausschließlichem Gebrauch für Propylenglykol USP/EP können wiederverwendet werden, wenn der Rückstand auf *Verunreinigungen* untersucht wird. Die Container können vor dem erneuten Befüllen nach einem Reinigungsverfahren von nachgewiesener Wirksamkeit für lebensmittelverträgliche Produkte gereinigt werden. Die Rückgabe von *IBC-Containern* aus Kunststoff zur Wiederverwendung mit Propylenglykol USP/EP ist nicht zu empfehlen.

## 7.4 Ausrüstung und Vorgehensweisen zum Entladen

Die Entladestelle muss einen leichten Zugang zum Bulk-Transportmittel (Tanklastwagen, Iso-Container, Bahnkesselwagen usw.) ermöglichen. Durch entsprechende Kennzeichnungen und spezifische Anschlüsse ist das Risiko von Produktverwechslungen und falschen Anschlüssen zu minimieren. Die Vorschriften in Kapitel 6 sind zu erfüllen.

Vor der Freigabe zum Abladen muss die Produktqualität getestet werden (siehe Kapitel 6, §6.3).

Das Transportmittel kann entweder mit einer nur für diesen Zweck verwendeten Pumpe oder durch Überdruck mit hochreinem gefiltertem Stickstoff (Reinheit > 99,95 %) oder gefilterter Luft entleert werden.

Es wird empfohlen, das Produkt mit einem USP/EP-kompatiblen Filter (Porengröße im 25-Mikrometer-Bereich aus nichtfaserndem Material) zu filtrieren. Der Filter muss regelmäßig gewartet werden, auf Basis eines schriftlichen und dokumentierten Verfahrens.

## 7.5 Verpackungs-, Abfüllanlagen

Der Verpackungs-/Abfüllvorgang muss in einer sauberen Umgebung erfolgen, möglichst in einem Raum, der mit Luft von geeigneter Qualität unter leichtem Überdruck gesetzt wird, um den Erhalt der Produktqualität beim Abfüllen zu gewährleisten. Gegen Staub, Schmutz, Insekten, chemische Dämpfe usw. müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden, um jede *Verunreinigung* des Produkts auszuschließen. Persönliche Hygieneanforderungen des Betriebspersonals müssen eingehalten werden.

Das Öffnen leerer Behälter, das Entnehmen von Proben und das Verschließen der Spundlöcher muss vor der Freigabe zur Lagerung im *Bereich* besonderer Reinheit erfolgen. Es wird empfohlen, eine Verpackungsscheckliste mit entsprechender Dokumentation zu verwenden.

## 7.6 Kennzeichnung, Probenentnahme, Qualitätskontrolle und Analysenzeugnis

Die Chargennummer und die Identifikations-Nummer des Behälters müssen eine vollständige Rückverfolgbarkeit gewährleisten und die Feststellung des Verpackungsbetriebs, des Verpackungsdatums und der Herkunft des Produkts ermöglichen. Es wird empfohlen, Abfüllen und Kennzeichnen gleichzeitig vorzunehmen.

Von jeder mit Produkt gefüllten Behälterpartie müssen nach einem schriftlich fixierten Verfahren, das auch auf einer statistischen Methode basieren kann, Proben entnommen werden.

*Qualitätskontrollen* sollten gemäß Kapitel 2, § 2.2 durchgeführt werden.

Es wird empfohlen, das Produktionsdatum und das Haltbarkeitsdatum auf jedem Behälter zu vermerken.

Schriftliche Verfahren für Etikettierungen, wie beispielsweise Erstellung, Druck, Lagerung, Verwendung und Vernichtung von Etiketten und die Etikettierung von Containern sollte mit ausreichender Dokumentation zur Vermeidung falscher Etikettierung durchgeführt werden. Vordruckte Etikette müssen an einer sicheren Stelle aufbewahrt werden, überschüssige Etiketten sollten mit Dokumentation vernichtet werden. Ein Musteretikett jeder Charge muss aufbewahrt werden.

## 7.7 Lagerung von Behältern

Die Behälter müssen in ausschließlich hierfür vorbehaltenen *Bereichen* gelagert werden, die auf geeignete Weise von toxischen Produkten abgetrennt sind.

Abgelehnte, rückgerufene, retournierte oder beschädigte Container müssen gekennzeichnet und in einem Quarantänebereich abgesondert werden.

Zur Kontrolle der *Haltbarkeitsdauer* muss das Lager nach dem First in -first out-Prinzip (*FIFO*) bewirtschaftet werden.

Die vom Hersteller vorgeschriebenen Bedingungen bezüglich Lichteinstrahlung und Höchsttemperatur bei der Lagerung sind einzuhalten.

Das Öffnen von Behältern im Lagerbereich ist verboten.

Ein schriftliches Programm zur Schädlingsbekämpfung muss für die Lagerung, Umverpackung und die Lade-/Entladebereiche angewendet werden. Inspektionsaufzeichnung müssen aufbewahrt werden.

## 7.8 Verladen zum Versand

Das Beladen von Lkw oder Trockencontainern sollte nach einer schriftlichen Checkliste erfolgen, wobei Fehlbeladungen durch eine Endkontrolle auszuschließen sind. Die Checkliste und die Packliste sollten von zwei Personen abgezeichnet werden.

## 8 Händler/Wiederverkäufer/Zwischenhändler

Aufgrund der sensiblen Anwendungen von Propylenglykol USP/EP ist es äußerst empfehlenswert, die Logistikkette so transparent und kurz wie möglich zu halten. Mindestens müssen Qualität und Rückverfolgbarkeit während der gesamten Logistikkette bis zum Endverbraucher kontrolliert werden.

Wenn auf Händler und Zwischenhändler nicht verzichtet werden kann, gelten dieselben Anforderungen wie für chemische Vertriebe. Diese Firmen, auch wenn sie „office-only“-Unternehmen sind, müssen gemäß dem Safety, Quality ans Assessment System (SQAS) für Vertriebe/ESAD II bewertet werden. Die Anwendung der Abschnitte F und G für Lebensmittel, Kosmetik und/oder Arzneimittel ist erforderlich. Alle Fragen dieses Teils in Bezug auf Prozesse oder Arbeitsvorgänge, die an Servicepartner vergeben wurden, sind nicht zutreffend.

