

# Groupe du secteur Oxyde de Propylène / Propylène Glycols

Directives pour la manipulation et la distribution du Propylène Glycol USP/EP

Révision 2.2 - Mai 2013



# Entreprises Membres

## Société

BASF SE

INEOS Manufacturing Deutschland GmbH

DOW EUROPE GmbH

LYONDELLBASELL INDUSTRIES

REPSOL QUIMICA, S.A.

SHELL CHEMICALS EUROPE BV

Les informations contenues dans ce document se fondent sur l'expérience générale des sociétés membres du Cefic. Elles sont données en toute bonne foi, et sont exactes au mieux de leurs connaissances.

Les membres du Cefic déclinent toute responsabilité en cas de pertes ou de dommages résultant ou découlant de l'utilisation de ces informations, car les recommandations ou suggestions faites ici sont sans garantie puisque les membres du Cefic n'exercent pas de contrôle sur les conditions d'utilisation.

Chaque entreprise doit appliquer ces Directives sous sa propre responsabilité et selon ses propres impératifs d'exploitation. Aucune partie des présentes Directives ne doit être utilisée ou interprétée d'une façon qui puisse entrer en conflit avec toute législation internationale et / ou nationale. Toutes les dispositions réglementaires et légales applicables doivent en toutes circonstances avoir priorité sur l'une quelconque de ces Directives.

# Table des Matières

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>5</b>
1.1	Objectif	5
1.2	Champ d'application	6
1.3	Réglementation existante	7
1.4	Surveillance des produits	8
<b>2</b>	<b>Caractéristiques générales de la chaîne de distribution du Propylène Glycol USP / EP</b>	<b>10</b>
2.1	Traçabilité du produit	10
2.2	Inspection et analyses	10
2.3	Maîtrise du produit non conforme	13
2.4	Equipement de manipulation et de stockage	13
2.5	Durée de conservation	14
2.6	Durée de conservation des dossiers de qualité et des échantillons	14
2.7	Qualification et formation du personnel	14
2.8	Revue et auto-évaluations	15
2.9	Contrôle du changement	15
<b>3</b>	<b>Stockage en vrac</b>	<b>16</b>
3.1	Généralités	16
3.2	Conception de base et construction	16
3.3	Exploitation des réservoirs de stockage	17
3.4	Nettoyage et entretien	17
3.5	Produits renvoyés	17
<b>4</b>	<b>Chargement</b>	<b>18</b>
4.1	Généralités	18
4.2	Conception de base et construction	18
4.3	Opérations	19
<b>5</b>	<b>Transport en vrac</b>	<b>20</b>
5.1	Généralités	20
5.2	Conception de base et construction	20
5.3	Cargaisons précédentes et adjacentes	21
5.4	Scellés	22
5.5	Nettoyage	22
5.6	Traçabilité	22
<b>6</b>	<b>Déchargement</b>	<b>23</b>
6.1	Généralités	23
6.2	Conception de base et construction	23
6.3	Opérations	23

<b>7 Opérations de conditionnement</b>	<b>24</b>
7.1 Conditions générales	24
7.2 Conception de base et construction	25
7.3 Spécifications des conteneurs	25
7.4 Equipements et procédures de déchargement	26
7.5 Installations de conditionnement	26
7.6 Marquage, échantillonnage, contrôle de la qualité et certificat d'analyse	27
7.7 Stockage des conteneurs	27
7.8 Chargement pour expéditions	27
<b>8 Négociants / revendeurs, courtiers</b>	<b>28</b>
<b>9 Enlèvement par le client</b>	<b>29</b>
<b>Annexe 1</b>	<b>30</b>
Information sur le produit	
<b>Annexe 2</b>	<b>32</b>
Questionnaire d'évaluation pour le stockage en vrac et le conditionnement	
<b>Annexe 3</b>	<b>38</b>
Questionnaire d'évaluation des entreprises d'entreposage	
<b>Annexe 4</b>	<b>41</b>
Evaluation des négociants / revendeurs et courtiers	
<b>Annexe 5</b>	<b>43</b>
Liste des références	
<b>Annexe 6</b>	<b>44</b>
Définitions	
<b>Annexe 7</b>	<b>46</b>
Symboles pour l'utilisation de produit emballé	

# 1 Introduction

Les présentes Directives ont été préparées par les producteurs européens (voir page 1) de Propylène Glycol USP/EP de qualité pharmaceutique sous la direction du groupe du secteur Oxyde de Propylène / Glycols de propylène du CEFIC, suite au programme Responsible Care® (Engagement de progrès) pour la manipulation et la distribution de leurs produits.

## 1.1 Objectif

Le Propylène Glycol USP / EP est utilisé comme excipient (ingrédient non actif) dans les procédés de fabrication de produits pharmaceutiques finis. Il peut aussi entrer dans la composition d'aliments, d'arômes, d'aliments pour animaux et de produits cosmétiques. Le Propylène Glycol USP / EP est un produit de haute pureté qui doit respecter toutes les spécifications en vigueur des pharmacopées des Etats-Unis (USP) et d'Europe (EP). Les fabricants de ce produit de très grande qualité se sont fermement engagés au respect des – et tous les acteurs de la chaîne de distribution doivent y être conforme - systèmes de Management de la Qualité comme les normes ISO 9000: 2001 et ISO 22000, les principes de bonnes pratiques de fabrication (GMP) applicables aux excipients, au programme pour les composants alimentaires de l'analyse des dangers et du contrôle des points critiques (Hazard Analysis and Critical Control Points - HACCP) ainsi qu'à l'application du programme de Responsible Care®.

Avant d'atteindre le consommateur final, le Propylène Glycol USP /EP passe par une chaîne d'opérations (manipulation, stockage, transport, conditionnement, etc.) souvent effectuées par plusieurs acteurs successifs. Les bonnes pratiques actuelles en matière de commerce et de distribution (GTDP) publiées par l'OMS et l'IPEC doivent être prises en considération par tous les partenaires impliqués dans la chaîne de distribution.

L'objet du présent document est:

- 1) de sensibiliser chaque personne impliquée dans la chaîne de distribution;
- 2) de présenter des Directives de manipulation pour préserver la qualité originelle du produit, du bac de stockage du producteur d'origine jusqu'aux consommateurs finaux compte tenu de la sensibilité de ses applications et;
- 3) d'assurer le meilleur niveau possible de protection de la santé publique.

Une contamination ou un étiquetage inadéquat peut avoir des conséquences dramatiques pour la vie humaine, surtout quand il s'agit de produits pharmaceutiques tels que des fluides à injecter et des médicaments à avaler, de crèmes pour la peau et de toutes autres applications alimentaires possibles.

Toutes les parties concernées par la fabrication et la chaîne de distribution du Propylène Glycol USP / EP ont la responsabilité du maintien des conditions appropriées d'hygiène et de sécurité lors de sa manipulation.

Toute entreprise qui transporte, conditionne et/ou stocke, en vrac ou sous un conditionnement quelconque, du Propylène Glycol USP /EP doit avoir mis en place un système qui protège les utilisateurs finaux de toute altération de la qualité du produit, du procédé de fabrication initial à sa destination finale.

Le groupe du secteur Oxyde de Propylène / Glycols de Propylène du CEFIC recommande à toutes les parties concernées par la distribution du Propylène Glycol USP / EP d'adopter ces Directives, de les considérer comme un Code de Pratique Industrielle. Les Directives s'appliquent aux transactions commerciales, y compris les échanges, le traitement, les ventes, les opérations d'enlèvement par le client et autres accords de transport. L'application du SQAS (Safety and Quality Assessment System – Système d'évaluation de la sécurité et de la qualité) est vivement recommandée pour tous les fournisseurs de services logistiques. Il en va de même des annexes F & G du ESAD II (European Single Assessment Document) pour les distributeurs qui manipulent du Propylène glycol USP/EP.

## 1.2 Champ d'application

Le document ne fait référence qu'au MonoPropylène Glycol USP /EP de qualité pharmaceutique. Le Dipropylène Glycol et le Tripropylène Glycol ne sont pas classés qualité pharmaceutique et n'entrent donc pas dans le cadre des présentes Directives.

Le Propylène Glycol est aussi commercialisé en "qualité industrielle / technique" pour diverses applications industrielles et techniques. La fabrication et la distribution de ce Propylène Glycol de qualité industrielle / technique ne nécessitent pas l'application des normes élevées exigées par l'USP / EP. Cette qualité ne doit donc pas être utilisée pour des applications sensibles telles que par exemple des produits pharmaceutiques et alimentaires, des aliments pour animaux, des arômes et des produits cosmétiques. Dans des applications sensibles de ce type, il est obligatoire d'utiliser du Propylène Glycol USP / EP au lieu du Propylène Glycol en qualité industrielle / technique, pour éviter que des impuretés éventuelles ne nuisent à la santé.

Le champ d'application des Directives recouvre principalement la chaîne de distribution, qui commence au bac de stockage final du producteur et se termine aux installations de stockage final de l'utilisateur.

Les Directives s'appliquent à chaque étape de la chaîne de distribution illustrée dans le schéma 1 :

- Stockage en vrac
- Chargement / déchargement
- Transport
- Remplissage des conteneurs
- Entreposage

Les acteurs généralement impliqués dans ces opérations sont :

- les fabricants
- les transporteurs
- les exploitants de dépôts
- les distributeurs
- les entreprises de conditionnement
- les exploitants d'entrepôts
- les négociants / revendeurs et courtiers

Les Directives définissent des exigences minimales telles que :

- certification de qualité
- traçabilité
- contrôles d'expédition
- contrôles d'entrée des marchandises
- recertification intermédiaire
- choix et contrôle des équipements
- qualification du personnel

Le chapitre 2 porte sur les principes généraux de "Bonnes Pratiques de Fabrication" (GMPs: Good Manufacturing Practices) qui doivent être appliquées à toutes les opérations de la chaîne de distribution. Les chapitres 3 à 7 décrivent toutes les opérations pour lesquelles des recommandations spécifiques s'appliquent en plus des pratiques générales décrites dans le chapitre 2.

## 1.3 Réglementation existante

La législation varie d'un pays à l'autre et les Directives n'ont pas l'ambition de les prendre toutes en compte.

Le Propylène glycol est soumis au nouveau règlement sur les substances chimiques en Europe (REACH), entré en vigueur le 1er juin 2007. Certaines applications du Propylène glycol auxquelles il est fait référence dans le présent document ne relèvent toutefois pas de ce règlement. C'est le cas des produits pharmaceutiques, des cosmétiques, des aliments et de l'alimentation pour animaux.

Bien qu'il existe plusieurs pharmacopées différentes comme la pharmacopée des USA, celle d'Europe, celle du Japon, etc., les directives présentées ici ne se réfèrent qu'aux pharmacopées américaine et européenne. Elles ne se veulent pas exhaustives, même en ce qui concerne ces deux pharmacopées.

Un certain nombre de directives relatives au Propylène Glycol USP / EP ont été publiées; reportez-vous aux références de l'Annexe 5.

Tous ces documents centrés sur les applications pharmaceutiques, peuvent servir de guides généraux complémentaires pour la fabrication et la distribution d'excipients comme le Propylène Glycol USP / EP :

- Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication pour les Excipients Pharmaceutiques, mis au point par l'IPEC et le PQG et publié en 2006, avec une Directive sur l'Audit des Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP) correspondantes, publiée en 2008 par le Conseil International des Excipients Pharmaceutiques (IPEC), en collaboration avec le Groupe pour la Qualité Pharmaceutique (PQG).
- Bonnes Pratiques Commerciales et de Distribution pour les Matières Premières Pharmaceutiques, publiées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2003.
- Le Guide des Bonnes Pratiques de Distribution de l'IPEC pour les Excipients Pharmaceutiques, avec une Directive sur l'Audit des Bonnes Pratiques de Distribution correspondantes pour les Excipients Pharmaceutiques, publiée en 2011 par le Conseil International des Excipients Pharmaceutiques.
- Le Document d'Evaluation Unique Européen à l'intention des Distributeurs de Produits Chimiques (SQAS – ESAD II), publié en 2006 par le CEFIC/FECC et qui comprend à la fois des aspects de la chaîne d'approvisionnement et un schéma d'évaluation de tiers. L'Annexe F a été développée pour les produits de type alimentaire, pharmaceutique et/ou cosmétique, et repose sur ces directives USP / EP du CEFIC. Une sous-section G a été ajoutée pour les excipients pharmaceutiques.
- ICH – Q7, Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication pour les Ingrédients Pharmaceutiques Actifs, Conférence Internationale sur l'Harmonisation des Exigences Techniques pour l'Enregistrement de Produits Pharmaceutiques à Usage Humain, publié en 2000 par la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (CIH). Ce guide a été repris dans la législation européenne, sous la forme d'une section II des Directives de l'UE sur les Bonnes Pratiques de Fabrication des Produits Médicinaux à Usage Humain et Vétérinaire, 2005.
  - EXCiPACT™, les Normes de Certification pour les Excipients Pharmaceutiques publiées en 2011 par EXCiPACT, une filiale de l' IPEC
  - FSSC 22000 (HACCP, ISO 22000), les Normes de Certification pour les Aliments
  - GMP+ / QS / Ovocom Feed Safety Assurance schemes, les Normes de Certification pour les Aliments des Animaux

Les Directives de Manipulation et de Distribution du Propylène Glycol USP / EP du CEFIC se focalisent sur les risques de la chaîne de distribution.

