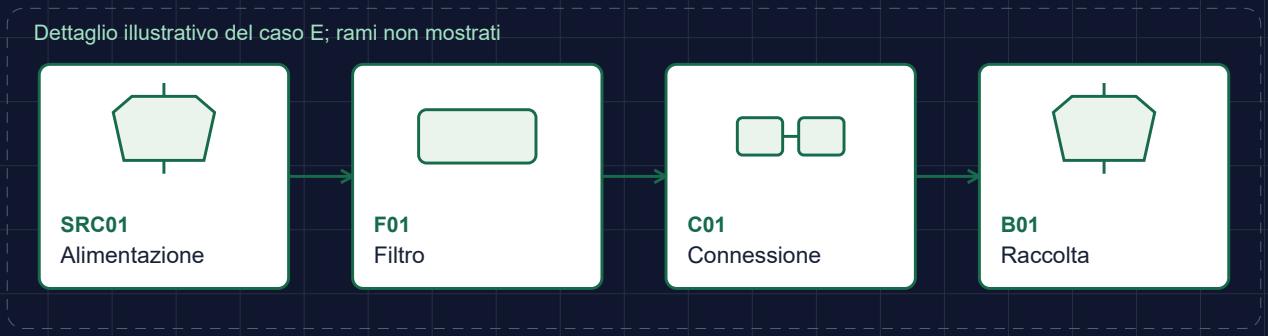
PHARMA ENGINEERING

Single-Use & Bioprocess Systems

Guida GMP e toolkit operativo

GUIDA TECNICA · STRUMENTI MODIFICABILI



Rev.1.0 · Ottobre 2026

GuideGxP

www.guidegxp.com

Edizione, perimetro e responsabilità

Single-Use & Bioprocess Systems — Guida GMP e toolkit operativo. Rev. 1.0, ottobre 2026. Questa edizione usa fonti verificate fino al 10 ottobre 2026. I riferimenti indicano lo stato alla data di verifica: prima di utilizzare una conclusione in un progetto reale, il responsabile del sito verifica la versione applicabile e gli eventuali aggiornamenti.

Rif. GuideGxP — original operational method

La guida aiuta a costruire decisioni motivate sui sistemi monouso impiegati nei bioprocessi per medicinali umani. Il percorso comprende uso previsto, requisiti, prestazioni, percorso fluido, materiali, integrità, sterilizzazione, qualifica, controllo operativo e ciclo di vita. Il punto di partenza è il prodotto e la fase produttiva: una parte dell'apparecchiatura a contatto con il processo, un ingrediente e un contenitore finale svolgono funzioni diverse e non ricevono automaticamente la stessa classificazione regolatoria.

Rif. EudraLex Volume 4; 21 CFR Part 211; 21 CFR 210.3

Il trattamento delle GMP distingue il processo sterile dalle attività a monte. L'Annex 1 riguarda la fabbricazione dei medicinali sterili; l'adozione di suoi principi per prodotti non sterili richiede un'applicazione identificata e documentata. L'uso di una sacca o di una connessione dichiarata sterile non estende da solo tale qualificazione all'intero processo.

Rif. EU GMP Annex 1; EU GMP Annex 2

La trattazione si concentra sulle decisioni relative al sistema monouso. Acqua e WFI, HVAC, CIP/SIP e altri impianti permanenti sono considerati nelle loro interfacce. La guida non sviluppa una convalida completa del confezionamento finale, una strategia completa di sicurezza virale, un programma completo di APS o una valutazione della normativa locale sui rifiuti e sulla biosicurezza. Il titolare di ogni interfaccia documenta gli approfondimenti necessari e il punto in cui la responsabilità passa a un altro processo del sito.

Rif. GuideGxP — original operational method; EU GMP Annex 15; EU GMP Annex 2

Il toolkit propone documenti di lavoro da adattare al sistema qualità del destinatario. Una compilazione completa non costituisce qualifica, autorizzazione all'uso, dimostrazione di sterilità o rilascio del lotto. La responsabilità sulla qualità del prodotto e sul sistema farmaceutico rimane dell'organizzazione: la competenza tecnica, l'esame delle prove e le approvazioni previste dalle procedure del sito restano necessari.

Rif. EU GMP Chapter 1; ICH Q10; GuideGxP — original operational method

Tutti i casi sono illustrativi. Identità, quantità e risultati insegnano un ragionamento e rimangono separati dalle evidenze del sito. I valori degli esempi non vanno copiati nei campi dei criteri di accettazione. GuideGxP raccomanda di lasciare tali campi vuoti finché una motivazione autorizzata ne abbia definito valore, unità, fonte e campo di validità.

Rif. GuideGxP — original operational method

Come usare guida e toolkit

Per una nuova applicazione, partire dai capitoli 1–4 e aprire TL-001. Definire prima prodotto, fase, configurazione e obiettivo della decisione; soltanto dopo selezionare le prove. Per una modifica, leggere il capitolo 22 insieme al capitolo tecnico interessato. Per un problema osservato in produzione, conservare anzitutto identità e registrazioni, quindi utilizzare il capitolo 23 senza anticipare la causa.

Rif. GuideGxP — original operational method

Ogni capitolo collega una domanda operativa a uno strumento identificato da un codice TL. Il numero dello strumento principale corrisponde a quello del capitolo. I rinvii ad altri strumenti servono a mantenere coerenti, per esempio, la distinta base, la valutazione dei materiali e il change control. Non occorre compilare tutti i modelli per ogni attività: il responsabile sceglie quelli pertinenti e documenta le esclusioni.

