GUIDEGXP SERIES · PHARMA LAB

GUIDA OPERATIVA

LABORATORIO DI MICROBIOLOGIA

E TEST DI STERILITÀ GMP

Metodi, terreni, apparecchiature, indagini e risultati difendibili

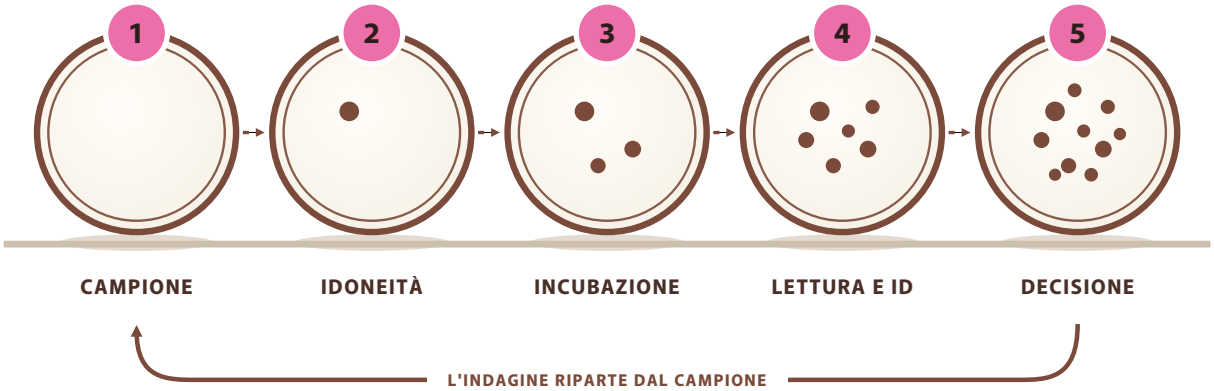
246 PAGINE · 18 CAPITOLI · 6 PARTI · TOOLKIT DI 16 STRUMENTI WORD + EXCEL

DAL CAMPIONE ALLA DECISIONE: RISULTATI MICROBIOLOGICI CHE REGGONO IN ISPEZIONE

PRIMA EDIZIONE · OTTOBRE 2026 · V1.0 · CUT-OFF 04/10/2026 · EDIZIONE ITA

ESTRATTO GRATUITO

IL PERCORSO DEL DATO, DAL CAMPIONE ALLA DECISIONE



GuideGxP
Practical compliance guides for Pharma professionals
www.guidegxp.com

Presentazione della guida

La guida accompagna chi governa un laboratorio di microbiologia CQ GMP — test di sterilità e isolatori, bioburden ed enumerazione, endotossine, metodi rapidi e identificazione, terreni e growth promotion, ceppi di riferimento, incubazione, campioni, apparecchiature, OOS microbiologici e laboratori esterni — dal campione alla decisione. Per ogni punto dice quale testo lo governa, con quale forza e in quale giurisdizione, quale valore dà (o non dà) e con quale natura, che cosa deve decidere il laboratorio e dove ne resta traccia. Nessun valore universale: tempi e temperature d'incubazione, criteri di recupero e di GPT, diluizioni, numero di repliche e frequenze restano decisioni del laboratorio, prese con un criterio scritto.

Questo estratto contiene, nella forma in cui compaiono nell'edizione completa: il riquadro di stato regolatorio e tecnico e il sistema delle etichette; l'indice completo; dal Capitolo 4 che cosa il test di sterilità può dimostrare, filtrazione su membrana e inoculo diretto, idoneità, validazione e verifica; dal Capitolo 6 l'invalidazione di un test positivo e il Caso A per intero; pagine reali di tre strumenti del toolkit; l'elenco di ciò che comprende l'acquisto. Prima edizione, ottobre 2026, v1.0; cut-off normativo 04/10/2026.

Stato regolatorio e tecnico

⚠ AVVERTENZA

Stato regolatorio e tecnico al 04/10/2026

- **UE.** VIGENTE REQUISITO NORMATIVO in UE: EU GMP Annex 1, Capitoli 1, 3, 4, 6, 7, Annex 2, 11, 15, 17, 19 (riveduto, dal 24/09/2026); GMP veterinarie dal 16/07/2026. VIGENTE GUIDANCE in UE: linee guida e Q&A EMA (v. Capitolo 1).
- **PIC/S** VIGENTE GUIDANCE: PE 009-18 (dal 24/09/2026), PI 006-4 (dal 01/10/2026), PI 023-2, PI 041-1; PI 012-3 e PI 014-3 del 2007, con valori di guidance storica (v. Capitoli 1, 4, 5).
- **WHO.** TRS 961, Annex 2 VIGENTE GUIDANCE è la linea guida del laboratorio di microbiologia; TRS 1052, Annex 4 lo esclude (v. Capitolo 1).
- **ICH** VIGENTE GUIDANCE: Q4B(R1) e Annex 4A(R1), 4B(R1), 4C(R1), 8(R1), 14; Q9(R1); Q10.
- **USA.** 21 CFR 211; 610 e 600.3 (biologici con licenza) VIGENTE REQUISITO NORMATIVO negli USA; guidance FDA sull'asettico (ottobre 2004), Q&A pirogeni ed endotossine Edition 2 (marzo 2026), OOS (maggio 2022), CCIT (febbraio 2008), Q&A CGMP VIGENTE GUIDANCE negli USA; guida ispettiva 1993 e manuali FDA non sono guidance (v. Capitolo 1).
- **Farmacopee.** Al 04/10/2026 sono applicabili la Ph. Eur. 12ª Edizione fino all'Issue 12.3 e la USP–NF 2026, Issue 5 (ufficiale dal 01/10/2026); le Issue 13.1, 13.2 e 13.3 della Ph. Eur. sono pubblicate ma applicabili solo dal 01/01/2027, dal 01/04/2027 e dal 01/07/2027, e fino ad allora resta in vigore il testo precedente. I testi della Ph. Eur. non sono stati consultati direttamente: questa guida ne riporta numero, titolo e stato da fonti ufficiali EDQM e descrive la struttura delle decisioni; per requisiti, metodi e criteri fa fede il testo vigente della Ph. Eur. Ph. Eur. obbligatoria negli Stati che la applicano, USP in UE solo per impegno di dossier o scelta del sistema qualità (v. Capitolo 1). Stati di 2.6.32, metodo G, 2.6.8, 5.1.6, 5.1.9 e USP ⟨86⟩: tabella sotto (v. Capitoli 4, 8, 9).
- DRAFT. Revisioni 2025 di EU GMP Annex 11, Capitolo 4 e Capitolo 1 DRAFT GUIDANCE: consultazioni chiuse, testi finali non pubblicati; restano in vigore l'Annex 11 e il Capitolo 4 del 2011 e il Capitolo 1 del 2013 (v. Capitolo 1). Proposte PF di USP ⟨1117⟩, ⟨1113⟩, ⟨1085⟩, ⟨1119⟩, ⟨1119.1⟩; draft FDA 2020 e 2021; Rev. 1 del reflection paper EMA sulle 3R: non sono testo vigente.
- IN SVILUPPO. Revisione dell'Annex 15 (bozza pianificata per dicembre 2026); ISO/DIS 11737-1, ISO/DIS 14644-7, ISO/FDIS 11133, EN 12469 parti 3 e 4; integrazione degli rCR nella Ph. Eur.
- ~~SUPERATA~~. Ph. Eur. 2.6.8; ISO 14698-1 e -2; Q&A FDA del giugno 2012 (tabella sotto); WHO TRS 957, Annex 1, da TRS 1052, Annex 4; draft FDA 2008 sui metodi rapidi per le terapie cellulari e geniche, ritirata il 06/05/2015; NSF/ANSI 49-2024, da 49-2026; PI 006-3, da PI 006-4.
- VIGENTE STANDARD TECNICO. ISO 11737-1:2018, 11737-2:2019, 13408-6:2021, 14644-7:2004, 11138-1 e -3:2017, 14937:2009, ISO/IEC 17025:2017; EN 12469-1, -2, -5:2025; NSF/ANSI 49-2026.
- **GB.** Human Medicines Regulations 2012; stato formale dell'Annex 1 del 2022 da verificare sulle fonti MHRA.

