

Grupo Sectorial de Óxido de Propileno Propilenglicoles

Directrices para la manipulación y distribución del Propilenglicol USP/EP

Revisión 2.2 - Mayo 2013



Compañías miembros

Compañía

BASF SE

INEOS Manufacturing Deutschland GmbH

DOW EUROPE GmbH

LYONDELLBASELL INDUSTRIES

REPSOL QUÍMICA, S.A.

SHELL CHEMICALS EUROPE BV

La información contenida en esta publicación se basa en la experiencia general de las compañías miembros de Cefic. Se da de buena fe, y hasta donde su conocimiento alcanza, es verdadera y precisa.

Los miembros de Cefic no pueden aceptar responsabilidad alguna por cualquier pérdida o daño que se derive del uso de esta información, como cualquier recomendación o sugerencia no está acompañada de garantía alguna, en el momento en que las condiciones de uso están fuera de su control.

Cada operador debe aplicar estas Instrucciones bajo su propia responsabilidad y de acuerdo con sus propias necesidades operativas. Ninguna parte de estas Directrices podrá usarse o interpretarse de modo que entre en conflicto con cualquier legislación internacional y/o nacional existente. En cualquier caso, las disposiciones reguladoras y legales tienen siempre prioridad sobre cualquier parte de este documento.

Contenidos

1	Introducción	5
1.1	Objeto	5
1.2	Ámbito	6
1.3	Regulaciones existentes	7
1.4	Distribución del producto	8
2	Características generales de la cadena de distribución del Propilenglicol USP/EP	10
2.1	Posibilidad de seguimiento del producto	10
2.2	Inspección y ensayos	10
2.3	Control del producto no conforme	13
2.4	Equipo para manipulación y transporte	13
2.5	Vida en almacén	14
2.6	Registros de datos de calidad y tiempo de retención de muestras	14
2.7	Cualificación y capacitación del personal	14
2.8	Auditorías	15
3	Almacenamiento a granel	16
3.1	Generalidades	16
3.2	Diseño básico y construcción	16
3.3	Operaciones en tanques de almacenamiento	17
3.4	Limpieza y mantenimiento	17
3.5	Producto devuelto	17
4	Carga	18
4.1	Generalidades	18
4.2	Diseño básico y construcción	18
4.3	Operaciones	19
5	Transporte a granel	20
5.1	Generalidades	20
5.2	Diseño básico y construcción	20
5.3	Cargas anterior y adyacentes	21
5.4	Precintado	22
5.5	Limpieza	22
5.6	Trazabilidad	22
6	Descarga	23
6.1	Generalidades	23
6.2	Diseño básico y construcción	23
6.3	Operaciones	23

7 Operaciones de <i>envasado</i>	24
7.1 Condiciones generales	24
7.2 Diseño básico y construcción	25
7.3 Especificaciones de los envases o recipientes	25
7.4 Equipo de descarga y procedimientos	26
7.5 Instalaciones de envasado	26
7.6 Marcado, toma de muestras, control de calidad y certificado de análisis	27
7.7 Almacenamiento de recipientes	27
7.8 Carga para embarques	27
8 Traders, revendedores e intermediarios	28
9 Recogida de producto por cuenta del cliente	29
Apéndice 1	30
Información sobre del producto	
Apéndice 2	32
Cuestionario de valoración para almacenamiento a granel y operaciones de envasado	
Apéndice 3	38
Cuestionario de valoración para operaciones de almacenamiento de producto envasado	
Apéndice 4	41
Valoración para operaciones a realizar con Traders, Revendedores e Intermediarios	
Apéndice 5	43
Lista de referencias	
Apéndice 6	44
Definiciones	

1 Introducción

Estas instrucciones han sido preparadas por los fabricantes europeos (véase Pág. 1) de Propilenglicol de Grado farmacéutico USP/EP, bajo la dirección del Grupo sectorial de Óxido de propileno/Propilenglicoles del Cefic, como parte de su programa de vigilancia responsable, para la manipulación y la distribución de sus productos.

1.1 Objeto

El Propilenglicol USP/EP se usa como *excipiente* (ingrediente no activo) en el proceso de fabricación de productos farmacéuticos. Puede usarse también en la producción de alimentos (incluida alimentación animal), aromatizantes y cosméticos. El Propilenglicol USP/EP es un producto de alta pureza que tiene que cumplir todas las *especificaciones* de las farmacopeas de los Estados Unidos (USP) o europea (EP). Los fabricantes de este producto de alta calidad se comprometen seriamente a cumplir, como también deben hacer todos los agentes de la cadena de suministro con los sistemas de *Gestión de la calidad*, tales como ISO 9000: 2001, ISO 22000 los principios adecuados de las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP), aplicables a *excipientes*, con el programa para componentes alimentarios de Análisis de Riesgo y Puntos Críticos de control (HACCP, siglas en inglés) y los programas de vigilancia responsable.

Antes de llegar al consumidor final, el Propilenglicol USP/EP pasa por una cadena de operaciones (manipulación, almacenamiento, transporte, *envasado*, etc.) efectuadas frecuentemente por diferentes y sucesivos agentes. Todas las partes implicadas en la cadena de distribución deberán tener en cuenta las Buenas Prácticas de Comercio y Distribución Actualizadas (GTDP, siglas en inglés) publicadas por WHO e IPEC.

El objeto de este documento es:

- 1) reforzar el nivel de conocimiento de toda persona implicada en la cadena de distribución;
- 2) aportar instrucciones de manipulación, con el fin de proteger la calidad inicial del producto, desde los depósitos de granel del fabricante hasta los clientes finales en aplicaciones delicadas;
- 3) asegurar un alto grado de protección de la salud pública.

Una contaminación o un error de etiquetado pueden llevar a consecuencias potencialmente trágicas para la vida humana, especialmente en preparaciones farmacéuticas como fluidos para inyecciones y medicamentos para administración por vía oral, en cremas dérmicas, y en aplicaciones alimentarias.

Todas las partes involucradas en la fabricación y la distribución de Propilenglicol USP/EP son responsables de su manipulación segura, adecuada y sanitariamente correcta.

Toda compañía que transporte, envase y/o almacene, a granel o *envasado*, Propilenglicol USP/EP debe disponer de un sistema de protección de los usuarios finales frente a cualquier alteración del producto ocurrida entre su fase inicial de fabricación y su destino final.

El Grupo Sectorial de Óxido de Propileno/Propilenglicol de Cefic recomienda que todas las partes implicadas en la distribución de Propilenglicol adopten estas Directrices como Código de práctica industrial. Estas Instrucciones afectan a todas las transacciones comerciales, incluidos los acuerdos "swap", los convenios de procesado, reventa, y los contratos de recogida y transporte por parte de los clientes. Se recomienda encarecidamente la aplicación del Sistema de Evaluación de la Seguridad y Calidad (SQAS, siglas en inglés) a todos los proveedores de servicios logísticos y los Apéndices F y G de ESAD II (Documento Europeo de Evaluación Única) a los distribuidores que manejen Propilenglicol USP/EP.

1.2 Ámbito

Este documento se refiere solo a monopropilenglicol USP/EP (grado farmacéutico). El dipropilenglicol y el tripropilenglicol no están considerados como productos de grado farmacéutico, y por lo tanto no están comprendidos en el ámbito de estas Instrucciones.

El Propilenglicol se comercializa también como “grado Industrial/Técnico” para varias aplicaciones industriales/técnicas. La fabricación y la distribución de Propilenglicol de grado “industrial/técnico” no satisface los requerimientos exigidos para el USP/EP, y por ello no debe usarse para aplicaciones delicadas como, pero no limitadas a, farmacéuticas, alimentarias, alimentos para el consumo humano, alimentos para animales, aromatizantes y cosméticas. Es obligatorio utilizar Propilenglicol de grado USP/EP, en vez de Propilenglicol de grado Industrial/técnico en dichas aplicaciones delicadas para evitar cualquier efecto adverso para la salud causado por posibles *impurezas*.

El ámbito de estas Instrucciones concierne principalmente a la cadena de distribución, que empieza a continuación del depósito de almacenamiento final del fabricante, y termina en las instalaciones de almacenamiento del usuario final.

Estas directrices son aplicables a cada uno de las etapas de la cadena de suministro tal y como puede observarse en la figura 1, como:

- Almacenamiento en granel
- Carga y descarga
- Transporte
- *Envasado*
- Almacenamiento

Típicamente, los agentes involucrados en estas operaciones son:

- Fabricantes
- Transportistas
- Operadores de terminal
- Distribuidores
- Compañías de *envasado*
- Compañías de almacenamiento
- Traders, revendedores y agentes

Estas directrices definen una serie de requerimientos mínimos, a saber:

- Certificación de la calidad
- Trazabilidad
- Control de salida de mercancías
- Control en la recepción
- Recertificaciones intermedias
- Control y selección de equipos
- Cualificación del personal

El Capítulo 2 se refiere a los principios generales de la buena práctica fabril (GMP) que deben aplicarse a todas las operaciones de la cadena de distribución. Los Capítulos 3 a 7 se refieren a cada una de las operaciones individuales que requieren prácticas específicas adicionales a lo señalado en el capítulo 2.

1.3 Regulaciones existentes

La legislación varía de uno a otro país, y en estas Directrices no se pretende tener en cuenta todas las legislaciones a escala global.

El Propilenglicol está sujeto a la nueva legislación europea para productos químicos (REACH) que entró en vigor el 1 de junio de 2007. No obstante, algunas aplicaciones del Propilenglicol a las que hace referencia este documento están fuera del ámbito de aplicación de REACH, como los productos farmacéuticos, alimentos para el consumo humano y alimentos para animales.

Aunque existen muchas farmacopeas, por ej. la Farmacopea de los Estados Unidos, la Farmacopea Europea, la Farmacopea de Japón, etc., estas Directrices se refieren solamente a la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y a la Farmacopea europea (EP) y no pretenden ser exhaustivas ni siquiera con relación a estas dos farmacopeas.

Se ha publicado una serie de directivas relativas al Propilenglicol USP/EP; véanse las referencias del Apéndice 5. Todos estos documentos, que se centran en las aplicaciones farmacéuticas, pueden servir como guía adicional para la fabricación y distribución de *excipientes* como el Propilenglicol USP/EP:

- El Consejo Internacional sobre *Excipientes* Farmacéuticos (International Pharmaceutical Excipients Council, IPEC) ha publicado en 2006, conjuntamente con el Grupo para la Calidad Farmacéutica (PQG, siglas en inglés), una Guía de la Buena Práctica Fabril para *excipientes* farmacéuticos, con una Guía para Auditoría de Buena Práctica Fabril (GMP) publicada en 2008.
- Buenas prácticas de Comercio y Distribución para Materias Primas Farmacéuticas, publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2003.
- La Guía de Buenas Prácticas de Distribución para *Excipientes* Farmacéuticos de IPEC, publicada en 2006, con su correspondiente Guía para Auditoría de Buenas Prácticas de Distribución para *Excipientes* Farmacéuticos, publicada en 2011 por el Consejo Internacional de *Excipientes* Farmacéuticos (IPEC).
- El Documento Europeo de Evaluación Única para Distribuidores de Productos Químicos (SQAS-ESAD II), publicado por Cefic/FECC en 2006, que incluye aspectos de la cadena de suministro y un esquema para la evaluación por terceros. Se ha desarrollado un Apéndice F para productos alimentarios, farmacéuticos y/o cosméticos, que está basado en estas directivas Cefic PG USP/EP. Se ha añadido una subsección G para *excipientes* farmacéuticos.
- ICH – Q7, Guía de la Buena Práctica Fabril para Ingredientes Farmacéuticos Activos, Conferencia Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano, publicada por la Conferencia Internacional para la Armonización (ICH) en 2000. Esta guía ha sido adoptada en la legislación europea como parte II de las Directivas de la UE para las Buenas Prácticas Fabriles para Productos Medicinales para Uso Humano y Veterinario, 2005.
 - EXCiPACT™, certificación standard para excipientes farmacéuticos, publicada en el 2012 de la EXCiPACT, subsidiaria de la IPEC
 - FSSC 22000 (HACCP, ISO 22000), certificación standard para productos alimentario
 - GMP+ / QS / Ovocom Feed Safety Assurance schemes, certificación standart para alimentación animal.

Las Directrices de Cefic para la manipulación y la distribución de Propilenglicol USP/EP se centran en los riesgos de la cadena de distribución.

A diferencia de lo que ocurre en Estados Unidos, el Propilenglicol USP/EP no está registrado en la Unión Europea como producto alimentario o aditivo para alimentos.