Rif. GuideGxP — original operational method

Dalla domanda al record utilizzabile

Passaggio	Azione	Risultato da conservare
Definire	Scrivere la domanda e il confine della valutazione.	Configurazione, revisione, fase e responsabile.
Raccogliere	Aprire i documenti citati, verificandone identità e applicabilità.	Riferimenti con revisione e punti effettivamente controllati.
Valutare	Confrontare dati, ipotesi e condizioni reali.	Conclusione motivata e questioni ancora aperte.
Decidere	Sottoporre il fascicolo al ruolo autorizzato.	Decisione, perimetro, condizioni e firma o approvazione controllata.
Riesaminare	Indicare evento o scadenza che richiede una nuova valutazione.	Azione assegnata e tracciabilità della successiva revisione.

Rif. GuideGxP — original operational method

I modelli Word sono adatti a specifiche, piani, riesami, accordi e registrazioni narrative. I modelli Excel organizzano dati ripetuti, confronti e calcoli. In entrambi i formati il percorso pulito e l’esempio sono separati. I file master riuniscono gli strumenti del rispettivo formato; i moduli consentono di aprire il singolo strumento. Sono due modalità di consultazione degli stessi 24 strumenti, non strumenti aggiuntivi.

Rif. GuideGxP — original operational method

In Excel, i campi gialli sono destinati agli input e quelli azzurri alle formule protette. La protezione evita modifiche involontarie: non rappresenta un sistema di sicurezza o una convalida del foglio. Prima dell’uso operativo, il proprietario del file controlla gli input, le unità, le formule applicabili, le opzioni selezionate e il risultato di prova, secondo le procedure del sito.

Rif. GuideGxP — original operational method

Un risultato vuoto può indicare che mancano dati o che il calcolo è fuori dal proprio dominio. Consultare lo stato associato invece di sostituire il vuoto con zero. Gli esiti descrivono controlli sui dati inseriti: il file non legge autonomamente un disegno, un rapporto tossicologico o una qualifica. Quando il modello richiede un riesame documentato, il revisore esamina l'evidenza, ne indica il perimetro e registra la propria conclusione.

Rif. GuideGxP — original operational method

Per archiviare un utilizzo reale, creare una copia con l'identità prevista dal sito e conservare l'originale distribuito. Registrare la versione del modello insieme ai documenti e ai dati utilizzati. Le correzioni, le modifiche alle formule e gli aggiornamenti del modello devono essere valutati nel sistema documentale locale: sostituire un file non aggiorna automaticamente le decisioni già assunte.

Rif. GuideGxP — original operational method; EU GMP Chapter 4

Percorsi di lettura e livelli di evidenza

Le sei parti possono essere lette in sequenza oppure come percorsi di lavoro. La tabella orienta la consultazione; non assegna automaticamente responsabilità organizzative. Il progetto identifica chi prepara le informazioni, chi le riesamina e chi possiede l'autorità necessaria alla decisione.

Rif. GuideGxP — original operational method

Scegliere il percorso dalla decisione da prendere

Esigenza	Capitoli	Strumenti iniziali
Impostare un nuovo progetto	1–4; poi 17 e 21	TL-001, TL-002, TL-004
Selezionare e trasferire una fase di processo	5–8; poi 9–12	TL-005, TL-006, TL-008
Giustificare il contatto prodotto e la protezione del processo	9 e 12–16; poi 18	TL-009, TL-013, TL-015
Preparare qualifica e impiego in produzione	17–20; collegare 2, 9 e 21	TL-017, TL-018, TL-019
Valutare una modifica o una deviazione	22–23 e capitolo tecnico pertinente	TL-022, TL-023
Confrontare fornitura, disponibilità e costi	3, 21 e 24	TL-003, TL-021, TL-024

Rif. GuideGxP — original operational method

Le citazioni brevi accanto ai blocchi rimandano alla fonte. L'Appendice B ne riporta ente, versione, natura e limiti d'uso. Una fonte ufficiale può contenere requisiti applicabili, aspettative GMP, raccomandazioni o informazioni sullo stato di una revisione: il contesto dichiarato nel testo va conservato anche quando una frase è riportata in un documento interno.

Rif. GuideGxP — original operational method; 21 CFR Part 211; FDA Aseptic Processing Guidance

Le norme volontarie, i capitoli farmacopeici e i protocolli industriali sono presentati nei limiti del materiale pubblico effettivamente verificato. Il catalogo o l'anteprima non dimostrano l'accesso al testo completo con licenza e non consentono di ricostruire una procedura proprietaria. Il destinatario procura la versione necessaria e ne valuta l'applicabilità quando decide di usarla.

Rif. GuideGxP — original operational method

Le bozze e i concept paper sono segnalati per seguire l'evoluzione del quadro tecnico. Non sostituiscono i testi vigenti alla data delle fonti. Le proposte GuideGxP, invece, sono convenzioni operative per rendere più leggibile il ragionamento: una checklist o un indicatore proposto dalla guida non diventa per questo una prescrizione dell'autorità.

Rif. GuideGxP — original operational method; EC — Chapter 4 / Annex 11 / Annex 22 consultation

Indice

Selezionare un titolo per aprire la pagina corrispondente.