- **Che cosa non c'è.** Nessuna norma fissa un valore unico per tempi e temperature d'incubazione, recuperi, frequenze e numero di repliche: il criterio si definisce per il metodo, il campione e l'uso previsto, con una valutazione documentata basata sui dati del laboratorio e sul testo applicabile.
- **Da riverificare** (D-00.1 · **chi decide:** responsabile del laboratorio di microbiologia con QA di laboratorio · **su quale base:** eventi di riverifica elencati nel front matter e stato delle fonti al 04/10/2026 · **dove si registra:** Riesame_fonti (MB-TK-16)): Ph. Eur. 13.1–13.3; USP–NF 2026 Issue 6 e 2027 Issue 1–2; proposte PF; testi finali delle bozze UE e bozza dell'Annex 15; norme in sviluppo; nuova legislazione farmaceutica UE; Annex 1 in GB; NSF/ANSI 49-2026. Riesame periodico del laboratorio: D-18.3 (v. Capitolo 18).

Documento	Stato	Date da non confondere	Giurisdizione	Fonte
EU GMP Annex 1	VIGENTE	pubblicato il 25/08/2022; operativo dal 25/08/2023; 8.123 dal 25/08/2024	UE	FS-01
Ph. Eur. 5.1.13; 2.6.8	VIGENTE; ~~SUPERATA~~	5.1.13 dal 01/07/2025; 2.6.8 soppresso dal 01/01/2026	Stati Ph. Eur.	FS-83
Ph. Eur. 2.6.32; metodo G di 2.6.14	VIGENTE; nessuna etichetta	2.6.32 fino al 31/12/2026; metodo G dal 01/01/2027	Stati Ph. Eur.	FS-82
Ph. Eur. 5.1.9; 5.1.6	VIGENTE; revisione senza etichetta	5.1.9 rivisto dal 01/01/2026; 5.1.6 rivisto dal 01/04/2027	Stati Ph. Eur.	FS-81, FS-85
USP ⟨86⟩	ufficiale, non «applicable»	maggio 2025	USA	FS-65
Q&A FDA pirogeni ed endotossine	VIGENTE; Edition 1 ~~SUPERATA~~	Edition 2 marzo 2026; Edition 1 giugno 2012	USA	FS-48
ISO 14698-1 e -2	~~SUPERATA~~	ritirate il 16/03/2026	—	FS-91

Come leggere le etichette

Quattro etichette dicono lo stato, sette la natura, una marca gli esempi; prima lo stato, poi la natura, giurisdizione fuori dalle parentesi («VIGENTE in UE»).

Etichetta	Esempio di microbiologia
VIGENTE	Ph. Eur. 5.1.9 nella revisione dal 01/01/2026
DRAFT	revisione proposta di USP ⟨1117⟩: la proposta prevede
IN SVILUPPO	revisione dell'Annex 15, solo concept paper
~~SUPERATA~~	Ph. Eur. 2.6.8 «Pyrogens» dal 01/01/2026
REQUISITO NORMATIVO	un test di sterilità per sotto-lotto (Annex 1, 10.6) in UE
REQUISITO COMPENDIALE	Ph. Eur. 2.6.1 negli Stati Ph. Eur.
GUIDANCE	ambiente del test di sterilità (WHO TRS 961, Annex 2, 2.4.3)
STANDARD TECNICO	EN 12469-1:2025 sulle cabine di sicurezza biologica
PRINCIPIO SCIENTIFICO	$P = 1 - (1 - p)^n$ per la rilevazione
GEP/QRM	doppia lettura delle piastre decisa sul rischio

Etichetta	Esempio di microbiologia
RACCOMANDAZIONE GUIDEGXP	Annex 1, 4.21–4.22 per analogia all'isolatore di prova
ESEMPIO DIMOSTRATIVO	rapporto di GPT di un isolato locale di un'azienda fittizia

I testi pubblicati non ancora applicabili non hanno etichetta di stato; i casi limite sono nella tabella sopra.

La natura del valore si scrive in parole accanto al numero.

Natura del valore	Valore e oggetto	Documento e punto	Fonte
requisito senza valore	durata d'uso dei terreni "established, documented and scientifically justified"	EU GMP Capitolo 6, 6.24	FS-02
guidance con contesto	NMT 10 CFU/100 ml (TAMC), bulk prima della filtrazione sterilizzante	linea guida EMA sulla sterilizzazione, 4.1.5	FS-17
guidance storica	certificazione dell'ambiente di prova "at least annually"	PIC/S PI 012-3 (2007), 8.1.1.2	FS-23
guidance WHO di contesto	recupero 50–200 % dopo inoculo di non più di 100 UFC, solo terreni	WHO TRS 961, Annex 2, 5.2.2	FS-29
convenzione	uso entro cinque passaggi dalla coltura ATCC; intervalli contabili 30–300, 25–250, 15–300	raccomandazione ATCC; BAM	FS-98, FS-61
letteratura	tamponi pre-inumiditi 14,3 %, asciutti 4,4 % (spore su acciaio)	Rose et al. 2004	FS-99
esempio	20 unità da un lotto con lo 0,1 % contaminato: 98 % di probabilità di superare il test	guidance FDA 2004, XI.B	FS-47
principio	0 positivi su 20: tassi compatibili al 95 % fino al 13,91 % ESEMPIO DIMOSTRATIVO PRINCIPIO SCIENTIFICO	limite esatto binomiale	FS-100

ESEMPIO DIMOSTRATIVO Dati ipotetici, calcolati solo per illustrare il metodo: non sono criteri di accettazione né risultati di un laboratorio reale.

Indice completo dell'edizione: la mappa del manuale

L'edizione completa comprende 18 capitoli in sei parti, con i nomi dei sei temi dell'hub Laboratorio microbiologico e test di sterilità, più sei appendici, per 246 pagine in formato A4. I Capitoli 2–18 seguono lo stesso percorso in diciassette sezioni: il problema e la decisione; campo e confini; dati da raccogliere; principi tecnici; requisiti e fonti; interpretazione; rischio; decisione; procedura ragionata; evidenze; audit readiness; esempio (o caso integrato); errori da evitare; checklist del capitolo; strumenti del toolkit e articoli collegati; le decisioni che il capitolo produce; fonti del capitolo. I numeri di pagina si riferiscono all'edizione completa, non a questo estratto.