## 9 Selbstabholer

Das Abholen von Propylenglykol USP/EP durch den Kunden, sei es in Bulk oder Originalverpackung, sollte nur unter Beachtung der CEFIC PROPYLENGLYKOL USP/EP-Richtlinien akzeptiert werden.

Der Propylenglykol USP/EP-Hersteller sollte sicherstellen, dass die Verfahrensweisen mit dem Abholer schriftlich vereinbart und eingehalten werden. Diese Verfahrensweisen sollten mindestens die folgenden Details beinhalten:

- Nutzung von zugelassenen Transportunternehmern.
- Prüfung des Lastkraftwagens vor der Verladung.
- Das Transportunternehmen legt eine Reinigungsbescheinigung vor, wenn es nicht über zweckbestimmte Transportausrüstung verfügt.
- Kopie der Reinigungsaufzeichnungen.
- Bestätigung der lebensmittelverträglichen Waschprozedur.
- Verwendung der ordnungsgemäßen Transportausrüstung.
- Einhaltung der Laderestriktionsrichtlinien für nicht zweckbestimmte Ausrüstung.
- Anwendung ordnungsgemäßer Probeentnahme vor der Verplombung und Verplombungspraktiken.
- Entsprechende Dokumentation zur Ermöglichung einer vollständigen Rückverfolgbarkeit.
- Proben und Aufzeichnungen müssen gemäß Art. 2.6 aufbewahrt werden.

# Anhang 1

## Produktinformationen

Die Produktinformationen und toxikologischen Informationen in diesem Anhang beruhen in erster Linie auf den Sicherheitsdatenblättern der Mitgliedsfirmen der Arbeitsgruppe.

Weitere Angaben über Propylenglykol USP/EP, darunter auch umfassende toxikologische Informationen, sind im IUCLID-Datenblatt zu finden.

### 1 ALLGEMEINE DATEN

EINECS-NUMMER	CAS-NUMMER	USP/NF, EP NAME	IUPAC-NAME	EINIGE SYNONYME	E-NUMMER
200-338-0	57-55-6	Propylene Glycol	Propan-1,2-Diol	1,2-Propylenglykol 1,2-Propandiol 1,2-Dihydroxypropan	E 1520, Propan-1,2-diol (Propylenglykol, Lebensmittelzusatz) E 490, Propan-1,2-diol (Tierfutter-Zusatz)

### 2 PHYSIKALISCHE EIGENSCHAFTEN

FORMEL	MOLMASSE	TYPISCHE, HÄUFIG VERWENDETE WERTE	
$\begin{array}{c} \text{HO} \quad \text{OH} \\   \quad   \\ \text{H}_2\text{C} - \text{CH} - \text{CH}_3 \end{array}$	76.1	Schmelzpunkt (101.3 kPa)	(-60 °C) unterkühlt
		Erstarrungspunkt	< -57°C
		Siedebereich (101.3 kPa)	186-190 °C
		Flammpunkt (geschlossener Tiegel, Pensky Martens)	99 - 103 °C
		Zündtemperatur	370 - 420 °C
		Explosionsgrenzen in Luft	
		- untere	2.6 vol%
		- obere	12.6 vol%
		Löslichkeit in Wasser bei 20 °C	löslich (in jedem Verhältnis)
		Spezifisches Gewicht (25/25) (USP)	1.035 - 1.037
		Dampfdruck bei 20 °C	0.08 - 0.106 hPa
		Viskosität bei 25 °C (Brookfield)	46 mPa.s
		Dynamische Viskosität	55 mPa.s
		Brechungsindex bei 20 °C	1.430 - 1.434
Log $P_{OW}$	ca. -1		

Zusätzliche Daten sind den technischen Datenblättern der Hersteller zu entnehmen.

Propylenglykol USP/EP ist eine farblose und fast geruchlose Flüssigkeit.

Propylenglykol USP/EP reagiert empfindlich auf Sonnenlicht, Luft, Oxidationsmittel, Säuren, Basen und hohe Temperaturen. Es ist stark hygroskopisch. Eine teilweise Oxidation in Anwesenheit von Sauerstoff kann zur Bildung von Aldehyden, Ketonen, Säuren und Dioxolanen führen. Der Grad des Produktabbaus, angezeigt durch zunehmende Verfärbung, UV-Absorption, Säuregehalt und Geruch, steigt bei höheren Temperaturen, der Anwesenheit von Metallen und/oder das Aussetzen des Produktes gegenüber Sonnenlicht (UV), wenn es im Freien in transparenten Kunststoffbehälter gelagert wird. Es wird allgemein empfohlen, das Produkt in genehmigten, geschlossenen Behältern bei Temperaturen unter 40°C zu lagern.

Die vom Hersteller angegebene *Haltbarkeitsdauer* gilt nur, wenn die Lagerbedingungen gemäß den Angaben in der Richtlinie eingehalten werden.

Weitere Eigenschaften wie Gehalt (Reinheit per GC-Analyse), Identifikation durch Infrarotabsorption, oxidierende und reduzierende Substanzen, Azidität, Wasser, Glührückstand, Sulfatasche, Chlorid, Sulfat, Schwermetalle und Lösungsmittelreste sind in der EP- und USP-Analyse spezifiziert und müssen eingehalten werden.

### 3 GEFAHREN UND EINSTUFUNG

#### GEFAHREN

Unter normalen Nutzungsbedingungen keine spezifischen Gefahren für Gesundheit oder Umwelt.

Sicherheit: Nicht entzündbar, kann jedoch brennen.

Propylenglykol USP/EP ist gemäß der EG-Gefahrstoffrichtlinie nicht kennzeichnungspflichtig.

Das Globally Harmonized System (GHS) für die Klassifizierung und Etikettierung ist am 31. Dezember 2008 als „CLP-Vorschrift“ (Klassifizierung, Etikettierung und Verpackung von Substanzen und Mischungen) in Kraft getreten und gilt für Substanzen per 30. November 2010 in der EU. Es wird keine Klassifizierung erwartet.