Edizione, perimetro e responsabilità 2

Come usare guida e toolkit 3

Percorsi di lettura e livelli di evidenza 5

Perimetro, uso previsto e responsabilità 8

URS e interfacce verificabili 15

Scelta fra single-use, acciaio e sistemi ibridi 22

Rischio qualità e controllo della contaminazione 29

Bioreattori, trasferimento di massa e capacità 35

Miscelazione, terreni e tamponi 41

Misure, regolazione e interfacce digitali 48

Trasferimento di scala e caratterizzazione 55

Percorso fluido, distinta base e connessioni 62

Trasferimenti, attese e inviluppo operativo 69

Downstream, TFF e cromatografia 76

Filtrazione sterilizzante e validazione specifica 83

Materiali e pianificazione degli studi di extractables 90

Leachables, valutazione tossicologica e bridging 97

Integrità del sistema e rischio di perdita 105

Sterilizzazione e irradiazione 112

Qualifica, ciclo di vita e riuso dell’evidenza 119

Processi chiusi, connessioni asettiche e simulazione 126

Ricevimento, conservazione e tracciabilità 133

Validazione di processo, dati e verifica continua 141

Fornitori e accordi qualità 147

Change control e comparabilità 154

Deviazioni, CAPA e impatto sul prodotto 161

Acquisti, costo del ciclo di vita, continuità e fine uso 168

Appendice A · Glossario e abbreviazioni 175

Appendice B · Fonti, stato e campo di applicazione 180

Appendice C · Indice dei 24 strumenti 189

Appendice D · Formule, unità e limiti dei casi 197

Appendice E · Domande di riesame e percorsi di lettura 200

Appendice F · Tracciabilità e gestione delle revisioni 202

GuideGxP 204

Parte 01 / Capitolo 01

Perimetro, uso previsto e responsabilità

Definire il sistema che si intende governare, la fase produttiva e il quadro applicabile. Il lettore prepara un perimetro approvabile che distingue prodotto, apparecchiatura, assemblaggio e responsabilità del sito.

Strumenti collegati TL-001, TL-002, TL-004, TL-021

Dal componente al processo

Un sistema single-use non si definisce soltanto indicando quali parti vengono gettate dopo l'impiego. Il punto di partenza è la funzione che il sistema svolge nel processo: contenere una coltura, preparare una soluzione, trasferire un intermedio oppure ricevere prodotto dopo filtrazione sterilizzante. Cambiano le condizioni da rappresentare, le conseguenze di un difetto e le evidenze utili alla decisione. Questa guida riguarda principalmente medicinali per uso umano. Medicinali veterinari, terapie avanzate, dispositivi medici e confezionamento primario richiedono una verifica specifica del proprio quadro applicabile.

Rif. EU GMP Annex 1; ICH Q7

Occorre separare tre oggetti spesso chiamati semplicemente «sacca». Il primo è l'articolo fornito con una propria configurazione. Il secondo è l'assemblaggio a contatto con il processo, che comprende connessioni, tubazioni e diramazioni. Il terzo è il sistema integrato, nel quale supporti, strumenti e operazioni rendono possibile l'uso. Se una sacca svolge invece la funzione di contenitore finale, cambia la domanda regolatoria. Un dossier costruito per l'apparecchiatura di processo non dimostra automaticamente l'adeguatezza del contenitore che accompagnerà il medicinale fino al paziente.

Rif. EU GMP Annex 1; 21 CFR Part 211; ICH Q7

La distinzione fra sostanza attiva, o drug substance, e prodotto medicinale, o drug product, va registrata prima della selezione delle fonti. Il percorso di un bioprocesso attraversa fasi con obiettivi differenti; il fatto che una fase preceda un medicinale sterile non trasforma ogni operazione a monte in fabbricazione asettica di prodotto finito. La descrizione deve individuare che cosa entra, che cosa esce e quale stato del materiale si intende mantenere. Una formula generica come «impianto per biologici» lascia irrisolte proprio queste informazioni.

Rif. EU GMP Annex 1; ICH Q7

Nel quadro statunitense delle CGMP per i medicinali, component indica un ingrediente destinato alla fabbricazione del farmaco. La definizione di 21 CFR 210.3(b)(3) non permette di trattare ogni pezzo di apparecchiatura come un ingrediente. Le disposizioni su ingredienti, contenitori e chiusure si applicano quando l'oggetto e l'uso ricadono realmente in quelle categorie. In una revisione documentale, quindi, il termine usato dal fornitore va confrontato con la funzione concreta, evitando di trasferire una procedura di accettazione da una categoria all'altra soltanto per somiglianza del nome.

Rif. 21 CFR 210.3; 21 CFR Part 211

Applicabilità prima della checklist

L'Annex 1 delle EU GMP disciplina la fabbricazione dei medicinali sterili. Consente di adottare principi selezionati anche per prodotti non sterili, ma questi principi devono essere identificati, documentati e applicati in modo dimostrabile. La scelta va resa leggibile: quale rischio si vuole affrontare, quale principio si adotta e con quali evidenze se ne verifica l'attuazione. Scrivere «Annex 1 applicabile» a un intero processo upstream, senza distinguere le fasi, rende difficile capire quali aspettative siano pertinenti e quali siano invece decisioni aggiuntive del sito.

Rif. EU GMP Annex 1

Per la fabbricazione biologica nell'ambito dell'Annex 2, apparecchiature, campionamento, contenimento e movimentazione degli articoli monouso vanno considerati insieme nella prevenzione della contaminazione e della contaminazione crociata. La delimitazione non può fermarsi al liquido dentro la sacca: comprende anche il modo in cui il sistema viene portato nell'area, utilizzato e rimosso. Il contenimento a protezione di persone e ambiente deve essere coordinato con la qualità del prodotto. L'Annex 2 non è il quadro da applicare indistintamente agli ATMP, che restano fuori dal suo ambito.

Rif. EU GMP Annex 2

Alla data delle fonti di questa edizione, 10 ottobre 2026, la revisione operativa dell'Annex 15 è quella del 2015. Per le sostanze attive costituisce guida supplementare facoltativa, senza aggiungere requisiti alla Part II delle EU GMP. Il documento concettuale del 2026 e il relativo aggiornamento non sono una revisione adottata. Chi redige il piano di qualifica deve quindi distinguere il quadro pertinente al processo dalla metodologia che il sito sceglie di utilizzare. Un'impostazione utile per organizzare il lavoro non diventa, per questo solo motivo, un obbligo ulteriore della Part II.

Rif. EU GMP Annex 15; Annex 15 revision concept paper

La matrice di applicabilità proposta da GuideGxP deve contenere una motivazione anche per le esclusioni. «Fuori perimetro» significa che un'attività è governata altrove, con un referente e un documento identificabili; non significa che il rischio non esista. Acqua e WFI, HVAC e CIP/SIP restano interfacce quando servono al sistema considerato. Analogamente, valutazioni complete di contenitore finale, clearance virale o biosicurezza locale non sono sostituite da questa guida. La qualità della matrice dipende dalla possibilità di ricostruire tali collegamenti, senza ampliare artificialmente il progetto single-use.