En la Unión Europea existen varias reglamentaciones que afectan al Propilenglicol USP/EP:

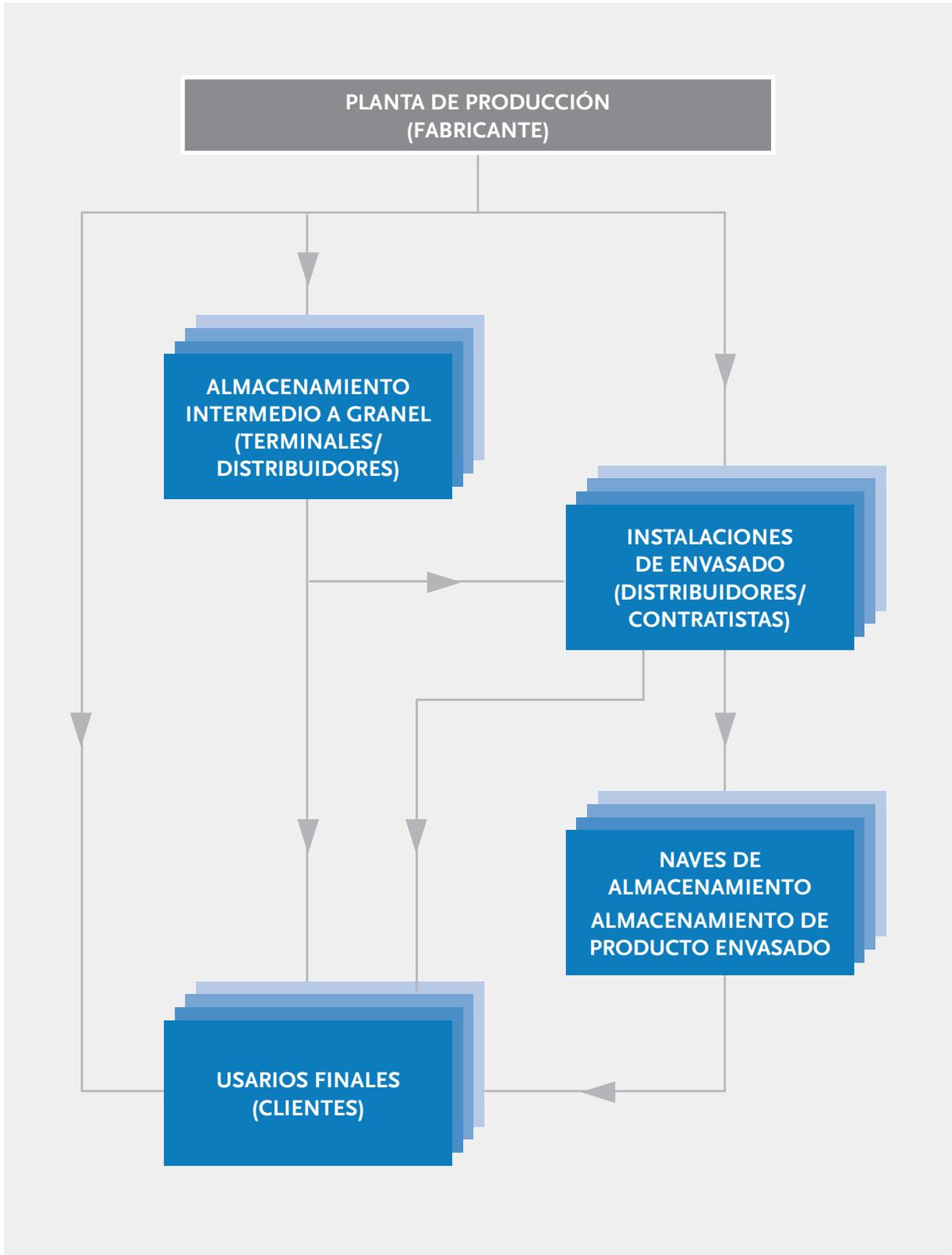
- Comisión Regulatoria (EC) No 1333/2008 para aditivo en la alimentación humana : Propan-1,2-diol (propylene glycol) esta listado como aditivo en la alimentación humana en los anexos II+III como E1520.
- Propano-1,2-diol (Propilenglicol) E 1520 está permitido como portador y portador disolvente para pigmentos, emulsionantes, antioxidantes y enzimas (max. 500g/kg en la enzima), con un contenido máximo permitido en el alimento final de 1 g/kg, permitido en:
 - Sazonador para alimentos con un nivel máximo de 3 g/kg
 - Sazonador para bebidas con un nivel máximo de 1 g/l
- Los criterios de pureza para E 1520 están publicados en la Regulación (EU) No 231/2012, en que se establece como aditivo en la alimentación humana y esta listado en los anexos II+III en la Regulación (EC) Nffl 1333/2008.
- El Propilenglicol fue utilizado como aditivo en la alimentación animal (E-490) según la directiva EC 1831/2003. Desde Noviembre del 2010, el Propilenglicol se considera alimento animal en la UE. Esto significa que todas las reglas y restricciones de los alimentos para animales aplican al Propilenglicol. La reglamentación más reciente sobre alimentos para animales es la EC 767/2009. El Propilenglicol no es adecuado para su uso en alimentos para gatos.
- El Propilenglicol cumple con la Comisión Regulatoria (EC) No 1223/2009 como producto cosmético y no está incluido en ninguna de las listas de sustancias restringidas o prohibidas.

Los usuarios finales del producto tienen la obligación de consultar con la legislación de carácter nacional o regional que les sea aplicable para confirmar los usos aprobados y apropiados del Propilenglicol.

1.4. Cuidado en el proceso de distribución del producto

El cuidado en el proceso de distribución del producto es uno de los fundamentos del programa de Vigilancia Responsable. Toda la cadena de distribución para el Propilenglicol USP/EP debe ser controlada para mantener la calidad y la pureza, la trazabilidad y la seguridad. Si hay varias partes involucradas en dicha cadena de distribución, cada cual debe asegurarse de la transmisión aguas abajo de la información acerca de la existencia de y necesidad de acatar estas Directrices de Cefic y debe hacer énfasis en la importancia de manejar el Propilenglicol USP/EP de acuerdo con estas Directrices en cada etapa, a lo largo del camino hasta el usuario final.

Figura : Cadena de distribución



2 Características generales de la cadena de distribución del Propilenglicol USP/EP

Este capítulo describe los principios generales de la manipulación y distribución que son aplicables a todas las fases de la cadena de distribución del Propilenglicol USP. En los capítulos 3 a 7 se describen con más detalle métodos que son más específicos de cada fase de manipulación. Todos los métodos de estas Instrucciones cumplen las Buenas prácticas de fabricación (GMP) y las recomendaciones de la serie ISO 9000 o sistema equivalente de calidad como se describe en el Capítulo 1.3.

2.1 Posibilidad de seguimiento del producto

La posibilidad de seguimiento requiere el disponer de un procedimiento para controlar la historia del material desde el almacenamiento final del fabricante, incluidas las materias primas utilizadas para la fabricación y el tipo de *envasado* hasta la entrega final al cliente, por medio de registros identificativos.

La totalidad de la cadena de distribución deberá ofrecer una seguibilidad total, con el fin de permitir una investigación rápida y eficaz de cualquier tema de calidad, y el bloqueo del producto si es necesario.

Para ser seguible, cada entrega debe identificarse por el origen y la denominación del producto, su *número de lote*, y debe ir acompañada de la documentación de embarque y de calidad apropiada. No se pueden mezclar *lotes* de distintos fabricantes. Véanse las definiciones de "*lote*" y "*número de lote*" en el glosario (Apéndice 6).

Los datos de distribución registrados deben adjuntarse a todo embarque de Propilenglicol USP/EP y estar debidamente clasificados. Como mínimo, estos datos deben indicar para cada *lote* o carga el punto en que se embarcó el producto y a quién iba dirigido, la cantidad, el naviero, y la fecha de embarque.

2.2 Inspección y ensayos

Todos los *lotes* de Propilenglicol USP/EP deben comprobarse/ensayarse, como se describe más abajo, antes de entregarse al embarque, y en el lugar de recepción antes de su descarga. Estos datos de comprobación/ensayo han de guardarse por escrito en las fábricas, los terminales, en las compañías distribuidoras y en el cliente final.

Cada vez que se trasvase Propilenglicol USP/EP de un contenedor (o recipiente) a otro en la cadena de distribución (depósito, iso-contenedor, bidón, etc.) deben tomarse muestras para permitir una investigación ulterior en caso de una reclamación de calidad.

Queda prohibido certificar o declarar Propilenglicol de grado industrial/técnico como USP/EP en punto alguno de la cadena de distribución, incluso si el certificado de calidad indica una *conformidad* completa.

Los testes analíticos deben ser realizados segundo metodos y procedimientos documentados, conformes a la cGMP y a la edición actual de la farmacopea en vigor, o conforme a otro metodo standart aceptado. Otros metodos pueden ser utilizados siempre y cuando se demuestre que son equivalentes a aquellos del compendio, y deben atenerse a los capitulos y a las notas aplicables. El procedimiento documental debe incluir controles de laboratorio como los definidos en las cGMP.

En los párrafos que siguen se explican los requerimientos mínimos de comprobación y ensayo, tanto para embarques y recepciones a granel como *envasados*. Se describen también los procedimientos de re-certificación en caso de haberse efectuado operaciones intermedias (almacenamiento a granel, *envasado* o *re-vasado*, cambio de almacén) en el caso de mezcla de distintos *lotes*.

2.2.1 Procedimiento de toma de muestras

Lo que sigue es válido para todos los puntos de toma de muestras que se indican en los capítulos siguientes de estas directrices:

- Se tendrán a mano, por escrito, procedimientos detallados de toma de muestras, así como de las condiciones de almacenamiento de dichas muestras.
- Todas las muestras deben ser representativas y estar adecuadamente etiquetadas
- Para la toma de muestras sólo debe usarse vidrio inodoro limpio, aluminio o acero inoxidable. Los aparatos de toma de muestra deberán usarse exclusivamente para Propilenglicol USP/EP y etiquetarse.
- Las muestras deben guardarse en condiciones apropiadas (véase el Apéndice 1, sección 2) para mantener la calidad del producto, y conservarse de acuerdo con las indicaciones del punto 2.5 y 2.6 de este capítulo.
- El tamaño de la muestra ha de ser el doble de la cantidad necesaria para efectuar el ensayo especificado. El volumen puede variar según el tipo de análisis que se requiera, como se explica en los párrafos que siguen.

2.2.2 Control de calidad

Para cada *lote* de producto debe haber un certificado de calidad apropiado tal como *certificado de análisis*, *certificado de conformidad*; (véase el glosario) expedido por un laboratorio cualificado (propio o externo) que certifique la adecuación a todos los requerimientos de la USP/EP. Un *certificado de análisis* indicará claramente si los resultados de los análisis se han obtenido con un *lote* específico o por medio de ensayos periódicos tratados estadísticamente.

Los controles claves son ensayos sencillos que se hacen para identificar el producto y detectar una posible contaminación. Su objetivo es modificar el certificado de calidad inicial, a no ser que se excedan los límites exigidos por la USP.

Los controles claves de identificación de producto pueden ser cualquier ensayo característico, tal como la densidad, el índice de refracción, cromatografía gaseosa (GC), espectro IR, u otros. El ensayo ha de realizarse tras cada carga a granel y antes de cada descarga a granel, como se explica en los párrafos que siguen.

Los controles claves para detectar contaminaciones deben incluir, como mínimo, un examen visual del color y de la materia en suspensión, y una comprobación de olores inusuales. Se recomienda analizar también el contenido de agua. Estos ensayos tienen que efectuarse cada vez que el producto se trasvasa a otro depósito o recipiente diferente.

Si los controles claves cumplen las *especificaciones* de venta, las operaciones se llevan a cabo según estas instrucciones, y no existe mezcla de *lotes* diferentes, los datos analíticos del certificado de calidad de los materiales situados más arriba de la línea pueden darse por válidos para el *lote* situado corriente abajo.

2.2.3 Controles de recepción a granel

En todas las recepciones a granel, hay que comprobar que la identidad del producto es la indicada en los documentos de entrega y en el certificado de calidad del fabricante. Hay que comprobar también la integridad del precinto.

Hay que efectuar en puntos clave un análisis de control de detección de *contaminantes* y de identificación positiva del producto antes de entregar el material para su descarga, de acuerdo con un procedimiento documentado.

En caso de *no conformidad*, el *lote* recibido deberá separarse y etiquetarse cuidadosamente en espera de ulteriores comprobaciones.

2.2.4 Re-certificación de Propilenglicol USP/EP

El Propilenglicol USP/EP recibido a granel puede, o bien almacenarse en un depósito (tanque) a granel intermedio para su uso posterior, o envasarse en bidones, IBC o recipientes menores antes de dejarlo en almacenes, re-embarcarlo, o re-ensarlo. En tales casos de manipulación intermedia, debe aplicarse el siguiente procedimiento de recertificación:

2.2.4.1 ALMACENAMIENTO INTERMEDIO A GRANEL

Si el producto se descarga a un depósito (tanque) intermedio no vaciado (escurrido) y/o se mezcla con otro *lote*, dejan de ser válidos los datos analíticos iniciales. Hay que asignar un nuevo *número de lote* y extender un nuevo *certificado de conformidad* según los requerimientos de la USP/EP. Si se requiere un *certificado de análisis*, han de llevarse a cabo nuevos análisis, indicando los resultados actualizados. En estos casos, la *duración de almacenamiento* restante (véase la definición en el Apéndice 6) que se aplica es la del *lote* más antiguo.