Au contraire des USA, le Propylène Glycol USP / EP n'est pas à l'heure actuelle inscrit en Europe comme ingrédient alimentaire ou additif alimentaire direct général.

Dans l'Union Européenne, les réglementations qui sont pertinentes en ce qui concerne le Propylène Glycol USP / EP sont les suivantes :

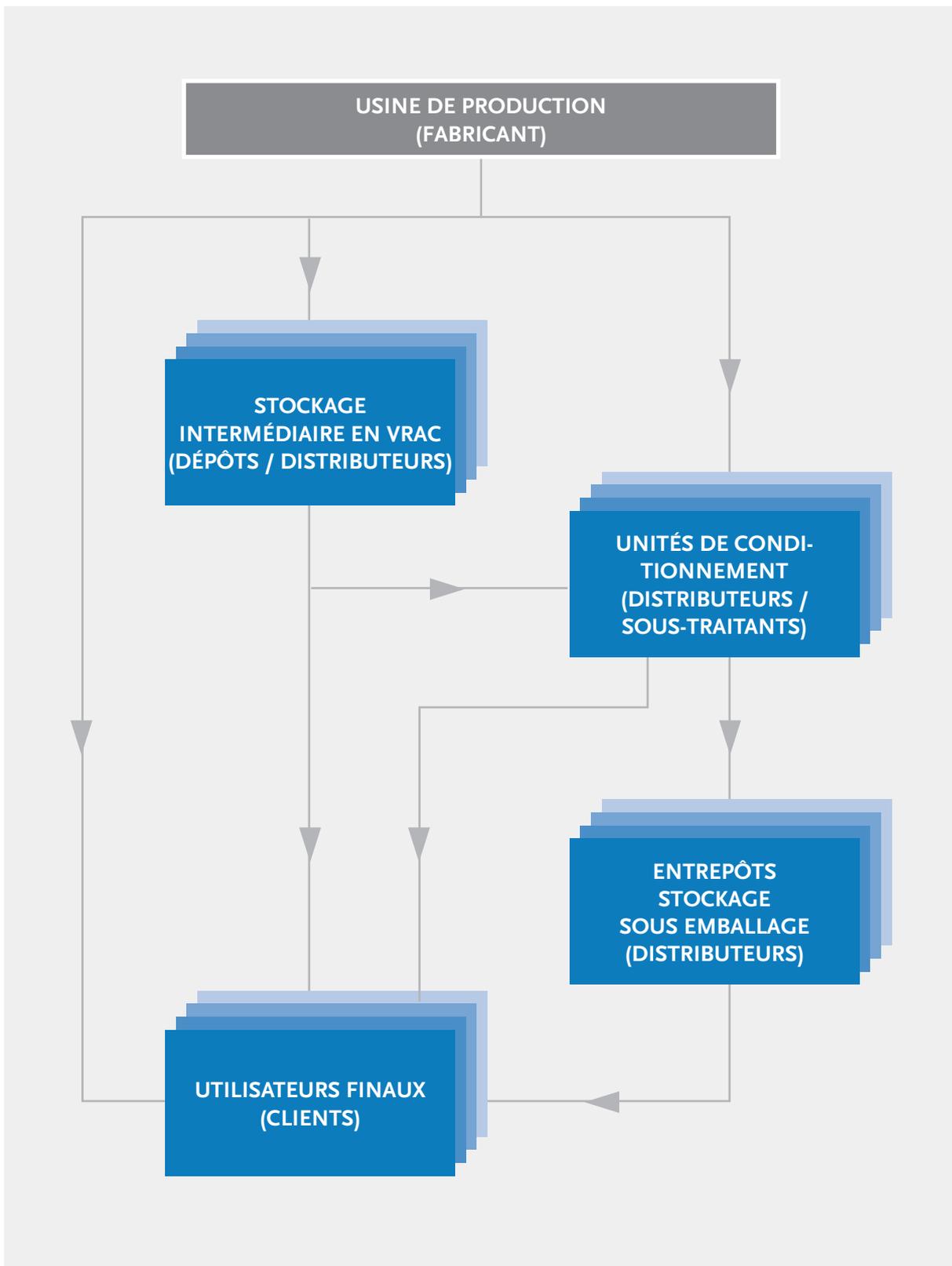
- Le règlement de la Commission 1333/2008 sur les additifs alimentaires : Propane-1,2-diol (glycol de propylène) est répertorié comme additif alimentaire dans les Annexes II + III sous E 1520.
- Le Propane-1,2-diol (propylène glycol), E 1520, est autorisé comme porteur et solvant porteur des colorants, émulsifiants, antioxydants, de nutriment et d'enzymes (max. 500g/kg dans la préparation enzymatique), avec un maximum de 1g/kg dans le produit final, dans :
  - les arômes pour aliments avec un maximum de 3g/kg
  - les arômes pour boissons avec un maximum de 1g/l
- Les critères de pureté pour E 1520 sont publiés dans le règlement 231/2012, établissant des spécifications pour les additifs alimentaires figurant aux Annexes II et III du règlement 1333/2008.
- Le propylène glycol a été utilisé comme additif destiné à l'alimentation des animaux (E490) conformément au Règlement de la Commission 1831/2003. Depuis novembre 2010, le propylène glycol est considéré par l'Union Européenne comme une matière première pour l'alimentation animale. Cela signifie que toutes les règles et restrictions relatives à ces matières premières s'appliquent au propylène glycol. La réglementation en vigueur applicable à ces matières premières est le Règlement 767/2009 de la Commission. Toutefois le propylène glycol ne peut pas entrer dans la composition des aliments pour chats.
- Le Propylène Glycol est conforme au règlement 1223/2009 de la Commission sur les produits cosmétiques et n'est pas inclus dans les listes des substances restreintes ou interdites.

Les utilisateurs finaux ont l'obligation de consulter la réglementation nationale applicable dans leur pays pour savoir quelles sont les utilisations autorisées et appropriées du Propylène Glycol.

## 1.4. Surveillance des produits

La Surveillance des produits est l'un des principes fondamentaux du Responsible Care®. Il faut contrôler, tracer et sécuriser la totalité de la chaîne de distribution du Propylène Glycol USP/EP afin de maintenir qualité et pureté, traçabilité et sécurité. Si plusieurs parties sont impliquées dans la chaîne de distribution, chacune doit sensibiliser les parties en aval à l'existence des directives Cefic, ainsi qu'à la nécessité d'y adhérer et de s'y conformer. Elle doit également insister sur l'importance du respect de ces directives lors de la manipulation du Propylène Glycol USP/EP à toutes les étapes jusqu'à l'utilisateur final.

Schéma : Chaîne de distribution



## 2 Caractéristiques Générales de la Chaîne de Distribution du Propylène Glycol USP/EP

Ce chapitre décrit les principes généraux de manipulation et de distribution applicables à toutes les étapes de la chaîne de distribution du Propylène Glycol USP/EP. Les chapitres 3 à 7 décrivent des pratiques plus détaillées spécifiques à chaque étape de sa manipulation. Toutes les pratiques du présent document se conforment aux Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP) et aux recommandations de la norme ISO 9000 ou à un système de qualité équivalent comme décrit au chapitre 1.3.

### 2.1 Traçabilité du produit

La traçabilité signifie qu'un processus est en place pour retracer l'historique du produit; du stockage final du fabricant, et notamment les matières premières utilisées pour la production et le type de conditionnement, jusqu'à la livraison finale chez le client au moyen de documents d'identification conservés.

Toute la chaîne de distribution doit pouvoir assurer la traçabilité complète pour permettre une enquête rapide et efficace en cas de problème de qualité et/ou de retour de marchandises le cas échéant.

Pour être traçable, chaque livraison doit être identifiée par nom du produit, origine et numéro de lot, accompagnée de la documentation appropriée d'expédition et de qualité. Il est interdit de mélanger des lots de fabricants différents. Reportez-vous aux définitions de "lot" et de "numéro de lot" du glossaire (Annexe 6).

Les dossiers de distribution doivent indiquer toutes les expéditions de Propylène Glycol USP / EP et être bien archivés. Ces dossiers doivent, au minimum, identifier par lot où et à qui le produit a été expédié, la quantité, le transporteur et la date d'expédition.

### 2.2 Inspection et analyses

Tous les lots de Propylène Glycol USP / EP doivent être vérifiés / analysés comme décrit ci-dessous, avant d'en autoriser l'expédition et sur le lieu de réception avant déchargement. Les dossiers de vérification/tests doivent être établis par écrit par les fabricants, les dépôts, les distributeurs et le client final.

Lors de chaque transfert de Propylène Glycol USP / EP d'un conteneur à un autre dans la chaîne de distribution (bac, isoconteneur, fût, etc.), un échantillon doit être prélevé pour permettre une enquête plus poussée en cas de réclamation sur la qualité.

Il est interdit de reclasser ou certifier du Propylène Glycol qualité industrielle / technique en USP / EP à une étape quelconque de la chaîne de distribution, même si le certificat d'analyse fait état d'une conformité totale.

Des tests analytiques doivent être effectués selon des méthodes de test et des procédures documentées, conformément aux cGMP et à l'édition en cours de la pharmacopée appropriée, ou toute autre norme acceptée. Des méthodes de tests non approuvées peuvent être utilisées tant que ces tests analytiques sont démontrés être au moins équivalents à ceux des recueils, et tant que la méthode d'essai est conforme aux prescriptions et t chapitres généraux applicables. Des procédures documentées devraient inclure des contrôles de laboratoire au sens de la cGMP.

Les paragraphes qui suivent décrivent les exigences minimales de vérification ou d'analyse pour les expéditions et les réceptions en vrac ou sous conditionnement. Ils décrivent également le processus de recertification de la qualité en cas d'opérations intermédiaires (stockage en vrac intermédiaire, opérations de conditionnement ou de reconditionnement, entreposage) dans le cadre de mélange de lots différents.

### 2.2.1 Procédure d'échantillonnage

Les exigences qui suivent s'appliquent à toutes les prises d'échantillon requises comme indiqué dans les chapitres suivants :

- Des procédures écrites doivent être en place. Celles-ci doivent décrire avec une précision suffisante le processus d'échantillonnage, ainsi que les conditions de stockage des échantillons.
- Tous les échantillons doivent être représentatifs et correctement étiquetés.
- Au cours de l'échantillonnage, seuls des récipients en verre, aluminium ou acier inoxydable, propres et sans odeur (ou tout autre matériau adapté) doivent être utilisés. Le matériel d'échantillonnage doit être dédié au seul Propylène Glycol USP/ EP et étiqueté correctement.
- Les échantillons doivent être stockés dans de bonnes conditions (voir Annexe 1, section 2) pour préserver la qualité du produit et doivent être conservés selon les clauses des paragraphes 2.5 et 2.6 du présent chapitre.
- La taille des échantillons doit être le double de la quantité nécessaire pour vérifier les spécifications. Le volume peut varier suivant le type d'analyse requis, comme indiqué dans les paragraphes qui suivent.

### 2.2.2 Contrôle de la qualité

Un certificat de qualité approprié à chaque lot de produits doit être établi (ex.: certificat d'analyse, certificat de conformité, voir Glossaire), délivré par un laboratoire qualifié (interne ou externe) qui certifie la conformité à toutes les exigences ESP / EP. Un certificat d'analyse doit indiquer clairement s'il s'agit de résultats d'analyses obtenus à partir d'un lot spécifique ou de tests statistiques et périodiques.

Les contrôles essentiels sont de simples tests effectués pour identifier le produit et vérifier une possible contamination. Leur objectif n'est pas de modifier le certificat de qualité initial, sauf si les limites ESP / EP sont transgressées.

Les points essentiels d'identification des produits peuvent consister en une analyse caractéristique comme la masse volumique, l'indice de réfraction, le spectre de chromatographie gaz ou le spectre IR ou autre. Ce contrôle doit être effectué après chaque chargement en vrac et avant chaque déchargement en vrac, selon les instructions des paragraphes qui suivent.