Rif. GuideGxP — original operational method

Chi conserva la responsabilità

L'azienda farmaceutica conserva la responsabilità della qualità del prodotto e dell'efficacia del sistema qualità, comprese le attività esternalizzate e i materiali acquistati. Un fornitore può eseguire studi, produrre assemblaggi e mettere a disposizione rapporti; il sito deve ancora stabilire se quelle evidenze sostengano l'impiego previsto. La distinzione è essenziale quando un dossier appare completo: completezza dell'indice e adeguatezza per il processo sono valutazioni diverse. Il primo controllo può individuare documenti mancanti; il secondo richiede competenza sul prodotto, sulla configurazione e sulle condizioni effettive.

Rif. EU GMP Chapter 1; ICH Q10

GuideGxP propone di separare nel brief la decisione tecnica, il giudizio qualità e la valutazione regolatoria. Il responsabile del processo descrive la funzione e le condizioni da sostenere; le funzioni tecniche verificano la soluzione; Quality stabilisce come le conclusioni entrano nel sistema qualità; Regulatory valuta le implicazioni per il dossier e la giurisdizione interessata. Questi ruoli non vanno copiati come un organigramma universale: il sito assegna nomi, incarichi e deleghe coerenti con la propria organizzazione. La firma utile identifica una decisione precisa, non soltanto la partecipazione alla riunione.

Rif. GuideGxP — original operational method; ICH Q10

Un accordo con il fornitore deve rendere comprensibile chi esegue il lavoro, chi rende disponibili i dati e chi valuta gli scostamenti nell'ambito concordato. La guida FDA sugli accordi di qualità offre raccomandazioni per le attività di fabbricazione a contratto; non va presentata come una nuova legge o come il trasferimento della responsabilità statutaria. Se il partner comunica una modifica, il suo giudizio tecnico costituisce un input della valutazione. L'eventuale uso nel processo del cliente resta subordinato alle decisioni che competono alle funzioni autorizzate del cliente stesso.

Rif. FDA Quality Agreements Guidance; ICH Q10

La modalità operativa raccomandata è associare a ogni questione aperta un titolare e la successiva decisione necessaria. Una voce come «verificare con il fornitore» non chiarisce chi debba interrogare il documento, quali condizioni confrontare o quando il lavoro possa considerarsi concluso. Il brief dovrebbe indicare il responsabile della richiesta, il revisore dell'evidenza e l'autorità che decide l'uso. Quando queste persone appartengono a funzioni diverse, il passaggio deve essere esplicito. Una scadenza amministrativa raggiunta non chiude, da sola, un'incertezza tecnica ancora documentata.

Rif. GuideGxP — original operational method; ICH Q10

Leggere lo status delle fonti

Questa edizione mantiene distinti requisiti, aspettative GMP, raccomandazioni ufficiali, standard volontari, osservazioni scientifiche e proposte operative GuideGxP. La classificazione aiuta a scegliere il linguaggio: non indebolisce un'aspettativa GMP e non trasforma uno standard volontario in legge. Per ogni riferimento occorre leggere organismo emittente, versione, campo e condizione di applicabilità. Una dichiarazione generica di conformità, priva dell'edizione adottata e del perimetro verificato, non permette di ricostruire la conclusione. I documenti di catalogo dimostrano ciò che dichiarano, non il contenuto delle clausole che non rendono disponibili.

Rif. GuideGxP — original operational method

La presentazione ufficiale pubblica di USP <665> lo descrive espressamente come informativo e non applicabile compendialmente, salvo diversa indicazione di autorità regolatorie o organismi di enforcement. Né il numero inferiore a mille né la data ufficiale pubblicizzata del 1 maggio 2026 giustificano una generalizzazione di obbligatorietà. Per un'applicazione effettiva servono il testo corrente autorizzato e la verifica della posizione dell'autorità pertinente. ICH Q3E, al 10 ottobre 2026, resta una bozza: classi, SCT, AET e soglie proposte non sono requisiti vigenti ricavabili dalla sola consultazione.

Rif. USP <665> — public preview; ICH Q3E — EMA draft; ICH Q3E — FDA draft

PIC/S PI 006-4 è corrente dal 1 ottobre 2026 e sostituisce PI 006-3; PE 009-18 è l'edizione corrente della guida PIC/S al medesimo riferimento temporale. L'attuazione dipende dall'autorità partecipante e non modifica automaticamente la normativa UE o l'Annex 15. Sul versante degli standard, il riferimento pubblico corrente per specifica, progettazione, verifica e applicazione dei SUS è ASTM E3051-25. L'indicazione dell'edizione non equivale a dimostrare la conformità dettagliata: il testo proprietario non è riprodotto né ricostruito dal catalogo in questa guida.

Rif. PIC/S PI 006-4; PIC/S PE 009-18 — publications index; ASTM E3051-25 — public scope

Per ASME BPE, il catalogo dell'editore riporta BPE-2026, mentre il collegamento pubblico all'indice consultato conduce a un'anteprima 2024. Questa guida usa quindi il riferimento soltanto per il contesto verificato di edizione e campo, senza attribuire clausole 2026 all'indice precedente. Anche la consultazione del 2025 su Chapter 4, Annex 11 e nuovo Annex 22 rimane materiale in bozza al 10 ottobre 2026: non sostituisce le versioni correnti. Il progetto registra la fonte realmente adottata e prevede una verifica di aggiornamento prima delle decisioni che ne dipendono.