2.2.4.2 OPERACIONES DE ENVASADO

Cuando un producto a granel se envasa en bidones, IBC o recipientes menores, hay que tomar muestra de cada *lote envasado* según una técnica documentada de toma de muestras (véase Capítulo 7), y efectuar controles claves en una muestra conjunta representativa de todo el *lote*. Si estos controles claves cumplen las *especificaciones* de venta y no ha habido mezcla con otro *lote*, los datos indicados en el *certificado de análisis* del producto a granel con el que se hizo el *envasado* pueden aplicarse al *lote envasado*, y utilizarse para ulteriores envíos.

2.2.5 Controles de embarque

2.2.5.1 ENVÍOS A GRANEL

Deben tomarse muestras del equipo de transporte a granel después del llenado, siguiendo procedimientos precisos para asegurar que son representativos.

Se tomará una muestra del equipo de transporte a granel después del llenado como se indica antes (2.2.1) siguiendo procedimientos precisos, para asegurarse de que es representativa.

Para cada carga se efectuarán análisis claves como se ha indicado anteriormente (en 2.2.2).

Mientras los análisis claves den resultados positivos, el certificado de calidad puede referirse al depósito desde el que se lleva a cabo el embarque.

2.2.5.2. ENVÍOS DE PRODUCTO ENVASADO (EN BIDONES, IBC Y ENVASES MENORES)

El certificado de calidad de cada *lote* sigue siendo válido durante la vida de almacenamiento, siempre que no se retire el precinto. Si se cumplen estas dos condiciones, puede usarse para cada envío el certificado de calidad del *lote envasado* inicial.

2.2.6. Precintado de los envíos

Todos los camiones-cisternas, vagones-cisternas y contenedores deben precintarse adecuadamente con dispositivos anti-forzado. Se recomienda anotar los números de precinto en los documentos de embarque. (Véanse más detalles en el capítulo 5).

Deberá comprobarse la identificación y la integridad de los precintos en los puntos de expedición y de recepción. Cualquier producto que se reciba con precintos violados o rotos se considerará como no USP/EP.

2.3 Control de producto no conforme

Si un material dado incumple las *especificaciones* USP y/o EP, o se ha encontrado adulterado, contaminado o mal etiquetado, debe identificarse claramente y separarse para evitar su uso o envío involuntario. Deberá disponerse de un sistema que registre cualquier caso de *no conformidad* y que tome las acciones adecuadas inmediatamente.

En tales casos se efectuarán enseguida determinaciones de calidad del producto y, si fuera necesario, se bloqueará el pedido o envío *no conforme*, existiendo la posibilidad de bloquear todo el *lote*. Para ello se debe establecer un procedimiento de bloqueo de producto, en el que se describan las acciones requeridas y las correspondientes responsabilidades con el fin de asegurar una notificación rápida a todas las partes implicadas, y si es necesario un bloqueo inmediato de la totalidad del *lote*. Se debe documentar la eliminación o la reclasificación de este producto como grado técnico. Los *materiales no conformes* no se deben mezclar nunca con materiales que cumplan las *especificaciones*. Se debe evaluar regularmente la eficacia del procedimiento de bloqueo y recogida de producto no conforme.

Deberán conservarse los datos del destino y el uso final (por ejemplo la reclasificación o la destrucción del producto) de todo producto no conforme, así como de los análisis de las causas originarias y de las acciones correctoras aplicadas para evitar la repetición de los hechos.

2.4 Equipo de manipulación y transporte

Todas las superficies de los equipos que estén en contacto con Propilenglicol USP/EP tienen que estar hechas de un material que no afecte a su calidad y deben ser fáciles de limpiar. Se recomiendan el aluminio, acero inoxidable, acero al carbono revestido o materiales plásticos no transparentes (opacos) homologados para uso alimentario.

Toda pieza del equipo que esté en contacto con Propilenglicol USP/EP debe estar dedicado exclusivamente a uso con Propilenglicol, como mínimo a uso alimentario o a Propilenglicol de grado industrial.. Cuando se necesita una limpieza, por ejemplo en caso de cambio de producto o de acciones de mantenimiento, se aplicará un procedimiento de limpieza bien documentado, de eficacia comprobada. En cualquier circunstancia se aplicarán limitaciones estrictas al último producto manipulado, y se llevará a cabo una inspección eficaz, siguiendo procedimientos escritos, antes de poner en servicio el equipo (véanse capítulos que siguen).

Debe evitarse el contacto con el Propilenglicol USP/EP de cualquier sustancia requerida para estas operaciones, por ejemplo lubricantes o refrigerantes. Cuando existe la posibilidad de una contaminación deben usarse sustancias aceptables para usos alimentarios.

Se recomienda evitar en lo posible el contacto del producto con el aire y la humedad

Las operaciones de limpieza y mantenimiento se deben realizar siguiendo instrucciones escritas que deben incluir consideraciones para minimizar el riesgo de contaminación del producto. Es obligatorio guardar registros de las principales operaciones de limpieza y mantenimiento del equipo.

Un ambiente limpio debe aportar, hasta donde sea posible, una protección contra materias extrañas tales como polvo, insectos, y compuestos con olor y/o tóxicos.

2.5 Duración en almacenamiento

La información relativa al tiempo de almacenamiento o *fecha de caducidad* del Propilenglicol USP/EP deberá darse basándose en las pruebas de estabilidad del fabricante. Se deben cumplir las condiciones de almacenamiento recomendadas por los productores (véase el Apéndice 1, sección 2). Incluso bajo atmósfera de nitrógeno, la *duración en almacenamiento* del Propilenglicol USP/EP no debe sobrepasar la recomendación del fabricante. Los fabricantes no respaldan la ampliación del tiempo de almacenamiento pero sí recomiendan el rebajarlo a Propilenglicol de grado Industrial/Técnico.

2.6 Registro de datos de calidad y tiempo de retención de muestras

Los registros de datos de calidad (por ejemplo, pero no limitados a *certificado de análisis*, documentos de seguimiento, informes de inspección, datos analíticos) se tienen que mantener como mínimo durante la duración recomendada del producto en almacén, más un año.

Las muestras tomadas para el certificado de calidad de cada *lote* deben conservarse también durante la duración o vida recomendada del producto en almacén más un año.

Las muestras tomadas en los controles clave se conservarán durante un mínimo de 3 meses, aunque se recomienda un período más largo.

2.7 Cualificación y formación del personal

El personal que se ocupe de las operaciones de toma de muestras, manipulación, almacenamiento, *envasado* y transporte que puedan afectar a la calidad del Propilenglicol USP/EP deberá:

- conocer los principios de cGMP y cGTDP.
- estar cualificado para el trabajo a realizar y de acuerdo con la política de la empresa.
- haber recibido la información y/o la formación adecuadas para trabajar con aplicaciones críticas de producto y para usar procedimientos específicos de ese trabajo de forma regular, debiendo mantenerse un archivo de los documentos que acrediten esta formación.
- demostrar buena higiene y estado de salud.
- llevar prendas limpias adecuadas para el trabajo que se lleva a cabo.

El acceso a las zonas en que el producto está expuesto a una posible contaminación tiene que permitirse sólo al personal autorizado.

Así mismo, el personal no operativo (por ej. el de logística, marketing, etc...) relacionado con la distribución de Propilenglicol USP/EP deberá haber recibido la formación conveniente, centrada en el carácter crítico de las aplicaciones del producto.

2.8 Auditorías

Todos los miembros del grupo sectorial de Cefic PO/PG respaldan y recomiendan encarecidamente la aplicación del plan SQAS/ESAD II de auditorías realizadas por terceros, específicamente la sección F para el manejo de Propilenglicol USP/EP para las cadenas de suministro. La sección F de ESAD II, incluidos los cuestionarios de evaluación, se aplica generalmente a alimentos/productos farmacéuticos y/o productos de grado cosmético. Consisten en un plan de evaluación de gran amplitud desarrollado originalmente basándose en las directrices Cefic para el Propilenglicol USP/EP, con contenidos añadidos, por ejemplo, una subsección G para aplicación farmacéutica.

La aplicación de los cuestionarios individuales de evaluación para Propilenglicol USP/EP tal y como se propone en los Apéndices 2 y 3 se sigue considerando como requisito mínimo en los casos en que el operador de la cadena de suministro no haya completado la evaluación de la sección F de ESAD II.

Los resultados de estas auditorías se enviarán a todas las partes implicadas. Si fuera necesario se definirán planes de actuación para corregir las carencias de *conformidad*, sobre cuya ejecución se realizará un seguimiento adecuado y estará documentada.

En ausencia de la evaluación de ESAD II, todos los implicados en la cadena de suministro de Propilenglicol USP/EP deberán hacer auditorías internas periódicas para valorar su grado de cumplimiento de estas Directrices.

Si la compañía revisada rehúsa corregir sus deficiencias en un plazo aceptable, el fabricante deberá interrumpir sus entregas de Propilenglicol USP/EP para la operación que no sea conforme.

Como evaluación preliminar, en los Apéndices 2 y 3 se proponen unos cuestionarios. En el Apéndice 2 el cuestionario se dirige hacia las actividades de almacenamiento intermedio y *envasado* mientras que el Apéndice 3 ha sido desarrollado para el almacenamiento de producto *envasado*.

Se recomienda un cumplimiento mínimo del 90% en estos cuestionarios (Apéndice 2) a lo largo de toda la cadena de suministro (productores, distribuidores con almacenamiento intermedio a granel y/o actividades de *envasado*). Además de esto, todas las partes deben respetar todos los principios considerados como requisitos mínimos esenciales (**preguntas marcadas en negrita - véase el Apéndice 2**).

Los locales de los almacenes del distribuidor también deben cumplir ciertos requisitos mínimos **resaltados en negrita en el Apéndice 3**.

2.9 Control de cambio

Los controles de cambio deben ser realizados en base a los principios de las cGMP del IPEC, mas detalles en la Significant Change Guide (IPEC Americana), en todo caso si el producto es utilizado como excipiente en la industria farmacéutica

Adicionalmente, si el producto será utilizado en la alimentación humana y animal, se deben aplicar los principios del programa HACCP o seguir la ISO 22000

Modificaciones que posan afectar a la calidad del Propylene Glycol USP/EP deben ser evaluadas y aprobadas antes de su implementación. Modificaciones importantes deben ser comunicadas a los clientes y se procede también a la autoridad pertinente antes de su implantación.

3 Almacenamiento a granel

3.1 Generalidades

El Propilenglicol USP/EP no presenta ningún problema especial de almacenamiento, puesto que no solidifica a temperatura ambiente y tiene baja presión de vapor, lo que hace relativamente fácil su manipulación. No obstante, el producto se hace viscoso a baja temperatura y puede necesitarse diseñar el sistema de almacenamiento en función de este hecho. Ha de prestarse atención especial para evitar cualquier contaminación del producto durante su permanencia en el depósito de almacenamiento y en la red de tuberías. Deben tenerse en cuenta además las recomendaciones del Capítulo 2.

3.2 Diseño básico y construcción

Se recomienda que la totalidad del equipo de almacenamiento, incluyendo el tanque o depósito, la red de tuberías, las bombas, y los filtros, se dedique exclusivamente a uso con Propilenglicol USP/EP, y se señalice claramente. Como alternativa, el último uso dado a todo el equipo debe ser al menos para Propilenglicol de grado industrial, o productos de grado farmacéutico o alimentario aceptables. En todo caso debe utilizarse un procedimiento de limpieza que conste por escrito, de eficacia comprobada, siempre que sea necesaria cualquier modificación del servicio del producto.

Los tanques de almacenamiento estarán situados en zonas confinadas, preferiblemente recubiertas de hormigón, asfalto o materiales similares.

El tanque de almacenamiento a granel y el sistema de tuberías de un distribuidor o de una terminal se inspeccionarán in situ y deberán homologarse para operaciones del fabricante de Propilenglicol USP/EP, o terceros autorizados, antes de recibir producto por primera vez.

La designación del punto de toma de muestras en un depósito de almacenamiento y el método de toma de muestras utilizado deben garantizar que la muestra tomada es representativa.

3.2.1 Materiales de construcción

Para el equipo de almacenamiento del Propilenglicol USP/EP se recomienda un sistema completo de acero inoxidable, aluminio, o plástico no transparente de uso alimentario. El contacto con acero al carbono debe minimizarse, por el riesgo de contaminación con hierro y de deterioro del color del producto.