Stato regolatorio e tecnico 3
Come leggere le etichette 5
Perché questa guida non dà numeri universali 6
Come è costruita questa guida 7
Che cosa questa guida non è 8
Avvertenza sui casi e sui numeri 8
Nota di metodo 9
Copyright, avvertenze legali e contatti 9

PARTE I — ORGANIZZAZIONE DEL LABORATORIO

1. Base regolatoria, responsabilità e governance del laboratorio mi… 13
Il quadro al 04/10/2026 13
I testi per giurisdizione 13
Forza e natura dei testi 16
Mappa dei miti 16
Ruoli e responsabilità 17
Il programma del laboratorio di microbiologia 18
Interfacce editoriali 19
Come usare la guida 19
2. Organizzazione, flussi, locali e separazioni 23
3. Personale: qualifica, tecnica asettica e competenza 33

PARTE II — TEST DI STERILITÀ E ISOLATORI

4. Metodo del test di sterilità: filtrazione su membrana, inoculo diret… 43
5. Isolatori per il test di sterilità e biodecontaminazione 53
Caso B — Isolatore di prova: sviluppo del ciclo, punto freddo e residuo di peros… 59
6. Esecuzione, controlli asettici e indagine sul test positivo 64
Caso A — Test di sterilità positivo: stessa specie, ceppo diverso e lotto respinto 71

PARTE III — METODI E TECNOLOGIE MICROBIOLOGICHE

7. Bioburden ed enumerazione: recupero e idoneità 76
8. Endotossine: metodi, reagenti ricombinanti, interferenze 87
Caso C — Endotossine: diluizione di routine, mascheramento nel tempo e rFC 95
9. Metodi rapidi, identificazione microbica e contacolonie 100

PARTE IV — TERRENI, CEPPI E INCUBAZIONE

10. Terreni: preparazione, sterilizzazione, conservazione e growth p… 113
Caso D — Prova di promozione della crescita fallita su un isolato locale e dati E… 120
11. Ceppi di riferimento: tracciabilità e gestione 125
12. Incubazione: condizioni, tempi ed escursioni 133

PARTE V — CAMPIONAMENTO E GESTIONE DEI CAMPIONI

13. Campioni: ricezione, catena di custodia e tempi 143
14. Campionatori dell'aria e recupero dalle superfici (lato laboratorio) 151
15. Campioni EM: incubazione, lettura, conteggio e dati (interfaccia… 160

PARTE VI — APPARECCHIATURE E AFFIDABILITÀ DEI RISULTATI

16. Autoclavi da laboratorio, cabine di sicurezza biologica e banchi… 170
17. OOS microbiologici, indagine e CAPA 179
Caso E — OOS di conta su un non sterile, ritest esterno e laboratorio a contratto 185
18. Laboratori esterni, data integrity del dato microbiologico e riesa… 189

APPENDICI

Appendice A — Glossario ITA/ENG 200
Appendice B — Matrice delle fonti 215
Documenti per giurisdizione 224
Che cosa non è verificato e che cosa invecchia per primo 225
Appendice C — Matrice capitoli, toolkit e articoli 226
Strumenti, capitoli e cartelle 230
Appendice D — Istruzioni del toolkit 232
Il pacchetto e le cartelle 232
I sedici strumenti 233
Le schede degli strumenti 234
Come si usano 236
Esempi e verifica 236
Le decisioni che il toolkit chiede di registrare 237
Appendice E — Registro delle assunzioni e delle limitazioni 243
Appendice F — Revisione e change log 245
Politica di aggiornamento 245

CAPITOLO 4

Metodo del test di sterilità: filtrazione su membrana, inoculo diretto, idoneità del metodo

Estratto del Capitolo 4, nella forma in cui compare nell'edizione completa: il problema e la decisione e, dai principi tecnici, che cosa il test può dimostrare, filtrazione su membrana e inoculo diretto, idoneità, validazione e verifica, e il decision tree. Nell'edizione completa il capitolo prosegue con testi armonizzati e campionamento, breve shelf-life, requisiti e fonti, interpretazione, rischio, procedura, evidenze, audit readiness, esempio, checklist e decisioni D-04.n.

Il problema e la decisione

Un test senza crescita può nascondere un metodo che ha perso sensibilità: attività antimicrobica non rimossa, interventi critici non campionati, idoneità provata su una formulazione superata. Si decide con quale metodo, su quali campioni e con quale idoneità il test di un prodotto dà un risultato difendibile, sapendo che non dimostra la sterilità. Decidono il referente del test di sterilità e il responsabile del laboratorio con sterility assurance e QA di laboratorio; gli affari regolatori allineano il dossier (D-04.1, D-04.2, D-04.3).

Principi tecnici

Che cosa il test può dimostrare

Il test di sterilità è l'ultimo di una serie di controlli critici: per i suoi limiti statistici può rilevare solo contaminazioni gravi e non può dimostrare la sterilità del lotto, che si assicura con la progettazione, la convalida e il controllo del processo. L'assenza di crescita in un test o un conteggio pari a zero significa che nelle condizioni del metodo non è stato rilevato alcun microrganismo nella quantità esaminata, non che il materiale ne sia privo; il risultato si riporta come «non rilevato» nell'unità definita.

L'EU GMP Annex 1 VIGENTE REQUISITO NORMATIVO in UE (10.5): "The sterility test applied to the finished product should only be regarded as the last in a series of critical control measures by which sterility is assured." Le cause (pochi campioni, terreni selettivi) sono nell'Annex 17 VIGENTE REQUISITO NORMATIVO in UE (4.2) e nella guidance FDA «Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing — Current Good Manufacturing Practice» (ottobre 2004) VIGENTE GUIDANCE negli USA (XI).

Il testo di USP ⟨71⟩ e di USP ⟨1211⟩ è disponibile solo in abbonamento o a pagamento: questa guida ne riporta titolo, numero, edizione, stato e, dove disponibile, l'anteprima pubblica, e non ne riproduce contenuti, tabelle o criteri numerici. USP ⟨1211⟩ VIGENTE GUIDANCE ricorda che la sterilità non si dimostra senza distruggere ogni unità.

PIC/S PI 012-3 è una raccomandazione o un aide-memoire PIC/S GUIDANCE scritto per gli ispettori: non è vincolante per l'industria e lo diventa solo se adottato dall'autorità competente. PIC/S PI 012-3 (2007) e PI 014-3 (2007) GUIDANCE precedono l'Annex 1 del 2022 e, per PI 012-3, si basano sulla Ph. Eur. del 1998: i valori che riportano sono guidance storica, da riconciliare con l'Annex 1 e con la farmacopea vigenti. Il documento VIGENTE parla (6.3) di "significant statistical limitations".

Rilevabilità e tasso compatibile con zero positivi si calcolano con la binomiale PRINCIPIO SCIENTIFICO (v. Esempio).

Filtrazione su membrana e inoculo diretto

La filtrazione allontana il prodotto con i lavaggi; l'inoculo diretto lo diluisce o neutralizza nel terreno PRINCIPIO SCIENTIFICO. ICH Q4B Annex 8(R1) VIGENTE GUIDANCE (2.1.1) esclude fluidi di diluizione e lavaggio con proprietà antibatteriche o antifungine. Porosità e materiale «abituali» della membrana sono convenzioni del fornitore. Nessuna norma fissa un valore unico per volumi e numero dei lavaggi e per i neutralizzanti: il criterio si definisce per il metodo, il campione e l'uso previsto, con una valutazione documentata basata sui dati del laboratorio e sul testo applicabile; il capitolo applicato indica i parametri come requisito del metodo, non riportato qui; parametri del laboratorio: `<da definire>` (D-04.4).