Rif. ASME BPE-2026 — publisher catalogue; EC — Chapter 4 / Annex 11 / Annex 22 consultation; EudraLex Volume 4

Un mandato verificabile

Il TL-001 traduce il perimetro in un mandato verificabile. Nella sezione prodotto, fase e uso previsto si scrive che cosa il sistema dovrà fare e quale stato del materiale deve sostenere. Nel confine fisico e funzionale si collega un disegno identificato per revisione, con ingressi, uscite e diramazioni. GuideGxP raccomanda di compilare questi campi prima della richiesta di offerta: chiedere al mercato una soluzione senza aver definito il servizio lascia al fornitore decisioni che dovrebbero appartenere al sito e rende ambiguo il confronto successivo.

Rif. GuideGxP — original operational method

Nella matrice di applicabilità, ogni riga collega giurisdizione, fonte, campo, motivazione e revisore. Il compilatore non deve riempire tutte le caselle con «applicabile»: una selezione motivata è più utile di un elenco di sigle. Le interfacce escluse si riportano nella tabella dedicata con titolare, documento di governo e rischio residuo. Se un supporto, un allacciamento o un passaggio operativo compare nel disegno ma non nel brief, il revisore deve chiedere dove sia governato. Il modello Word organizza la domanda; non interpreta il disegno né scopre autonomamente l'omissione.

Rif. GuideGxP — original operational method

Il risultato alimenta strumenti con funzioni diverse. Il TL-002 trasforma bisogni e confini in requisiti e verifiche; il TL-004 approfondisce gli scenari di rischio e l'incertezza; il TL-021 organizza responsabilità ed evidenze nell'interfaccia con il fornitore. Non occorre riscrivere lo stesso testo in ogni file. Occorre conservare il riferimento al brief vigente e spiegare quale decisione viene sviluppata nel documento successivo. Quando cambia una fase o una responsabilità, questi collegamenti consentono di individuare le valutazioni da riesaminare anziché distribuire versioni incoerenti dello stesso progetto.

Rif. GuideGxP — original operational method

Prima di approvare il mandato, il revisore deve poter descrivere anche ciò che non è ancora deciso. Una lacuna può impedire l'uso produttivo ma consentire una richiesta di chiarimento o una comparazione di sviluppo, purché il perimetro di tale attività sia definito. Nel campo dell'esito si registra quindi la decisione effettiva con i limiti, le azioni e l'autorità competente. La raccomandazione GuideGxP è chiudere separatamente la revisione del documento e l'autorizzazione all'impiego: un brief leggibile crea le condizioni per decidere, ma non dimostra prestazioni non ancora studiate.

Rif. GuideGxP — original operational method

Caso applicativo

Caso illustrativo Selvara: delimitare lo sviluppo prima di scegliere la soluzione

Esempio illustrativo: Selvara Biologics, il programma SB-M01 e tutti gli identificativi sono fittizi. Il progetto riguarda lo sviluppo di una sostanza attiva anticorpale mediante cellule di mammifero, nella configurazione SU-ASM-UP-01, revisione A. I dati disponibili distinguono un volume di lavoro del seed di 20 L, un volume di lavoro del bioreattore di produzione di 200 L e un pool di raccolta misurato separatamente di 180 L. Il responsabile del processo deve predisporre un brief per confrontare configurazioni candidate. Nessuno di questi dati costituisce un'autorizzazione alla fabbricazione.

Il primo passaggio è attribuire un significato a ciascun volume. I 20 L e i 200 L appartengono a fasi diverse; i 180 L descrivono un pool successivo e non chiudono un bilancio di prodotto. Scrivere nel brief «recupero del novanta per cento» ricavandolo dai due ultimi numeri sarebbe una conclusione non sostenuta: mancano una base di massa del prodotto e un bilancio completo. Anche il passaggio dal seed alla produzione non stabilisce una legge di scala. Queste precisazioni impediscono che una descrizione iniziale diventi una specifica prestazionale involontaria.

Il process owner registra che l'upstream non viene presentato come fabbricazione di prodotto finito sterile. Quality esamina il quadro della sostanza attiva e i principi di controllo della contaminazione pertinenti, senza derivare la sterilità dalla sacca chiusa. Come confronto didattico separato, il trasferimento di prodotto medicinale dopo filtro finale del caso SU-CASE-E risponde a una domanda diversa. Quel percorso include una connessione asettica e una sacca ricevente sterile prima del riempimento; non viene inglobato nella stessa dichiarazione di uso previsto né usato per attribuire caratteristiche al processo SB-M01.

Il confine di SU-ASM-UP-01 viene poi collegato alle interfacce già note: alimentazione ed espulsione dei gas, raffreddamento e controllo della temperatura, alimentazione elettrica e controlli, preparazione a monte e trasferimento a valle. Il brief richiede un titolare per ciascuna, con il documento che ne governa la parte esterna. Non sono forniti nomi di persone, rapporti di verifica o autorizzazioni firmate; i relativi campi restano da completare dal sito. La presenza dell'elenco non prova che portate, segnali o condizioni di collegamento siano già adeguati alla configurazione candidata.

La decisione utile è avviare il confronto di capacità e condizioni di misura, mantenendo visibili le evidenze mancanti di controllo e misura. Engineering riceve il mandato di rendere verificabili le interfacce nel TL-002; il responsabile del processo deve definire le condizioni da confrontare; Quality stabilisce il percorso di riesame. La conferma alla scala ricevente resta richiesta prima di concludere sulle prestazioni trasferite. Il brief può così descrivere un confronto di sviluppo circoscritto, senza fingere che il candidato sia già qualificato o che un dossier del fornitore chiuda tutti i punti.

Il caso si chiude con un perimetro comprensibile e una questione residua precisa: quali evidenze di misura e controllo rappresentano davvero la configurazione ricevente? Il responsabile assegnato dovrà collegare i rapporti pertinenti e farne valutare la copertura. Finché ciò non avviene, lo stato resta quello di confronto in sviluppo. Questo esito è operativo perché stabilisce il lavoro successivo e chi ne risponde; non è un'approvazione produttiva mascherata da completamento del modulo. I dati dell'esempio rimangono separati dai campi puliti che il lettore utilizzerà per il proprio sito.