Les points essentiels de détection de la contamination doivent inclure, au minimum, une détection visuelle de la couleur et des matières en suspension, ainsi qu'une vérification des odeurs inhabituelles. Il est recommandé d'analyser aussi la teneur en eau. Ces contrôles doivent être effectués chaque fois que le produit est transféré dans un autre bac ou conteneur.

Si les points essentiels sont en conformité avec les spécifications de vente et que les opérations sont effectuées selon les présentes Directives, et s'il n'y a pas de mélange de lots différents, les données analytiques du certificat de qualité du produit amont peuvent être appliquées au lot d'aval.

### 2.2.3 Contrôles de réception en vrac

Pour toutes les réceptions en vrac, l'identité du produit doit être vérifiée par rapport aux documents de livraison et au certificat de qualité du fabricant. L'intégrité des scellés doit également être vérifiée.

L'analyse de contrôle des points clés doit être faite avant d'autoriser le déchargement du produit, conformément à une procédure documentée, pour détecter toute contamination et pour identifier le produit de façon certaine.

Tout lot reçu non-conforme doit être soigneusement séparé et étiqueté en attendant d'autres investigations.

## 2.2.4 Recertification du Propylène Glycol USP / EP

Le Propylène Glycol USP / EP reçu en vrac peut être stocké dans un réservoir vrac intermédiaire pour être ensuite utilisé ou mis en fûts, en IBCs ou conditionnement plus petit avant d'être stocké en entrepôt, réexpédié ou reconditionné. Dans ces cas de manipulation intermédiaire, le processus de recertification suivant doit être respecté :

### 2.2.4.1 STOCKAGE VRAC INTERMÉDIAIRE

Si le produit est déchargé dans un réservoir de stockage intermédiaire non vidé et / ou mélangé à un autre lot, les données analytiques initiales ne sont plus valides. Un nouveau numéro de lot doit être attribué et un nouveau certificat de conformité délivré en conformité avec les exigences USP / EP. Si un certificat d'analyse est exigé, il faut effectuer de nouvelles analyses et consigner leurs résultats. Dans ce cas, la durée de conservation du lot le plus ancien fait foi (voir définition dans l'annexe 6).

### 2.2.4.2 OPÉRATIONS DE CONDITIONNEMENT

Quand le produit en vrac est conditionné en fûts, en IBCs ou emballages plus petits, chaque lot conditionné doit être échantillonné suivant une technique d'échantillonnage documentée adéquate (voir chapitre 7) et des contrôles clés doivent être pratiqués sur un échantillon varié représentatif de tout le lot. Si ces points de contrôle clés correspondent aux spécifications de vente et qu'il n'y a pas de mélange avec un autre lot, les données du certificat d'analyse du produit en vrac qui vient d'être conditionné peuvent être transférées au lot conditionné et utilisées pour d'autres expéditions.

## 2.2.5 Contrôles des expéditions

### 2.2.5.1 EXPÉDITIONS EN VRAC

Des échantillons sur la citerne de transport en vrac doivent être prélevés après le remplissage, comme indiqué ci-dessus au § 2.2.1, selon des procédures précises pour s'assurer qu'ils sont bien représentatifs. L'analyse des points clés mentionnés ci-dessus au § 2.2.2 doit être effectuée pour chaque chargement. Tant que les points clés donnent des résultats positifs, le certificat de qualité peut couvrir le réservoir à partir duquel l'expédition se fait.

### 2.2.5.2. EXPÉDITIONS SOUS CONDITIONNEMENT (FÛTS, IBCS, PETITS CONDITIONNEMENTS)

Le certificat de qualité de chaque lot reste valide jusqu'à la date de péremption et tant que le conditionnement n'est pas ouvert. Si ces deux conditions sont respectées, le certificat de qualité du lot conditionné initial peut servir à chaque expédition.

## 2.2.6. Scellement des expéditions

Toutes les cuves et tous les conteneurs doivent être correctement scellés par des systèmes résistants. Il est recommandé de noter le numéro des scellés sur les documents d'expédition.

L'identification et l'intégrité des scellés doivent être vérifiées sur les lieux d'expédition et de réception. Tout produit reçu dont les scellés ont été violés ou brisés doit être considéré comme n'étant plus aux normes USP / EP.

## 2.3 Maîtrise du produit non conforme

Si un produit n'est pas conforme aux spécifications USP / EP ou si on a constaté qu'il était altéré, contaminé ou mal étiqueté, il doit être clairement identifié et séparé pour éviter tout usage ou livraison accidentels. Une procédure d'enregistrement des non-conformités et actions correctives qui s'imposent doit être mise en place.

Dans ce cas, une enquête de qualité sur le produit doit être effectuée non seulement sur l'expédition non-conforme, mais sur tout le lot et si nécessaire, les produits doivent être rappelés. Dans ce but, une procédure de rappel doit être mise en place, détaillant les actions nécessaires et les responsabilités. Le système doit garantir une notification rapide de toutes les parties concernées et si nécessaire un rappel immédiat de tout le lot. La rétrogradation vers la qualité technique ou l'élimination du produit doit être documentée. Les matériaux non conformes ne doivent jamais être mélangés à des matériaux conformes aux spécifications. L'efficacité de la procédure de rappel doit être évaluée régulièrement.

Il faut conserver des archives indiquant la destination et l'utilisation finales (par ex. déclassement ou destruction du produit) de toutes les quantités non conformes, ainsi que les analyses des causes racines et les mesures correctives appliquées pour éviter que cela se reproduise.

## 2.4 Equipement de manipulation et de stockage

Toutes les surfaces des équipements en contact avec le Propylène Glycol USP / EP doivent être dans un matériau qui n'affecte pas sa qualité et puisse être nettoyé facilement. L'aluminium, l'acier inoxydable, l'acier au carbone revêtu et les plastiques opaques de qualité alimentaire sont préférables.

Chaque pièce en contact avec le Propylène Glycol USP / EP doit être uniquement dédiée au produit ou au minimum, à un produit de qualité alimentaire ou à du Propylène Glycol de qualité industrielle. Quand un nettoyage est nécessaire, par exemple en cas de changement de produit ou de travaux de maintenance, une procédure de nettoyage documentée et dont l'efficacité a été validée doit être mise en place. Avant de mettre l'équipement en service, il faut toujours respecter strictement les restrictions relatives au dernier produit contenu, et procéder à une inspection soignée selon des procédures écrites (voir chapitres suivants).

Aucune substance nécessaire aux opérations, comme les lubrifiants ou les liquides de refroidissement, ne doit entrer en contact avec le Propylène Glycol USP / EP. Des produits homologués pour les applications de qualité alimentaire doivent être utilisés s'il y a risque de contamination.

Il est recommandé d'éviter au maximum de mettre le produit au contact de l'air ou de l'humidité.

Les activités de maintenance doivent avoir lieu conformément aux instructions écrites, lesquelles doivent inclure des considérations visant à limiter les risques de contamination des produits. Des dossiers sur le nettoyage et l'entretien des principaux équipements doivent également être conservés.

Un environnement propre doit préserver le produit de tout corps étranger, poussière, insectes, composés odorants et/ou toxiques.

## 2.5 Durée de conservation

Les informations relatives à la durée de conservation ou à la date d'expiration du Propylène Glycol USP / EP doivent être fournies sur base des tests de stabilité du fabricant. Les conditions de stockage recommandées par les fabricants doivent être respectées (voir annexe 1, section 2). Même sous couverture d'azote, la durée de vie du Propylène Glycol USP / EP ne peut excéder la recommandation du fabricant. L'extension de la durée de conservation n'est pas soutenue par les fabricants qui recommandent la rétrogradation vers le Propylène Glycol de qualité industrielle / technique.

## 2.6 Durée de conservation des dossiers de qualité et des échantillons

Les dossiers de qualité (notamment les certificats d'analyse, documents de traçabilité, rapports d'inspection, rapports d'analyse, etc.) doivent être conservés au minimum pendant la période recommandée de durée de vie du produit plus un an.

Les échantillons prélevés pour la certification de qualité de chaque lot doivent aussi être conservés pendant la période recommandée de durée de vie du produit plus un an.

Les échantillons prélevés pour le contrôle des points clés doivent être conservés au minimum 3 mois, mais il est recommandé de les garder plus longtemps.

## 2.7 Qualification et formation du personnel

Le personnel d'exploitation & d'entretien concerné par les opérations d'échantillonnage, de manipulation, de stockage, de conditionnement et de transport risquant d'affecter la qualité du Propylène Glycol USP / EP doit :

- connaître les principes des bonnes pratiques actuelles en matière de fabrication, de commerce et de distribution,
- être qualifié en fonction des tâches à accomplir selon les politiques de leur entreprise,
- avoir reçu la formation ou les informations adéquates (applications produits sensibles et procédures de tâches spécifiques),
- Utiliser de bonnes pratiques d'hygiène et être en bonne santé,
- porter des vêtements propres adaptés aux tâches effectuées.

L'accès aux zones où le produit risque d'être contaminé doit être limité au personnel autorisé.

Le personnel non-exploitant (logistique, marketing, etc.) impliqué dans l'administration de la chaîne de distribution du Propylène Glycol USP / EP doit avoir reçu une formation adéquate focalisée sur la sensibilité des applications du produit.

## 2.8 Audits et auto-évaluations

Tous les membres PO / PG de Cefic soutiennent et recommandent l'application du programme d'évaluation de tiers ESAD II du SQAS, en particulier la section F pour la manipulation du Propylène glycol USP / EP par des parties de la chaîne de distribution. La section F d'ESAD II, en ce compris les questionnaires d'évaluation, s'applique plus généralement aux aliments / produits pharmaceutiques et / ou cosmétiques. Les questionnaires d'évaluation consistent en un programme d'évaluation exhaustif qui, initialement, a été développé sur base de la directive Cefic sur le Propylène glycol USP / EP, avec un contenu supplémentaire, et notamment une sous-section G pour les applications pharmaceutiques.

L'utilisation des questionnaires d'évaluation individuels pour le Propylène glycol USP / EP, tels que proposés dans les annexes 2 et 3, est toujours considérée comme une exigence minimale dans les cas où l'évaluation prévue dans la section F d'ESAD II n'a pas été finalisée par l'opérateur de la chaîne de distribution.

Les résultats de ces audits doivent être portés à l'attention de toutes les parties intéressées. Si nécessaire, il faudra définir des plans d'action pour corriger les non-conformités, suivre leur bonne exécution et documenter leur complète réalisation.

En l'absence d'évaluation ESAD II, toutes les parties impliquées dans la chaîne de distribution du Propylène Glycol USP / EP doivent procéder à des auto-évaluations périodiques, pour évaluer leur conformité avec ces directives.

Au cas où une entreprise évaluée refuse de corriger ses non-conformités dans un délai acceptable, le fabricant doit suspendre ses livraisons pour cause d'exploitation non conforme.

Les Annexes 2 et 3 proposent des questionnaires d'auto-évaluation comme outil d'évaluation préliminaire. L'Annexe 2 porte sur le stockage intermédiaire et/ou les activités de conditionnement et l'Annexe 3 sur les activités d'entreposage.

Toute la chaîne d'approvisionnement (fabricants, distributeurs impliqués dans le stockage intermédiaire en vrac et/ou dans le conditionnement) devrait atteindre un niveau de conformité de 90% minimum aux questionnaires (**questions marquées en gras de l'Annexe 2**).

Les installations d'entreposage des distributeurs doivent également se conformer à certaines exigences minimales (**questions indiquées en caractère gras dans l'Annexe 3**).

## 2.9 Contrôle du changement

Un contrôle efficace du changement devrait être géré par les principes de la cGMP de l'IPEC, détaillé dans le Guide de changement significatif (IPEC Amériques) dès que le produit est utilisé comme excipient pharmaceutique. En outre, si le produit est utilisé dans l'alimentation humaine ou animale, les principes applicables des programmes HACCP ou Iso 22000 peuvent être requis. Les changements qui pourraient affecter la qualité du propylène Glycol USP/EP devraient être évalués et approuvés avant la mise en œuvre. Les changements significatifs doivent être communiqués au client et, le cas échéant, aux autorités réglementaires en temps opportun avant la mise en œuvre.

## 3 Stockage en vrac

### 3.1 Généralités

Le Propylène Glycol USP / EP ne présente pas de problème de stockage particulier, car le produit ne gèle pas à température ambiante et a une faible tension de vapeur, ce qui rend sa manipulation relativement facile. Mais le produit devient visqueux à basse température et le système de stockage doit alors être conçu pour faire face à cette éventualité. Il faut particulièrement veiller à éviter toute contamination du produit stocké dans un réservoir de stockage en vrac et ses lignes associées. Les Directives du chapitre 2 doivent également être prises en compte.