3.2.2 Revestimiento

Como alternativa al acero inoxidable o el aluminio, para el almacenamiento del producto puede emplearse un tanque de acero al carbono revestido interiormente con un recubrimiento de resina epoxídica o fenólica aprobada para uso alimentario.

3.2.3 Atmósfera de almacenamiento

El Propilenglicol USP/EP es higroscópico. Para evitar la contaminación con humedad, los venteos al exterior deben estar provistos de sistemas de secado. Si el Propilenglicol USP/EP se expone al oxígeno durante largos períodos de tiempo puede tener lugar una degradación del producto que causará niveles altos de productos de oxidación. La protección con atmósfera de nitrógeno es el medio más adecuado para mantener seco el producto y asegurar su duración en almacenamiento. La calidad del gas de tal atmósfera de protección deberá controlarse y ser compatible con los requerimientos de las USP/EP, especialmente en cuanto a la ausencia de polvo. Si el sistema es compartido para múltiples productos, se deben emprender acciones (tomar medidas) para evitar la *contaminación cruzada*, como utilizar válvulas de retención con mantenimiento periódico.

3.2.4 Calentamiento/aislamiento

La temperatura de almacenamiento del Propilenglicol USP/EP no debe ser superior a 40offC. En climas fríos puede ser necesario instalar sistemas externos de calefacción o cambiadores de calor, y/o aislar los tanques. En tal caso, los cambiadores de calor han de estar hechos de acero inoxidable por el lado del producto, y utilizar preferiblemente agua potable caliente. Se evitará el calentamiento directo con vapor a alta presión por el riesgo de sobrecalentamiento local del producto.

3.3 Operaciones en los tanques de almacenamiento

Deben establecerse procedimientos operativos escritos para efectuar las operaciones en los depósitos de almacenamiento de Propilenglicol USP/EP. El *control de calidad* se realizará según lo dicho en el Capítulo 2.

3.4 Limpieza y mantenimiento

Las operaciones de limpieza y mantenimiento del equipo de almacenamiento de Propilenglicol USP/EP se llevarán a cabo siguiendo procedimientos escritos, y deberán documentarse. Como último agente de limpieza sólo se empleará agua caliente potable o de condensación. Toda actividad deberá realizarse sin riesgo alguno de contaminación del producto. Antes de reanudar su uso normal, el equipo se lavará con producto, y el líquido de lavado debe cumplir las *especificaciones* del Propilenglicol USP/EP.

3.5 Producto devuelto

Ningún Propilenglicol USP/EP devuelto con los precintos dañados deberá reintroducirse en la cadena de distribución, salvo que una nueva certificación tras amplios ensayos analíticos asegure el cumplimiento total de las normas de calidad USP/EP. Para evitar el riesgo de contaminaciones no detectadas, se recomienda reclasificar cualquier producto devuelto de Propilenglicol USP/UP a Propilenglicol de grado Industrial/Técnico.

4 Carga

4.1 Generalidades

El Propilenglicol USP/EP no está clasificado como producto peligroso según los criterios de la EU. Su carga a granel en camiones cisternas, isocontenedores, vagones contenedores, barcasas o buques no representa un problema especial de seguridad. No obstante, las instalaciones de carga deben estar diseñadas y construidas de modo que se asegure la calidad del producto y se evite cualquier contaminación en el proceso de carga. Deben tenerse en cuenta también las recomendaciones del capítulo 2.

4.2 Diseño básico y construcción

Se recomienda encarecidamente que todo el equipo de carga, incluyendo el sistema de tuberías, las bombas, válvulas, elementos de flujo, brazos rígidos de carga o mangueras flexibles se dediquen exclusivamente al uso con Propilenglicol USP/EP y estén claramente etiquetados. Alternativamente, el último uso de la totalidad del equipo, previo al manejo de Propilenglicol USP/EP deberá ser como mínimo con Propilenglicol de grado industrial, con productos aceptables de grado farmacéutico o con productos alimentarios. En cualquiera de los casos se deberá emplear un procedimiento escrito de limpieza, de eficacia homologada, siempre que se precise un cambio en el servicio del producto.

El material de construcción preferido para las tuberías y el brazo de carga es el acero inoxidable, pero también puede utilizarse acero al carbono con un revestimiento aprobado para grado alimentario (véase el Capítulo 3.2.2).

Toda la zona de carga debe estar limpia, y preferiblemente provista de techo y protección contra la intemperie.

La carga de camiones-cisternas, isocontenedores y vagones cisterna se efectuará preferiblemente en una estación de carga dedicada, por medio de un brazo rígido y por la válvula inferior. Si se hace la carga por la cúpula superior, deberá cubrirse durante el proceso de carga para evitar contaminaciones con polvo o agua. También puede hacerse la carga usando mangueras flexibles dedicadas sólo a Propilenglicol USP/EP, siempre que estén adecuadamente almacenadas para evitar su contaminación o uso incorrecto.

Todo el equipo, incluyendo conexiones y mangueras flexibles, deberá escurrirse y taparse enseguida una vez utilizado y, en caso de un uso poco regular, es preferible sellarlo después del mismo, para protegerlo del polvo y la humedad.

4.3 Operaciones

Todas las actividades de carga deben estar descritas en procedimientos escritos.

Se recomienda utilizar una lista de comprobaciones para la carga, firmada por el operario de carga, y debidamente archivada. Debe prestarse atención especial para evitar errores al rellenar la lista de comprobaciones. Como mínimo deben realizarse particularmente los siguientes controles:

- Revisión del Certificado de limpieza adecuada y restricciones previas a la carga en cuanto al equipo de transporte (véase Capítulo 5)
- Comprobación visual de la limpieza del equipo de transporte y sus accesorios (válvulas, bocas de descarga, etc.)
- Limpieza del equipo de carga
- Conexiones o empalmes adecuados entre el equipo de carga y de transporte.
- Cierre y precintado adecuados de todas las válvulas y bocas una vez completada la carga.

Para la carga de grandes volúmenes de producto (más de 100 toneladas) en buques o barcasas, es recomendable usar un procedimiento modificado, controlado por un supervisor independiente, que comprenda las etapas siguientes:

- Inspección visual del tanque, conductos de carga, colectores y bombas para asegurarse de que están limpios, secos y sin olores.
- Si el compartimento no está dedicado exclusivamente a Propilenglicol USP/EP, es necesario lavarlo (véase el Capítulo 5).
- Hay que revisar los cargamentos anteriores para asegurarse de que son compatibles con Propilenglicol USP/EP (véase el Capítulo 5.3).
- Hay que confirmar que el material del compartimento es acero inoxidable o recubierto, como en el Capítulo 3.2.2.
- Carga de una cantidad inicial pequeña de material (alrededor de 20 toneladas)
- Circulación de este material por todas las conducciones, tanques y accesorios que se utilicen para el embarque correspondiente
- Toma de una muestra de este material y análisis claves para detectar contaminaciones
- Continuación del proceso de carga hasta su finalización, si los controles claves demuestran cumplimiento de las *especificaciones* de venta del Propilenglicol USP/EP. Si esto no es así, eliminar la cantidad inicial y repetir la operación.
- Una vez completado el proceso de carga, hay que sellar todos los compartimentos y conductos y bombas ligadas al compartimento.

Una vez completado el proceso de carga se llevarán a cabo, conforme a lo indicado en el capítulo 2, tomas de muestras y análisis de control claves.

5 Transporte a granel

5.1 Generalidades

El transporte de Propilenglicol USP/EP exige altos niveles de calidad para evitar cualquier contaminación del producto. Toda compañía de transporte deberá demostrar su compromiso probado con estas normas empleando sistemas de gestión de calidad tales como la serie ISO 9000, GMP y Vigilancia Responsable. Los medios típicos de transporte de Propilenglicol USP/EP son los buques, barcasas, camiones cisternas, contenedores y vagones cisternas. Se recomienda que las unidades tractoras de los transportes por carretera se evalúen siguiendo Sistemas de Valoración de la Seguridad y la Calidad (SQAS) o procedimientos similares. Los buques empleados para el transporte de Propilenglicol USP/EP deberán evaluarse por el CDI (Chemical Distribution Institute, o Instituto de Distribución de Sustancias químicas) u organizaciones similares. Las compañías de transporte por ferrocarril deberán disponer de sistemas de gestión de la calidad. Han de tenerse en cuenta también las recomendaciones dadas en el capítulo 2.

Las disposiciones contractuales con las compañías de transporte deben asegurar explícitamente que el transporte no será subcontratado, salvo que se satisfagan determinados controles específicos que aseguren el mismo nivel de calidad y pureza del producto. El aceptante del contrato debe informar de la subcontratación y pedir la aprobación del que otorga el contrato antes de comenzar ninguna actividad de transporte subcontratada.

Se evitarán los transbordos o el traslado de carga a barcos intermedios, por ejemplo de buque a barcaza, salvo si se llevan a cabo controles específicos. Cuando sea inevitable trasladar la carga, las embarcaciones y mangueras utilizadas deben cumplir los requisitos actuales sobre la carga anterior y la operación debe ser supervisada y aprobada por el Responsable de Calidad o persona designada para ello.

5.2 Diseño básico y construcción

5.2.1 Camión/vagón de ferrocarril/isocontenedor

Como materiales para los tanques se recomiendan el acero inoxidable, el aluminio o el acero al carbono revestido. Para las juntas se deben usar Teflon, Gylon 3500, Garloc 900, Viton (sólo para las zonas de vapor) o similares, mientras que quedan excluidos el Neopreno o los cauchos naturales a causa de su elevado hinchamiento y deterioro, y del riesgo de *contaminación cruzada*.

El mismo tipo de juntas se debe también aplicar, cuando se requieran, para otros equipos en contacto con Propilenglicol USP/EP (ver cap. 3 de almacenamiento a granel, cap. 4 de carga, cap. 6 de descarga y cap. 7 de operaciones de *envasado*).

Se recomienda usar una tecnología similar a la empleada en camiones, isocontenedores y vagones para productos de grado alimentario.

5.2.2 Buques/barcasas

Aunque el mejor material de construcción es el acero inoxidable, los tanques de buques y barcasas pueden ser también de acero al carbono, revestido con un recubrimiento de resina epoxídica o fenólica homologada.

5.3 Cargas anterior y adyacente

Ha de desarrollarse una política documentada de “carga anterior y adyacente” para los embarques de equipo de transporte no dedicado en exclusiva, para librar a los usuarios finales de las contaminaciones cruzadas del producto. Esta política tiene que incluir una lista positiva (sustancias permitidas) o negativa (sustancias prohibidas) y se debe aplicar como mínimo a la última carga previa.

Los criterios siguientes servirán de orientación para elaborar una lista positiva de cargas anteriores permitidas:

- Sustancias de grado alimentario, excepto las procedentes de sustancias animales.
- Sustancias no clasificadas por publicación prestigiosa ni autoridad alguna, como tóxicas, carcinógenas, teratógenas, mutágenas o toxinas reproductoras.
- Materiales no clasificado como insecticidas, pesticidas, herbicidas, biocidas o fungicidas
- Productos que no reaccionen con Propilenglicol.

Se recomienda que, en el caso de tanques con recubrimiento o revestimiento, las tres cargas previas cumplan con la lista de cargas previas permitidas.

Se recomienda encarecidamente que cualquier excepción a estos criterios solamente se tolere si la aprueba personal competente de garantía de calidad basándose en la aplicación de los criterios de análisis de riesgo específico. Esta evaluación podría incluir la consideración de, por ejemplo, las propiedades físicas del material en cuestión y la aplicación de procedimientos de limpieza y actividades de vigilancia específicos.

5.3.1 Camión/vagón/contenedor

Se recomienda especialmente el uso de camiones cisternas, isocontenedores y vagones cisternas dedicados a Propilenglicol USP/EP.

Si se usa equipo de transporte no dedicado en exclusiva, será con preferencia uno dedicado a productos de grado alimentario. Se usará un procedimiento específico de limpieza, preferiblemente para materiales de grado alimentario, y con pruebas documentadas de su eficacia. La última carga tiene que mencionarse en el certificado de limpieza, que se emitirá como Documento Europeo de Limpieza (ECD).

Además, hay que definir una lista de últimos tipos de expedición prohibidos o permitidos, tomando como base los criterios antes señalados de aceptación, y dicha lista se aplicará a los envíos en equipos de transporte no dedicados en exclusiva.

5.3.2 Buque/barcaza

Para buques y barcazas no dedicados debe aplicarse una política de cargas previas permitidas/prohibidas similar o igual a la del transporte por tierra, que asegure que el producto no se carga después de haber transportado compuestos que afectarían a la calidad incluso a niveles muy bajos de contaminación.

En los transportes multi-compartimentales se recomienda cargar productos compatibles con Propilenglicol USP/EP en los compartimentos adyacentes, de acuerdo con la lista de cargas antes citadas.

