



SIMPOSIO AFI

65° SIMPOSIO AFI **L'Industria della Salute** **nel tempo dell'Intelligenza** **Artificiale**

Rimini, 10/12 Giugno 2026

Ispezione Visiva: Analisi del **Rischio**

Alberto Moro - Chemsafe



Programma del workshop:
ISPEZIONE VISIVA: Strategie di analisi del rischio e validazione Kit

Moderatori: Lino Pontello, AFI - Antonio Conto, Chemsafe Srl

10.00 - 10.05 Introduzione, Chiara Crosta, Anemocyte Srl

10.05 - 10.50 Analisi del rischio: Alberto Moro, Chemsafe Srl

10.50 - 11.35 Kit di difetti ed ispezione visiva manuale, Laura Saragaglia, Anemocyte Srl

11.35 - 12.20 Ispezione automatica: dai requisiti alla validazione, Massimo Frasson,
Andrea Sardella, Brevetti CEA Spa

12.20 - 12.30 Chiusura lavori, Massimo Frasson, Brevetti CEA Spa



Panoramica
normativa



Categorizzazione
dei difetti



Esempio di Risk
assessment



Applicazione
(Case study)

Ispezione visiva (Visual inspection VI)

L'ispezione visiva dei medicinali iniettabili (preparati parenterali) è una misura fondamentale di controllo della qualità richiesta dagli standard di farmacopea, dalle correnti norme di buona fabbricazione (cGMP) e dalle aspettative delle autorità sanitarie globali.

Principali riferimenti a tale scopo sono

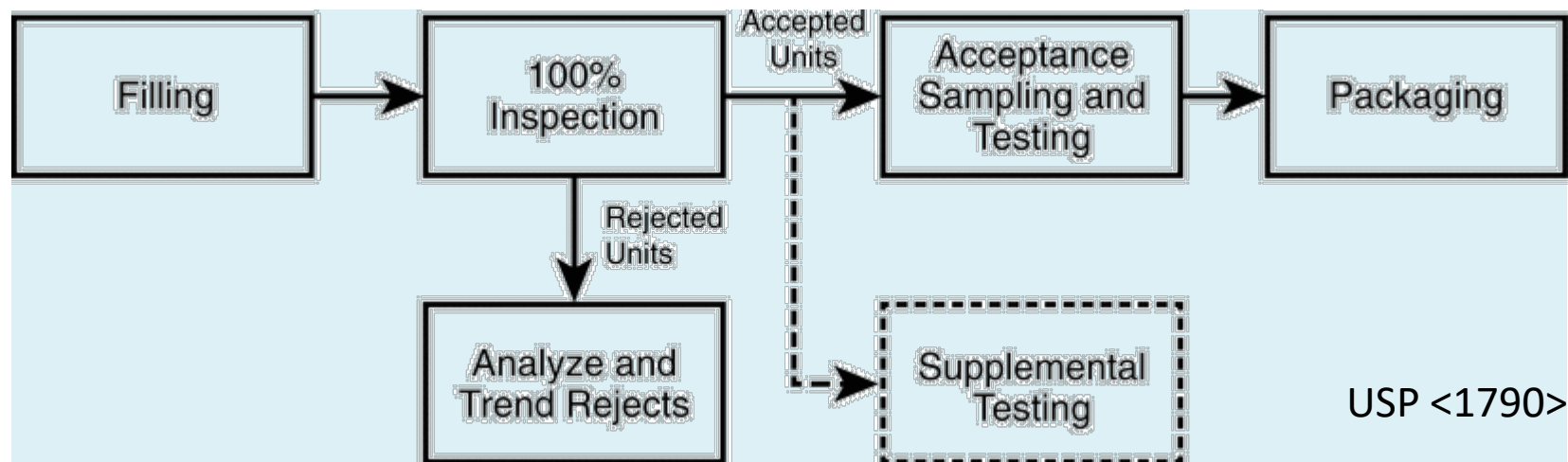
EU-GMP Annex 1

European Pharmacopoeia Chapters 5.17.2 e 2.9.20

US Pharmacopoeia Chapters <790> e <1790>

EP chapter 5.17.2

Each container of a liquid preparation (e.g. vial, syringe, ampoule) is visually inspected after filling and closure. During this 100 per cent inspection, containers in which any particulates are observed are removed (culled) from the batch and rejected. An additional spot check is also often performed according to a sampling plan based on a pre-defined AQL; the sample size and the acceptance number can be deduced using the tables included in ISO 2859-1 or by other statistical means. The AQL confirms the suitability of the inspection to ensure an acceptable quality level.