#### R-SÄTZE/S-SÄTZE

Keine

#### TRANSPORTBESTIMMUNGEN

Propylenglykol USP/EP ist nach den EU-Transportvorschriften nicht als Gefahrstoff klassifiziert.

## Anhang 2 Beurteilungsfragebogen

### Zweck

Der Zweck dieses Beurteilungsfragebogens für alle an der Distributionskette Beteiligten besteht darin, das Ausmaß der *Konformität* sämtlicher Aktivitäten in verschiedenen Phasen der Distributionskette mit den CEFIC-Richtlinien für die Handhabung und Distribution von Propylenglykol USP/EP bewerten zu können. Er sollte als Mindestanforderung in Ermangelung einer fertiggestellten SQAS/ESAD II, Abschnitt F-Bewertung verwendet werden.

Dieser Fragebogen kann entweder von Firmen, die an der Distributionskette beteiligt sind, zur Selbstbeurteilung eingesetzt werden oder von Herstellern von Propylenglykol USP/EP als Vor-Audit-Protokoll genutzt werden, um die Fähigkeit von Subunternehmern zur sicheren Handhabung des Produktes zu beurteilen.

Dieser Beurteilungsfragebogen beinhaltet lediglich die grundlegenden Vorsichtsmaßnahmen, die von den CEFIC-Richtlinien empfohlen werden. Er kann für eine vorläufige *Konformitätsprüfung* herangezogen werden. Die Bearbeitung des Fragebogens soll das Bewusstsein und Verständnis der beteiligten Firmen an den wichtigsten Belangen im Umgang mit Propylenglykol USP/EP verbessern und dazu beitragen, alle bedeutenden und grundlegenden Schwachstellen schnell aufzudecken.

Zur Evaluierung berücksichtigen Sie bitte die Anforderungen gemäß Kapitel 2.8.

Dieser Fragebogen liefert jedoch keine detaillierte Information zu den CEFIC Richtlinien und zur Art und Weise ihrer Implementierung. Wenn Schwachstellen als Ergebnis dieser Beurteilung aufgezeigt werden, müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden und möglicherweise Korrekturmaßnahmen eingeleitet werden.

#### **HINWEISE:**

- Es ist jeweils ein separater Fragebogen auszufüllen, wenn am Handling und der Distribution von Propylenglykol USP/EP verschiedene Betriebsstätten eines Unternehmens beteiligt sind..
- Das Wort „Produkt“ bezieht sich jeweils auf Propylenglykol USP/EP.
- Die Wörter in kursiver Schrift sind im Glossar (Anhang 4) definiert.
- Jede Frage muss mit JA, NEIN oder – (entfällt, nicht anwendbar) beantwortet werden.
- Einige Fragen erfordern detailliertere Antworten, die in die Spalte BEMERKUNGEN einzutragen sind.
- **Als entscheidend betrachtete Fragen und Mindestanforderungen sind in Fettdruck markiert.**

## Unternehmensdaten und Aktivitäten (produktbezogen)

FIRMENNAME \_\_\_\_\_

ANSPRECHPARTNER \_\_\_\_\_

BETRIEBSANSCHRIFT \_\_\_\_\_

#### AKTIVITÄT

- |   |  |   |
|---|--|---|
| - Tanklagerung <input type="checkbox"/>                       | - Entladen von unverpacktem Produkt <input type="checkbox"/> | - Endverbrauch <input type="checkbox"/> |
| - Verladung von unverpacktem Produkt <input type="checkbox"/> | - (Um-)Verpackung, Abfüllung <input type="checkbox"/>        | - Sonstige <input type="checkbox"/>     |
| - Transport von unverpacktem Produkt <input type="checkbox"/> | - Lagerung von verpacktem Produkt <input type="checkbox"/>   |   |

Beschreibung \_\_\_\_\_

BEURTEILUNGSFRAGEN				
	JA	NEIN	–	BEMERKUNGEN
<b>1 ALLGEMEINES</b>				
1.1 Ist Ihre Aktivität nach ISO 9000 ff., GMP, HACCP oder gleichwertig zertifiziert?				Welche Aktivität und Norm?
1.2 Sind alle Mitarbeiter, die mit der Handhabung des Produkts zu tun haben, - auf die möglichen Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit hingewiesen worden? - nach schriftlich fixierten Kriterien formal qualifiziert?				Welche Kriterien?
1.3 Verlangen Sie in Ihrem Qualifizierungsprozess eine bestimmte Ausbildung?				Welche Themengebiete und welche Ausbildungsdauer?
1.4 Können Sie die volle Rückverfolgbarkeit gewährleisten: - für die Herkunft des Produkts? - bei Ihren Arbeitsabläufen? - für die Bestimmungsorte des Produkts?				Wie?
1.5 Wird jede Produktcharge begleitet von -einem Qualitätszeugnis?				
1.6 Wird das Produkt auf Qualität und Identifikation kontrolliert und/oder geprüft: - vor der Freigabe zum Versand? - bei der Warenannahme? - bei jedem Umfüllen von einem Behälter in einen anderen?				Welche Analysen?
1.7 Wird jede Produktcharge jedes Mal neu zertifiziert, wenn sie mit einer anderen Charge vermischt wird?				Wie?
1.8 Haben Sie schriftliche Anleitungen für die Kontrolle der Produkt-Haltbarkeitsdauer?				Beschreibung:
1.9 Werden alle Proben nach schriftlichen Anleitungen entnommen und aufbewahrt?				Wie lange?
1.10 Haben Sie schriftliche Anleitungen für die Behandlung nicht vorschriftsmäßiger Chargen?				Beschreibung:
1.11 Haben Sie schriftliche Anleitungen für den Rückruf des Produkts bei Qualitätsproblemen?				Beschreibung:
1.12 Sind alle produktberührten Ausrüstungsteile: - ausschließlich für den Einsatz mit dem Produkt reserviert? - entsprechend gekennzeichnet? - aus geeigneten Werkstoffen hergestellt? - nach schriftlichen Anleitungen gereinigt und gewartet?				Welche Werkstoffe? Beschreibung:

BEURTEILUNGSFRAGEN				
	JA	NEIN	-	BEMERKUNGEN
<b>2 TANKLAGERUNG</b>				
2.1 Ist der Werkstoff des Lagertanks mit dem Produkt kompatibel?				Welcher Werkstoff?
2.2 Ist der Lagertank mit einem Stickstoff-Schutzgassystem oder einer Trocknungseinrichtung ausgestattet, um das Produkt vor Oxidation und/oder Feuchtigkeit zu schützen?				Beschreibung des Systems:
2.3 Ist die Qualität des Schutzgases, sofern vorhanden, mit dem Produkt kompatibel?				Welche Qualität?
2.4 Stellen Sie sicher, dass Ihre Probenentnahme-Einrichtungen repräsentative Proben liefern können?				Wie?
2.5 Wenn verschiedene Chargen des Produkts in einem Tank vermischt werden: - Nehmen Sie eine repräsentative Probe des Gemischs? - Vergeben Sie eine neue Chargennummer? - Führen Sie eine Neuzertifizierung mit entsprechenden Analysen durch?				Welche Analysen?
<b>3 VERLADEN UND ENTLADEN VON UNVERPACKTEM PRODUKT</b>				
3.1 Haben Sie schriftliche Anleitungen und Unterlagen für das Verladen und Entladen des Produkts?				
3.2 Befinden sich alle produktberührten: - Ausrüstungsteile in einem Bereich kontrollierter Reinheit? - Sind sie entsprechend markiert? - Werden sie nach Gebrauch nach schriftlichen Anleitungen entleert und mit Deckel verschlossen?				
3.3 Kontrollieren Sie vor dem Verladen die: - Sauberkeit des Transportmittels? - Bewahren Sie die Kontrollunterlagen auf?				Wie? Welche?
3.4 Bewahren Sie nach dem Verladen eine: - Stichprobe aus dem befüllten Transportmittel auf? - Führen Sie zur positiven Identifikation und zur Aufdeckung möglicher Verunreinigungen Analysen charakteristischer Produktparameter durch? - Verschließen und Verplomben Sie alle Ventile und Öffnungen?				Wie lange? Welche Analysen?
3.5 Kontrollieren Sie vor dem Abladen, ob die: - Plomben intakt sind? - Führen Sie zur positiven Identifikation und zur Detektion von Verunreinigungen Analysen charakteristischer Produktparameter durch? - Bewahren Sie eine Stichprobe auf?				Welche Analysen? Wie lange?

BEURTEILUNGSFRAGEN				
	JA	NEIN	–	BEMERKUNGEN
<b>4 TRANSPORT UNVERPACKTER WARE</b>				
4.1 Beurteilen Sie Ihre Transporteure in Übereinstimmung mit SQAS oder ähnlichen Systemen? Stellen Sie sicher, dass die Lastwagenfahrer für den Umgang mit Propylenglykol USP/EP geschult sind?				
4.2 Verboten Sie die Auftragsvergabe an Subunternehmer: - unter allen Umständen? - Sind alle Subunternehmer beim Auftraggeber gemeldet und von ihm genehmigt?				
4.3 Wenn Sie mit nicht ausschließlich für das Produkt reservierten Transportmitteln arbeiten: - verlangen Sie eine spezifische Reinigungsanleitung mit Reinigungsbescheinigung? - schreiben Sie eine Liste unzulässiger bzw. zulässiger letzter Ladungen vor?				Beschreibung: Liste beifügen!
4.4 Haben Sie mit Ihren Transportfirmen formelle Verträge, in denen: - Ihre Verplombungsvorschriften - die Materialien, die für den Kontakt mit dem Produkt geeignet sind, festgelegt sind?				Beschreibung: Beschreibung:
<b>5 VERPACKUNG/ABFÜLLUNG</b>				
5.1 Sind alle produktberührten Ausrüstungsteile ausschließlich für das Produkt: - (oder zumindest für Propylenglykol in technischer/ industrieller Qualität oder für Produkte in Pharmabzw. Lebensmittelqualität) reserviert? - Sind sie eindeutig gekennzeichnet? - Werden sie nach einer schriftlichen Anleitung von nachgewiesener Wirksamkeit gereinigt? - Bestehen sie aus zugelassenen Werkstoffen? - Sind Leitungen und Ausrüstungen an Leitungen für andere Produkte angeschlossen, z.B. mittels eines Düsenkanals?				Beschreibung:  Welche Werkstoffe? Wie wird Kreuzkontamination ausgeschlossen?
5.2 Wird das Produkt vor dem Verpacken/Abfüllen filtriert? Enthält die Dokumentation: - Filtertyp - Porengröße der Filter - Wechselhäufigkeit - Zustand der Filter - Datum der Kontrolle/des Wechsels - Verantwortlichkeit				
5.3 Ist die Umgebung der Verpackungsaktivität: - von anderen Aktivitäten abgetrennt (oder zumindest nur für kompatible Produkte reserviert)? - sauber und staubfrei? - mit gefilterter Luft unter leichten Überdruck gesetzt?				Beschreibung:

BEURTEILUNGSFRAGEN				
	JA	NEIN	–	BEMERKUNGEN
5.4				Beschreibung: Wenn im Betrieb toxische Produkte vorhanden sind: Haben Sie eine schriftliche Anleitung für die Vermeidung von <i>Verunreinigungen</i> mit diesen Produkten?
5.5				Beschreibung: Ist jede abgepackte Charge komplett - rückverfolgbar (einschließlich der Herkunft des leeren Behälters)? - Ist jede Charge von homogener Qualität? - Werden nach einer schriftlichen Anleitung Proben entnommen und Kontrollen zur positiven Identifikation und Bestimmung von <i>Verunreinigungen</i> durchgeführt? - Bewahren Sie eine Probe auf? Wie lange?
5.6				Beschreibung: Ist das Ablauf- oder Haltbarkeitsdatum auf jedem Behälter (Fässer, IBC-Container usw.) vermerkt?
5.7				Beschreibung: Kontrollieren Sie die Sauberkeit der Behälter - bei jedem Behälter vor dem Befüllen? - stichprobenartig nach einer statistischen Methode? Wie? Nach welcher Methode?
5.8				Beschreibung: Bewahren Sie zu jeder Sauberkeitskontrolle einen schriftlichen Bericht auf, z.B. in Form einer Checkliste? Wie lange?
5.9				Beschreibung: Haben Sie eine schriftliche Spezifikation für Behälter, zu der für alle produktberührten Teile eine Materialzulassung zum Kontakt mit Lebensmitteln gehört?
5.10				Beschreibung: Werden die Lieferanten der Behälter: - nach Qualitätskriterien ausgewählt? - regelmäßig überprüft? - auf die sensitive Verwendung ihres Produkts hingewiesen? Nach welchen? Wie oft?
5.11				Beschreibung: Verbieten Sie: - instandgesetzte, wiederverwendete Behälter? - IBC-Container aus lichtundurchlässigem Kunststoff - nicht beschichtete Stahlfässer
<b>6 ANNAHME, LAGERUNG UND VERSAND VERPACKTER PRODUKTE</b>				
6.1				Beschreibung: Erfolgt die Warenannahme: - nach einer schriftlichen Anleitung? - Wird eine <i>Konformitätskontrolle durchgeführt, auch an den Plomben</i> ? - Wird die Dokumentation auf Vorhandensein und Qualität geprüft?
6.2				Beschreibung: Werden die Behälter in speziell reservierten - <i>Bereichen</i> gelagert, wo sie von anderen Produkten ausreichend getrennt sind, so dass Verwechslungen ausgeschlossen sind? - Gibt es ein System zur Kontrolle der <i>Haltbarkeitsdauer</i> ? - Ist der Lagerbereich vor direkter Sonneneinstrahlung geschützt? - Wird die Einhaltung der Höchsttemperatur kontrolliert?

BEURTEILUNGSFRAGEN				
	JA	NEIN	-	BEMERKUNGEN
<b>6.3 Wenn Sie einen Behälter öffnen müssen:</b> - Haben Sie eine schriftliche Anleitung zur Vermeidung von <i>Verunreinigungen</i> ? - Haben Sie eine Anleitung zur erneuten Qualitätszertifizierung? - Verplomben Sie den Behälter wieder?				
<b>6.4 Beim Verladen von Behältern auf Lkw oder Trockencontainern:</b> - Verwenden Sie zur Endkontrolle eine Checkliste? - Wird die Packliste von mindestens zwei Personen unterzeichnet?				
<b>SUMME</b>				

**ERGEBNIS:** Anzahl JA/Anzahl (JA + NEIN) x 100 = \_\_\_\_\_%

**BEMERKUNGEN** \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**USGEFÜLLT VON** \_\_\_\_\_

**DATUM** \_\_\_\_\_

**UNTERSCHRIFT**

# Anhang 3

## Beurteilungsfragebogen für Firmen mit Lagerhaltung

### Zweck

Der Zweck dieses Beurteilungsfragebogens für alle an der Distributionskette Beteiligten besteht darin, das Ausmaß der *Konformität* sämtlicher Aktivitäten in verschiedenen Phasen der Distributionskette mit den CEFIC-Richtlinien für die Handhabung und Distribution von Propylenglykol USP/EP bewerten zu können. Er sollte als Mindestanforderung in Ermangelung einer fertiggestellten SQAS/ESAD II, Abschnitt F-Bewertung verwendet werden.

Dieser Fragebogen ist speziell konzipiert für Lagerhalter, die Propylenglykol USP/EP ausschließlich in den vom Hersteller verpackten und verplombten Fässern oder IBCs handhaben.

Dieser Fragebogen kann entweder von Firmen, die an der Distributionskette beteiligt sind, zur Selbstbeurteilung eingesetzt werden oder von Herstellern von Propylenglykol USP/EP als Vor-Audit-Protokoll genutzt werden, um die Fähigkeit von Subunternehmern zur sicheren Handhabung des Produktes zu beurteilen.

Dieser Beurteilungsfragebogen beinhaltet lediglich die grundlegenden Vorsichtsmaßnahmen, die von den CEFIC-Richtlinien empfohlen werden. Er kann für eine vorläufige *Konformitätsprüfung* herangezogen werden. Die Bearbeitung des Fragebogens soll das Bewusstsein und Verständnis der beteiligten Firmen an den wichtigsten Belangen im Umgang mit Propylenglykol USP/EP verbessern und dazu beitragen, alle bedeutenden und grundlegenden Schwachstellen schnell aufzudecken. Für eine Evaluierung des Fragebogens berücksichtigen Sie bitte die in Kapitel 2.8 beschriebenen Anforderungen.

Dieser Fragebogen liefert jedoch keine detaillierte Information zu den CEFIC Richtlinien und zur Art und Weise ihrer Implementierung. Wenn Schwachstellen als Ergebnis dieser Beurteilung aufgezeigt werden, müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden und möglicherweise korrektive Maßnahmen eingeleitet werden.

#### **HINWEISE:**

- Es ist jeweils ein separater Fragebogen auszufüllen, wenn am Handling und der Distribution von Propylenglykol USP/EP verschiedene Betriebsstätten eines Unternehmens beteiligt sind.
- Das Wort „Produkt“ bezieht sich jeweils auf Propylenglykol USP/EP.
- Die Wörter in kursiver Schrift sind im Glossar (Anhang 4) definiert.
- Jede Frage muss mit JA, NEIN oder – (entfällt, nicht anwendbar) beantwortet werden.
- Einige Fragen erfordern detailliertere Antworten, die in die Spalte BEMERKUNGEN einzutragen sind.
- Bei Fragen, die als essentiell eingestuft sind, sind die Minimalanforderungen fett markiert.