5.4 Precintado

Las válvulas y bóvedas de carga y descarga (y también las tuberías) del equipo de transporte a granel usado para Propilenglicol USP/EP, deben cerrarse herméticamente y precintarse tras la carga, usando precintos inviolables y preferiblemente numerados, para asegurarse de que no puedan entrar *impurezas*, voluntaria o involuntariamente, durante el transporte. Un modo de lograrlo es hacer constar los números de precinto en los documentos de embarque, de forma que en el lugar de descarga se puedan contrastar estos números con los documentos de llegada. Si el embarque llega a su destino final con uno o más de estos precintos substituido, roto o ausente, el incidente debe reflejarse documentadamente, y ha de informarse al suministrador. El producto no se utilizará como material de grado USP/EP. Cuando se usan camiones o vagones cisternas dedicados exclusivamente a material USP/EP, se aplicarán los mismos procedimientos al equipo de transporte vacío devuelto (es decir, hay que realizar el sellado inmediatamente después de haber terminado de cargar). También se requiere el precintado en buques y barcazas.

5.5 Limpieza

Una limpieza y una inspección adecuadas del equipo de transporte no dedicado exclusivamente son de la máxima importancia, y deben efectuarse en cada camión cisterna, recipiente o vagón de mercancía antes de la carga incluyendo las bombas, mangueras, los precintos y cualquier otra parte del equipo que entre en contacto con el producto. La limpieza de camiones cisterna y recipientes debe realizarse en estaciones de limpieza evaluadas por SQAS. El procedimiento de limpieza deberá estar documentado, ser de eficiencia verificada y no se puede cambiar sin la adecuada notificación y aprobación. Se recomienda encarecidamente aplicar normas de limpieza para productos de grado alimentario, códigos EFTCO F. Se facilitará un certificado de limpieza, que incluya el tipo de material cargado la última vez, preferiblemente en el formato ECD.

Es extremadamente recomendable inspeccionar la limpieza del tanque con pruebas analíticas para comprobar la ausencia de restos del material cargado la vez anterior en buques y barcazas siguiendo procedimientos escritos, y que lo lleve a cabo un laboratorio autorizado o un supervisor independiente antes de autorizar la carga completa de Propilenglicol USP/EP (véase capítulo 4, párrafo 4.3.)

Los camiones cisternas, contenedores y vagones cisternas usados en el transporte dedicado exclusivo de Propilenglicol USP/EP podrían no necesitar una limpieza para volver a cargarlos, si todas las válvulas se precintan después de la descarga en el lugar de destino y se comprueba que no han sufrido daños en el viaje de retorno. Antes de la nueva carga se recomienda tomar una muestra del residuo que quede en el fondo y se comprobará que no hay contaminación. No obstante, y para evitar el riesgo de *contaminación cruzada* que pudiera haberse producido durante el proceso de descarga en el cliente, se recomienda efectuar al menos una limpieza simplificada.

5.6 Trazabilidad

Deberán guardarse los datos de distribución de todas las expediciones de Propilenglicol USP/EP, que incluyan como mínimo el *número de lote*, denominación y localización del receptor y el transportista, cantidad y fecha de expedición. (Véase también capítulo 2, párrafo 2.1.).

6 Descarga

6.1 Generalidades

Típicamente, el Propilenglicol USP/EP se descarga desde la unidad de transporte a granel en camiones cisternas, isocontenedores, vagones cisternas de ferrocarril, buques o barcasas, bien a un depósito de almacenamiento para su *preenvasado* en recipientes más pequeños, como IBC, bidones o envases menores, o para su uso final en el cliente. Las operaciones y las instalaciones de descarga deben diseñarse y construirse de modo que el mantenimiento de la calidad del producto esté asegurado y se evite cualquier contaminación del producto durante el proceso de descarga. También deben tenerse en cuenta las recomendaciones del capítulo 2.

6.2 Diseño básico y construcción

Se recomienda que todo el equipo de carga, incluyendo el sistema de tuberías, las bombas, filtros, válvulas, elementos de medida de flujo, se dediquen exclusivamente al uso con Propilenglicol USP/EP y esté claramente etiquetado. Alternativamente, el último uso de la totalidad del equipo deberá ser como mínimo con Propilenglicol de Grado Industrial, o con productos aceptables de grado farmacéutico o alimentario. En cualquiera de los casos se deberá emplear un procedimiento escrito de limpieza, de eficacia homologada, siempre que se precise un cambio en el servicio del producto.

El material de construcción preferido para las tuberías es el acero inoxidable.

La descarga se efectuará preferiblemente usando una bomba y un brazo rígido o una manguera flexible (ver cap.4, punto 4.1) conectada a la válvula del fondo del equipo de transporte a granel. Se recomienda instalar un filtro en la entrada de la fase vapor para impedir la entrada de partículas durante la descarga. Como alternativa, la descarga puede efectuarse poniendo bajo presión del equipo de transporte con nitrógeno o aire seco filtrado.

Todo el equipo de descarga, incluyendo todas las conexiones y mangueras flexibles, deberá escurrirse y taparse enseguida una vez utilizado, para protegerlo del polvo y la humedad. Las mangueras flexibles han de guardarse adecuadamente para evitar cualquier contaminación o un uso inadecuado. Se recomienda utilizar las mangueras dedicadas del propio cliente.

6.3 Operaciones

Todas las acciones de descarga deben estar descritas en procedimientos por escrito.

Se recomienda usar una lista de comprobaciones de descarga, firmada por el operario de descarga, y archivada.

Antes de la descarga debe verificarse el correcto estado de los precintos, e identificarse el material basándose en los documentos de embarque. Se tomará una muestra representativa, se analizará en función de los puntos clave como se explica en el Capítulo 2, punto 2.2. y se autorizará la descarga del producto, acompañándose de la documentación adecuada. Véase el Capítulo 2 párrafo 2.2.1 y 2.5 en lo referente al tamaño mínimo de la muestra y el tiempo de almacenamiento.

7 Operaciones de envasado

El *envasado* se define en estas instrucciones como el llenado de envases tales como los bidones de acero o de plástico de 200/250 litros, los *IBC* de 1 m³, y otros envases más pequeños, a partir de un tanque de Propilenglicol USP/EP a granel, o directamente desde un equipo de transporte a granel (por ejemplo, camiones cisternas).

Los requerimientos de este capítulo no son aplicables al llenado de frascos de muestra.

Deben aplicarse procedimientos documentados y usarse el equipo adecuado para proteger la calidad y la pureza del producto, y asegurar que se aplica el etiquetado correcto a cada recipiente.

Las explicaciones que siguen comprenden la cadena de operaciones que van desde la recepción de los materiales a granel hasta la expedición de *lotes envasados* (bidones o *IBC's*) cargados en un camión o en un contenedor de carga seca, preparado para embarque fuera del punto de *envasado* y almacenamiento.

Deben tenerse en cuenta también las recomendaciones del capítulo 2.

7.1 Condiciones generales

El *área* industrial en la que se lleven a cabo estas operaciones deben satisfacer las condiciones siguientes:

- a. El lugar debe disponer de seguridad eficaz. El acceso debe limitarse solo a personal autorizado.
- b. Las zonas destinadas a la manipulación y el almacenamiento de Propilenglicol USP/EP han de estar claramente señalizadas, dedicadas preferiblemente a productos compatibles, tales como los farmacéuticos, cosméticos o de grado alimentario, y estar separadas de forma eficaz de las de otros tipos de productos.
- c. Se identificará y se registrará la presencia de cualquier producto tóxico en o cerca de la zona de *envasado*. Se valorará cualquier riesgo de *contaminación cruzada* o error de manipulación con un producto tóxico y se impondrán las medidas de prevención apropiadas. El uso de insecticidas, etc. debe ser controlado.
- d. Todo el personal operario, técnico y administrativo relacionado con estas operaciones debe estar perfectamente informado de los requerimientos indicados en estas Directrices, y recibir la formación adecuada. El personal debe llevar ropa limpia como se ha especificado, tener una buena higiene personal y recibir formación regularmente.
- e. El *área* deberá mantenerse limpia y ordenada, y se mantendrá la adecuada higiene Industrial.

7.2 Diseño básico y construcción

Todos los equipos que estén en contacto con el producto (tuberías, mangueras, bombas, etc.) han de cumplir los requerimientos del Capítulo 2, párrafo 2.4 (Equipo de manipulación y almacenamiento).

Se recomienda que toda pieza del equipo que esté en contacto con el producto, incluyendo el sistema de tuberías, las mangueras, bombas, filtros, válvulas, elementos de media del caudal, se dediquen exclusivamente al uso con Propilenglicol USP/EP y estén claramente señalizados. Alternativamente, el último uso directo de la totalidad del equipo deberá ser como mínimo con Propilenglicol de Grado Industrial, o con productos aceptables de grado farmacéutico o alimentario. En cualquiera de los casos se deberá emplear un procedimiento escrito de limpieza, de eficacia homologada, siempre que se precise un cambio en el servicio del producto.

Este equipo ha de estar fabricado de un material fácil de limpiar. Se recomienda el acero inoxidable o el acero revestido (véanse Capítulo 2.4 y Capítulo 3.2).

Todos los accesorios, tales como las juntas elásticas o las de estanqueidad de las bombas, estarán hechas de material compatible de grado alimentario/farmacéutico (el amianto queda prohibido).

Todos los productos tales como lubricantes de las bombas o grasas en las articulaciones de los brazos de carga que pudieran contaminar al Propilenglicol USP/EP en caso de avería mecánica deberán ser aprobados como de grado alimentario.

7.3 Especificaciones de los envases o recipientes

7.3.1 Bidones

La fabricación y la manipulación de los recipientes vacíos debe considerarse como parte importante de la cadena de distribución del Propilenglicol USP/EP. En consecuencia, hay que prestar atención a los requerimientos siguientes:

- No se usarán bidones reacondicionados.
- Se marcará en cada bidón vacío su *número de lote* de fabricación y la identificación del proveedor, para permitir una seguibilidad perfecta a lo largo de la cadena de distribución.
- Se controlará la limpieza interior de los bidones según procedimientos escritos, poniendo especial cuidado en evitar el polvo, los malos olores, los insectos o cualquier materia extraña.
- Los bidones deben cerrarse en las instalaciones de su fabricación, y abrirse inmediatamente antes de su llenado en la zona de *envasado*.
- Debe informarse al fabricante de los bidones del uso delicado o crítico que se va a dar a sus bidones. Se recomienda evaluar regularmente a los proveedores de envases. Las *especificaciones* del envase se deben acordar por escrito con los proveedores.
- Todos los bidones de acero estarán revestidos interiormente con un material homologado de grado alimentario.
- Los bidones de plástico deberán estar fabricados de un material homologado para grado alimentario. Es obligatorio usar plásticos no transparentes (opacos) para proteger el producto contra la descomposición inducida por la luz solar.
- Se debe tener en cuenta la posibilidad de que se reduzca la estabilidad o la duración de almacenado del producto conservado en recipientes de plástico.
- Se recomienda realizar una prueba de duración de almacenado para evaluar la posible influencia del material de *envasado* cuando se cambie de proveedor y/o de tipo de envase.
- Tal como se indica en las secciones 7.7 y 3.2.4, el producto envasado debe estar protegido contra la luz directa del sol y la lluvia, y la temperatura debe mantenerse por debajo de 40 ffl C. En caso de que se utilizan los símbolos en los bidones e IBC, Apéndice 7 se muestran los símbolos recomendados.

7.3.2 IBC

El Propilenglicol USP/EP puede suministrarse también en contenedores intermedios de granel (*IBC*), de una capacidad típica de 1 m³.

Las *especificaciones* descritas en el punto 7.3.1 también son aplicables a los *IBC*.

Los *IBC*'s de acero inoxidable de uso exclusivo para Propilenglicol USP/EP pueden reutilizarse siempre que se analicen los residuos del fondo para detectar contaminación, o bien se limpien los *IBC*'s siguiendo procedimientos comprobados para productos de grado alimentario, antes del rellenado. No se recomienda recuperar los *IBC* de plástico para reutilizarlos con Propilenglicol USP/EP.

7.4 Equipo de descarga y procedimientos

La estación de descarga debe permitir un acceso fácil al equipo de transporte a granel (camión cisterna, contenedor ISO, vagón cisterna,...) con la identificación adecuada y las conexiones específicas. Serán de aplicación los requerimientos del capítulo 6.

Antes de su descarga, debe analizarse la calidad del producto (véase Cap. 6, párr. 6.3.).

El equipo de transporte puede descargarse, bien con una bomba de uso exclusivo, o por presión con nitrógeno filtrado y de alta pureza (superior a 99,95%) o con aire seco filtrado.

Se recomienda filtrar el producto con un filtro compatible con las normas USP/EP (alrededor de 25 micras y hecho de un material que no desprenda fibras). Se debe realizar un mantenimiento periódico del filtro siguiendo un procedimiento escrito y documentado.