3.2 Acceptance Sampling and Testing

After 100% inspection, a statistically valid sample is taken from the units accepted by the inspection process. These sampled units should be manually inspected under controlled conditions by trained inspectors. Typical sampling plans used for this purpose can be found in ANSI/ASQ Z1.4. Equivalent plans may also be found in ISO 2859 or JIS Z9015.

Alternative sampling plans may be justified for smaller batch sizes resulting in a smaller sample size.

All sampling plans specify a sample size for a range of batch sizes and require selection of an acceptable quality limit (AQL) to establish the sensitivity of the plan. The AQL is the defect rate at which 95% of the lots examined will be accepted and is a measure of falsely rejecting good batches.

Critical defects (those that pose the greatest risk to the patient) should be assigned an AQL with a very low value. Often, the accept number (the number of defective units allowed in the sample) for a critical defect is zero. Major and minor defects, which pose less risk to the patient, will have increasing (less stringent) AQL values and accept numbers greater than zero.

Annex 1 a EU-GMP

8.30 All filled containers of parenteral products should be inspected individually for extraneous contamination or other defects.

Defect classification and criticality should be determined during qualification and based on risk and historical knowledge. Factors to consider include, but are not limited to, the potential impact of the defect to the patient and the route of administration. **Different defect types should be categorized** and batch performance analysed. Batches with unusual levels of defects, when compared with routine defect numbers for the process (based on routine and trend data), should be investigated.

A defect library should be generated and maintained which captures all known classes of defects. The defect library should be used for the training of production and quality assurance personnel. **Critical defects should not be identified during any subsequent sampling and inspection of acceptable containers.** Any critical defect identified subsequently should trigger an investigation as it indicates a possible failure of the original inspection process

Obiettivo: Zero Difetti critici nella Seconda ispezione visiva

Ma quali sono i difetti critici?
Come categorizzare i difetti?

Categorizzazioni esistenti

Critical defects, which may cause a lack of sterility, impact on container integrity or cause harm to patients¹.

Critical defects (those that pose the greatest risk to the patient) should be assigned an AQL with a low value. Often, the accept number (the number of defective units allowed in the sample) for a critical defect is zero (USP 1790)

Major and minor defects, which pose less risk to the patient, will have increasing (less stringent) AQL values and accept numbers greater than zero (USP1790).

Major defects are described as those that may alter the content or the function of the product¹.

Minor defects do not affect patient health or product functionality¹.

It is expected that particulate matter will be classified as at least a major defect.

¹ECA Visual Inspection of medicinal products for parenteral use. Good Practice Guide v2.0

Classificazione del particolato da USP <1790>



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

Extrinsic, Intrinsic, or Inherent Particles

(Particelle) estranee al processo di produzione sono di origine esogena o “estrinseca”; questi includono capelli, fibre non correlate al processo, amido, minerali, parti di insetti e materiali inorganici e organici simili. Il materiale estrinseco è generalmente un evento occasionale e dovrebbe comportare il rifiuto del contenitore interessato in cui è stato rilevato; tuttavia, livelli elevati nel lotto possono implicare un contributo più ampio dalla stessa fonte. Queste particelle possono comportare un rischio maggiore di contaminazione microbiologica o estraibile, poiché si sa poco del loro percorso prima del deposito nel contenitore del prodotto o della loro interazione con il prodotto stesso.