### Unternehmensdaten und Aktivitäten (produktbezogen)

FIRMENNAME \_\_\_\_\_

ANSPRECHPARTNER \_\_\_\_\_

BETRIEBSANSCHRIFT \_\_\_\_\_

#### AKTIVITÄT

- Lagern von verpacktem Produkt

Beschreibung \_\_\_\_\_

BEURTEILUNGSFRAGEN				
	JA	NEIN	–	BEMERKUNGEN
<b>1 ALLGEMEIN</b>				
1.1 Ist Ihre Tätigkeit gemäß ISO 9000, GMP, HACCP oder gleichwertig zertifiziert?				Welche Tätigkeit und welcher Standard?
1.2 Ist das mit dem Handling des Produktes betraute Personal: - über die gesundheitlichen Risiken informiert worden? - anhand von schriftlichen Kriterien formell qualifiziert worden?				Welche Kriterien?
1.3 Haben Sie bei Ihrem Qualifikationsprozess Bedarf an einem speziellen Training?				Welche Themen und wie viel Zeit?
1.4 Können Sie volle Zurückverfolgbarkeit gewährleisten: - bezügl. Herkunft des Produktes? - bei Ihren operativen Vorgängen? - in bezug auf den Endverbraucher?				Wie?
1.5 Haben Sie Vertriebsaufzeichnungen für jede Warensendung, inklusive Namen und Ort des Empfängers, Menge, Chargennummer, Spediteur und Versanddatum?				
1.6 Ist jeder Produktcharge ein Qualitätszertifikat beigelegt?				
1.7 Verfügen Sie über schriftliche Verfahrensanweisungen für das Handling von nicht einwandfreien Chargen?				Beschreibung:
1.8 Verfügen Sie über schriftliche Verfahrenshinweise für den Umgang mit Produkten in Originalverpackung mit beschädigter Verpackung oder Verplombung?				Beschreibung:
1.9 Verfügen Sie über schriftliche Verfahrensanweisungen für den Rückruf eines Produktes mit definierter Verantwortlichkeit im Falle von Qualitätsbeanstandungen?				Beschreibung:
<b>2 ERHALT, LAGERUNG UND VERSENDUNG VON VERPACKTEM MATERIAL</b>				
2.1 Wird der Erhalt durchgeführt : - gemäß schriftlicher Verfahrensanweisung? - mit <b>Konformitätsprüfung inklusive der Verplombung?</b> - mit Überprüfung des Vorhandenseins und der Qualität von dazugehörigen Dokumenten?				Beschreibung:

BEURTEILUNGSFRAGEN				
	JA	NEIN	-	BEMERKUNGEN
<b>2.2 Lagern die Container:</b> - in dafür vorgesehenem <i>Bereich</i> in angemessenem Abstand von anderen Produkten zur Vermeidung von Irrtümern? - mit einem Haltbarkeitskontroll-System? - unter Ausschluss von direktem Sonnenlicht? - unter bestmöglichen Temperaturbedingungen und deren Überwachung?				
<b>2.3 Für den Fall, dass sie original verplombte Verpackung mit zusätzlichen Etiketten versehen – haben Sie eine schriftliche Verfahrensweisung für deren Erstellung und Kontrolle?</b>				
<b>2.4 Können Sie bestätigen, dass Sie keine original verpackten und verplombten Container öffnen und das Material als Propylenglykol USP/EP verkaufen?</b>				
<b>2.5 Für die Containerverladung auf Lkws oder Container:</b> - benutzen Sie eine Checkliste für die Endkontrolle? - wird die Ladeliste von mindestens 2 Personen unterzeichnet?				
<b>SUMME</b>				

ERGEBNIS: Anzahl JA/Anzahl (JA + NEIN) = \_\_\_\_\_%

BEMERKUNGEN \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

AUSGEFÜLLT VON \_\_\_\_\_

DATUM \_\_\_\_\_

UNTERSCHRIFT

## Anhang 4

# Händler/Wiederverkäufern/Zwischenhändler

In einer Standard-Distributionskette verkauft der Hersteller von Propylenglykol USP/EP das Produkt in Tank- oder Originalverpackung direkt an die Endverbraucher oder an qualifizierte Distributoren. Diese von den Herstellern bewerteten und anerkannten Distributoren können das Produkt in Zwischenlagertanks lagern und/oder es neu *verpacken*, oder original verpacktes Material in Lagerhallen unterbringen bevor sie das Produkt schließlich zu ihren Endkunden transportieren. In diesem Fall ist die Distributionskette normalerweise dem Hersteller von PROPYLENGLYKOL USP/EP bekannt. Die Erfüllung der CEFIC PROPYLENGLYKOL USP/EP-Richtlinien sowie der Rückverfolgbarkeit kann erreicht werden durch die CEFIC-Selbsteinschätzung sowie deren Überprüfung durch die Hersteller.

Andererseits können Hersteller von PROPYLENGLYKOL USP/EP das Produkt in Tank- oder Originalverpackung an Händler/Zwischenhändler/Distributoren verkaufen, die wiederum als Zwischenhändler des Materials an weitere Händler/Zwischenhändler/Distributoren agieren und somit eine neue Vertriebskette entsteht. In den meisten Fällen hat der ursprüngliche PROPYLENGLYKOL USP/EP-Hersteller nur begrenzt Kenntnis über jene beteiligten Zwischenhändler und deren Erfüllung der CEFIC PG USP/EP-Richtlinien.

In diesem Kapitel möchten wir die den CEFIC PG USP/EP-Richtlinien zugrunde liegenden Prinzipien hervorheben und uns für deren konsequente Erfüllung hinsichtlich **aller** Distributionsketten in Europa aussprechen.

Die CEFIC PROPYLENGLYKOL/USP-Arbeitsgruppe erkennt an, dass alle CEFIC-Mitgliedsfirmen sich an anwendbare Wettbewerbsgesetze halten werden. Die Arbeitsgruppe erkennt ebenfalls an, dass es ein hohes Risiko gibt bei der Rückverfolgbarkeit des Produktes, wenn es an Händler/Zwischenhändler/Distributoren verkauft wird. Die Gruppe betrachtet dies als Lücke innerhalb der bestehenden Bemühungen zur Durchführung der CEFIC-Richtlinien in Europa und als ein nicht akzeptables Risiko. Daher ist es ratsam, dass CEFIC-Mitglieder, welche als Hersteller/Verkäufer des Produktes agieren, dafür Sorge tragen, dass die CEFIC-Richtlinien bekannt sind und eingehalten werden. Dazu soll ein System der vollständigen Rückverfolgbarkeit für PROPYLENGLYKOL USP/EP innerhalb der gesamten Distributionskette aufgebaut werden.