Rif. GuideGxP — original operational method

Quadri, campo e autorità della decisione

Domanda	Fonte e categoria	Campo da verificare	Decisione del sito
Processo sterile?	EU GMP Annex 1	Fabbricazione sterile; principi selezionati per non sterile	Motivare e documentare applicabilità e attuazione.
Sostanza attiva o prodotto?	Part II e Annex 15	Quadro API; Annex 15 supplementare facoltativo	Scegliere il quadro prima del piano di qualifica.
Ingrediente o apparecchiatura?	21 CFR 210.3	Definizione statunitense di component	Classificare secondo funzione e uso reali.
USP <665> obbligatorio?	Fonte compendiale informativa	Diversa specificazione dell'autorità da verificare	Non dedurre obbligatorietà dal numero o dalla data.
Soglia proposta da Q3E?	Bozza ICH	Nessun requisito finale al 10 ottobre 2026	Separare prospettiva futura e criteri adottati.
Quale ruolo per PIC/S?	Guida e raccomandazioni	Edizione e attuazione dell'autorità competente	Documentare adozione, senza modifiche UE implicite.

Rif. EU GMP Annex 1; EU GMP Annex 15; 21 CFR 210.3; USP <665> — public preview; ICH Q3E — EMA draft; PIC/S PI 006-4; GuideGxP — original operational method

Compilare il TL-001 e consegnare il mandato

Campi che rendono il brief riesaminabile

Campo	Compilazione utile	Questione da mantenere visibile
Prodotto e fase	SB-M01: sviluppo di sostanza attiva; identità fittizia.	Non trasformare una configurazione chiusa in dichiarazione di sterilità.
Confini e interfacce	Configurazione revisionata, disegno e titolari esterni.	Il documento del fornitore può non coprire l'integrazione del sito.
Applicabilità	Fonte, versione, giurisdizione, motivazione e revisore.	Le bozze e i riferimenti informativi mantengono il proprio status.
Decisioni e approvazioni	Funzione autorizzata, nome, data, ambito e riferimento.	Una lacuna non risolta richiede azione e responsabile, non una firma generica.

Rif. GuideGxP — original operational method

Durante il riesame del TL-001, GuideGxP suggerisce una lettura incrociata: una persona descrive il percorso dal disegno e un'altra verifica se il brief nomina gli stessi confini. La prova editoriale è utile soprattutto per campionamenti e collegamenti temporanei, facilmente omessi da una descrizione centrata sulla sacca principale. Ogni differenza viene registrata come domanda da risolvere, con il documento atteso. Non occorre ipotizzare una risposta favorevole per completare il modulo; occorre rendere visibile che la decisione dipende ancora da quell'informazione.

Rif. GuideGxP — original operational method

Conservare infine la ragione delle esclusioni aiuta a riesaminare il progetto quando cambia l'uso. Se una fase prima esterna viene integrata, il revisore può individuare il confine interessato e chiedere una nuova valutazione, invece di applicare automaticamente il vecchio esito. Il riferimento di chiusura deve rimandare alla decisione che risolve la specifica questione e alle evidenze esaminate. Allegare un documento ricevuto è un avanzamento documentale; dichiararne la pertinenza resta un atto distinto, attribuito al revisore competente.

Rif. GuideGxP — original operational method

Verifica prima di procedere

Sei risposte da rendere verificabili

- Il prodotto, la fase e lo stato da mantenere sono definiti, senza deduzioni basate soltanto sul materiale monouso?
- Il confine comprende ingressi, uscite e diramazioni, con riferimenti di revisione coerenti?
- Ogni fonte è distinta per autorità, versione e campo, con bozze e riferimenti informativi riconoscibili?
- Le interfacce esterne hanno un titolare e un documento di governo, anche quando sono escluse dalla guida?
- Decisione tecnica, giudizio qualità e valutazione regolatoria hanno responsabilità assegnate e deleghe verificabili?
- Il passaggio a URS, analisi del rischio e gestione del fornitore conserva le lacune aperte e la decisione successiva?

Rif. GuideGxP — original operational method

Parte 01 / Capitolo 02

URS e interfacce verificabili

Convertire l’uso previsto in requisiti osservabili e verificabili. Definire come dimostrare il requisito e chi gestisce ogni interfaccia prima di approvare il progetto.

Strumenti collegati TL-002, TL-001, TL-007, TL-009, TL-017

Il requisito descrive una funzione

Una URS utile consente a chi progetta e a chi verifica di rispondere alla stessa domanda. «Sistema idoneo GMP» esprime un’intenzione, ma non chiarisce quale funzione debba essere dimostrata, in quali condizioni o con quale evidenza. L’Annex 15 delle EU GMP colloca i requisiti dell’utilizzatore, o la specifica funzionale, all’inizio del ciclo di vita e vi include gli elementi di qualità e i rischi GMP. Nel suo ambito applicabile, la URS diventa un riferimento per le verifiche successive, non soltanto un allegato alla richiesta commerciale.

Rif. EU GMP Annex 15

Il bisogno di processo va distinto dalla soluzione proposta. Il bisogno può riguardare il trasferimento di un determinato materiale mantenendo le condizioni stabilite dal sito; la soluzione può includere un tipo di sacca, una connessione o un sistema di movimentazione. Se la URS contiene soltanto nomi di prodotti, un’alternativa tecnicamente diversa diventa difficile da valutare. Se contiene soltanto bisogni astratti, il fornitore non sa quale risultato dimostrare. Il requisito dovrebbe unire funzione, condizioni pertinenti e percorso di verifica, lasciando riconoscibile ciò che è ancora una preferenza progettuale.