Una seconda categoria di particelle indesiderate è considerata **“intrinseca” o proveniente dall'interno del processo**. La determinazione del carattere estrinseco o intrinseco delle particelle rispetto al processo si basa su un'adeguata caratterizzazione delle proprietà fisico-chimiche delle particelle stesse. Le particelle intrinseche legate al processo possono provenire dalle attrezzature di produzione o dai materiali di imballaggio primario che sono stati aggiunti durante la lavorazione o che non sono stati rimossi durante la pulizia e la preparazione dei contenitori o delle chiusure.



Classificazione del particolato da USP <1790>



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

Extrinsic, Intrinsic, or Inherent Particles

Una terza categoria è quella dei tipi di particelle inerenti che variano a seconda della forma di dosaggio e comprendono soluzioni, sospensioni, emulsioni e altri sistemi di somministrazione di farmaci progettati come assemblaggi di particelle (agglomerati, aggregati)

Table 1: Particle source and generalized risk

Particle source	Extrinsic	Intrinsic	Inherent
Generalized risk rating	Higher than intrinsic	Medium	Lower than intrinsic
Risk factors	Uncontrolled bioburden, may or may not pose a sterility risk. May have product-compatibility issues or good manufacturing practice (GMP) concerns	Assumed sterile. Composition is normally part of product contact. Inert material.	Part of the product itself.

Tratto da: Biophorum. An Industry-Wide Standardized Methodology and Risk Classification Tool for Particle Classification; Biophorum Operations Group: London, UK, 2018



Eseguire un Risk Assessment per categorizzare i difetti



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

Le pratiche adottate nell'industria non sono sempre univoche, ad esempio
Il recente sondaggio intersettoriale condotto da BioPhorum sull'ispezione visiva, che ha coinvolto 13 aziende farmaceutiche, ha rivelato che il 38% delle aziende classifica tutte le particelle come difetti critici, il 38% delle aziende classifica tutte le particelle come difetti maggiori e il 23% delle aziende suddivide le classificazioni tra difetti critici e gravi, probabilmente a seconda del tipo di particella.

Questa incertezza è anche legata alla mancanza ed alla difficoltà di eseguire studi clinici sull'effetto del particolato nei prodotti farmaceutici iniettabili.

Pertanto l'esecuzione di un Risk Assessment utilizzando le tecniche descritte da ICH Q9 è sicuramente una scelta che permette di valutare in maniera razionale e con criteri scientifici quale possa essere l'impatto dei difetti sul prodotto e sul paziente.



Eseguire un Risk Assessment per categorizzare i difetti



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

In particolare verrà descritto un esempio di possibile uso di Risk Assessment basato sul modello FMEA, che permette la categorizzazione dei difetti mediante criteri numerici e scientifici, e successivamente un esempio pratico di applicazione (Case study) relativo ad un prodotto iniettabile in forma di flaconcino (vial).

La ben nota metodologia FMEA prevede di assegnare ad ogni difetto identificato un fattore di rischio numerico, RPN (Risk Priority Number) che deriva dal prodotto di tre fattori:

Gravità (Severity, S) : Impatto potenziale sul paziente

Rilevabilità (Detectability, D): Probabilità di rilevare il difetto durante l'ispezione visiva

Probabilità di Accadimento (Occurrence , O): Numerosità riscontrata del difetto

Fattore Gravità



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

Punteggio	Gravità	Esempio Tipo di Difetto
51	Difetto Critico	La sterilità e la tenuta (CCI) potrebbero non essere garantite.
		Indicazione di potenziale contaminazione microbiologica (materiale biologico nel prodotto, ad esempio capelli/insetti)
5	Alto	Pazienti seriamente malati di ogni età
		Applicazioni Intratecali
		Più di una dose al giorno
3	Moderato	Pazienti sottoposti a iniezioni o infusioni per il trattamento di malattie
		Applicazione endovenosa, intraoculare e intrarticolare
		Meno di o uguale a una dose al giorno
2	Basso	Persone sane senza malattie
		Somministrazione sottocutanea, intramuscolare
		Una dose all'anno
1	Molto Basso	Nessun impatto sulla qualità del prodotto o sul paziente

I difetti che potrebbero compromettere la sterilità o l'integrità della chiusura del contenitore (CCI) sono sempre classificati come critici a causa del punteggio di gravità intrinsecamente elevato, e per evitare potenziali distorsioni nella categorizzazione dovute all'elevata rilevabilità.