### 3.2 Conception de base et construction

Il est recommandé que tous les équipements de stockage, réservoir, système de lignes, pompes, filtres, soient dédiés au seul Propylène Glycol USP / EP et clairement étiquetés comme tels. Sinon, la dernière utilisation de l'ensemble des équipements doit avoir été au minimum dédiée à du Propylène Glycol de qualité industrielle ou à des produits de qualité pharmaceutique ou alimentaire acceptable. Dans tous les cas, dès qu'il y a changement de service, il faudra respecter une procédure de nettoyage écrite, dont l'efficacité a été validée.

Les réservoirs de stockage doivent être situés dans des cuvettes de rétention, de préférence recouvertes de ciment, d'asphalte ou de matériaux similaires.

Le réservoir de stockage en vrac et le système de lignes d'un distributeur ou d'un dépôt doivent être inspectés et homologués pour exploitation par le fabricant de Propylène Glycol USP / EP ou son représentant autorisé avant la première réception de produit.

La conception du point d'échantillonnage au niveau d'un réservoir de stockage et la méthode d'échantillonnage doivent garantir l'obtention d'un échantillon représentatif.

#### 3.2.1 Matériaux de construction

Il est recommandé de n'utiliser pour les équipements de stockage du Propylène Glycol USP / EP que de l'acier inoxydable, de l'aluminium ou du plastique opaque homologué Qualité Alimentaire. Le contact avec l'acier au carbone doit être minimisé à cause du risque de contamination par le fer et de coloration du produit.

#### 3.2.2 Revêtement protecteur

A la place de l'acier inoxydable ou de l'aluminium, on peut aussi utiliser un bac de stockage en acier au carbone, revêtu d'une résine epoxy/phénolique ou phénolique de qualité alimentaire.

### 3.2.3 Atmosphère de stockage

Le Propylène Glycol USP / EP est hygrosopique. Pour le protéger de l'humidité, il faut équiper les événements atmosphériques de systèmes de séchage. Il y aura dégradation du produit avec un accroissement de sa concentration en produits d'oxydation si le glycol de propylène USP / EP reste longtemps stocké exposé à l'oxygène. L'inertage à l'azote est le meilleur moyen de conserver le produit sec et d'assurer sa durée de vie. La qualité du gaz d'inertage doit être contrôlée: elle doit être compatible avec les exigences USP / EP, surtout en ce qui concerne l'absence de poussières. Si le système est utilisé avec de nombreux produits, des mesures (dispositions) devraient être prises pour prévenir toute contamination croisée. On pourrait, par exemple, utiliser des vannes de contrôle régulièrement entretenues.

### 3.2.4 Chauffage / Isolation

La température de stockage du Propylène Glycol USP /EP ne doit pas dépasser 40° C. Sous les climats froids, il faudra peut-être installer un système de chauffage externe électrique ou des échangeurs de chaleur et/ou calorifuger les réservoirs. Les échangeurs de chaleur doivent être construits en acier inoxydable côté produit et fonctionner de préférence avec de l'eau potable chaude. Le chauffage direct à la vapeur haute pression est à éviter à cause du risque de surchauffe partielle du produit.

## 3.3 Opérations sur bacs de stockage

Des procédures écrites d'exploitation des réservoirs de stockage du Propylène Glycol USP / EP doivent être établies. Le contrôle de leur qualité doit se faire selon les principes du chapitre 2.

## 3.4 Nettoyage et entretien

Le nettoyage et l'entretien des équipements de stockage du Propylène Glycol USP /EP doivent se faire selon des procédures écrites et être documentés. Le seul dernier agent de nettoyage doit être de l'eau potable chaude ou des condensats. Toutes les activités doivent être effectuées sans risque de contamination du produit. Avant sa remise en service, l'équipement doit être rincé au produit et le produit de rinçage doit être conforme aux exigences de la spécification du Propylène Glycol USP / EP.

## 3.5 Produit renvoyé

Tout Propylène Glycol USP / EP renvoyé avec des scellés de sûreté brisés ne doit pas être réintroduit dans la chaîne de distribution du produit. Pour éviter le risque de non-détection d'une contamination, il est recommandé de déclasser tout produit renvoyé au statut de Propylene Glycol de qualité industrielle / technique.

## 4 Chargement

### 4.1 Généralités

Le Propylène Glycol USP / EP n'est pas classé comme produit dangereux selon les critères de l'Union Européenne. Le chargement en vrac en camions citernes, conteneurs, wagons citernes, barges ou navires ne présente pas de danger spécifique pour la sécurité. Mais les installations de chargement doivent être conçues et construites de façon à garantir la qualité du produit et éviter toute contamination au cours du processus de chargement. Il faut également appliquer les Directives du chapitre 2.

### 4.2 Conception de base et construction

Il est vivement recommandé que tous les équipements de chargement, système de lignes, pompes, vannes, débitmètres, bras de chargement rigides ou flexibles soient dédiés au Propylène Glycol USP / EP et clairement étiquetés. Sinon, la dernière utilisation directe de l'ensemble de l'équipement doit avoir été au minimum du Propylène Glycol de qualité industrielle ou des produits pharmaceutiques ou alimentaires acceptables. Dans tous les cas, une procédure écrite de nettoyage approuvée doit être appliquée dès qu'il y a changement de produit stocké.

Les lignes et bras de chargement doivent être de préférence en acier inoxydable, mais de l'acier au carbone avec revêtement approuvé de qualité alimentaire peut également être utilisé (voir chapitre 3.2.2).

Toute la zone de chargement doit être propre et si possible couverte et disposer de protections contre les intempéries.

Le chargement des citernes et des wagons citernes doit se faire de préférence depuis un poste de chargement à partir d'un bras rigide par la vanne de fond. En cas de chargement par le dôme, celui-ci doit rester couvert pendant l'opération pour éviter la contamination par la poussière ou l'eau. On peut également charger par la vanne de fond avec des flexibles dédiés, tant qu'ils sont stockés de façon à éviter toute contamination ou erreur d'utilisation.

L'ensemble, y compris les flexibles et leurs raccords, doit être immédiatement purgé et bouchonné. En cas d'utilisation irrégulière, il est préférable de le sceller après usage, pour protéger le produit de la poussière et de l'humidité.

## 4.3 Exploitation

Toutes les activités de chargement doivent être détaillées dans des procédures écrites.

Il est recommandé d'utiliser une check-list de chargement, signée par l'opérateur de chargement et conservée. Il faut faire particulièrement attention aux erreurs de remplissage et effectuer au minimum les contrôles suivants :

- Révision du certificat de nettoyage adéquat et restrictions préalables au chargement pour les équipements de transport (voir chapitre 5).
- Inspection visuelle de propreté des équipements de transport et de leurs accessoires (vannes, tubulures de sortie, etc.).
- Propreté de l'équipement de chargement.
- Connexions correctes entre les équipements de chargement et de transport.
- Fermeture et pose de scellés corrects de toutes les vannes et ouvertures à la fin du chargement.

Pour le chargement de volumes plus importants (plus de 100 tonnes), en navires et barges, il est recommandé de suivre une procédure modifiée, contrôlée par un inspecteur indépendant, comprenant :

- inspection visuelle des cuves, des lignes de chargement, des collecteurs et des pompes pour s'assurer qu'ils sont propres, secs et sans odeurs.
- si la cuve n'est pas réservée au Propylène Glycol USP / EP, elle doit être nettoyée (voir chapitre 5).
- les cargaisons précédentes acceptées doivent être examinées pour s'assurer de leur compatibilité avec le Propylène glycol USP / EP. (voir chapitre 5.3).
- la cuve doit être confirmée comme étant en acier inoxydable ou revêtue conformément au chapitre 3.2.2.
- chargement d'une quantité initiale de produit plus faible (environ 20 tonnes) .
- circulation de ce produit dans toutes les lignes, réservoirs et accessoires utilisés pour l'expédition correspondante.
- prise d'un échantillon de ce produit et analyse des points clés pour rechercher une contamination possible.
- poursuite du chargement jusqu'au bout si le contrôle des points clés est conforme aux spécifications de vente du Propylène Glycol USP / EP. Sinon, vidange de la quantité initiale et répétition de l'opération.
- une fois le chargement terminé, toutes les cuves, lignes dédiées et pompes liées à la cuve doivent être scellées.

L'échantillonnage et le contrôle des points clés à la suite du processus de chargement complet doivent être faits selon les Directives du chapitre 2.

## 5 Transport en vrac

### 5.1 Généralités

Le transport du Propylène Glycol USP / EP impose des normes de qualité très élevées afin d'éviter toute contamination du produit. Les entreprises de transport doivent faire preuve de leur engagement à ces normes en ayant recours à des systèmes de gestion de la qualité comme les séries ISO 9000, GMP et le Responsible Care. Les moyens classiques de transport du Propylène Glycol USP / EP sont les navires, les barges, les camions citernes, les conteneurs et les wagons citernes. Il est recommandé d'évaluer les transporteurs en accord avec le système SQAS (Safety and Quality Assessment System) ou autres. Les navires servant au transport de Propylène Glycol USP / EP doivent être évalués par le CDI (Chemical Distribution Institute • Institut de la Distribution Chimique) ou des organismes similaires. Les sociétés de transport ferroviaire doivent aussi avoir des systèmes de gestion de la qualité. Il faut également tenir compte des Directives du chapitre 2.

Les accords passés avec les entreprises de transport doivent garantir explicitement que le transport n'est pas sous-traité, sauf si des contrôles spécifiques sont effectués pour assurer le même niveau de qualité et de pureté du produit. La partie qui accepte le contrat doit informer en cas de sous-traitance et demander l'approbation du donneur de contrat avant de procéder à une sous-traitance quelconque d'activités de transport.

Il faut éviter le transchargement ou transbordement de navire à navire (par exemple de bateau à barge) sauf s'il existe des contrôles spécifiques évitant toute contamination. Si un transchargement est inévitable, les bateaux et tuyaux utilisés doivent être conformes aux exigences actuelles relatives aux cargaisons précédentes et l'opération doit être passée en revue ou approuvée par le Quality Assurance Manager (personne chargée de garantir la qualité) ou le personnel désigné.

### 5.2 Conception de base et construction

#### 5.2.1 Camion / Wagon / Conteneur

Il est recommandé que les conteneurs soient en acier inoxydable, aluminium ou acier au carbone revêtu. Il faut utiliser du Téflon, du Gylon 3500, du Garloc 900, du Viton (phase vapeur uniquement) ou similaire pour tous les joints; ne pas utiliser de Néoprène ou de caoutchouc naturel à cause de leur forte déformation, de la détérioration et du risque de contamination croisée.

Il faut aussi utiliser le même type de joints, comme requis, pour les autres équipements au contact du Propylène Glycol USP/EP, cf chapitre 3, Stockage en vrac, au chapitre 4, Chargement, au chapitre 6, Déchargement et au chapitre 7, Conditionnement.

Il est recommandé d'utiliser une technologie similaire à celle des camions citernes, wagons citernes et conteneurs de produits de qualité alimentaire.

#### 5.2.2 Navires / Barges

L'acier inoxydable est le matériau de construction préféré, mais les cuves de navires et de barges peuvent aussi être en acier au carbone revêtu de résine époxy/phénolique ou phénolique approuvée.

## 5.3 Cargaisons précédentes et adjacentes

Une politique documentée concernant les cargaisons précédentes et adjacentes pour toutes les expéditions en équipements de transport non dédiés doit être mise en place pour protéger les utilisateurs finaux de la contamination croisée du produit. Cette procédure doit comporter une liste positive ou négative (dernières cargaisons autorisées ou prohibées) et doit être appliquée au moins pour la dernière cargaison en date.

La liste des chargements précédents autorisés doit être établie selon les critères d'acceptation suivants :

- Substance de qualité alimentaire sauf d'origine animale.
- Substance non classée toxique, cancérigène, tératogène, mutagène ou toxine reproductive par tout organisme ou publication de renom.
- Substance non classée comme insecticide, pesticide, herbicide, biocide ou fongicide.
- Substance ne réagissant pas avec le Propylène Glycol.

Il est recommandé que pour les cuves revêtues / recouvertes, les trois cargaisons précédentes soient conformes à la liste des cargaisons précédentes autorisées.