Aspetto	Filtrazione su membrana	Inoculo diretto	Rischio principale	Prova d'idoneità che lo copre
Attività antimicrobica	Rimossa con i lavaggi	Diluita o neutralizzata	Inibizione residua	Prodotto contro controllo, per ceppo e terreno
Adsorbimento	Su membrana e canister	Non pertinente	Microrganismi inibiti	Prova con i lavaggi di routine
Torbidità; quantità	Prodotto fuori dal terreno	Prodotto nel terreno	Lettura non interpretabile	Lettura e quantità di routine

Tabella RACCOMANDAZIONE GUIDEGXP.

Idoneità, validazione, verifica

Un metodo compendiale è considerato validato: il laboratorio ne verifica l'applicabilità nelle proprie condizioni e ne dimostra l'idoneità sul prodotto specifico (recupero dei microrganismi in presenza del prodotto); la validazione completa è richiesta per i metodi non compendiali, alternativi o modificati. WHO TRS 961, Annex 2 VIGENTE GUIDANCE (3.1): "However, the specific test method to be used by a specific laboratory for testing of a specific product needs to be shown to be suitable for use in recovering bacteria, yeast and mould in the presence of the specific product." Concordano l'Annex 15 VIGENTE REQUISITO NORMATIVO in UE (9.2), USP ⟨1227⟩ VIGENTE GUIDANCE e il preambolo del 2012 VIGENTE, per cui la verifica dura quanto il metodo.

> ▲ **ERRORE COMUNE**
>
> «"Metodo della farmacopea, quindi già validato: nessuna prova sul prodotto"»: WHO TRS 961, Annex 2, 3.1, dice «considerato validato» e subito dopo chiede il recupero sul prodotto specifico: un report per prodotto (D-04.3).

Ph. Eur. 2.6.1 VIGENTE REQUISITO COMPENDIALE negli Stati Ph. Eur.: testo non consultato, fa fede il testo vigente (v. Capitolo 1). Ph. Eur. 5.1.9, nella revisione in vigore dal 01/01/2026, ammette metodi alternativi secondo 5.1.6 e non indica più la classe o la collocazione della cabina per il test di sterilità; il capitolo è VIGENTE GUIDANCE. Ceppi: quelli prescritti dal capitolo applicato (specie non riportate); inoculi e criterio di crescita comparabile del capitolo, non riportati; scelte del laboratorio: `<da definire>` (D-04.5). La GPT qualifica il terreno, non il metodo (v. Capitolo 10); eventi di rinnovo dell'idoneità: `<da definire>` (D-04.3).

Regime	Testo	Che cosa si dimostra	Natura
UE	Annex 1, 10.5; Annex 15, 9.2; Capitolo 6, 6.15	Recupero non influenzato; verifica	REQUISITO NORMATIVO in UE
USA, farmaci	21 CFR 211.165(e); 211.194(a)(2)	Idoneità nelle condizioni d'uso	REQUISITO NORMATIVO negli USA
USA, biologici con licenza	21 CFR 610.12(b)(2)–(b)(3)	Validazione; verifica di test e componenti	REQUISITO NORMATIVO negli USA
WHO	TRS 961, Annex 2, 3.1	Idoneità sul prodotto specifico	GUIDANCE

Decisione

Decision tree RACCOMANDAZIONE GUIDEGXP:

1. Tipo di prodotto e regime?
   - Breve shelf-life → **Esito:** metodo alternativo da valutare (v. Capitolo 9; D-04.1).
   - Biologico con licenza negli USA → anche 21 CFR 610.12; vai a 2.
   - Riempimento asettico o sterilizzazione terminale → vai a 2.
2. Prodotto filtrabile e attività rimossa dai lavaggi?
   - Sì → filtrazione, preferibilmente con sistema chiuso (D-04.1, D-04.4); vai a 4.
   - No → vai a 3.
3. Attività controllabile nel terreno, lettura interpretabile?
   - Sì → inoculo diretto (D-04.1); vai a 4.
   - No → **Esito:** metodo alternativo (v. Capitolo 9).
4. Idoneità dimostrata secondo il capitolo applicato (D-04.5)?
   - No → **Esito:** nessun uso di routine.
   - Sì → vai a 5.
5. Piano con sotto-lotti, inizio, fine e interventi critici (D-04.2)?
   - No → **Esito:** piano da rivedere prima del rilascio.
   - Sì → **Esito:** metodo in uso, rinnovo agli eventi (D-04.3).

Opzione	Vantaggi	Limiti	Dipendenze	Quando sceglierla
Filtrazione, sistema chiuso	Poche aperture	Adsorbimento	Certificati; pompa	Prodotti filtrabili
Filtrazione, sistema aperto	Flessibilità	Più manipolazioni	Ambiente (D-02.2)	Formati senza sistema chiuso
Inoculo diretto	Nessuna filtrazione	Prodotto nel terreno	Diluizione dimostrata	Prodotti non filtrabili
Metodo alternativo	Tempo al risultato	Equivalenza da dimostrare	Dossier	Breve shelf-life (v. Capitolo 9)

Tabella RACCOMANDAZIONE GUIDEGXP.

CAPITOLO 6

Esecuzione, controlli asettici e indagine sul test positivo

Estratto del Capitolo 6, nella forma in cui compare nell'edizione completa: il problema e la decisione, dai principi tecnici l'invalidazione di un test positivo, il decision tree e il Caso A per intero. Il Caso A è uno dei cinque casi integrati del libro (A test di sterilità positivo, B isolatore di prova, C endotossine, D growth promotion fallita, E OOS di conta), collegati agli strumenti del toolkit con gli stessi identificativi. Torvenza Pharma S.p.A. è un'azienda fittizia: dati, date e codici sono ipotetici.

Il problema e la decisione

Davanti a un canister torbido la tentazione è cercare subito una sorgente nel laboratorio. Si decide con quali evidenze un test di sterilità positivo è invalido per errore di laboratorio e quando, in mancanza di evidenza conclusiva, il lotto è non conforme e l'indagine passa alla produzione; e come si esegue la sessione perché quelle evidenze esistano. Il laboratorio propone, la QA di laboratorio approva o respinge l'invalidazione, la direzione QA e la persona qualificata decidono sul lotto e sull'estensione (D-06.1...D-06.5).

Principi tecnici

Invalidazione

Un test di sterilità positivo è invalido solo se la crescita è attribuita in modo inequivocabile a un errore di laboratorio con evidenza documentata; se l'evidenza non è conclusiva il lotto non è conforme ai requisiti di sterilità e l'indagine si estende alla produzione e ad altri lotti. FDA 2004 (XI.C): "When available evidence is inconclusive, batches should be rejected as not conforming to sterility requirements." Una deviazione nota durante la sessione cambia il percorso: "If any deviation is considered to have compromised the integrity of the sterility test, the test should be invalidated immediately without incubation." (D-06.1).