Daher soll für alle bestehenden Verkäufe und beabsichtigte Neuverkäufe von Propylenglykol USP/EP der folgende **3-Stufen-Prozess** angewendet werden:

- 1) Die Hersteller schicken einen Brief mit den grundsätzlichen Anforderungen der CEFIC-Richtlinien an die Händler/Zwischenhändler/Distributoren.
- 2) Die Händler/Zwischenhändler/Distributoren führen die CEFIC-Selbstbeurteilung soweit anwendbar durch und bestätigen dem Hersteller die Erfüllung der CEFIC-Richtlinien schriftlich.
- 3) Der Hersteller bestätigt diese Ergebnisse in einem Audit.

Weitere Einzelheiten folgen im nächsten Absatz.

## Stufe 1

Der Hersteller sollte den Händler/Wiederverkäufer/Zwischenhändler auf die folgenden kritischen Anforderungen der Cefic PROPYLENGLYKOL USP/EP-Richtlinien schriftlich – soweit anwendbar - speziell hinweisen:

- Rückverfolgbarkeit des Produktes: zugehörige Vertriebsdokumente, Cefic-Guideline, Kapitel 2.1.
- Angemessene Untersuchung, Analyse und Entnahme von Stichproben, Kapitel 2.2.
- Aufwertung von industrieller zu pharmazeutischer Qualität ist in jeder Stufe der Distributionskette streng verboten.
- Angemessene Handhabung sowie Lagerausstattung und Lagerungsverfahren.
- Angemessene Tanktransportausstattung: Beschränkungsvereinbarungen bezüglich der Vorladung.
- Angemessene Umpackmöglichkeiten: saubere Umgebungsbedingungen, Kapitel 7.5.
- Das Mischen verschiedener Chargen von verschiedenen Herstellern ist eine unzulässige Praxis. In diesen Fällen wird die Rückverfolgbarkeit gefährdet, und der Händler/Wiederverkäufer/Zwischenhändler trägt sämtliche Verantwortung für die Reinheit und GMP-Entsprechung dieses Materials und ist jetzt der Hersteller des Materials.
- Für das Mischen von Chargen desselben Herstellers müssen als Mindestanforderung Kontrollen bezüglich der Schlüsselkriterien gemäß Kapitel 2.2.4. vorgenommen werden und bei positivem Befund ein *Konformitätszertifikat* erstellt werden. Wenn der Kunde ein Analysenzertifikat benötigt, muss das Produkt neu analysiert werden und in Übereinstimmung mit USP/EP-Spezifikationsanforderungen neu zugelassen werden; ebenso muss anhand der neuen Analysedaten ein neues Analysenzertifikat (COA) erstellt werden. Eine neue Chargennummer sollte zugewiesen werden, um die Rückverfolgbarkeit im weiteren Verlauf der Distributionskette zu gewährleisten.

## Stufe 2

Händler/Wiederverkäufer/Zwischenhändler sollten dem Hersteller/Verkäufer einen Brief mit den folgenden Daten übergeben:

- Übergabe der ausgefüllten Cefic-Selbsteinschätzung an den Hersteller (soweit anwendbar).
- Bestätigung der Einhaltung der Cefic-Richtlinien bezüglich des Handlings und des Vertriebs von PROPYLENGLYKOL USP/EP, besonders der oben erwähnten kritischen Aspekte.
- Zusage zu Responsible Care®-Maßnahmen und Produktverantwortungs-Aspekten, welche beinhalten, dass jede Partei in der Distributionskette von PROPYLENGLYKOL USP/EP Verantwortung übernimmt für sicheres, ordnungsgemäßes und hygienisches Handling. Die Beachtung der Responsible Care®-Grundsätze beinhaltet, dass jede Partei sicherstellt, dass nachfolgende Vertriebspartner die Cefic-Richtlinien beachten und sich bemühen, diese zu befolgen.

## Stufe 3

Der Hersteller überprüft die Ergebnisse dieser Selbsteinschätzung, zumindest die garantierte Rückverfolgbarkeit und teilt sie dem Händler/Wiederverkäufer/Zwischenhändler mit. Der Fragebogen für Bulk/Wiederverpackungs-Händler sollte – falls zutreffend – verwendet werden.

Dieser 3-Stufen Prozess sollte sowohl bei neuen Geschäftsaktivitäten als auch bei bereits bestehenden angewendet werden.

Im Falle eines potentiellen neuen Verkaufs an einen Händler/Wiederverkäufer/Makler sollte Stufe 1 und 2 zuerst ausgeführt werden, bevor das Produkt geliefert wird, während Stufe 3 innerhalb von 6 Monaten danach beendet sein sollte. Für bereits bestehende Geschäftsaktivitäten ist eine Durchführung in einem engerem Zeitrahmen ratsam, eventuell 3 Monate.

Wenn identifizierte und mitgeteilte kritische Punkte der CEFIC PROPYLENGLYKOL USP/EP-Richtlinien nicht erfüllt werden und nicht innerhalb eines akzeptablen Zeitrahmens korrigiert werden, soll der Hersteller mit dem Verkauf von PROPYLENGLYKOL USP/EP an die betreffende Firma nicht beginnen bzw. diesen stoppen.

## Anhang 5 Literaturliste

1. Gemeinsame IPEC-PQG GMP-Richtlinie für Arzneistoff-Hilfsmittel, The International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC) – Pharmaceutical Quality Group (PQG), 2006.
2. ICH – Q7, GMP-Richtlinie für pharmazeutische Wirkstoffe, Internationale Konferenz über die Harmonisierung technischer Anforderungen für die Registrierung von Arzneimitteln für die humane Anwendung 2000.
3. European Single Assessment Document for Chemical Distributors (ESAD), Cefic/FECC, März 2006.
4. Gute Handels- und Vertriebspraktiken für pharmazeutische Ausgangsmaterialien, Weltgesundheitsorganisation, 2003.
5. 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 und folgende.
8. Aktuelles US-Arzneibuch (United States Pharmacopeia, USP).
9. Aktuelles Europäisches Arzneibuch (European Pharmacopeia, EP).
10. Aktuelles Japanisches Arzneibuch (JP).
11. Aktuelle Sicherheitsdatenblätter der Mitgliedsfirmen der Arbeitsgemeinschaft (siehe Seite 1) gemäß Richtlinie 1907/2006/EG.
12. Europäischer Standard ISO 9000:2000 Serie.