Nous recommandons vivement que toute exception à ces critères ne soit tolérée que si des analyses de risques spécifiques et documentées ont été faites par du personnel compétent. Cette analyse des risques peut tenir compte des propriétés physiques de la substance en question et inclure l'application de procédures spécifiques de nettoyage et d'activités de surveillance.

### 5.3.1 Camion / Wagon / Conteneur

Il est vivement recommandé d'utiliser des citernes, des conteneurs et des wagons citernes dédiés au Propylène Glycol USP / EP.

Si l'équipement de transport n'est pas dédié à un produit, il doit être utilisé exclusivement pour des produits de qualité alimentaire. Une procédure de nettoyage spécifique destinée de préférence aux matériaux de qualité alimentaire doit être appliquée, avec des preuves documentées de son efficacité. La dernière cargaison en date effective doit être mentionnée sur le certificat de nettoyage et ce dernier doit être délivré sous la forme d'un document de nettoyage européen (European Cleaning Document – ECD).

De plus, une liste des dernières cargaisons interdites et autorisées doit être définie, sur la base des critères d'acceptation définis ci-dessus à appliquer aux expéditions en équipements non dédiés.

### 5.3.2 Navires / barges

Une liste des dernières cargaisons interdites et autorisées au dernier pré-chargement des navires et barges non dédiés doit être élaborée et appliquée, pour vérifier que le produit n'est pas chargé après des composés qui pourraient affecter sa qualité, même à des niveaux très faibles de contamination.

Il est recommandé de livrer le produit en citerne multi cuves en s'assurant que les produits des cuves voisines sont compatibles avec le Propylène Glycol USP / EP et en conformité avec la liste des cargaisons précédentes.

## 5.4 Scellés

Les vannes et les dômes de chargement et de déchargement (et les boîtiers à tube) des équipements de transport utilisés pour le transport en vrac du Propylène Glycol USP / EP doivent être scellés après chargement avec des scellés inviolables et de préférence numérotés pour qu'il ne puisse pas y avoir introduction d'impuretés accidentellement ou volontairement pendant le transport. Pour ce faire, on peut noter le numéro des scellés sur les documents d'expédition pour que le site de déchargement puisse les comparer. Si l'expédition arrive à sa destination finale avec un ou des scellés manquants ou brisés, il faut documenter l'incident et avertir le fournisseur. Le produit ne doit alors plus être utilisé en qualité USP/EP. En cas d'utilisation de camions ou wagons citernes dédiés, les mêmes procédures concernant les scellés doivent être appliquées au matériel vide renvoyé (les scellés doivent, autrement dit, être posés immédiatement après le chargement). Nous recommandons aussi la pose de scellés pour les cuves de navires et de barges.

## 5.5 Nettoyage

Il est de la plus haute importance de procéder à un nettoyage soigné et à une inspection méticuleuse du matériel de transport non dédié sur chaque citerne, conteneur ou wagon avant chargement, y compris les pompes, flexibles, scellés et autres équipements entrant en contact avec le produit. Les citernes et conteneurs doivent être nettoyés dans des stations de nettoyage certifiées SQAS. La procédure de nettoyage doit être documentée, son efficacité doit être contrôlée, et elle ne doit pas être modifiée sans avis et approbation préalables. Il est vivement recommandé d'appliquer les normes de nettoyage pour les produits de qualité alimentaires ou EFTCO-codes F. Un certificat de nettoyage indiquant la nature de la dernière cargaison doit être fourni, de préférence dans le format du ECD.

Il est vivement recommandé d'inspecter les navires et les barges et de faire analyser leur dernière cargaison par un laboratoire autorisé ou un inspecteur indépendant selon des procédures écrites, avant de procéder au chargement de Propylène Glycol USP / EP (voir aussi chapitre 4, § 4.3).

Les citernes de camions et de wagons, les conteneurs servant au transport dédié de Propylène Glycol USP/EP n'ont pas besoin d'être nettoyés avant rechargement, si tous les scellés de vannes sont reposés après le déchargement sur le site de déchargement et qu'il est prouvé qu'ils n'ont pas été endommagés après retour. Il est recommandé de prendre un échantillon du fond et de le tester pour contamination avant de recharger. Mais pour éviter tout risque associé à une contamination croisée, éventuelle au cours du processus de déchargement chez le client, on peut envisager d'effectuer au moins un nettoyage simplifié.

## 5.6 Traçabilité

Les dossiers de distribution de toutes les expéditions du Propylène Glycol USP / EP doivent être conservés, avec au minimum le numéro de lot, le nom et l'adresse du receveur, la quantité, le transporteur et la date d'expédition (voir aussi chapitre 2, § 2.1).

## 6 Déchargement

### 6.1 Généralités

Le Propylène Glycol USP / EP est généralement déchargé d'un transport en vrac en citernes de camions, conteneurs, citernes de wagons, navires et barges dans un réservoir de stockage, pour reconditionnement dans de plus petits conteneurs, comme les IBCs, les fûts ou de plus petits récipients pour utilisation finale chez les clients finaux. Les installations de déchargement doivent être conçues et construites pour garantir la qualité du produit et éviter toute contamination au cours du processus de déchargement. Les Directives du chapitre 2 doivent aussi être prises en compte.

### 6.2 Conception de base et construction

Il est recommandé de dédier l'ensemble des équipements de déchargement, système de lignes, pompes, filtres, vannes et débitmètres inclus, au seul usage du Propylène Glycol USP / EP et de l'étiqueter clairement. Sinon, la dernière utilisation de l'ensemble doit avoir été au minimum du Propylène Glycol de qualité industrielle/technique ou des produits de qualité pharmaceutique ou alimentaire acceptable. Dans tous les cas, une procédure de nettoyage écrite, dont l'efficacité a été validée, doit être mise en œuvre, dès qu'il y a changement de service.

Les lignes doivent être de préférence en acier inoxydable.

Le déchargement doit se faire de préférence avec une pompe et un bras rigide ou un flexible (voir chapitre 4, § 4.2) relié à la vanne du fond de l'équipement de transport en vrac. L'installation d'un filtre sur l'entrée du ciel gazeux pour éviter l'entrée de particules pendant le déchargement est recommandée. On peut également décharger par pressurisation de l'équipement de transport à l'azote ou à l'air sec filtré.

L'ensemble, y compris les flexibles et leurs raccords, doit être immédiatement purgé et bouchonné après usage pour protéger le produit de la poussière et de l'humidité. Les flexibles doivent être stockés correctement pour éviter la contamination ou une erreur d'usage. Il est recommandé d'utiliser les flexibles dédiés du client.

### 6.3 Opérations

Toutes les activités de déchargement doivent être décrites dans des procédures écrites.

Il est recommandé d'utiliser une check-list de déchargement, signée par l'opérateur de déchargement et conservée.

Avant de décharger, tous les scellés doivent être vérifiés et comparés aux indications des documents d'expédition.

Un échantillon représentatif doit être prélevé, ses points clés analysés, comme indiqué au chapitre 2, § 2.2, et le déchargement être autorisé par l'émission d'un document adéquat. Reportez-vous au chapitre 2, § 2.2.1 et 2.5 pour la taille minimum des échantillons et leur durée de conservation.

## 7 Conditionnement

Dans ce document, le conditionnement est défini comme l'opération qui consiste à remplir des conteneurs tels que des fûts en plastique ou en acier de 200/250 litres, des IBCs de 1m<sup>3</sup> et de plus petits récipients à partir d'un bac de stockage ou directement d'un équipement de transport en vrac comme les citernes de camions.

Les exigences du présent chapitre ne concernent pas le remplissage de bouteilles d'échantillonnage.

Des procédures documentées doivent être appliquées et un équipement approprié utilisé pour préserver la qualité et la pureté du produit et s'assurer du bon étiquetage sur chaque conteneur.

Les recommandations suivantes couvrent toute la chaîne, de la réception en vrac jusqu'à l'envoi de lots de conteneurs (fûts ou IBCs) chargés dans un camion ou un conteneur sec, prêts à sortir du site de stockage et de conditionnement.

Il faut également tenir compte des Directives du chapitre 2.

### 7.1 Conditions générales

Les sites où se déroulent ces opérations doivent remplir les conditions suivantes :

- a. Site bien gardé. Accès limité aux personnes autorisées uniquement.
- b. Zones dédiées à la manipulation et au stockage du Propylène Glycol USP / EP clairement indiquées, de préférence avec des produits compatibles comme les produits pharmaceutiques, cosmétiques ou alimentaires, et bien séparés des autres produits.
- c. Identification et notification de tout produit toxique dans ou près de la zone de stockage. Evaluation de tout risque de contamination croisée et d'erreurs de manipulation et prévention adéquate en place. Contrôle de l'utilisation d'insecticides, etc.
- d. Personnel d'exploitation, technique et administratif connaissant bien les exigences du présent document et formé en conséquence. Le personnel doit porter les tenues vestimentaires spécifiées, soigner son hygiène personnelle et être régulièrement formé.
- e. Site propre et en bon ordre, respect de l'hygiène industrielle.

## 7.2 Conception de base et construction

Tous les équipements en contact avec le produit (lignes, flexibles, pompes, etc.) doivent être conformes aux exigences du chapitre 2, § 2.4. (Équipements de stockage et de manipulation).

Il est recommandé que l'ensemble des équipements en contact avec le produit, systèmes de lignes, flexibles, pompes, filtres, vannes et débitmètres inclus, soient dédiés au seul usage du Propylène Glycol USP / EP et clairement étiquetés. Sinon, la dernière utilisation directe de ces équipements doit avoir été au minimum du Propylène Glycol de qualité industrielle, ou des produits pharmaceutiques ou alimentaires acceptables. Dans tous les cas, une procédure de nettoyage écrite, dont l'efficacité a été validée, doit être suivie chaque fois qu'il y a changement de service.

Le matériau de construction des équipements doit être facile à nettoyer. Utiliser de préférence un acier inoxydable ou un acier revêtu. (voir chapitres 2.4 et 3.2)

Le matériau de construction de tous les accessoires tels les joints ou les garnitures de pompes doit être compatible avec les produits pharmaceutiques / alimentaires (l'usage d'amiante est interdit).

Tous les produits comme les lubrifiants pour pompes ou les graisses sur les joints des bras de chargement qui risquent de contaminer le Propylène Glycol USP / EP en cas de rupture mécanique doivent être approuvés pour qualité alimentaire.

## 7.3 Spécifications des conteneurs

### 7.3.1 Fûts

La fabrication et la manipulation des conteneurs vides est une partie importante de la chaîne de distribution du Propylène Glycol USP / EP. Il faut donc faire attention aux éléments suivants :

- Ne pas utiliser de fûts reconditionnés.
- Marquer le numéro de lot de fabrication et l'identité du fabricant sur chaque fût vide pour assurer la traçabilité de qualité complète tout au long de la chaîne de distribution.
- Contrôler la propreté interne des fûts selon des procédures écrites faisant particulièrement attention aux poussières, mauvaises odeurs, insectes ou corps étrangers.
- Les fûts doivent être fermés sur leur site de fabrication et ouverts juste avant leur remplissage dans la zone de conditionnement.
- Le fabricant de fûts doit connaître l'usage qui en sera fait. Une évaluation régulière des fournisseurs de conditionnements est recommandée. Les normes de conditionnement doivent être convenues par écrit avec les fournisseurs.
- Tous les fûts en acier doivent être revêtus à l'intérieur d'un matériau approuvé pour les produits alimentaires.
- Les fûts en plastique doivent être en matériau approuvé pour produits alimentaires. Du plastique non transparent (opaque) doit être utilisé pour protéger le produit de toute décomposition induite par la lumière du soleil.
- Il convient de tenir compte du fait que le stockage dans des conteneurs en plastique peut affecter la durée de conservation ou la stabilité des produits.
- Il est recommandé de tester la durée de conservation du produit pour évaluer l'impact potentiel du matériau de conditionnement en cas de changement de fournisseur du conditionnement et / ou de type de conditionnement.
- Comme indiqué dans les sections 7.7 et 3.2.4, le produit emballé doit être protégé contre les rayons directs du soleil et la pluie, et la température doit être maintenue en dessous de 40 ffl C. Dans le cas où les symboles sont utilisés sur des fûts et des IBCs, l'annexe 7 montre les symboles recommandés.

### 7.3.2 IBCs

On peut également livrer le Propylène Glycol USP / EP en conteneurs vrac intermédiaires (IBC), en général de 1 m<sup>3</sup>.

Les spécifications décrites sous le point 7.3.1 s'appliquent également aux IBCs.