Ph. Eur. 5.1.9, nella revisione in vigore dal 01/01/2026, ammette metodi alternativi secondo 5.1.6 e non indica più la classe o la collocazione della cabina per il test di sterilità. Nel capitolo VIGENTE GUIDANCE le raccomandazioni sull'invalidazione non sono più limitate alla condizione (d) di Ph. Eur. 2.6.1 VIGENTE REQUISITO COMPENDIALE: testi non consultati, fa fede il testo vigente (v. Capitolo 1). Il testo di Ph. Eur. 5.1.9 e 2.6.1 è disponibile solo in abbonamento o a pagamento: questa guida ne riporta titolo, numero, edizione, stato e, dove disponibile, l'anteprima pubblica, e non ne riproduce contenuti, tabelle o criteri numerici. PI 012-3 (Nota 3 a 13.1), guidance storica, esclude ripetizioni basate su caratteri morfologici o biochimici; i suoi criteri d'invalidazione non sono attuali.

Per i prodotti biologici con licenza 21 CFR 610.12 REQUISITO NORMATIVO negli USA consente di ripetere il test di sterilità una sola volta, solo se un'indagine attribuisce in modo definitivo la positività a un errore di laboratorio o a materiali difettosi, con lo stesso metodo e con un campione comparabile. La regola, VIGENTE per i biologici, non si estende ai farmaci né all'UE. Il test non dimostra la sterilità; un positivo è un'evidenza diretta da spiegare (v. Capitolo 4).

Evidenza	Che cosa dimostra	Che cosa non dimostra	Fonte
Deviazione nota prima dell'incubazione	Test compromesso	Lo stato del lotto	FS-47
Errore documentato, ceppo e via nel laboratorio	Attribuzione al laboratorio	La sterilità del lotto	FS-47
Controllo negativo con crescita	Un problema della sessione da valutare	Da solo, l'invalidità	FS-55
Stessa specie nel test e nel laboratorio	Un'ipotesi	Ceppo e via	FS-47, FS-23
Crescita in un solo terreno	Un positivo	Un falso positivo	FS-101

Regime	Testo	Che cosa consente	Natura
USA, biologici con licenza	21 CFR 610.12(f)	Una ripetizione dopo attribuzione definitiva	REQUISITO NORMATIVO negli USA
USA, farmaci	FDA 2004, XI.C; 21 CFR 211.192	Invalidazione solo per errore inequivocabile	GUIDANCE; REQUISITO NORMATIVO negli USA
UE	Annex 1, 3.2; Ph. Eur. 2.6.1, 5.1.9	Indagine prima della certificazione	REQUISITO NORMATIVO in UE; REQUISITO COMPENDIALE negli Stati Ph. Eur. (2.6.1); GUIDANCE (5.1.9)

> ▲ **ERRORE COMUNE**
>
> «"Crescita in un solo terreno: il positivo non è confermato"»: ogni terreno ha la sua sensibilità e la guidance FDA del 2004 (XI.C) invalida solo per errore inequivocabile. Il canister torbido è un positivo (D-06.1).

Decisione

Decision tree RACCOMANDAZIONE GUIDEGXP:

1. Il prodotto è un biologico con licenza negli USA?
   - Sì → regime di 21 CFR 610.12(f); vai a 2.
   - No → vai a 2.
2. Una deviazione nota durante la sessione ha compromesso il test?
   - Sì → **Esito:** invalidazione immediata senza incubazione, documentata (D-06.1).
   - No → vai a 3.
3. Si invoca una sorgente di laboratorio?
   - No → **Esito:** test valido; lotto non conforme; indagine estesa (D-06.3).
   - Sì → vai a 4.
4. Specie con lo stesso metodo e tipizzazione legano l'isolato a una sorgente di laboratorio con via documentata (D-06.2)?
   - No o non conclusiva → **Esito:** test valido; lotto non conforme; indagine estesa (D-06.3).
   - Sì → vai a 5.
5. Regime del nodo 1?
   - Biologico con licenza negli USA → **Esito:** invalidazione approvata dalla QA; una ripetizione, stesso metodo (21 CFR 610.12(f)).
   - Altro → **Esito:** invalidazione documentata e approvata dalla QA (D-06.1); CAPA (v. Capitolo 17).

Opzione	Vantaggi	Limiti	Dipendenze	Quando sceglierla
Specie, stesso sistema	Rapida	Non distingue i ceppi	Libreria (D-09.5)	Sempre, per primo
Tipizzazione genomica esterna	Distingue i ceppi	Tempi, contratto	Isolati conservati	Se si invoca il laboratorio
Nessuna tipizzazione	Nessun costo	Nessuna conclusione sull'origine	—	Solo se non si invoca il laboratorio

Tabella RACCOMANDAZIONE GUIDEGXP.

Caso A — Test di sterilità positivo: stessa specie, ceppo diverso e lotto respinto

Scenario costruito a scopo didattico. Caso simulato: Torvenza Pharma S.p.A. è un'azienda fittizia; il suo laboratorio di microbiologia, i lotti e i dati sono ipotetici.

ESEMPIO DIMOSTRATIVO

Contesto. TZP-02, lotto 26-117, riempito il 06/05/2026 su LF-TZ-01 con un intervento critico: l'impronta del guanto di un operatore in grado A recupera 1 UFC, identificata da IDS-TZ-01 come *Staphylococcus capitis*; DEV-TZ-26-022 è aperta secondo il programma EM (Annex 1, Tab. 6, nota (c): "any growth should result in an investigation"); su questo punto la guida si ferma qui: la gestione delle deviazioni EM di reparto è trattata nella guida GuideGxP Environmental Monitoring. Campioni in tre set separati, ciascuno su una coppia di canister (D-04.2). ST-TZ-26-0412, avviato l'11/05/2026 in ISO-TZ-02 (CYC-TZ-02-0388 entro i parametri; guanti entro il criterio interno): a fine sessione l'impronta del guanto della porta 3 recupera 1 UFC di *S. capitis*.

Problema. Alla lettura del 20/05/2026 il canister con terreno a base di digerito di soia e caseina del set «dopo l'intervento» è torbido; il canister con tioglicolato dello stesso set e gli altri set non mostrano crescita. Il laboratorio propone l'invalidazione: stessa specie nel test e nel guanto dell'isolatore.

Rischio. Invalidare un positivo reale rilascia un lotto contaminato; la specie non dimostra ceppo né via; un solo terreno non rende falso il positivo; l'indagine sbilanciata è il tema delle lettere MARCS-CMS 576961 e 719568.

Decisioni. D-04.2 (tre set); D-06.1 (evidenza conclusiva; tipizzazione se si invoca il laboratorio); D-06.2 (IDS-TZ-01 a specie; tipizzazione genomica presso LAB-EXT-TZ-02); D-06.3 (stessa campagna e interventi dello stesso tipo); D-06.4 (riesame semestrale, tasso e limite al 95 %). Criterio interno di Torvenza, scelta dimostrativa di un'azienda fittizia: non è un valore raccomandato né un valore di riferimento.

Attività e dati. Controlli negativi: 0 su 412, limite superiore 0,72 %. Un test senza crescita su 20 unità sarebbe compatibile, al 95 %, con tassi fino al 13,91 %; un positivo è un'evidenza diretta da spiegare. Identificazioni a specie con IDS-TZ-01, rigetto della QA e tipizzazione dei tre isolati sono nella cronologia.

ESEMPIO DIMOSTRATIVO Dati ipotetici, calcolati solo per illustrare il metodo: non sono criteri di accettazione né risultati di un laboratorio reale.