7.5 Instalaciones de *envasado*

La operación de *envasado* ha de realizarse en un ambiente limpio, y preferiblemente en una sala con presión positiva de aire de calidad apropiada para asegurar la integridad del producto durante la operación de llenado. Deberá mantenerse el control apropiado sobre el polvo, la suciedad, los insectos, vapores de sustancias químicas, etc. para impedir toda contaminación del producto. El personal que realice la operación deberá cumplir las normas de higiene personal.

La apertura de recipientes vacíos, la toma de muestras y el precintado de tapones o tapas deberá efectuarse en el medio ambiente limpio antes de llevarlo al almacenamiento. Se recomienda emplear una lista de comprobación de envases con documentación adecuada.

7.6 Marcado, toma de muestras, control de calidad y certificado de análisis

El *número de lote* y el de referencia del recipiente o contenedor debe proporcionar una seguibilidad completa que permita la identificación del punto de *envasado*, la fecha del mismo, y el origen del producto. Se recomienda efectuar simultáneamente las operaciones de llenado y marcado.

Hay que tomar muestras de cada *lote* de recipientes siguiendo procedimientos escritos que pueden estar basados en un método estadístico.

Se efectuarán controles de calidad según las recomendaciones del Capítulo 2, párrafo 2.2.

Se recomienda hacer constar en cada recipiente la fecha de producción, y la de caducidad, o la duración de almacenamiento.

Para evitar errores en las operaciones de etiquetado se deben implantar procedimientos por escrito y con suficiente documentación para la generación, impresión, almacenamiento, utilización y destrucción de etiquetas y etiquetado de recipientes. Se debe guardar una etiqueta de muestra de cada *lote*.

7.7 Almacenamiento de recipientes

Los recipientes deben almacenarse en zonas exclusivas, con las separaciones adecuadas de los productos tóxicos.

Los recipientes rechazados, anulados, devueltos o dañados deberán marcarse y guardarse apartados en un *área* separada.

Para controlar la vida o *duración de almacenamiento* se aplicará una gestión de inventario por el orden de llegada o adquisición (*FIFO*).

Se respetarán las condiciones de exposición a la luz y de temperatura máxima que indique el fabricante.

Se prohíbe la apertura de los recipientes en la zona de almacenamiento.

Se debe implantar un programa por escrito de control de plagas para las zonas dedicadas a almacenamiento, *reenvasado* y carga/descarga. Se debe crear un registro de inspecciones.

7.8 Carga para embarques

La operación de carga de camiones o contenedores de carga seca debe realizarse según una hoja de comprobación escrita, con inspección y *conformidad* final para evitar cualquier error de carga. La lista de comprobaciones y la hoja de *envasado* deberán estar firmadas por dos personas.

8 Traders, revendedores e intermediarios

Debido a la sensibilidad que presentan las aplicaciones del Propilenglicol USP/EP, es altamente recomendable mantener la cadena de suministro tan transparente y corta como sea posible. Como mínimo, la calidad y la trazabilidad se deben controlar a lo largo de toda la cadena de suministro hasta el usuario final.

Si no se pueden evitar traders u otros intermediarios, se aplicarán los mismos requisitos que para los distribuidores de productos químicos. Estas partes, incluso si son compañías “sólo con oficinas”, deberán someterse a una evaluación según el Sistema de Evaluación de la Seguridad y Calidad (SQAS) para distribuidores/ESAD II. Se requiere la aplicación de las secciones F y G para alimentos, cosméticos y/o productos farmacéuticos. No son aplicables todas las cuestiones de esta parte relacionadas con los procesos y operaciones de contratación externa a empresas de servicio.

9 Recogida de producto por cuenta del cliente

La recogida del Propilenglicol USP/EP tanto a granel como *envasado* solo debe aceptarse si se siguen los principios establecidos en estas instrucciones. El productor de Propilenglicol USP/EP debe asegurar el cumplimiento de unos procedimientos mediante acuerdos escritos con la compañía que se encargará de la recogida del producto. Estos procedimientos deben incluir como mínimo:

- El uso de medios de transporte adecuados.
- Inspección del camión antes de cargar.
- El transportista deberá presentar un certificado de limpieza si el vehículo no está dedicado en exclusiva.
- Copia de los registros de limpieza.
- Verificar que la limpieza es de grado alimentario.
- Uso de equipamiento de transporte adecuado.
- Políticas de restricción de cargas previas en caso de equipos de transporte no dedicados en exclusiva.
- Aplicación de un sistema adecuado de toma de muestra y de precintado.
- Documentación adecuada para permitir una trazabilidad completa
- Las muestras y documentos deberán guardarse como se describe en 2.6.

Apéndice 1 Información sobre del producto

La información sobre el producto y toxicológica citadas en este apéndice se basan principalmente en las Fichas de Seguridad del Material de los miembros del grupo de trabajo.

Hay información adicional sobre Propilenglicol en las Hojas de datos de la IUCLID (expediente HEDSET), que incluye información toxicológica completa.

1 DATOS GENERALES

NUMERO EINECS	NUMERO CAS	DENOMINACIÓN USP/NF Y EP	DENOMINACIÓN DE LA IUPAC	OTROS NOMBRES EQUIVALENTES	NÚMERO E
200-338-0	57-55-6	Propilenglicol	Propano-1,2-Diol	1,2-Propilenglicol 1,2-Propanodiol 1,2-Dihidroxiopropano	E 1520, Propano-1,2-diol (Propilenglicol) (aditivo alimentario) E 490, Propano-1,2-diol (aditivo alimentación animal)

2 PROPIEDADES FÍSICAS

FÓRMULA	MASA MOLAR	VALORES TÍPICOS DE USO CORRIENTE	
$\begin{array}{c} \text{HO} \quad \text{OH} \\ \quad \\ \text{H}_2\text{C} - \text{CH} - \text{CH}_3 \end{array}$	76.1	Punto de fusión (101.3 kPa)	(-60 °C) sobrefusión
		Punto de vertido	< -57°C
		Intervalo de ebullición(101.3 kPa)	186-190 °C
		Punto "flash" (evaporación súbita) (copa cerrada, Pinsky Martens)	99 - 103 °C
		Temperatura de inflamación	370 - 420 °C
		Límites de explosión en aire	
		- inferior	2.6 en vol%
		- superior	12.6 en vol%
		Solubilidad en agua a 20 °C	soluble en todas proporciones
		Peso específico d(25/25) (USP)	1.035 - 1.037
		Presión de vapor a 20 °C	0.08 - 0.106 mbares
		Viscosidad a 25 °C (Brookfield)	46 mPa.s
		Viscosidad Dinámica (20 °C)	55 mPa.s
		Índice de refracción a 20 °C	1.430 - 1.434
Log _{Pow}	ca. -1		

Se da más información en las fichas técnicas de los fabricantes.

El Propilenglicol USP/EP es un líquido incoloro y casi inodoro.

El tiempo de vida del Propilenglicol USP/EP es limitada. El producto es higroscópico y sensible a la luz solar, aire, agentes oxidantes, ácidos, bases y altas temperaturas. La oxidación parcial en presencia de oxígeno puede propiciar la formación de aldehídos, cetonas, ácidos y dioxolanos. El grado de degradación del producto, indicado por el incremento de color, absorción UV, acidez y olor, se incrementa con las altas temperaturas, la presencia de metales y/o la exposición a la luz del sol (UV) cuando se almacena en el exterior en contenedores de plástico transparentes. En general, se recomienda almacenar el producto en contenedores homologados y cerrados a temperaturas que no superen los 40 °C.

La duración en almacenamiento indicada por el fabricante sólo es aplicable si se siguen las instrucciones de almacenamiento descritas en la directiva.

Otros datos, tales como valor de riqueza, identificación por absorción infrarroja, contenido en sustancias oxidantes y reductoras, acidez, agua, residuo por ignición, cenizas sulfatadas, cloruros, sulfatos, metales pesados y disolventes residuales se especifican en las actuales USP y EP, y deben cumplirse.

3 RIESGOS Y CLASIFICACIONES

IDENTIFICACION DE RIESGOS

En condiciones normales de uso, no supone ningún riesgo específico para la salud ni el medio ambiente.

Seguridad: no es inflamable, pero puede arder.

El Propilenglicol USP/EP no está sometido a clasificación según la directiva de Sustancias peligrosas de la UE.

El Sistema Globalmente Armonizado (SGA) para el etiquetado y clasificación entró en vigor el 31 de diciembre de 2008 como "Reglamento CLP" (clasificación, etiquetado y empaquetado de sustancias y mezclas) y se aplicará a las sustancias a partir del 30 de noviembre de 2010. No se han adelantado datos sobre la clasificación.

PROPIEDADES A ADVERTIR/AVISOS DE RIESGO

Ninguna

REGULACIONES DE TRANSPORTE

El Propilenglicol USP/EP no está clasificado como peligroso según la normativa de transporte de la UE.

Apéndice 2

Cuestionario de valoración para almacenamiento a granel y operaciones de envasado

Objeto

El objeto de este cuestionario es evaluar hasta qué punto las operaciones de las varias fases de la cadena de distribución se adecúan a las Instrucciones de Cefic para la manipulación y distribución de Propilenglicol USP/EP. Se deberá aplicar como requisito mínimo en ausencia de una evaluación SQAS/ESAD II, sección F.

Puede emplearse, bien como instrumento de auto-evaluación por cualquier compañía implicada en la cadena de distribución, o como protocolo de auditoría preliminar, para ayudar a los fabricantes de Propilenglicol USP/EP en la valoración de la capacidad de sus contratistas para manejar este producto con seguridad.

Este cuestionario abarca solamente las precauciones básicas recomendadas en las Instrucciones del Cefic, y su uso está previsto para una evaluación previa de *conformidad*. El rellenar el cuestionario aumentará el conocimiento de la compañía sobre las cuestiones más relevantes en este tema, y la ayudará a localizar rápidamente cualquier punto débil de importancia.

Para la evaluación, tengan en cuenta los requisitos que se describen en el Capítulo 2.8.

No obstante, el cuestionario no proporciona una información detallada de las instrucciones de Cefic ni de cómo adoptarlas. Si se identifica alguna deficiencia como resultado de esta evaluación, hay que proceder a una investigación adicional, y se deberán emprender las acciones consecuentes.

NOTA:

- Se debe rellenar un cuestionario independiente por cada punto o parte de la compañía implicado en la manipulación y la distribución de Propilenglicol USP/EP.
- La palabra "producto" se refiere a Propilenglicol USP/EP.
- Las palabras en cursiva están explicadas en el glosario.
- Se ruega marcar SI, NO ó N/P (no procede) en respuesta a cada pregunta. Algunas preguntas requieren respuestas más detalladas, para las que se ha previsto espacio en la columna COMENTARIOS.
- **Las preguntas consideradas como requisitos mínimos esenciales están marcadas en negrita.**

Referencias y actividades de la compañía (relacionadas con el producto)

NOMBRE DE LA COMPAÑÍA _____

PERSONA DE CONTACTO _____

DIRECCION DE CONTACTO _____

ACTIVIDAD

- | | | | |
|---------------------------|--------------------------|--|--------------------------|
| - Almacenamiento a granel | <input type="checkbox"/> | - (Re-) <i>envasado</i> | <input type="checkbox"/> |
| - Carga a granel | <input type="checkbox"/> | - Almacenamiento de producto <i>envasado</i> | <input type="checkbox"/> |
| - Transporte a granel | <input type="checkbox"/> | - Usuario final | <input type="checkbox"/> |
| - Descarga a granel | <input type="checkbox"/> | - Otras | <input type="checkbox"/> |

Descripción _____

PREGUNTAS DE VALORACION				
	SI	NO	N/A	COMENTARIOS
1 GENERALIDADES				
1.1				¿Qué actividad y qué norma?
1.2				¿Qué criterios?
El personal implicado en la manipulación del producto: - ¿conoce los riesgos para la salud? - ¿ha sido cualificado formalmente siguiendo criterios escritos?				
1.3				¿En qué temas y cuánto dura?
En su proceso de cualificación, ¿requiere Ud. una formación específica?				
1.4				¿Cómo?
¿Puede Ud. proporcionar una trazabilidad completa? - en el origen del producto - en sus operaciones - en los destinos del producto				
1.5				
¿Va cada lote de producto acompañado de un certificado de calidad?				
1.6				¿Qué ensayos analíticos?
¿Se comprueba la identificación del Producto y/o se determina su calidad - antes de enviarlo a embarque? - en el lugar de recepción? - cada vez que se trasvasa de un recipiente a otro?				
1.7				¿Cómo?
¿Se certifica de nuevo cada lote de producto cada vez que se mezcla con otro lote?				
1.8				Describalos:
¿Disponen Uds. de procedimientos escritos sobre control del tiempo en almacenamiento?				
1.9				¿Durante cuánto tiempo?
¿Se toman y conservan todas las muestras siguiendo procedimientos escritos?				
1.10				Describalos:
¿Tiene Ud. procedimientos escritos sobre cómo manipular lotes no-conformes?				
1.11				Describalos:
¿Tiene un procedimiento escrito de bloqueo de producto ya expedido en caso de calidad dudosa?				
1.12				¿Qué materiales? Describe los métodos:
Cada pieza del equipo en contacto con el producto: - está dedicada al producto en exclusiva? - está etiquetada? - está fabricada de materiales adecuados? - se limpia y se mantiene siguiendo procedimientos escritos?				