On peut réutiliser les IBCs en acier inoxydable dédiés au Propylène Glycol USP / EP si le produit restant au fond a été analysé et qu'il n'y a pas trace de contamination ou s'ils sont nettoyés selon des procédures écrites validées pour les produits alimentaires avant de les remplir à nouveau. Il est recommandé de ne pas renvoyer les IBCs en plastique pour éviter qu'ils soient réutilisés avec du Propylène Glycol USP / EP.

## 7.4 Equipements et procédures de déchargement

L'accès du poste de déchargement doit être facile pour les équipements de transport en vrac (camion citerne, isoconteneurs, wagon citerne, etc.) avec une bonne identification et des raccords spécifiques pour minimiser le risque d'erreur dans les connexions de produits. Les Directives du chapitre 6 doivent être respectées.

Avant de décharger, il faut s'assurer de la qualité du produit (voir chapitre 6, § 6.3).

La citerne peut être déchargée soit avec une pompe dédiée, soit par pressurisation à l'azote filtré haute pureté (pureté supérieure à 99,95%) ou à l'air filtré sec.

Il est recommandé de filtrer le produit avec un filtre compatible USP / EP (de 25 µ environ en matériau ne produisant pas de fibres). Le filtre devrait être entretenu régulièrement, en respectant une procédure écrite, et documentée.

## 7.5 Installations de conditionnement

Le conditionnement doit se faire dans un environnement propre, de préférence dans une pièce sous pression positive d'air de qualité appropriée pour garantir l'intégrité du produit pendant les opérations de remplissage. Des systèmes d'élimination de la poussière, de la saleté, des insectes, des vapeurs chimiques, etc. doivent être installés pour éviter toute contamination du produit. Les exigences d'hygiène personnelle qui s'appliquent au personnel d'exploitation doivent être satisfaites.

L'ouverture des conteneurs vides, l'échantillonnage et la pose de scellés aux points de soutirage doivent se faire dans un environnement propre avant l'envoi au stockage. Il est recommandé d'utiliser une liste de contrôle du conditionnement avec une documentation appropriée.

## 7.6 Marquage, échantillonnage, contrôle de qualité et certificat d'analyse

Le numéro de lot et le numéro de référence du conteneur doivent assurer une traçabilité totale permettant d'identifier le site de conditionnement, la date de conditionnement et l'origine du produit. Il est recommandé de faire les opérations de remplissage et d'étiquetage simultanément.

Chaque lot de conteneurs doit être échantillonné selon des procédures écrites, qui peuvent être basées sur une méthode statistique.

Les contrôles de qualité doivent être faits selon les Directives du chapitre 2, § 2.2.

Il est recommandé de mentionner sur chaque conteneur, la date de production et la date de péremption ou durée de vie.

Des procédures écrites doivent être mises en œuvre pour les activités d'étiquetage comme la production, l'impression, le stockage, l'utilisation et la destruction d'étiquettes et l'étiquetage de conteneurs, avec une documentation suffisante pour éviter tout étiquetage erroné. Les étiquettes pré-imprimées doivent être stockées en un lieu sûr et les étiquettes en trop doivent être détruites avec la documentation. Une étiquette de chaque lot doit être conservée, en guise d'échantillon.

## 7.7 Stockage des conteneurs

Les conteneurs doivent être stockés dans un lieu réservé, bien séparé des produits toxiques.

Les conteneurs rejetés, rappelés, renvoyés ou endommagés doivent être marqués et mis en quarantaine dans une zone prévue à cet effet.

Le principe premier entré / premier sorti (FIFO) doit être appliqué pour maîtriser la durée de vie.

Il faut éviter toute exposition à la lumière et garantir des conditions de température optimales, comme indiqué par le fabricant.

Toute ouverture de conteneur dans la zone de stockage est interdite.

Un programme écrit de contrôle des mauvaises odeurs doit être mis en place pour les zones de stockage, de reconditionnement et de chargement/déchargement. Des enregistrements d'inspections doivent être conservés.

## 7.8 Chargement pour expédition

L'opération de chargement de camions ou de conteneurs secs doit se faire selon une check-list écrite avec inspection finale de conformité pour éviter toute erreur de chargement. La check-list et la liste de conditionnement doivent être vérifiées et signées par deux personnes.

## 8 Négociants / Revendeurs et Courtiers

Du fait de la sensibilité des applications du Propylène Glycol USP/EP, il est vivement recommandé de maintenir la chaîne d'approvisionnement la plus transparente et brève possible. Au minimum, il faut contrôler la qualité et la traçabilité tout au long de la chaîne jusqu'à l'utilisateur final.

Si l'on ne peut éviter le recours aux négociants et aux courtiers, il faut alors appliquer les mêmes exigences que celles qui s'appliquent aux distributeurs chimiques. Ces parties, même s'il s'agit de sociétés "office-only", doivent être évaluées conformément au système d'évaluation de la sécurité et de la qualité (Safety, Quality and Assessment System - SQAS) pour distributeurs / ESAD II. L'application des sections F et G pour les aliments, les cosmétiques ou / et les produits pharmaceutiques est requise. Toutes les questions de cette partie liées aux processus ou aux opérations confiées par contrat aux partenaires de services ne sont pas applicables.

## 9 Enlèvement par le client

L'enlèvement de Propylène Glycol USP/EP en vrac ou en conditionnement d'origine par le client ne doit être accepté que si les principes des directives PG USP/EP du Cefic sont respectés. Le fabricant de PG USP/EP doit s'assurer que des procédures écrites sont convenues avec la société qui assure l'enlèvement et suivies. Ces procédures doivent spécifier au minimum :

- l'utilisation d'un transporteur agréé ;
- l'inspection du camion avant le chargement ;
- le transporteur fournit un certificat de nettoyage s'il n'y a pas d'équipement de transport dédié ;
- une copie des enregistrements de nettoyages ;
- une vérification du lavage de qualité alimentaire ;
- l'utilisation de l'équipement de transport adéquat ;
- l'adhésion à des politiques de restriction de cargaisons précédentes pour l'équipement dédié 'non produit' ;
- l'utilisation d'un échantillonnage propre avant le scellement et les pratiques de scellement ;
- la documentation adéquate pour permettre une traçabilité totale ;
- des échantillons et enregistrements doivent être retenus comme décrit sous le point 2.6.

## Annexe 1 Informations sur le produit

Les propriétés du produit et les informations toxicologiques mentionnées dans cette annexe reposent principalement sur les fiches de “données de sécurité “ des membres du groupe de travail.

Des informations complémentaires sur le Propylène Glycol USP / EP sont disponibles sur les dossiers de données “IUCLID”, y compris des informations toxicologiques complètes.

### 1 DONNEES GENERALES

NUMERO EINECS	NUMERO CAS	NOM USP, NF, EP	NOM IUPAC	QUELQUES SYNONYMES	NOMBRE E
200-338-0	57-55-6	Propylene Glycol	Propane-1,2-Diol	1,2-Propylène Glycol 1,2-Propanediol 1,2-Dihydroxypropane	E 1520, Propane-1,2-diol (propylène glycol) (additifs alimentaires) E 490, Propane-1,2-diol (additifs pour aliments pour animaux)

### 2 PROPRIETES PHYSIQUES

FORMULE	MASSE MOLAIRE	VALEURS TYPES, COURAMMENT UTILISÉES	
$\begin{array}{c} \text{HO} \quad \text{OH} \\   \quad   \\ \text{H}_2\text{C} - \text{CH} - \text{CH}_3 \end{array}$	76.1	Point de fusion (101.3 kPa)	(-60°C) Superfroids
		Point d'écoulement	< -57°C
		Plage d'ébullition (101.3 kPa)	186-190 °C
		Point d'éclair (vase clos, Pensky Martens)	99 - 103 °C
		Température d'inflammation	370 - 420 °C
		Limites d'explosivité dans l'air	
		- inférieure	2.6 vol%
		- supérieure	12.6 vol%
		Solubilité dans l'eau à 20°C	soluble (en toutes proportions)
		Densité d(25/25) (USP)	1.035 - 1.037
		Tension de vapeur à 20°C	0.08 - 0.106 mbar
		Viscosité à 25°C (Brookfield)	46 mPa.s
		Viscosité à 20 °C	55 mPa.s
Indice de réfraction à 20 °C	1.430 - 1.434		
Coefficient de partage (Log Pow)	ca. -1		

Vous trouverez plus de détails en consultant les fiches techniques des fabricants.

Le Propylène Glycol USP / EP est un liquide incolore, presque sans odeur. Sa durée de vie est limitée.

Il est hygroscopique, sensible à la lumière, à l'air, aux agents oxydants, aux acides, aux bases et aux températures élevées. Son oxydation partielle en présence d'oxygène peut conduire à la formation d'aldéhydes, de cétones, d'acides et de dioxalanes. La vitesse de dégradation du produit, observable par l'augmentation de sa couleur, de l'absorption des UV, de l'acidité et de l'odeur, augmente avec la température, la présence de métaux et/ou l'exposition à la lumière du soleil (UV) quand il est stocké à l'extérieur dans des conteneurs en plastique transparent. Il est généralement recommandé de stocker le produit dans des conteneurs fermés et approuvés à des températures ne dépassant pas 40°C.

La durée de vie indiquée par le fabricant ne s'applique que si les conditions de stockage décrites dans la directive sont respectées.

D'autres propriétés comme la courbe de distillation, l'identification par Absorption Infrarouge, les agents oxydants et réducteurs, l'acidité, l'eau, les résidus de combustion, les concentrations en chlore, sulfates, métaux lourds et composés organiques volatils sont indiquées dans les spécifications USP et EP en vigueur et doivent être respectées.

### 3 DANGERS ET CLASSIFICATIONS

#### IDENTIFICATION DES DANGERS

Dans des conditions d'utilisation normale : pas de dangers spécifiques pour la santé ou l'environnement.

Sécurité : inflammable mais peut brûler.

Le Propylène Glycol USP / EP n'est pas soumis à la classification conforme aux Directives de l'UE sur les Substances Dangereuses.

Le système général harmonisé (SGH) de classification et d'étiquetage est entré en vigueur le 31 décembre 2008, sous la dénomination de 'règlement CLP' (Classification, labelling and Packaging of Substances and Mixtures) et s'appliquera, d'ici le 30 novembre 2010, aux substances sur le territoire de l'UE. Aucune classification n'est anticipée.

#### PROPRIETES DANGEREUSES / RISQUES

Aucun

#### REGLEMENTATION DE TRANSPORT

Le Propylène Glycol USP / EP n'est pas classé comme dangereux aux termes de la législation sur les transports de l'Union Européenne.

## Annexe 2

# Questionnaire d'évaluation - Entreprises de stockage en vrac et conditionnement

### Objet

L'objet de ce questionnaire est d'évaluer le degré de conformité aux Directives Cefic de Manipulation et de Distribution du Propylène Glycol USP / EP des diverses opérations et phases de la chaîne de distribution. Si aucune évaluation prévue dans la section F de SQAS/ESAD II n'a été finalisée, ce questionnaire doit être utilisé comme exigence minimale.

Toute entreprise concernée par la chaîne de distribution peut l'utiliser à fin d'auto-évaluation ou comme protocole de pré-audit, pour aider les fabricants de Propylène Glycol USP / EP à évaluer la capacité de leurs sous-traitants à manipuler le produit en sécurité.

Le questionnaire ne porte que sur les précautions de base recommandées par les Directives Cefic et ne doit servir que d'évaluation préliminaire de conformité. Le remplir sensibilisera les entreprises aux problèmes les plus importants et les aidera à identifier rapidement tout point faible important.

Pour l'évaluation, veuillez tenir compte des exigences décrites dans le chapitre 2.8.

Cependant, le questionnaire ne donne pas d'informations détaillées sur les Directives Cefic ni sur leur mise en œuvre. Si des faiblesses sont identifiées suite à cette évaluation, il faut en chercher les causes et éventuellement prendre les mesures qui s'imposent.