> ▣ EVIDENZA ATTESA
>
> INV-TZ-26-024 con il report di tipizzazione di LAB-EXT-TZ-02 sui tre isolati e la matrice delle ipotesi (laboratorio: esclusa; produzione: confermata).

Data	Evento	Record	Chi
06/05/2026	Riempimento di TZP-02, lotto 26-117, con intervento critico; impronta del guanto in grado A: 1 UFC, *S. capitis*	Registro di lotto; DEV-TZ-26-022	PRD-TZ-01; EM-TZ-01
11/05/2026	ST-TZ-26-0412 in ISO-TZ-02, tre set separati; impronta del guanto della porta 3 a fine sessione: 1 UFC, *S. capitis*	ST-TZ-26-0412; CYC-TZ-02-0388; EM del laboratorio	QC-STE-01; QC-AN-MB
20/05/2026	Torbidità nel canister con digerito di soia e caseina del set «dopo l'intervento»; subcoltura su terreno solido (PI 012-3, 12.1)	DEV-TZ-26-024; INV-TZ-26-024	QC-AN-MB; QC-STE-01
22/05/2026	Identificazione con lo stesso metodo (IDS-TZ-01) dell'isolato del test e dell'isolato del guanto dell'isolatore: entrambi *S. capitis*; il laboratorio propone l'invalidazione	INV-TZ-26-024	QC-MB-01
27/05/2026	QA-LAB-TZ respinge la proposta: identità di specie non conclusiva, via non dimostrata; tipizzazione dei tre isolati presso LAB-EXT-TZ-02	INV-TZ-26-024	QA-LAB-TZ; SA-TZ-01
10/06/2026	Esito della tipizzazione: isolato del test ≠ isolato del guanto dell'isolatore; isolato del test = isolato dell'impronta del guanto di produzione del 06/05/2026 (stesso ceppo)	Report LAB-EXT-TZ-02	SA-TZ-01
12/06/2026	Test valido; lotto 26-117 non conforme ai requisiti di sterilità e respinto; indagine estesa alla produzione e ai lotti 26-116 e 26-118 della stessa campagna	DEC-TZ-26-024	QA-TZ-01; QP-TZ-01
15/07/2026	CAPA del laboratorio: tipizzazione obbligatoria quando si invoca una sorgente di laboratorio; SOP-TZ-MB-011 rev. 5	CAPA-TZ-26-024	QA-LAB-TZ
30/11/2026 (pianificata)	Verifica d'efficacia di CAPA-TZ-26-024	CAPA-TZ-26-024	QA-LAB-TZ

Documenti. SOP-TZ-MB-011 rev. 4 e 5; SOP-TZ-MB-010 rev. 7.

Evidenze. ST-TZ-26-0412; CYC-TZ-02-0388; INV-TZ-26-024; report di LAB-EXT-TZ-02; DEC-TZ-26-024; CAPA-TZ-26-024.

Esito al 04/10/2026. Lotto 26-117 respinto; ST-TZ-26-0412 valido. I lotti 26-116 e 26-118 sono oggetto dell'indagine di produzione; su questo punto la guida si ferma qui: il processo generale di deviazione e CAPA è trattato nella guida GuideGxP Deviazioni, autoispezioni e CAPA. Verifica d'efficacia di CAPA-TZ-26-024 pianificata per il 30/11/2026 (data successiva al cut-off del 04/10/2026: attività non ancora eseguita).

Tre lezioni. La specie non è il ceppo. Il ceppo non è la via. La QA respinge una proposta d'invalidazione senza evidenza conclusiva.

Codici D. D-04.2, D-06.1, D-06.2, D-06.3, D-06.4.

Strumenti usati. MB-TK-05; MB-TK-08 per l'identificazione; MB-TK-15 per la verifica d'efficacia.

Il toolkit: pagine reali di tre strumenti

Le immagini sono pagine dei file consegnati — esempi compilati Torvenza della cartella 07_Examples, edizione italiana — convertite in PDF senza ritocchi. Nei modelli puliti delle cartelle 01–06 gli stessi fogli sono vuoti: nessun criterio è precaricato e nessun foglio dichiara un metodo idoneo, un lotto conforme o un risultato valido: gli esiti sono «Confronto con i criteri inseriti» o «Valutazione richiesta».



MVD — diluizione massima valida e massima diluizione 2ⁿ entro l'MVD

Guida Operativa al Laboratorio di Microbiologia e ai Test di Sterilità in Ambito GMP — strumento del toolkit associato ai Capitoli 8; 13, 17

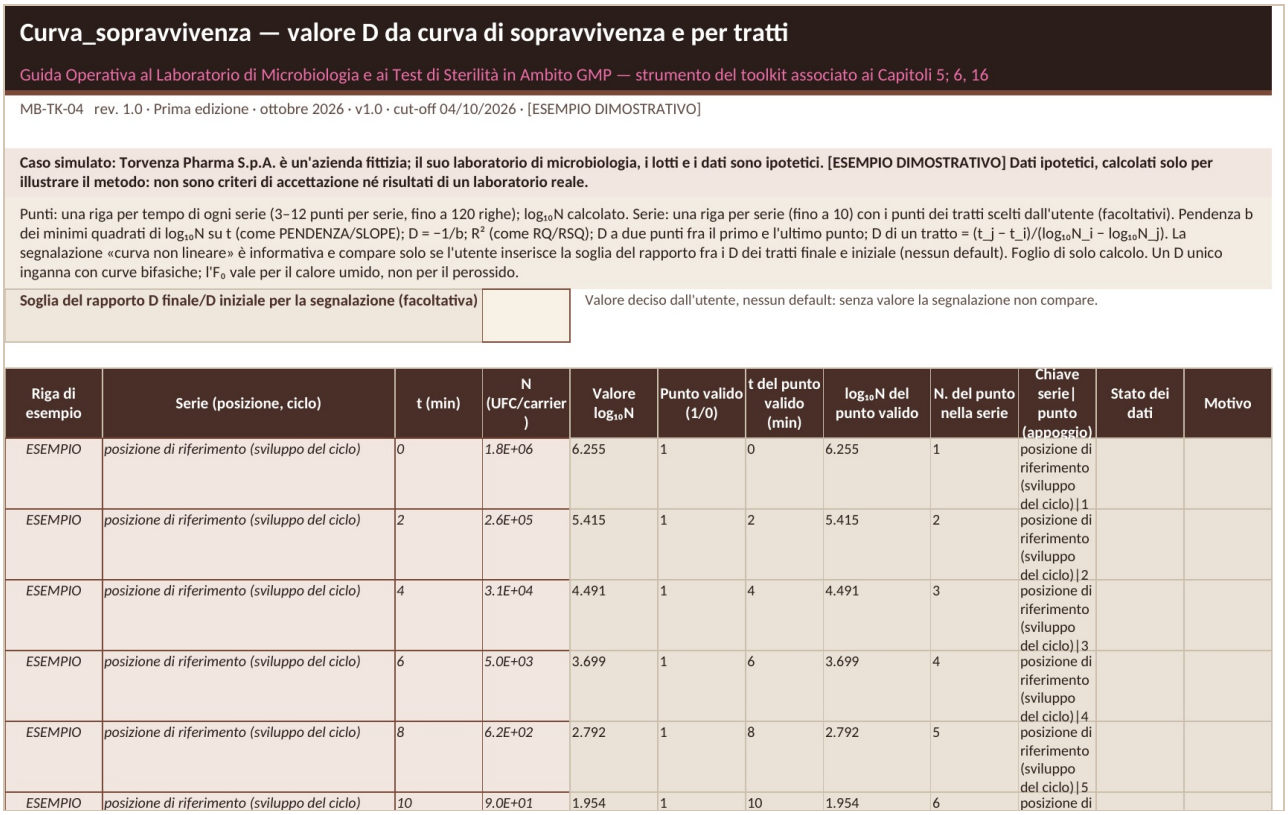
MB-TK-07 rev. 1.0 · Prima edizione · ottobre 2026 · v1.0 · cut-off 04/10/2026 · [ESEMPIO DIMOSTRATIVO]