## Anhang 6

### Begriffsdefinitionen

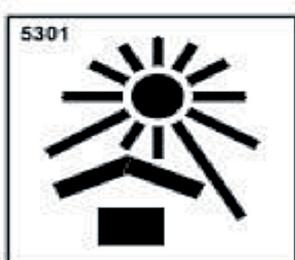
BEGRIFF	DEFINITION
Analysenzeugnis	Dokument mit den konkreten Analysendaten, die bei der Untersuchung einer repräsentativen Probe der Produktcharge ermittelt wurden, die an den Kunden ausgeliefert werden soll.
Charge (Fertigungslot)	Definierte Menge von Rohmaterial, Zwischenprodukten, Verpackungskomponenten oder Endprodukten, die so verarbeitet wurde, dass von ihrer Homogenität ausgegangen werden kann. In einem kontinuierliche Prozess entspricht eine Charge einem definiertem zeit-oder mengenbezogenem Teil der Produktion (z. B. ein Tankinhalt oder eine Tagesproduktion).
Chargennummer	Eindeutige Kombination aus Zahlen und/oder Buchstaben, aus der sich die gesamte Herstellungs-, Verarbeitungs-, Verpackungs-, Codierungs- und Distributionshistorie einer <i>Charge</i> ablesen lässt.
Fremdstoff	<i>Verunreinigung</i> des Produkts infolge von unzulänglicher Reinigung oder Verarbeitung oder fehlender Kontrollen der Umgebung und des Personals während der Herstellung, Handhabung und Distribution.
FIFO (First In First Out)	Prozedur, die gewährleistet, dass das am längsten lagernde Produkt ( <i>Charge</i> ) zuerst der weiteren Distributionskette zugeführt wird, bevor eine neuere <i>Charge</i> weiterverwendet wird.
Haltbarkeitsdauer (Lagerstabilität)	Der Zeitraum, während dessen das Produkt stabil bleibt und der Hersteller die Einhaltung der Spezifikation garantiert.
IBC-Container	Intermediate Bulk Container. Behälter zur Zwischenlagerung unverpackter Chemikalien.
Konformität	Einhaltung bestimmter Vorschriften und <i>Spezifikationen</i> .
Konformitätsbescheinigung	Dokument, mit dem bestätigt wird, dass das an den Kunden versandte Produkt bestimmten Anforderungen oder <i>Spezifikationen</i> entspricht. Es enthält keine konkreten Testergebnisse.
Kontinuierlicher Prozess	Herstellungsprozess, bei dem aus kontinuierlich zugeführten Rohstoffen ununterbrochen das Endprodukt, z.B. Propylenglykol USP/EP produziert wird.
Kreuzkontamination	<i>Verunreinigung</i> eines Materials mit einem anderen Produkt während der Produktion, Handhabung oder Distribution.
Nicht vorschriftsmäßiges Material	Jedes Material, das die <i>Spezifikationen</i> des Herstellers nicht erfüllt oder nicht nach den jeweiligen GMP-Richtlinien hergestellt wurde.
Packmittel	Behältnisse, Verschlüsse und Etiketten, die beim <i>Verpacken</i> eines Produkts verwendet werden.

BEGRIFF	DEFINITION
Qualitätskontrolle	Betriebliche Verfahren und Maßnahmen (Präventions-, Überwachungs und Korrekturmaßnahmen), die zur Einhaltung der gegebenen Qualitätsanforderungen erforderlich sind.
Qualitätssicherung	Alle geplanten und systematischen Maßnahmen, die zur Herstellung des Vertrauens in die Erfüllung gegebener Qualitätsanforderungen durch ein Produkt oder eine Dienstleistung erforderlich sind.
Bereich/Umgebung besonderer Reinheit	Bereich mit definierten Maßnahmen gegen die Produkt <i>Verunreinigung</i> durch Partikel und Mikroorganismen, der durch seine Gestaltung und Nutzung das Eindringen, die Entstehung und den Verbleib von <i>Verunreinigungen</i> reduziert und vermeidet.
Rückruf	Eine von einem Unternehmen getroffene Entscheidung, eine der Distributionskette zugeführte Produktcharge zurückzubeordern.
Spezifikationen	Eine Liste von Analysen und Tests, Referenzen von analytischen Methoden, die als Grundlage für die Beurteilung der Qualität dienen.
Träger, Hilfsstoff (Excipient, Vehikel)	Alle Substanzen außer dem pharmazeutischen Wirkstoff und dem Verpackungsmaterial, deren Ungefährlichkeit nachgewiesen ist und die Bestandteil der Darreichungsform eines Arzneimittels sind.
Validierung	Dokumentiertes Programm, das mit einem hohen Maß an Gewissheit sicherstellt, dass eine spezifische Verfahrensweise, Prozessausrüstung, ein Material oder eine Aktivität konsistent zu den erwarteten Ergebnissen führt.
Verfallsdatum	Datum, bis zu dem erwartet wird, dass das Produkt die relevanten <i>Spezifikationen</i> bei richtiger Lagerung erfüllt. Bei jeder <i>Charge</i> sollte also außer dem Herstellungsdatum auch die Haltbarkeit angegeben werden.
Verfälschte Substanz	Material, das mit einem <i>Fremdstoff</i> kontaminiert ist oder das nicht nach GMP-Grundsätzen produziert wurde.
Verpacken	Füllen und Etikettieren eines Behälters mit dem Produkt.
Vertragsprüfung	Systematische Aktivitäten vor der Unterzeichnung des Vertrags durch den Lieferanten, mit denen sichergestellt werden soll, dass die Qualitätsanforderungen des Kunden klar festgelegt, eindeutig, dokumentiert und für den Lieferanten realisierbar sind.
Verunreinigung	In einem Produkt enthaltene unerwünschte Substanz.

## Anhang 7

### Symbole zur Benutzung auf verpackten Produkten

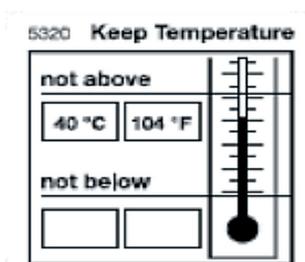
#### Schutz gegen direkte Sonneneinstrahlung



#### Schutz gegen Regen



#### Maximale Lagertemperatur





**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](http://www.cefic.org)