#### **N.B.:**

- Il faut remplir un questionnaire pour chaque site ou partie de l'entreprise concernée par la manipulation et la distribution du Propylène Glycol USP / EP.
- Le mot "produit" se réfère au Propylène Glycol USP / EP.
- Les mots en italique sont définis dans le glossaire.
- Cochez OUI ou NON ou N/A (Non Applicable) en réponse à chaque question. Certaines questions nécessitent une réponse plus détaillée, à inscrire dans la colonne des COMMENTAIRES.
- **Les questions considérées comme essentielles sont marquées en caractères gras, au même titre que les exigences minimales.**

## Références et activités de l'entreprise (relatives au produit)

NOM DE LA SOCIETE \_\_\_\_\_

PERSONNE A CONTACTER \_\_\_\_\_

ADRESSE DU SITE \_\_\_\_\_

#### ACTIVITÉ

- |                        |                          |                              |                          |
|------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------|
| - Stockage en vrac     | <input type="checkbox"/> | - (Re) Conditionnement       | <input type="checkbox"/> |
| - Chargement en vrac   | <input type="checkbox"/> | - Entreposage sous emballage | <input type="checkbox"/> |
| - Transport en vrac    | <input type="checkbox"/> | - Usage final                | <input type="checkbox"/> |
| - Déchargement en vrac | <input type="checkbox"/> | - Autres                     | <input type="checkbox"/> |

Description \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

QUESTIONS				
	OUI	NON	N/A	COMMENTAIRES
<b>1 GENERALITÉS</b>				
1.1				Quelles activités et quelles normes?
1.2				Quels critères?
<b>1.2 Tout le personnel concerné par la manipulation du Produit :</b> - est-il conscient des risques pour la santé? - a-t-il été formellement formé selon des critères documentés?				
1.3				Sujets et temps passé?
<b>1.3 Dans votre processus de qualification, exigez-vous une formation spécifique?</b>				
1.4				Comment?
<b>1.4 Etes-vous capable d'assurer la totale traçabilité :</b> - de l'origine du Produit? - dans vos opérations? - des destinations du Produit?				
1.5				
<b>1.5 Chaque lot de produit est-il accompagné: d'un certificat de qualité?</b>				
1.6				Quelles analyses?
<b>1.6 La qualité du Produit et son identification sont vérifiées et/ou analysées :</b> - avant autorisation d'expédition? - sur le site de réception? - chaque fois qu'il est transféré d'un conteneur à un autre?				
1.7				Comment?
<b>1.7 Chaque lot de Produit est-il recertifié quand il est mélangé à un autre lot?</b>				
1.8				Description :
<b>1.8 Avez-vous des procédures écrites sur le contrôle de la durée de vie du Produit?</b>				
1.9				Durée de conservation?
<b>1.9 Tous les échantillons sont-ils prélevés et conservés selon des procédures écrites?</b>				
1.10				Description :
<b>1.10 Avez-vous des procédures écrites pour traiter les lots non conformes?</b>				
1.11				Description :
<b>1.11 Avez-vous une procédure écrite pour rappeler le Produit en cas de problème de qualité?</b>				
1.12				Quels matériaux? Description :
<b>1.12 Chaque élément d'équipement en contact avec le Produit est-il :</b> - dédié au Produit? - étiqueté? - en matériau adapté? - nettoyé en entretenu selon des procédures écrites?				

QUESTIONS				
	OUI	NON	N/A	COMMENTAIRES
<b>2 STOCKAGE EN VRAC</b>				
2.1 Le matériau du réservoir de stockage est-il compatible avec le Produit?				Quel matériau?
2.2 Le réservoir de stockage est-il équipé d'un système d'inertage à l'azote ou d'un dispositif de séchage pour protéger le Produit de l'oxydation et/ou de l'humidité?				Description du système :
2.3 La qualité du gaz d'inertage est-elle compatible avec le Produit?				Quelle qualité?
2.4 Faites-vous en sorte que vos installations d'échantillonnage puissent fournir un échantillon représentatif?				Comment?
2.5 En cas de mélange de lots différents dans le bac de stockage : - prélevez-vous un échantillon représentatif du mélange? - attribuez-vous un nouveau numéro de lot? - procédez-vous à une recertification avec les analyses correspondantes?				Quels tests?
<b>3 CHARGEMENT ET DECHARGEMENT EN VRAC</b>				
3.1 Avez-vous des procédures écrites et des documents pour le chargement / déchargement du Produit?				
3.2 Tout l'équipement en contact avec le Produit : - est-il situé dans une zone propre? - étiqueté? - purgé et bouchonné après les opérations, selon des procédures écrites?				
3.3 Avant de charger : - inspectez-vous la propreté de l'équipement de transport? - conservez-vous les documents d'inspection?				Comment? Lesquels?
3.4 Après avoir chargé : - gardez-vous un échantillon prélevé sur l'équipement de transport plein? - faites-vous une analyse des points clés pour identification positive et contamination possible? - Apposez des scellés sur toutes les vannes et ouvertures?				Combien de temps? Lesquels?
3.5 Avant de décharger : - vérifiez-vous l'intégrité des scellés? - faites-vous une analyse des points clés pour identification positive et contamination possible? - conservez-vous un échantillon?				Lesquels? Combien de temps?

QUESTIONS				
	OUI	NON	N/A	COMMENTAIRES
<b>4 TRANSPORT EN VRAC</b>				
4.1				
4.2				
4.3				Description : Joindre la liste
4.4				Description : Description :
<b>5 CONDITIONNEMENT</b>				
5.1				Description :  Quel matériau? Si oui, comment est géré le risque de transcontamination?
5.2				
5.3				Description :
5.4				Description :

QUESTIONS				
	OUI	NON	N/A	COMMENTAIRES
<b>5.5</b> Chaque lot conditionné est-il : - complètement traçable (y compris l'origine du conteneur vide)? - homogène en qualité? - échantillonné et vérifié pour identification positive et contamination possible selon des procédures écrites? - gardez-vous un échantillon?				Combien de temps?
<b>5.6</b> La date de péremption est-elle indiquée sur chaque conteneur (fûts, IBCs, etc.)?				
<b>5.7</b> Contrôlez-vous la propreté de : - chaque conteneur avant de le remplir? - sinon, au moins sur une base statistique?				Comment? Quelle méthode?
<b>5.8</b> Conservez-vous un rapport écrit de chaque inspection de propreté? (ex. une check-list)?				Combien de temps?
<b>5.9</b> Avez-vous une spécification de conteneurs écrite, comprenant, pour toutes les parties en contact avec le Produit, une approbation du matériau pour produits de qualité alimentaire?				
<b>5.10</b> Les fournisseurs de conteneurs sont-ils : - choisis selon des critères de qualité? - font-ils l'objet d'audits périodiques? - informés de l'utilisation sensible du Produit?				Lesquels? Fréquence :
<b>5.11</b> Interdisez-vous : - les conteneurs reconditionnés? - les IBCs en plastique translucide? - les fûts en acier non revêtu?				
<b>6 RECEPTION, MAGASINAGE ET EXPEDITION DE PRODUITS CONDITIONNES</b>				
<b>6.1</b> Les réceptions sont-elles faites : - selon des procédures écrites? - avec inspection de conformité, scellés inclus? - avec contrôle de l'existence et de la qualité de la documentation appropriée?				Description :
<b>6.2</b> Les conteneurs sont-ils stockés : - dans des zones dédiées avec séparation adéquate des autres produits pour éviter les erreurs? - avec un système de contrôle de la durée de vie? - à l'abri de la lumière directe du soleil? - avec limite maximum et contrôle de la température, selon les cas?				

QUESTIONS				
	OUI	NON	N/A	COMMENTAIRES
<b>6.3 Si vous avez à ouvrir un conteneur :</b> - avez-vous une procédure écrite pour éviter la contamination? - avez-vous une procédure de requalification? - reposez-vous les scellés sur le conteneur?				
<b>6.4 En cas de chargement sur camions ou conteneurs secs :</b> - utilisez-vous une check-list pour l'inspection finale? - la liste de conditionnement est-elle signée par au moins deux personnes?				
<b>TOTAL</b>				

**NOTE D'EVALUATION :** nombre de OUI / nombre de (OUI + NON) x 100 = \_\_\_\_\_ %

**COMMENTAIRES** \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**REPLI PAR** \_\_\_\_\_

**DATE** \_\_\_\_\_

**SIGNATURE**

## Annexe 3

# Questionnaire d'évaluation - Entreprises d'entreposage

### Objet

L'objet de ce questionnaire est d'évaluer le degré de conformité aux Directives Cefic de Manipulation et de Distribution du Propylène Glycol USP / EP des diverses opérations et phases de la chaîne de distribution. Si aucune évaluation prévue dans la section F de SQAS / ESAD II n'a été finalisée, ce questionnaire doit être utilisé comme exigence minimale.

Ce questionnaire est spécialement conçu pour les entreprises d'entreposage qui manipulent exclusivement du Propylène Glycol USP/EP uniquement dans des fûts ou des IBCs remplis et scellés par le fabricant d'origine.

Toute entreprise concernée par la chaîne de distribution peut l'utiliser à fin d'auto-évaluation ou comme protocole de pré-audit, pour aider les fabricants de Propylène Glycol USP / EP à évaluer la capacité de leurs sous-traitants à manipuler le produit en sécurité.

Ce questionnaire ne porte que sur les précautions de base recommandées par les Directives Cefic et ne doit servir que d'évaluation préliminaire de conformité. Le remplir sensibilisera les entreprises aux problèmes les plus importants et les aidera à identifier rapidement tout point faible important.

Pour l'évaluation, veuillez tenir compte des exigences décrites dans le chapitre 2.8.

Cependant, le questionnaire ne donne pas d'informations détaillées sur les Directives Cefic ni sur leur mise en œuvre. Si des faiblesses sont identifiées suite à cette évaluation, il faut en rechercher les causes et éventuellement prendre des mesures en conséquence.

#### **N.B.:**

- Il faut remplir un questionnaire séparé pour chaque site ou partie de l'entreprise concernée par la manipulation et la distribution du Propylène Glycol USP / EP.
- Le mot "produit" se réfère au Propylène Glycol USP / EP.
- Les mots en italique sont définis dans le glossaire.
- Cochez OUI ou NON ou N/A (Non Applicable) en réponse à chaque question. Certaines questions nécessitent une réponse plus détaillée, à inscrire dans la colonne des COMMENTAIRES.
- **Les points considérés comme des exigences essentielles et minimales sont en caractères gras.**

### Références et activités de l'entreprise (relatives au produit)

NOM DE LA SOCIETE \_\_\_\_\_

PERSONNE A CONTACTER \_\_\_\_\_

ADRESSE DU SITE \_\_\_\_\_

#### ACTIVITE

- Entreposage sous conditionnement

Description \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

QUESTIONS				
	OUI	NON	N/A	COMMENTAIRES
<b>1 GENERALITÉS</b>				
1.1				Quelle activité et quelle norme?
1.2				Quels critères?
				- conscient des risques pour la santé? - qualifié formellement selon des critères écrits?
1.3				Sujets abordés et temps consacré ?
1.4				Comment?
				- de l'origine du produit? - de vos opérations? - de la destination des produits?
1.5				Conservez-vous des dossiers de distribution pour chaque expédition de produit, avec le nom et l'adresse du destinataire, la quantité, le n° de lot, le transporteur et la date d'expédition?
1.6				Chaque lot de produit est-il accompagné d'un certificat de qualité?
1.7				Description :
				Avez-vous des procédures écrites sur la façon de traiter les lots non conformes?
1.8				Description :
				Avez-vous des procédures écrites sur la façon de manipuler le produit, reçu dans son emballage d'origine avec des scellés brisés ou violés?
1.9				Description :
				Avez-vous une procédure écrite pour le rappel des produits définissant les responsabilités en cas de problème de qualité?
<b>6 RECEPTION, ENTREPOSAGE ET EXPEDITION DE PRODUITS CONDITIONNES</b>				
6.1				Description :
				Les réceptions se font-elles : - selon des procédures écrites? - avec inspection de conformité, scellés inclus? - avec contrôle de l'existence et de la qualité de la documentation appropriée?

QUESTIONS				
	OUI	NON	N/A	COMMENTAIRES
<b>6.2 Les conteneurs sont-ils stockés :</b> - dans des zones dédiées avec séparation adéquate des autres produits pour éviter les erreurs? - avec un système de contrôle de la durée de vie? - a l'abri de la lumière directe du soleil? - avec limite maximum et contrôle de la température, selon les cas?				
<b>6.3 Si vous apposez d'autres étiquettes sur le conditionnement d'origine scellé, avez-vous une procédure écrite de création et de contrôle des étiquettes?</b>				Quelles autres étiquettes apposez-vous ?
<b>6.4 Pouvez-vous confirmer que vous n'ouvrez pas les conteneurs d'origine scellés et que vous ne revendez pas le produit en tant que Propylène Glycol USP/EP?</b>				
<b>6.5 Chargements des conteneurs sur camions ou en conteneurs secs :</b> - utilisez-vous une check-list d'inspection finale? - la liste de conditionnement est-elle signée par au moins deux personnes?				
<b>TOTAL</b>				

**NOTE D'EVALUATION :** nombre de OUI / nombre de (OUI + NON) x 100 = \_\_\_\_\_ %

**COMMENTAIRES** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**REPLI PAR** \_\_\_\_\_

**DATE** \_\_\_\_\_

**SIGNATURE**

## Annexe 4

# Evaluation des négociants / revendeurs et courtiers

Dans l'opération d'une chaîne standard d'approvisionnement, le fabricant de Propylène Glycol USP/EP vend un produit en vrac ou dans son conditionnement d'origine directement aux utilisateurs finaux ou aux distributeurs qualifiés. Ces distributeurs, évalués et homologués par les fabricants, peuvent stocker le produit dans des bacs de stockage intermédiaire et/ou le reconditionner, ou stocker le produit dans son conditionnement d'origine dans des entrepôts avant de l'expédier aux utilisateurs finaux. Dans ce cas, les opérations de la chaîne d'approvisionnement sont généralement transparentes pour le fabricant de Propylène Glycol USP/EP. La conformité aux directives Cefic PG USP/EP, traçabilité incluse, est facile à établir grâce aux auto-évaluations Cefic et aux revues du fabricant.