Caso simulato: Torvenza Pharma S.p.A. è un'azienda fittizia; il suo laboratorio di microbiologia, i lotti e i dati sono ipotetici. [ESEMPIO DIMOSTRATIVO] Dati ipotetici, calcolati solo per illustrare il metodo: non sono criteri di accettazione né risultati di un laboratorio reale.

MVD = EL·C/λ (1:n), dai dati del foglio Prodotto (una riga per riga di Prodotto); massima diluizione 2ⁿ entro l'MVD = 2^PARTE.INTERA($\log_2$ MVD). λ = 0 → «calcolo non possibile». Foglio di solo calcolo: la colonna «Stato dei dati» mostra «Valutazione richiesta» con il motivo, altrimenti resta vuota. L'MVD è la diluizione massima alla quale il limite di endotossine è ancora rilevabile: non è la diluizione di routine; un risultato fuori specifica all'MVD non attribuibile a un errore di prova comporta il rigetto del lotto secondo la Q&A FDA (Edition 2).

N.	Prodotto (codice)	EL (valore, nell'unità di EL)	Unità di EL	C (concentrazione nella base di EL, per mL)	λ (EU/mL)	MVD (1:n)	Massima diluizione 2ⁿ entro l'MVD (1:n)	Stato dei dati	Motivo
1	TZP-08	0.500	EU/mg	2.000	0.005	1:200.0	1:128		
2									

MB-TK-07 — Calcolatore endotossine (MVD, diluizioni, controllo positivo del prodotto, interferenze) (Excel) · MVD e diluizioni dal limite, dalla concentrazione e dalla λ del metodo



Curva_sopravvivenza — valore D da curva di sopravvivenza e per tratti

Guida Operativa al Laboratorio di Microbiologia e ai Test di Sterilità in Ambito GMP — strumento del toolkit associato ai Capitoli 5; 6, 16

MB-TK-04 rev. 1.0 · Prima edizione · ottobre 2026 · v1.0 · cut-off 04/10/2026 · [ESEMPIO DIMOSTRATIVO]

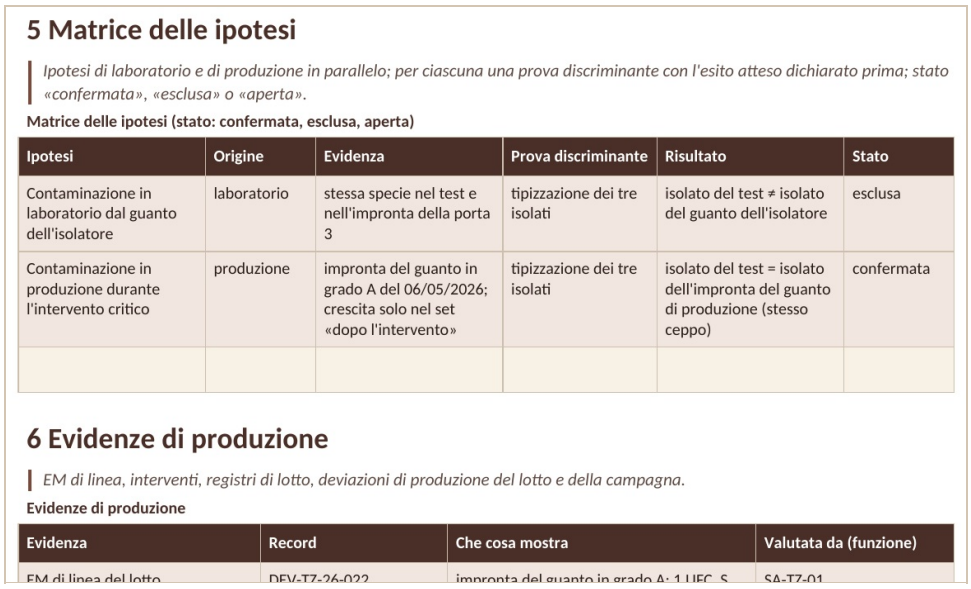
Caso simulato: Torvenza Pharma S.p.A. è un'azienda fittizia; il suo laboratorio di microbiologia, i lotti e i dati sono ipotetici. [ESEMPIO DIMOSTRATIVO] Dati ipotetici, calcolati solo per illustrare il metodo: non sono criteri di accettazione né risultati di un laboratorio reale.

Punti: una riga per tempo di ogni serie (3–12 punti per serie, fino a 120 righe); $\log_{10}$N calcolato. Serie: una riga per serie (fino a 10) con i punti dei tratti scelti dall'utente (facoltativi). Pendenza b dei minimi quadrati di $\log_{10}$N su t (come PENDENZA/SLOPE); D = −1/b; R^2 (come RQ/RSQ); D a due punti fra il primo e l'ultimo punto; D di un tratto = $(t_j - t_i)/(\log_{10}N_i - \log_{10}N_j)$. La segnalazione «curva non lineare» è informativa e compare solo se l'utente inserisce la soglia del rapporto fra i D dei tratti finale e iniziale (nessun default). Foglio di solo calcolo. Un D unico inganna con curve bifasiche; l'F_0 vale per il calore umido, non per il perossido.

Soglia del rapporto D finale/D iniziale per la segnalazione (facoltativa) — Valore deciso dall'utente, nessun default: senza valore la segnalazione non compare.

Riga di esempio	Serie (posizione, ciclo)	t (min)	N (UFC/carrier)	Valore $\log_{10}$N	Punto valido (1/0)	t del punto valido (min)	$\log_{10}$N del punto valido	N. del punto nella serie	Chiave serie|punto (appoggio)	Stato dei dati	Motivo
ESEMPIO	*posizione di riferimento (sviluppo del ciclo)*	*0*	*1.8E+06*	6.255	1	0	6.255	1	posizione di riferimento (sviluppo del ciclo)|1		
ESEMPIO	*posizione di riferimento (sviluppo del ciclo)*	*2*	*2.6E+05*	5.415	1	2	5.415	2	posizione di riferimento (sviluppo del ciclo)|2		
ESEMPIO	*posizione di riferimento (sviluppo del ciclo)*	*4*	*3.1E+04*	4.491	1	4	4.491	3	posizione di riferimento (sviluppo del ciclo)|3		
ESEMPIO	*posizione di riferimento (sviluppo del ciclo)*	*6*	*5.0E+03*	3.699	1	6	3.699	4	posizione di riferimento (sviluppo del ciclo)|4		
ESEMPIO	*posizione di riferimento (sviluppo del ciclo)*	*8*	*6.2E+02*	2.792	1	8	2.792	5	posizione di riferimento (sviluppo del ciclo)|5		
ESEMPIO	*posizione di riferimento (sviluppo del ciclo)*	*10*	*9.0E+01*	1.954	1	10	1.954	6	posizione di		

MB-TK-04 — Registro e analisi dei cicli di biodecontaminazione dell'isolatore (Excel) · valore D dalla curva di sopravvivenza dello sviluppo del ciclo (Caso B)



5 Matrice delle ipotesi

Ipotesi di laboratorio e di produzione in parallelo; per ciascuna una prova discriminante con l'esito atteso dichiarato prima; stato «confermata», «esclusa» o «aperta».