Rif. EU GMP Annex 15

La qualifica del progetto, DQ, confronta il progetto con GMP e URS approvata nel perimetro pertinente. Una dichiarazione di catalogo può sostenere un elemento della valutazione, ma non dimostra l’integrazione specifica del sito. Per esempio, l’esistenza di un collegamento compatibile come denominazione non dimostra che la sequenza manuale prevista sia eseguibile con accesso, orientamento e supporti effettivi. La DQ deve poter risalire dal requisito alla configurazione esaminata e alla conclusione, distinguendo una conformità documentata da un’ipotesi che attende ancora una prova.

Rif. EU GMP Annex 15

GuideGxP raccomanda di lasciare vuoti nel modello pulito i criteri numerici finché una motivazione autorizzata non ne definisce valore, unità, campo e fonte. La presenza di una cella da compilare non giustifica un valore provvisorio inventato. Il criterio può richiedere lavoro di sviluppo o una decisione del sito; in tal caso la lacuna va dichiarata prima dell’esecuzione della verifica. Leggere il risultato e scegliere soltanto dopo una soglia che lo faccia apparire accettabile elimina la capacità della prova di rispondere alla domanda originaria.

Rif. GuideGxP — original operational method

Nel TL-002 l'ID del requisito resta stabile anche quando cambia la sua revisione. La riscrittura raccomandata sostituisce «compatibile con il processo» con una descrizione di funzione, materiale trattato, configurazione, condizioni pertinenti e verifica prevista. Non serve inserire subito un numero in ogni frase: serve rendere riconoscibile l'evidenza che permetterà di decidere. Se manca una condizione essenziale, il requisito rimane incompleto e il responsabile del processo deve fornirla. Questa distinzione evita che il redattore tecnico colmi un vuoto di conoscenza con un dettaglio commerciale.

Rif. EU GMP Annex 15; GuideGxP — original operational method

Inviluppo e condizioni transitorie

L'inviluppo d'uso proposto da GuideGxP comprende intervallo di volume, proprietà del liquido, condizioni di contatto, carichi, movimentazione, trasporto, conservazione e transitori pertinenti. Il volume nominale non descrive da solo il comportamento atteso: riempimento, funzionamento e svuotamento possono rappresentare configurazioni differenti. Anche un valore massimo di catalogo può riferirsi a una condizione diversa da quella del processo. Il confronto deve perciò registrare la base del dato e le condizioni che lo accompagnano, senza introdurre un margine di sicurezza universale o trasformare l'estremo dichiarato in campo operativo autorizzato.

Rif. GuideGxP — original operational method

Tempo e temperatura di contatto devono essere collegati al fluido e alla fase, non raccolti come massimi scollegati. Il progettista deve capire quale combinazione verrà effettivamente usata e quale configurazione la sostiene. Una proprietà nota per una materia prima non descrive necessariamente una soluzione di processo; una condizione riferita a un articolo isolato non rappresenta automaticamente l'assemblaggio integrato. Quando il sito non dispone del dato necessario, il registro delle ipotesi deve identificare l'origine dell'incertezza e chi fornirà l'informazione, mantenendo aperta la valutazione interessata.

Rif. GuideGxP — original operational method

I transitori meritano domande dedicate perché il normale funzionamento può non rappresentarli. L'installazione del percorso, l'avvio di un trasferimento, una fermata e la rimozione dopo l'uso modificano le attività e le interfacce coinvolte. La raccomandazione operativa è descrivere questi stati con la stessa precisione usata per la produzione stabile: configurazione, azione, condizioni e responsabilità. Non si presume che una dichiarazione sul funzionamento ordinario copra ogni manipolazione. È il confronto con l'evidenza disponibile a stabilire quali stati siano rappresentati e quali richiedano approfondimento.

Rif. GuideGxP — original operational method

Per evitare confronti ambigui, il TL-002 conserva separatamente il bisogno del sito e la capacità dichiarata del candidato. Se i due campi coincidono solo in parte, la conclusione deve indicare la porzione sostenuta e quella non dimostrata. Non è utile cancellare l'ipotesi iniziale per sostituirla con ciò che il fornitore offre: quella modifica può cambiare il processo o la decisione d'acquisto. Il responsabile del processo valuta la conseguenza, Engineering verifica la fattibilità e Quality interviene sulle condizioni che sostengono la qualità del prodotto.

Rif. GuideGxP — original operational method

Confini meccanici, digitali e umani

Il registro delle interfacce è una modalità di attuazione raccomandata da GuideGxP, non il nome di un documento obbligatorio nelle GMP. Deve rendere visibili percorso fluido, supporti, utility, strumenti, collegamenti di controllo e dati, operatori e responsabilità. Il vantaggio è localizzare i punti nei quali una prestazione dipende da due forniture o da una fornitura e dal sito. Se il dossier termina al connettore e il requisito comincia dal processo integrato, tra i due può restare una zona senza evidenza, pur essendo entrambi i documenti formalmente completi.

Rif. GuideGxP — original operational method

Per ogni confine si descrivono entrambi i lati. Nel collegamento fra assemblaggio e supporto, per esempio, la verifica deve sapere quale configurazione sia installata e quale supporto venga usato. Nel collegamento alle utility si identifica chi fornisce le condizioni richieste e dove siano documentate. Acqua, gas, raffreddamento e alimentazioni non vanno sviluppati qui come progetti autonomi: il registro li collega ai rispettivi documenti. L'esclusione dalla fornitura del SUS non esclude la necessità di una risposta da parte del titolare dell'interfaccia.

Rif. GuideGxP — original operational method

Anche il passaggio fra misura e controllo è un confine. Il TL-007 approfondisce la catena che dal sensore arriva al dato e alla decisione, mentre la URS identifica quale funzione deve essere ottenuta e chi ne verifica l'integrazione. Se il fornitore verifica soltanto l'uscita del sensore e il sito verifica soltanto una schermata, può mancare il collegamento fra le due evidenze. Il registro permette di chiedere una prova coerente della catena pertinente, con revisioni, responsabilità e condizioni dichiarate, senza presumere che due verifiche separate dimostrino automaticamente l'insieme.