PREGUNTAS DE VALORACIÓN				
	SI	NO	N/A	COMENTARIOS
2 ALMACENAMIENTO A GRANEL				
2.1 El material del tanque de almacenamiento es compatible con el producto?				¿Qué material es?
2.2 ¿Está provisto el tanque de almacenamiento de un sistema de atmósfera de nitrógeno o un equipo de secado para proteger el producto de la oxidación y/o la humedad?				Describe su sistema:
2.3 Si se usa, ¿la calidad del gas de protección es compatible con el producto?				¿Qué calidad?
2.4 ¿Puede Ud. asegurar que su sistema de toma de muestras puede proporcionar una muestra representativa?				¿Qué sistema?
2.5 Si se mezcla producto de lotes diferentes en el tanque de almacenamiento: - toma una muestra representativa de la mezcla - asigna un nuevo número de lote? - lleva a cabo una recertificación con los correspondientes test analíticos?				¿Qué ensayos?
3 CARGA Y DESCARGA A GRANEL				
3.1 ¿Tiene procedimientos y documentación escrita para la carga/descarga de producto?				
3.2 Todo el equipo que está en contacto con el producto: - ¿está situado en una zona limpia? - ¿está etiquetado? - ¿se escurre y se tapa después de usarlo, siguiendo procedimientos escritos?				
3.3 Antes de la carga, - ¿comprueba la limpieza del equipo de transporte? - ¿guarda los documentos de inspección?				¿Cómo? ¿Cuáles?
3.4 Después de la carga, - ¿conserva Ud. una muestra tomada del equipo de transporte lleno? - ¿lleva a cabo análisis claves para hacer una identificación positiva y detectar contaminaciones? - ¿precinta todas las válvulas y bocas?				¿Cuánto tiempo? ¿Qué análisis?
3.5 Antes de descargar, - ¿comprueba la integridad de los precintos? - ¿efectúa análisis claves de identificación positiva y detección de contaminaciones? - ¿conserva una muestra?				¿Cuáles? ¿Durante cuánto tiempo?

PREGUNTAS DE VALORACIÓN				
	SI	NO	N/A	COMENTARIOS
4 TRANSPORTE A GRANEL				
4.1 ¿Evalúa Ud. a sus transportistas según SQAS o esquema similar? ¿Se asegura de que los conductores de camión reciben formación sobre el manejo de Propilenglicol USP/EP?				
4.2 ¿Prohíbe Ud. la subcontratación: - en cualquier circunstancia? - se informa previamente a quien otorga el contrato y se recibe su aprobación?				
4.3 Si usa equipo de transporte no dedicado, ¿exige Ud: - un procedimiento específico de limpieza con un certificado correspondiente? - una lista de últimas cargas prohibidas o permitidas?				Describalo: Adjunte la lista
4.4 ¿Tiene un acuerdo formal con sus compañías de transporte en el que se especifique: - sus requerimientos de precintado? - los materiales adecuados para entrar en contacto con el producto?				Describalos: Describalos:
5 ENVASADO				
5.1 El equipo que está en contacto con el producto: - ¿está plenamente dedicado (o al menos dedicado en exclusiva a producto de grado industrial o de grado farmacéutico o alimentario adecuados)? - ¿está claramente etiquetado? - ¿se ha limpiado según procedimientos comprobados escritos? - ¿está hecho de materiales adecuados? - ¿están conectadas las líneas y equipos a líneas para otro producto, por ejemplo a través de un colector?				Describalos: ¿Qué materiales? En caso afirmativo, ¿cómo se gestiona el riesgo de contaminación cruzada?
5.2 ¿Se filtra el producto antes de la operación de <i>envasado</i> ? - La documentación incluye - Tipo de filtro - Tamaño de filtro - Frecuencia de cambio - Condiciones del filtro - Fecha de inspección/reposición - Responsable individual				
5.3 El medio ambiente de la operación de <i>envasado</i> , - ¿está separado de otras operaciones (o destinado al menos a productos compatibles)? - ¿está limpio y exento de polvo? - ¿está bajo presión de aire filtrado?				Describalos:
5.4 Si hay presentes productos tóxicos en el <i>área</i> , ¿dispone Ud. de un procedimiento es para prevenir la <i>contaminación cruzada</i> ?				Describalo:

PREGUNTAS DE VALORACIÓN				
	SI	NO	N/A	COMENTARIOS
<p>5.5 Cada lote envasado,</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿es completamente seguible (incluyendo el origen del recipiente vacío)? - ¿es de calidad homogénea? - ¿se le toma muestra y se hace una identificación positiva y una comprobación de contaminaciones según procedimientos escritos? - ¿Se conserva una muestra del lote? 				¿Cuánto tiempo?
<p>5.6 ¿Se menciona en cada recipiente (bidón, IBC, etc.) la fecha de caducidad o el tiempo de almacenamiento?</p>				
<p>5.7 ¿Se controla la limpieza de los recipientes antes de su llenado, al menos en base estadística?</p>				¿Cómo? Qué método usa?
<p>5.8 ¿Por cada inspección de limpieza, conserva un informe escrito, p.e. una lista de comprobaciones?</p>				¿Cuánto tiempo?
<p>5.9 ¿Tiene una especificación escrita de los recipientes, incluyendo, para todas las partes que estén en contacto con el producto, una homologación de material para productos de grado alimentario?</p>				
<p>5.10 Los suministradores de recipientes,</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿se seleccionan según criterios de calidad? - ¿se someten a auditorías periódicas? - ¿están informados del uso delicado o crítico del producto? 				¿Qué criterios? ¿Con qué frecuencia?
<p>5.11 ¿Prohíbe Ud.</p> <ul style="list-style-type: none"> - los recipientes reacondicionados? - los IBC hechos de plásticos translúcidos - los bidones de acero no revestidos? 				
6 RECEPCIÓN, ALMACENAMIENTO Y ENVÍOS DE PRODUCTOS ENVASADOS				
<p>6.1 ¿Se hacen las recepciones</p> <ul style="list-style-type: none"> - según procedimientos escritos? - con inspección de conformidad, incluyendo los precintos? - controlando la existencia y la calidad de la documentación apropiada? 				Describalos:
<p>6.2 ¿Se almacenan los recipientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - en áreas dedicadas con la separación adecuada de otros productos para evitar errores? - con un sistema de control del tiempo en almacenamiento? - con protección contra la luz solar directa? - con condiciones de temperatura máxima controlada cuando sea aplicable? 				

PREGUNTAS DE VALORACIÓN				
	SI	NO	N/A	COMENTARIOS
6.3 Si tiene Ud. quiere abrir un recipiente, - ¿tiene un procedimiento escrito para evitar la contaminación? - ¿tiene un procedimiento de recertificación de la calidad? - ¿se vuelve a precintar el recipiente?				
6.4 Para la carga de recipientes en camiones o en contenedores de carga seca, - emplea Ud. una hoja de comprobaciones en la inspección final? - la lista u hoja de embarque está firmada por al menos 2 personas?				
TOTAL				

PUNTUACIÓN DE LA VALORACIÓN: Número de SI/Número de (SI + NO) x 100 = ____ %

COMENTARIOS _____

REALIZADO POR _____

FECHA _____

FIRMA

Apéndice 3

Cuestionario de valoración para operaciones de almacenamiento de producto *envasado*

Objeto

El objeto de este cuestionario es evaluar hasta qué punto las operaciones de las varias fases de la cadena de distribución se adecuan a las Instrucciones de Cefic para la manipulación y distribución de Propilenglicol USP/EP. Se deberá aplicar como requisito mínimo en ausencia de una evaluación SQAS/ESAD II, sección F.

Este cuestionario está diseñado específicamente para compañías que se dedican al almacenamiento y distribución de producto *envasado* y que manipulan el Propilenglicol USP/EP exclusivamente en los bidones o IBC's originales y precintados del productor.

Puede emplearse, bien como instrumento de auto-evaluación por cualquier compañía implicada en la cadena de distribución, o como protocolo de auditoría preliminar, para ayudar a los fabricantes de Propilenglicol USP/EP en la valoración de la capacidad de sus contratistas para manejar este producto con seguridad.

Este cuestionario abarca solamente las precauciones básicas recomendadas en las instrucciones del Cefic, y su uso está previsto a una evaluación previa de *conformidad*. El rellenar el cuestionario aumentará el conocimiento de la compañía sobre las cuestiones más importantes, y la ayudará a localizar rápidamente cualquier punto débil de importancia. Para la evaluación del cuestionario considere los requisitos que se describen en el Capítulo 2.8.

No obstante, el cuestionario no proporciona una información detallada de las instrucciones de Cefic ni de cómo adoptarlas. Si se identifica alguna deficiencia como resultado de esta evaluación, hay que proceder a una investigación adicional, y se deberán emprender las acciones consecuentes.

NOTA:

- Se debe rellenar un cuestionario independiente por cada punto o parte de la compañía implicado en la manipulación y la distribución de Propilenglicol USP/EP.
- La palabra "producto" se refiere a Propilenglicol USP/EP.
- Las palabras en cursiva están explicadas en el glosario.
- Se ruega marcar SI, NO ó N/P (no procede) en respuesta a cada pregunta.
- Algunas preguntas requieren respuestas más detalladas, para las que se ha previsto espacio en la columna COMENTARIOS.
- Las cuestiones consideradas como esenciales, es decir, mínimos requerimientos, se han marcado en **negrita**.

Referencias y actividades de la compañía (relacionadas con el producto)

NOMBRE DE LA COMPAÑÍA _____

PERSONA DE CONTACTO _____

DIRECCION DE CONTACTO _____

ACTIVIDAD

- Almacenamiento de producto *envasado*

Descripción _____

PREGUNTAS DE VALORACION				
	SI	NO	N/A	COMENTARIOS
1 GENERALIDADES				
1.1 ¿Está su actividad certificada según la Serie ISO 9000, GMP, HACCP u otra?				¿Qué actividad y qué norma?
1.2 El personal implicado en la manipulación del producto: - ¿conoce los riesgos para la salud? - ¿ha sido cualificado formalmente siguiendo criterios escritos?				¿Qué criterios?
1.3 En su proceso de cualificación, ¿requiere Ud. una formación específica?				¿En qué temas y cuánto dura?
1.4 ¿Puede Ud. proporcionar una seguibilidad completa? - en el origen del producto - en sus operaciones - en los destinos del producto				¿Cómo?
1.5 ¿Guarda registro de distribución para cada expedición, incluyendo nombre y lugar de recepción, calidad, número de lote, transportista y fecha de expedición?				
1.6 ¿Va cada lote de producto acompañado de su certificado de análisis?				
1.7 ¿disponen Uds. De procedimientos escritos acerca del manejo de lotes de producto no conforme?				Descríbalos:
1.8 ¿Disponen Uds. de procedimientos escritos acerca del manejo de producto recibido en sus envases originales con los precintos rotos o eliminados?				Descríbalos:
1.9 ¿Dispone de un procedimiento escrito de bloqueo y recogida de producto no conforme con responsabilidades definidas en caso de calidad dudosa?				Descríbalos:
6 RECEPCION, ALMACENAMIENTO Y ENVIOS DE PRODUCTOS ENVASADOS				
6.1 ¿Se hacen las recepciones: - según procedimientos escritos? - con inspección de conformidad, incluyendo los precintos? - controlando la existencia y la calidad de la documentación apropiada?				Descríbalos:

PREGUNTAS DE VALORACION				
	YES	NO	N/A	COMMENTS
6.2 ¿Se almacenan los recipientes: - en áreas dedicadas con la separación adecuada de otros productos para evitar errores? - con un sistema de control del tiempo en almacenamiento? - con protección contra la luz solar directa? - con condiciones de temperatura máxima controlada cuando sea aplicable?				
6.3 ¿Si tiene Ud. que poner una etiqueta adicional en el envase original y precintado ¿Dispone de un procedimiento escrito para la creación y control de etiquetas?				¿Qué etiquetas adicionales aplican?
6.4 ¿Pueden ustedes confirmar que no abren los recipientes originales y precintados y revenden el material como Propilenglicol USP/EP?				
6.5 Para la carga de recipientes en camiones o en contenedores de carga se - emplea Ud. una hoja de comprobaciones en la inspección final - la lista u hoja de embarque está firmada por al menos 2 personas?				
TOTAL				

PUNTUACIÓN DE LA VALORACIÓN: Número de SI/Número de (SI + NO) x 100 = ____ %

COMENTARIOS _____

REALIZADO POR _____

FECHA _____

FIRMA

Apéndice 4

Valoración para operaciones a realizar con Traders, Revendedores e Intermediarios

En una operación normal de la cadena de suministro el productor de Propilenglicol USP/EP vende producto en granel o en envases originales directamente al consumidor final o a distribuidores cualificados. Estos distribuidores, evaluados y aprobados por los productores, pueden almacenar el producto en tanques de almacenamiento intermedio y/o envasar el producto, o almacenar el producto *envasado* originalmente en almacenes, antes de enviarlo a su destino en el cliente final. En estos casos, las diferentes operaciones que componen la cadena de suministro son habitualmente transparentes para el productor de PG USP/EP. El cumplimiento con las Directrices de Cefic para el manejo del PG USP/EP, incluyendo la trazabilidad puede ser claramente establecido por medio de los cuestionarios de autoevaluación y las revisiones realizados por el productor.