Matrice delle ipotesi (stato: confermata, esclusa, aperta)

Ipotesi	Origine	Evidenza	Prova discriminante	Risultato	Stato
Contaminazione in laboratorio dal guanto dell'isolatore	laboratorio	stessa specie nel test e nell'impronta della porta 3	tipizzazione dei tre isolati	isolato del test ≠ isolato del guanto dell'isolatore	esclusa
Contaminazione in produzione durante l'intervento critico	produzione	impronta del guanto in grado A del 06/05/2026; crescita solo nel set «dopo l'intervento»	tipizzazione dei tre isolati	isolato del test = isolato dell'impronta del guanto di produzione (stesso ceppo)	confermata

6 Evidenze di produzione

EM di linea, interventi, registri di lotto, deviazioni di produzione del lotto e della campagna.

Evidenze di produzione

Evidenza	Record	Che cosa mostra	Valutata da (funzione)
EM di linea del lotto	DEV-TZ-26-022	impronta del guanto in grado A: 1 UFC, S	SA-TZ-01

MB-TK-05 — Modulo di indagine sul test di sterilità positivo (Word) · sezione 5: matrice delle ipotesi del Caso A

Che cosa comprende l'acquisto

L'acquisto è digitale: dopo il pagamento si scarica un pacchetto ZIP con la guida e il toolkit nella lingua scelta. Si sceglie una variante: **ITA - Italiano** oppure **ENG - English**; le due edizioni hanno la stessa struttura, gli stessi strumenti e gli stessi codici.

- **La guida PDF completa** — 246 pagine A4, 18 capitoli in sei parti, cinque casi integrati e sei appendici (glossario ITA/ENG, matrice delle fonti, matrice capitoli–toolkit–articoli, istruzioni del toolkit, assunzioni e limitazioni, revisione); indice cliccabile e segnalibri.
- **16 strumenti editabili** — 8 modelli Word e 8 cartelle Excel, codici MB-TK-01...16, ordinati nelle sei cartelle delle parti (elenco sotto).
- **16 esempi compilati** sul laboratorio simulato di Torvenza Pharma, con i dataset dei casi (cartella 07_Examples).
- **Test Log e controlli** delle cartelle Excel (cartella 08_Verification).

Cartella e gruppo	Codice	Strumento	Formato
01 · Organizzazione del laboratorio	**MB-TK-01**	Matrice delle prove, dei flussi e delle responsabilità del laboratorio	Excel
01 · Organizzazione del laboratorio	**MB-TK-02**	Programma di qualifica del personale e della tecnica asettica	Word
02 · Test di sterilità e isolatori	**MB-TK-03**	Protocollo di idoneità del metodo del test di sterilità	Word
02 · Test di sterilità e isolatori	**MB-TK-04**	Registro e analisi dei cicli di biodecontaminazione dell'isolatore	Excel
02 · Test di sterilità e isolatori	**MB-TK-05**	Modulo di indagine sul test di sterilità positivo	Word
03 · Metodi e tecnologie microbiologiche	**MB-TK-06**	Calcolatore di enumerazione, recupero e idoneità del metodo (Poisson, MPN)	Excel
03 · Metodi e tecnologie microbiologiche	**MB-TK-07**	Calcolatore endotossine (MVD, diluizioni, controllo positivo del prodotto, interferenze)	Excel

Cartella e gruppo	Codice	Strumento	Formato
03 · Metodi e tecnologie microbiologiche	**MB-TK-08**	Protocollo di valutazione di metodi rapidi, sistemi di identificazione e contacolonie	Word
04 · Terreni, ceppi e incubazione	**MB-TK-09**	Registro dei lotti di terreno e della growth promotion	Excel
04 · Terreni, ceppi e incubazione	**MB-TK-10**	Procedura modello di gestione dei ceppi di riferimento	Word
04 · Terreni, ceppi e incubazione	**MB-TK-11**	Calcolatore delle escursioni di incubazione	Excel
05 · Campionamento e gestione dei campioni	**MB-TK-12**	Checklist di ricezione, catena di custodia e tempi dei campioni	Word
05 · Campionamento e gestione dei campioni	**MB-TK-13**	Calcolatore campionatori dell'aria e recupero dalle superfici	Excel
06 · Apparecchiature e affidabilità dei risultati	**MB-TK-14**	Protocollo di qualifica di autoclavi da laboratorio, cabine di sicurezza biologica e incubatori	Word
06 · Apparecchiature e affidabilità dei risultati	**MB-TK-15**	Modulo di indagine OOS microbiologico e CAPA	Word
06 · Apparecchiature e affidabilità dei risultati	**MB-TK-16**	Valutazione del laboratorio esterno e riesame periodico	Excel

Questo estratto è di **16 pagine** su **246** dell'edizione completa.

Guida completa e toolkit — Scopri la guida su www.guidegxp.com

Un test positivo o un'indagine in corso? — Expert Support GuideGxP — laboratorio microbiologico e sterilità

Articoli gratuiti — Hub Laboratorio microbiologico e test di sterilità: i 24 articoli

GUIDEGXP

Practical compliance guides for Pharma professionals

CONTATTI

www.guidegxp.com
info@guidegxp.com

METODI, TERRENI, APPARECCHIATURE, INDAGINI E RISULTATI DIFENDIBILI

Guida Operativa al Laboratorio di Microbiologia e ai Test di Sterilità in Ambito GMP — Ottobre 2026, v1.0 · cut-off 04/10/2026

ESTRATTO GRATUITO — L'EDIZIONE COMPLETA È SU WWW.GUIDEGXP.COM

© 2026 GuideGxP — Tutti i diritti riservati. Prima edizione, ottobre 2026, v1.0. Questo documento è destinato esclusivamente all'uso personale e/o interno all'azienda acquirente: è vietata la riproduzione, distribuzione, copia, traduzione o condivisione, totale o parziale, senza autorizzazione scritta. Le GuideGxP non sostituiscono la normativa ufficiale né le guidance, le farmacopee e gli standard citati (Commissione europea, EMA, PIC/S, WHO, FDA, ICH, MHRA, EDQM, USP, ISO, CEN, NSF/ANSI, PDA): sono strumenti di supporto operativo e non costituiscono consulenza legale; l'utente resta responsabile della corretta applicazione delle norme vigenti nel proprio contesto aziendale. I testi a pagamento non sono riprodotti. Gli esempi numerici sono dimostrativi e non sono criteri di accettazione; nessun calcolo o foglio di lavoro dichiara un metodo idoneo, un lotto conforme o un risultato valido: la decisione spetta alla funzione qualità. Cut-off normativo: 04/10/2026.