Rif. GuideGxP — original operational method

Le operazioni manuali costituiscono un'altra interfaccia progettuale. Un'istruzione può richiedere una conferma che l'operatore non riesce a osservare nella posizione prevista; una connessione può essere accessibile soltanto modificando la disposizione approvata. Il metodo consigliato è includere l'operatore nella revisione della sequenza e registrare la condizione da verificare. La presenza di una procedura scritta non dimostra che la configurazione ne consenta l'esecuzione. Un punto senza proprietario deve diventare un'azione assegnata, prima che l'ambiguità venga trasferita al collaudo o all'attività produttiva.

Rif. GuideGxP — original operational method

Dal requisito alla prova

Una catena di verifica leggibile collega requisito, metodo, configurazione, criterio, evidenza e revisore. Il metodo può essere un confronto documentale o una prova alla sede appropriata; la scelta deve rispondere alla funzione da dimostrare. Nel TL-002 sono disponibili DQ, FAT, SAT, IQ, OQ, PQ e altra verifica motivata. Le etichette organizzano il percorso, ma non rendono intercambiabili le evidenze. Una prova effettuata presso il fornitore conserva utilità soltanto se le condizioni e le responsabilità consentono al sito di valutarne la pertinenza alla propria conclusione.

Rif. EU GMP Annex 15

Il criterio del sito deve essere stabilito nel contesto della configurazione esaminata. GuideGxP raccomanda di registrarne la fonte e il motivo, oltre al valore eventualmente numerico. Una casella «conforme» senza il riferimento del criterio non permette al revisore di ricostruire che cosa sia stato confrontato. Se il requisito riguarda una funzione qualitativa, occorre descrivere quale osservazione o documento la dimostri. Lasciare un campo numerico vuoto quando il criterio è qualitativo è corretto; lasciare indefinita la regola di decisione non lo è.

Rif. GuideGxP — original operational method

La revisione della distinta, o BOM, è parte dell'identità della configurazione. Se la DQ ha valutato un assemblaggio e la prova ne utilizza un altro, il risultato non può essere attribuito al progetto originario senza valutare la differenza. Il collegamento con TL-009 aiuta a mantenere coerenti disegno, percorso a contatto e componenti. Il TL-017 organizza invece il piano delle evidenze di qualifica. La URS resta il riferimento della domanda: gli altri strumenti sviluppano la verifica senza sostituirla con una raccolta di certificati non ricondotti ai requisiti.

Rif. EU GMP Annex 15; GuideGxP — original operational method

Il riesame deve distinguere esecuzione della prova e chiusura del requisito. Una prova può essere terminata ma non valutabile, per esempio perché manca la revisione della configurazione o perché la condizione usata non è quella richiesta. La raccomandazione GuideGxP è registrare il risultato disponibile e il motivo per cui la conclusione resta sospesa. Il titolare dell'azione identifica l'evidenza da recuperare o la verifica da ripetere; il revisore valuta poi se la lacuna sia stata risolta. Il completamento del calendario non è il criterio di chiusura tecnica.

Rif. EU GMP Annex 15; GuideGxP — original operational method

Decisioni prima dell'acquisto

Prima dell'acquisto, la URS permette di separare requisiti essenziali, preferenze e ipotesi non confermate. GuideGxP raccomanda di mantenere esplicite queste differenze nelle richieste di chiarimento. Un candidato può essere interessante ma non ancora valutabile su una funzione necessaria; la risposta utile è richiedere evidenza o delimitare l'attività di sviluppo, non attribuire un'accettazione implicita. Il confronto mantiene il legame con il TL-001, così che una proposta commerciale non modifichi silenziosamente prodotto, fase o confine approvati. Eventuali cambiamenti tornano alle funzioni che hanno definito il bisogno.

Rif. GuideGxP — original operational method

ASTM E3051-25 è il riferimento pubblico corrente per il campo di specifica, progettazione, verifica e applicazione dei sistemi single-use. Questa indicazione serve a identificare l'edizione e il tema dello standard, non a ricostruirne clausole proprietarie. Analogamente, ASME riporta BPE-2026 ma l'indice pubblico collegato esaminato è un'anteprima 2024. Un progetto che adotta uno standard deve dichiarare l'edizione realmente utilizzata e accedere al testo pertinente. Un catalogo o un indice non sostituiscono né tale accesso né la dimostrazione del requisito specifico.

Rif. ASTM E3051-25 — public scope; ASME BPE-2026 — publisher catalogue

Il controllo delle revisioni preserva la ragione della scelta. Se un requisito cambia perché è cambiato l'uso previsto, occorre rivalutare le verifiche coinvolte. Se cambia soltanto la soluzione, occorre capire se la nuova configurazione continui a rispondere al requisito. Sono domande diverse, anche quando producono lo stesso aggiornamento grafico. Nel percorso proposto, la revisione registra origine, motivazione, elementi interessati e autorità competente. Una vecchia conclusione non viene cancellata: viene collegata alla versione cui si riferiva, rendendo comprensibile perché non possa essere estesa automaticamente alla nuova.

Rif. EU GMP Annex 15; GuideGxP — original operational method

Il passaggio all'esecuzione è difendibile quando i requisiti da verificare, i criteri e i responsabili sono riconoscibili e le questioni residue hanno un trattamento concordato. Non significa che ogni studio debba essere già completato nella fase d'offerta. Significa che il progetto non nasconde un punto indispensabile dentro un'assunzione commerciale. Se manca una condizione di processo, il titolare la definisce; se manca evidenza del candidato, il fornitore chiarisce la copertura; se manca il criterio, la funzione autorizzata ne stabilisce il fondamento prima della prova destinata a sostenerne la conclusione.

Rif. EU GMP Annex 15; GuideGxP — original operational method