Mais les fabricants de PG USP/EP peuvent décider de le vendre en vrac ou dans son conditionnement d'origine à des négociants, revendeurs ou courtiers qui agissent comme revendeurs du produit à d'autres distributeurs, négociants ou courtiers, établissant ainsi une nouvelle chaîne de distribution. Dans la plupart des cas, le fabricant du produit d'origine a une connaissance limitée des parties concernées et de leur conformité aux directives Cefic PG USP/EP.

L'objectif de ce chapitre est d'insister sur les principes des Directives Cefic PG USP/EP et d'essayer d'obtenir leur application cohérente dans **TOUTES** les opérations des chaînes de distribution en Europe.

Le groupe de travail Cefic PG USP/EP sait que toutes les sociétés membres du Cefic vont chercher à se conformer à toutes les lois de la concurrence applicables. Il a aussi conscience du grand risque de perte de la traçabilité du produit quand il est vendu à des négociants, revendeurs ou courtiers. Le groupe considère qu'il s'agit d'une lacune dans les efforts de mise en place actuels des Directives Cefic en Europe et d'un risque inacceptable. Il est donc recommandé aux membres du Cefic qui agissent en tant que fabricants et vendeurs du produit de s'assurer que les directives Cefic sont connues et appliquées en établissant un système de traçabilité complète du PG USP/EP dans toute la chaîne de distribution dès qu'il y a vente.

Il faut donc appliquer le **processus en 3 étapes** qui suit les ventes existantes et prévues de Propylène Glycol USP/EP :

- 1) Le fabricant envoie une lettre contenant les principales exigences des directives Cefic au négociant, revendeur ou courtier.
- 2) Le négociant, revendeur ou courtier remplit l'auto-évaluation Cefic, si applicable, et confirme sa conformité aux directives Cefic par écrit au fabricant.
- 3) Le fabricant confirme les résultats lors d'une revue.

Les paragraphes suivants donnent plus de détails sur ce processus.

## Etape 1

Le fabricant doit particulièrement insister sur les exigences critiques de la Directive Cefic PG USP/EP ci-dessous, et les adresser par écrit au négociant, revendeur ou courtier, selon le cas :

- Traçabilité du produit: dossiers de distribution adéquats, directive Cefic, chapitre 2.1.
- Inspection, tests et échantillonnage appropriés, chapitre 2.2.
- Surclassement de la qualité industrielle en qualité pharmaceutique strictement interdite en tout point de la chaîne d'approvisionnement
- Equipements et procédures de manipulation et de stockage appropriés.
- Equipements de transport en vrac appropriés: Politique de restriction des chargements précédents.
- Installations de reconditionnement appropriées: Environnement propre, chapitre 7.5.
- Mélange de produit dans les bacs de stockage en vrac, chapitre 2.2.4.1: Si des lots différents de PG USP/EP de différents fabricants sont mélangés dans un bac de stockage intermédiaire, la traçabilité est compromise. Les certificats d'analyse (COA) des fabricants d'origine ne sont plus valides et ne peuvent pas être transmis en aval. Dans ce cas, le négociant, revendeur ou courtier assume toute la responsabilité de la pureté et de la conformité GMP du produit et devient alors son fabricant.
- Au minimum, il faut effectuer des analyses et contrôler les points clés conformément au chapitre 2.2.4 , et s'ils sont conformes, il est possible d'émettre un certificat de conformité. Si le client demande un certificat d'analyse, le produit doit être analysé à nouveau et livré en conformité aux exigences de la spécification PG USP/EP, il est alors possible d'émettre un nouveau certificat d'analyse avec les nouvelles données analytiques. Il faut attribuer un nouveau numéro de lot pour rétablir la traçabilité à partir de ce point de la chaîne d'approvisionnement vers l'aval.

## Etape 2

Les négociants, revendeurs ou courtiers doivent fournir au fabricant une lettre comprenant les points suivants :

- Formulaire d'auto-évaluation Cefic rempli.
- Confirmation de la conformité aux directives Cefic de manipulation et de distribution du PG USP/EP, surtout des points critiques mentionnés ci-dessus.
- Acceptation des pratiques du Responsible Care®, qui prévoient que chaque partie de la chaîne d'approvisionnement du PG USP/EP est responsable de sa manipulation adaptée, en sécurité et en respectant les règles d'hygiène. En adoptant la déontologie du Responsible Care®, chaque partie fait en sorte que les partenaires de la chaîne d'approvisionnement connaissent les directives Cefic et fassent tous leurs efforts pour les appliquer.

## Etape 3

Le fabricant vérifie les résultats de l'auto-évaluation, au minimum la traçabilité garantie, lors d'une revue dans les locaux du négociant, revendeur ou courtier. Le questionnaire destiné aux distributeurs en vrac / de reconditionnement devrait être utilisé, dans la mesure du possible.

Ce processus en 3 étapes doit être appliqué aux entreprises existantes comme aux nouvelles.

En cas de nouvelle vente possible à un négociant, revendeur ou courtier, il faut d'abord accomplir les formalités des étapes 1 et 2 avant de commencer l'approvisionnement du produit, l'étape 3 devant être finalisée dans un délai de 6 mois. Nous suggérons un calendrier plus serré, trois mois, pour les transactions en cours.

Si les non conformités critiques à la Directive Cefic PG USP/EP identifiées et communiquées ne sont pas corrigées par le négociant, revendeur ou courtier dans des délais raisonnables, le fabricant ne doit pas commencer à vendre du PG USP/EP à l'entreprise correspondante ou suspendre les ventes en cours.

## Annexe 5

### Liste des références

1. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication pour les Excipients Pharmaceutiques, mis au point conjointement par le Conseil International des Excipients Pharmaceutiques (IPEC) et le Groupe pour la Qualité Pharmaceutique (PQG), 2006
2. ICH – Q7, Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication pour les Ingrédients Pharmaceutiques Actifs, Conférence Internationale sur l'Harmonisation des Exigences Techniques pour l'Enregistrement de Produits Pharmaceutiques à Usage Humain 20
3. Document d'Evaluation Unique Européen à l'intention des Distributeurs de Produits Chimiques (ESAD), Cefic / FECC, mars 2006
4. Bonnes Pratiques Commerciales et de Distribution pour les Matières Premières Pharmaceutiques, Organisation Mondiale de la Santé, 2003
5. Guide des Bonnes Pratiques de Distribution pour les Excipients Pharmaceutiques, mis au point par le Conseil International des Excipients Pharmaceutiques (IPEC), 2006
6. Directive sur l'Audit des Bonnes Pratiques de Distribution pour les Excipients Pharmaceutiques, mise au point par le Conseil International des Excipients Pharmaceutiques (IPEC), 2008
7. Responsible Care Status Report 2007, Conseil International des Associations Chimiques (ICCA), 2007
8. Current United States Pharmacopeia (USP)
9. Pharmacopée européenne actuelle (EP)
10. Pharmacopée japonaise actuelle (JP)
11. Fiches de sécurité en vigueur selon 1907/2006/CE des sociétés membres du Groupe de Travail (voir aussi Annexe 1)
12. Norme Européenne ISO 9000:série 2000.

## Annexe 6 Glossaire

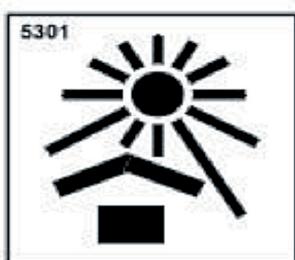
TERME	DÉFINITION
Assurance Qualité	Ensemble des actions planifiées et systématiques nécessaires pour s'assurer qu'un produit ou un service remplira les exigences données de qualités.
Certificat d'analyse (COA)	Document indiquant les données d'analyse réelles obtenues après avoir testé un échantillon représentatif du lot de produit à expédier à un client.
Certificat de conformité (COC)	Document confirmant que le produit expédié au client est conforme à un ensemble spécifique d'exigences ou de spécifications. Ne contient pas de résultats d'analyse.
Conditionnement	Action de remplir un conteneur de produit et de l'étiqueter.
Conformité	Respect de spécifications données.
Contaminant	Impureté non prévue dans le produit qui peut s'y introduire du fait d'un mauvais nettoyage ou traitement, d'un manque de contrôle adéquat de l'environnement et du personnel pendant le processus de fabrication, de manipulation et de distribution.
Contamination croisée	Contamination d'une matière première par un autre produit pendant la production, la manipulation et la distribution.
Contrôle de la qualité	Techniques et activités opérationnelles (actions préventives, de supervision et de correction) nécessaires pour respecter les exigences de qualité.
Date de péremption	Date jusqu'à laquelle le produit devrait rester conforme à ses spécifications s'il est correctement stocké. Etablie pour chaque lot en ajoutant la durée de vie à la date de fabrication.
Date de réanalyse	Date à laquelle le produit doit être réanalysé pour s'assurer qu'il est toujours conforme à toutes ses spécifications.
Durée de vie	Durée de temps pendant laquelle le produit est conforme à ses spécifications.
Excipient	Toute substance autre que le médicament ou le produit actif dont la sécurité a été évaluée de façon appropriée et incluse dans un système de livraison de médicaments.
FIFO (First-in - First Out)	Procédure de distribution qui garantit que le stock (lot) le plus ancien est distribué et/ou utilisé avant qu'un stock (lot) nouveau et identique le soit.
IBC	Intermediate Bulk Container • Conteneur Vrac Intermédiaire.
Impureté	Substance contenue dans un produit autres que les substances désirées.

TERME	DÉFINITION
Lot	Quantité définie de matière première, de produit intermédiaire, d'éléments de conditionnement ou de produit final traité pouvant être estimée homogène. Dans un procédé continu, le lot correspond à une portion définie de la production, basée sur une quantité fixe ou une durée (ex.: volume du bac ou de la capacité, production de la journée, etc.).
Produit non conforme	Tout produit ne respectant pas le cahier des charges du fabricant ou n'ayant pas été fabriqué selon les GMPs applicables.
Matériel de conditionnement	Conteneurs, systèmes de fermeture et étiquettes utilisées pour conditionner un produit.
Numéro de lot	Combinaison distincte de chiffres et / ou de lettres déterminant l'historique complet de la fabrication, du traitement, du conditionnement, du codage et de la distribution d'un lot.
Procédé continu	Procédé de fabrication qui fabrique du Propylène Glycol en continu à partir d'une alimentation continue de matières premières.
Rappel	Décision prise par une Entreprise de faire revenir un lot de produit qui a été commercialisé.
Revue de contrat	Activités systématiques effectuées avant la signature du contrat par le fournisseur. Elles doivent garantir que les exigences de qualité du client sont clairement définies, sans ambiguïté, documentées et faisables par le fournisseur.
Spécifications	Liste de tests, références à des procédures d'analyse et critères d'acceptation appropriés du produit et servant de base pour évaluer la qualité.
Substance altérée	Produit ayant été contaminé soit par un corps étranger ou fabriqué sans utiliser de bonnes pratiques de fabrication.
Validation	Programme documenté fournissant un haut niveau de garantie qu'une procédure spécifique, un équipement de procédé, un matériau ou une activité donneront constamment des résultats conformes aux critères d'acceptation prédéterminés.
Zone/ Environnement propres	Zone avec règles de contrôle environnemental concernant la contamination construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la génération et la conservation d'agents contaminants.

## Annexe 7

### Symboles pour l'utilisation de produit emballé

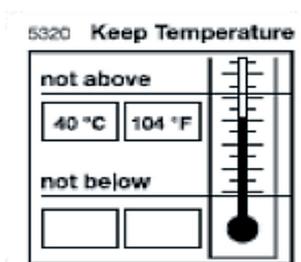
#### Protection contre la lumière du soleil directe



#### Protection contre la pluie



#### Température de stockage maximum





**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)