Fattore Rilevabilità (D)



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

Punteggio	Rilevabilità	Criterio
5	Molto Bassa	Il difetto è praticamente impossibile da rilevare(<25%)
4	Bassa	Il difetto è difficile da individuare.(25-65%)
3	Moderata	Il difetto è facile da individuare (65-90%)
2	Alta	Il difetto viene rilevato in modo sicuro (>90% dei casi)
1	Molto Alta	Il difetto viene rilevato immediatamente (100% casi).

La probabilità di rilevamento dipende da diversi fattori, tra cui la formazione e l'esperienza dell'operatore, le specificità del processo di VI e la natura del difetto, come il tipo di particella e la visibilità.

Il punteggio è più alto per i difetti difficili da rilevare rispetto a quelli facili da rilevare.

I punteggi di rilevamento sono generalmente basati su conoscenze pregresse (come l'esperienza nel settore), dati storici e/o prove scientifiche, inclusi studi correlati.



Fattore Probabilità (O)

Punteggio	Probabilità di Accadimento	Criterio
5	Molto Alta	Il difetto si verifica frequentemente (ad esempio, in ogni lotto).
4	Alta	Il difetto si verifica ripetutamente (ad esempio, in 1 lotto su 4).
3	Moderata	Il difetto si verifica occasionalmente (ad esempio, in 1 lotto su 15).
2	Bassa	Il difetto si verifica raramente (ad esempio, in 1 lotto su 45).
1	Molto Bassa	Il difetto non si verifica mai o quasi mai (ad esempio, in 1 lotto su 180)

La probabilità di accadimento viene valutata su una scala da 1 (minima) a 5 (massima) in base alla frequenza stimata dei difetti per lotto. Questo parametro fornisce una base obiettiva per la valutazione del rischio, poiché è direttamente collegato alla frequenza con cui il difetto si verifica in un lotto in un determinato periodo di tempo.

Calcolo finale dell'RPN

Punteggio di rischio	Classificazione del difetto	Misure
≥ 51	Critico	Il difetto deve essere individuato
≥ 25 e ≤ 50	Maggiore	Il difetto deve essere individuato
>5 e < 25	Minore	Il difetto deve essere individuato
≤ 5	Imperfezione Cosmetica	Imperfezioni accettabili e nessuna necessità di essere selezionate

La valutazione della gravità dei difetti maggiori e minori, richiede un'attenta analisi della letteratura attuale e delle linee guida normative. Nell'approccio presentato abbiamo definito i difetti maggiori come quelli che non comportano un rischio diretto per la sicurezza dei pazienti, ma che possono compromettere l'usabilità, la funzionalità o il contenuto del prodotto, mentre i difetti minori non hanno alcun impatto sulla qualità del prodotto o sulla sicurezza dei pazienti e derivano in genere dal processo di fabbricazione.

Esempio di applicazione



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

Prerequisiti all'esecuzione dell'analisi del rischio:

- Esecuzione di una valutazione preliminare dei potenziali tipi di difetti collegati al tipo di produzione (forma farmaceutica, tipo e caratteristiche del prodotto, tipo di chiusura del contenitore)
- Mappatura dei materiali utilizzati nel corso del processo per identificare il tipo di particelle potenzialmente presenti
- Valutazione delle potenziali fonti di particelle esterne al processo
- Valutazione del tipo di processo, apparecchiature, locali



Vial di vetro 2R con tappo di gomma, ghiera e flip-off

Identificazione di possibili difetti (1/2):

Origine: particelle intrinseche derivanti dal processo o dal confezionamento

Schegge in vetro di differenti dimensioni

Pezzi in gomma di differenti dimensioni

Fibre

Origine: Particelle estrinseche provenienti dall'ambiente

Peli o capelli

Fibre (es. del camice dell'operatore)