Por el contrario, los productores de PG USP/EP pueden decidir vender producto en granel o en envases originales a traders/distribuidores/intermediarios que actúan como revendedores del material a otros traders/distribuidores/intermediarios, estableciendo una nueva cadena de suministro. En la mayoría de los casos en que esto ocurre, el productor original de PG USP/EP tiene una información muy limitada acerca de los diferentes actores involucrados en la operación y de su cumplimiento con las Directrices de Cefic para el manejo del PG USP/EP.

El objeto de este apéndice es hacer énfasis en los principios que rigen las Directrices de Cefic para el manejo del PG USP/EP y luchar por conseguir su implementación de forma consistente en **todas** las operaciones de la cadena de suministro en Europa.

El grupo de trabajo para el MPG USP en Cefic reconoce que todas las compañías miembros de Cefic se comprometen con el cumplimiento de todas las leyes de la competencia aplicables. Asimismo, este grupo también reconoce que existe un alto riesgo de pérdida de la trazabilidad del producto cuando este es vendido a través de traders/revendedores/intermediarios. El grupo ve este hecho como una fisura en los esfuerzos que se están llevando a cabo para la implementación de las Directrices de Cefic en Europa y como un riesgo inaceptable. Se recomienda, por tanto, que los miembros de Cefic que actúan como productores y vendedores del producto aseguren tanto el conocimiento de la cadena de suministro como la aplicación de las Directrices de Cefic en la misma, de forma que quede establecido un sistema que garantice la total trazabilidad para el PG USP/EP en todo momento.

Por todo lo expuesto anteriormente, en todo proceso de venta de Propilenglicol USP/EP a través de traders/revendedores/intermediarios, tanto si la relación entre estos y el productor es antigua como si se trata de una operación nueva, debe aplicarse el siguiente procedimiento que consta de **tres etapas**:

- 1) El productor debe enviar una carta al trader/revendedor/intermediario con los requerimientos más importantes que aparecen en las Directrices de Cefic.
- 2) El trader/revendedor/intermediario debe cumplimentar el cuestionario de autoevaluación de Cefic que le sea aplicable y confirmar su cumplimiento con las Directrices de Cefic por escrito al productor.
- 3) El productor debe confirmar los resultados en una revisión de la instalación.

En el siguiente párrafo podemos ver estos tres pasos con más detalle.

Etapa n°1

El productor debe hacer énfasis específico y por escrito al trader/revendedor/intermediario en los siguientes requerimientos de las Directrices de Cefic para el manejo del PG USP/EP, que se consideran críticos, y que sean aplicables en cada caso:

- Trazabilidad del producto: Registros adecuados de la distribución, Directrices de Cefic, cap. 2.1
- Inspección, muestreo y análisis adecuados, cap. 2.2
- Prohibición estricta de recalificación de calidad industrial a farmacéutica en cualquier punto de la cadena de suministro.
- Procedimientos y equipo de manejo y almacenamiento adecuados.
- Equipos de transporte en granel apropiados: política de restricción de cargas previas.
- Instalaciones de *reenvasado* adecuadas: Condiciones de limpieza ambiental, cap. 7.5
- La mezcla de distintos *lotes* de fabricantes diferentes es una práctica no autorizada. En estos casos, la trazabilidad se ve seriamente comprometida y el comerciante/revendedor/intermediario asume toda la responsabilidad por la pureza y el cumplimiento con las GMP de este material y se convierte en ese momento en su productor.
- Para mezclar *lotes* del mismo fabricante, como mínimo se deben realizar análisis de control claves de acuerdo con el Capítulo 2.2.4. y, si el resultado es conforme, se debe emitir el *certificado de conformidad* correspondiente. Si el cliente demanda un *certificado de análisis*, el producto se debe analizar y expedir de acuerdo con los requisitos de la especificación USP/EP y se debe crear un nuevo *certificado de análisis* a partir de los nuevos datos analíticos. Asimismo, se le debe asignar al material un nuevo *número de lote* para reestablecer la trazabilidad a partir de este punto en la cadena de suministro.

Etapa n°2

Los traders/revendedores/intermediarios deben facilitar al productor/vendedor una carta que contenga los siguientes puntos:

- Suministrar al productor el cuestionario de autovaloración de Cefic que sea aplicable cumplimentado.
- Confirmar su cumplimiento de las Directrices de Cefic para el manejo y la distribución de PG USP/EP, especialmente en los puntos críticos mencionados anteriormente.
- Mostrar su acuerdo en lo referente a programas de Responsible Care® y aspectos de la gestión del producto que incluyen el hecho de que cada parte involucrada en la cadena de distribución es responsable de su manejo seguro, apropiado e higiénico. Utilizando una ética de Responsible Care®, cada parte asegura que sus colaboradores aguas abajo en la cadena de distribución están informados acerca de las Directrices de Cefic y luchan por su cumplimiento.

Etapa n°3

El productor verifica los resultados de las autoevaluaciones, como mínimo en lo que se refiere a trazabilidad mediante una revisión en las instalaciones del trader/revendedor/intermediario. Se debe utilizar el cuestionario para distribuidores a granel/*reenvasado*, según sea aplicable.

Este proceso en tres etapas debe ser aplicado tanto para relaciones comerciales nuevas como para las ya existentes.

En el caso de nuevas ventas potenciales, es preciso completar las etapas 1 y 2 antes de comenzar el suministro de producto, debiendo realizar la etapa 3 en un plazo de 6 meses a partir del inicio de dicho suministro. En el caso de relaciones comerciales ya existentes, se sugiere que la realización de todo el proceso se lleve a cabo en un plazo de tiempo mucho más corto, alrededor de tres meses.

Si se identifican *no conformidades* críticas respecto a las Directrices de Cefic para el PG USP/EP que no son corregidas por el trader/revendedor/intermediario en un plazo aceptable de tiempo, el productor no debe comenzar o debe suspender sus ventas de PG USP/EP a esta compañía.

Apéndice 5

Referencias

1. The Joint IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients, The International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC) – Pharmaceutical Quality Group (PQG), 2006.
2. ICH – Q7, Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 2000.
3. European Single Assessment Document for Chemical Distributors (ESAD), Cefic/FECC, March 2006.
4. Good Trade and Distribution Practices for Pharmaceutical Starting Materials, World Health Organization, 2003.
5. The IPEC Good Distribution Practices Guide for Pharmaceutical Excipients, The International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC), 2006.
6. The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline for Pharmaceutical Excipients, The International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC), 2008.
7. Responsible Care Status Report 2007, International Council of Chemical Associations (ICCA), 2007.
8. Current United States Pharmacopoeia (USP).
9. Current European Pharmacopoeia (EP).
10. Current Pharmacopoeia of Japan (JP).
11. Current Safety Data Sheets según documento 1907/2006/EC de las compañías miembros del Grupo de Trabajo (véase también Apéndice 1).
12. Norma Europea serie ISO 9000:2000.

Apéndice 6

Definiciones

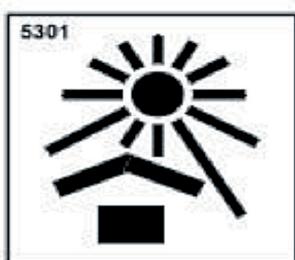
EXPRESIÓN	DEFINICIÓN
Sustancia adulterada	Material que, o bien se ha contaminado con una sustancia extraña, o bien no se ha fabricado usando buenas prácticas fabriles.
Certificado de análisis (COA)	Documento en que se indican los datos analíticos reales obtenidos por análisis de una muestra representativa del <i>lote</i> de producto que se enviará al cliente.
Certificado de conformidad (COC)	Documento que confirma que el producto enviado al cliente cumple un conjunto específico de requerimientos o <i>especificaciones</i> . No contiene resultados de ensayos.
Área/ambiente limpios	Un área con un control ambiental definido de contaminación, construida y usada de tal modo que se reduce la introducción, generación y retención de <i>contaminantes</i> en el área.
Conformidad	Cumplimiento de los requerimientos especificados.
Contaminante	<i>Impureza</i> no prevista en el producto, que puede introducirse por razones tales como una limpieza o un tratamiento deficiente, falta de los controles apropiados del medio ambiente y del personal durante el proceso de fabricación, manipulación y distribución.
Proceso continuo	Proceso de fabricación que produce continuamente Propilenglicol USP/EP a partir de un suministro continuo de materias primas.
Revisión del contrato	Actividades sistemáticas que se realizan antes de que el suministrador firme el contrato, para asegurarse de que los requerimientos de calidad del cliente están definidos claramente, no son ambiguos, están documentados, y no alcanzables por el suministrador.
Contaminación cruzada	Contaminación de un material con otro producto durante la producción, la manipulación y la distribución.
Excipiente	Cualquier sustancia distinta del fármaco o producto activo y de los materiales de <i>envasado</i> , cuya seguridad se ha evaluado apropiadamente, y que se incluye en la forma de suministro del fármaco.
Fecha de caducidad	La fecha hasta la que se espera que un producto permanecerá dentro de especificación si se almacena correctamente. Se establece para cada <i>lote</i> añadiendo el periodo de vida en el almacenamiento a la fecha de fabricación.
FIFO (First In First Out)	Procedimiento de distribución que asegura que el stock (<i>lote</i>) más antiguo es distribuido y/o utilizado antes que uno más reciente.
IBC	Recipiente de granel intermedio
Impureza	Sustancia contenida en un producto, y que no es la sustancia deseada.

EXPRESIÓN	DEFINICIÓN
Lote	Una cantidad definida de materia prima, material intermedio, componentes de <i>envasado</i> o producto final, tratada de tal modo que debería resultar homogénea. En un <i>proceso continuo</i> , un lote corresponde a una porción de la producción en un tiempo dado o en una cantidad dada (por ej. la que corresponde al volumen de un depósito, a un día de producción, etc.).
Número de lote	Combinación exclusiva de números y/o letras a partir de la cual puede determinarse la historia completa de la fabricación, el tratamiento, <i>envasado</i> , la codificación y la distribución de un lote.
Material no conforme	Cualquier material que no cumple las <i>especificaciones</i> del fabricante o no ha sido fabricado según la GMP que sea de aplicación.
Envasado	La acción de llenar y etiquetar un recipiente con un producto.
Material de <i>envasado</i>	Los recipientes, las tapas y las etiquetas empleados en el <i>envasado</i> de un producto.
Aseguramiento de la calidad	Las acciones sistemáticas y planificadas necesarias para asegurarse de que un producto o servicio satisfará unos requerimientos de calidad dados.
Control de calidad	Las técnicas operatorias y las acciones (preventivas, de supervisión y correctoras) necesarias para cumplir unos requerimientos de calidad.
Bloqueo de producto ya expedido	Decisión tomada por una compañía para bloquear y recuperar un <i>lote</i> de producto ya puesto en el mercado.
Fecha de retestado	Fecha en la que el producto debe ser analizado de nuevo para asegurar que es aún adecuado para ser utilizado.
Vida o duración en almacenamiento	El período de tiempo durante el cual el producto cumple las <i>especificaciones</i> .
Especificaciones	Lista de pruebas, referencias a métodos analíticos y criterios apropiados para la aceptación de un material, que son la base de una evaluación de la calidad.
Convalidación	Programa documentado que proporciona un grado elevado de seguridad de que un procedimiento, un equipo de tratamiento, un material o una actividad específicos darán regularmente unos resultados que cumplirán con unos criterios de aceptación predeterminados.

Apéndice 7

Símbolos para utilización en producto envasado

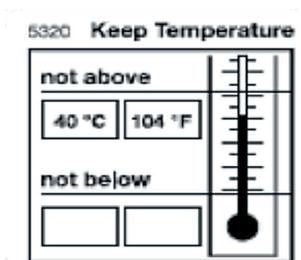
Protección contra la luz directa del sol



Protección de la lluvia



Maxima temperatura de almacenamiento





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