Vial di vetro 2R con tappo di gomma, ghiera e flip-off

Identificazione di possibili difetti (2/2):

Origine: Difetti del contenitore

Macchie esterne al Vial

Ghiera deformata

Graffio nel Vial

Graffio nella Ghiera

Flip-off assente

Origine: Difetti del prodotto

Volume di riempimento inferiore

Volume di riempimento superiore

Vial vuoto

Analisi del rischio Gravità

Difetto	Gravità	Motivo
Schegge in vetro di differenti dimensioni	5	Particella non biologica involontaria
Pezzi in gomma di differenti dimensioni	5	Particella non biologica involontaria
Fibre	5	Particella non biologica involontaria

Difetto	Gravità	Motivo
Peli o capelli	51	Potenziale problema di sterilità
Fibre (es. del camice dell'operatore)	51	Potenziale problema di sterilità

Analisi del rischio Gravità

Difetto	Gravità	Motivo
Macchie esterne al Vial	1	Nessun impatto sulla qualità del prodotto o del paziente
Ghiera deformata	51	Potenziiale problema di sterilità
Graffio nel Vial	1	Nessun impatto sulla qualità del prodotto o del paziente
Graffio nella Ghiera	1	Nessun impatto sulla qualità del prodotto o del paziente
Flip-off assente	51	Potenziiale problema di sterilità

Difetto	Gravità	Motivo
Volume di riempimento inferiore	5	Controllo durante il riempimento non riuscito
Volume di riempimento superiore	5	Controllo durante il riempimento non riuscito
Vial vuoto	5	Controllo durante il riempimento non riuscito

Analisi del rischio Finale



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

Difetto	Gravità	Rilevabilità	Probabilità di accadimento	RPN	Classificazione
Schegge in vetro di differenti dimensioni	5	4	4	80	Critica
Pezzi in gomma di differenti dimensioni	5	3	4	60	Critica
Fibre	5	2	4	40	Maggiore

Difetto	Gravità	Rilevabilità	Probabilità di accadimento	RPN	Classificazione
Peli o capelli	51	4	1	204	Critico
Fibre (es. del camice dell'operatore)	51	2	1	102	Critico

Analisi del rischio Finale



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

Difetto	Gravità	Rilevabilità	Probabilità di accadimento	RPN	Classificazione
Macchie esterne al Vial	1	2	3	6	Minore
Ghiera deformata	51	1	2	102	Critico
Graffio nel Vial	1	3	3	9	Minore
Graffio nella Ghiera	1	3	3	9	Minore
Flip-off assente	51	1	1	51	Critico

Difetto	Gravità	Rilevabilità	Probabilità di accadimento	RPN	Classificazione
Volume di riempimento inferiore	5	3	3	45	Maggiore
Volume di riempimento superiore	5	3	3	45	Maggiore
Vial Vuoto	5	1	5	25	Maggiore

Considerazioni finali

E' stato presentato un potenziale approccio alla classificazione dei difetti nei prodotti iniettabili che vengono sottoposti alla VI.

Il presente approccio presenta i seguenti vantaggi:

- E' basato sulla analisi del rischio con metodologia FMEA che fornisce risultati numerici chiari ed in linea con ICH Q9
- E' applicabile ed adattabile a differenti forme farmaceutiche e formati
- E' science-based, in linea con quanto richiesto dalle autorità regolatorie e le principali linee guida
- I criteri di esecuzione dell'analisi possono facilmente essere aggiornati in base all'acquisizione di nuovi dati relativi al processo ed al prodotto, per cui è adattabile ad un approccio Lifecycle

E anche qualche sfida:

- Ad esempio il criterio di assegnazione del punteggio relativo alla capacità di rilevazione del difetto, che dipende fortemente dalla capacità dell'operatore e dalla sua formazione, quindi può essere variabile.

In questo contesto, può essere utile utilizzare dati provenienti dai risultati delle ispezioni automatiche