



Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

# ANEMOYTE

Manufacturing Biotech Innovation

## Kit di difetti ed ispezione visiva manuale

---

Workshop digitale, 4 Giugno 2026  
Simposio AFI 2026



## PROGRAMMA DEL WORKSHOP



Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

**Moderatori: Dott. Antonio Conto, Chemsafe Srl / Lino Pontello, AFI**

**10.00 - 10.05** Introduzione, Dott.ssa Chiara Crosta, Anemocyte Srl

**10.05 - 10.50** Analisi del rischio, Dott. Alberto Moro, Chemsafe Srl

**10.50 - 11.35** Kit di difetti ed ispezione visiva manuale, Dott.ssa Laura Saragaglia, Anemocyte Srl

**11.35 - 12.20** Ispezione automatica: dai requisiti alla validazione,  
Ing. Massimo Frasson, Dott. Andrea Sardella PhD, Brevetti CEA Spa

**12.20 - 12.30** Chiusura lavori, Ing. Massimo Frasson, Brevetti CEA Spa



# AGENDA



Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

Una «library» di difetti

Knapp kit

La qualifica degli operatori

La PoD (*probability of detection*)

Case study

MVI in routine





## «LIBRARY» DI DIFETTI



Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

### *Defect Library* (Libreria dei Difetti)

È un archivio interno, spesso dinamico, che raccoglie tutti i possibili difetti che si possono avere durante un processo.

#### **A cosa serve:**

serve per la **formazione** degli operatori e come **riferimento visivo** (il cosiddetto "Gold Standard").

#### **Contenuto:**

include ogni tipo di difetto riscontrato nella storia della produzione (es. graffi, impurità, deformazioni, variazioni di colore).

#### **Flessibilità:**

non ha un numero fisso di campioni; cresce ogni volta che viene scoperto un "nuovo" modo in cui un pezzo può rompersi.

#### **Uso:**

consultazione rapida in linea di produzione ("Questo graffio è tollerabile? Guardo la libreria").

La «*Library*» ti dice cosa cercare.







## Knapp Kit

Prende il nome da Julius Knapp, che negli anni '80 definì i protocolli per validare l'ispezione visiva.

### A cosa serve:

serve per la validazione statistica del processo. Non serve a "mostrare i difetti", ma a dimostrare che l'operatore (o la macchina) sia affidabile quanto o più di un ispettore esperto.

### Contenuto:

Ha un numero definito di campioni

### Flessibilità:

la posizione dei difetti non è nota a chi esegue l'attività. L'operatore ispeziona l'intero kit e i risultati vengono analizzati con modelli statistici.

### Uso:

certifica l'operatore o per validazione periodica di una macchina automatica.

**Il Knapp Kit misura quanto sei bravo a cercarlo.**



# COME SI CREA UN KNAPP KIT



Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

## Risk assessment

Valutazione del processo

Contenitori primari

Tipologia di prodotto

Tipologia di difetti (es. particelle intrinseche e/o estrinseche)



## Categorizzazione dei difetti

### Categorie di difetti:

Critici  
Maggiori  
Minori/Estetici

### Particelle:

Intrinseche  
estrinseche



## Composizione del kit

Identificare le dimensioni dei difetti scelti

(solitamente 10-20%) di campioni con difetti sul totale

Indicizzazione dei campioni all'oscuro dell'operatore

**Qualifica degli operatori**  
(solitamente con frequenza annuale)

**Creare un kit che sia rappresentativo di tutti i difetti rilevati**





# RA (APPROCCIO FMEA)



Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

## Risk assessment

Valutazione del processo nella sua interezza

Contenitori primari quali?

Tipologia di prodotto? possibili variazioni di colore?

Tipologia di difetti (es. particelle intrinseche e/o estrinseche)

## Esempi di contenitori utilizzati nei processi produttivi



Syringes



Ampoules



Vials



Cartridges



Bags





## Categorizzazione dei difetti

### Difetti:

Critici

Maggiori

Minori / Estetici

### Particelle:

Intrinseche

Estrinseche

Inherent

**La tipologia di classificazione di un difetto  
(es. critico vs maggiore) può variare tra le realtà aziendali.  
Ciò che per me è critico per x può essere maggiore.**





## COMPOSIZIONE DEL KIT



Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

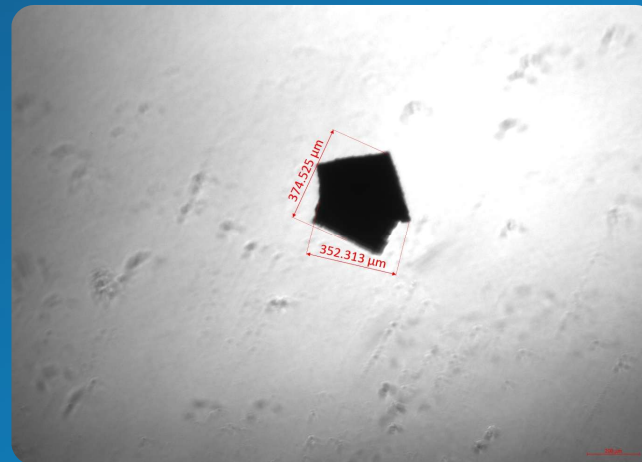
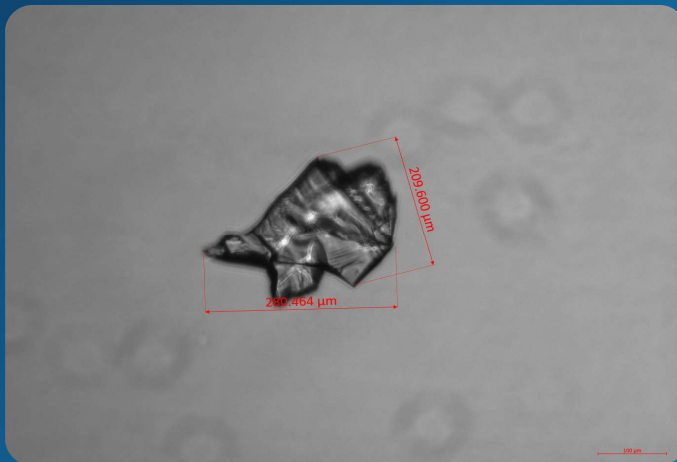
### Composizione del kit

Kit con unità senza difetti «buone»

Identificare nel kit le unità con i difetti e le loro dimensioni, includendo foto, dimensioni e non più di 1 difetto per unità

10-20% di campioni con difetti sul totale

Indicizzazione dei campioni all'oscuro





## KIT PER QUALIFICA



Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

1

**Selezione dei contenitori senza difetti:** la USP <1790> indica almeno il **70-90%** del set. Devono essere unità perfette che rappresentano lo standard accettabile. **Tale percentuale può variare.**

2

**Flaconi con difetti:** il restante **10-30%**. Queste devono includere tutte le categorie di difetto identificate durante la Risk Assessment.

3

**Preparazione del kit:** aspetto fondamentale perché la metodica di preparazione deve essere standardizzata il più possibile

4

**Il kit** dovrebbe essere costituito da un numero sufficiente di unità per simulare almeno la durata massima di un'ispezione di routine.

5

**Indicizzazione dei difetti:** invisibile all'operatore durante l'ispezione.





# QUALIFICA DELL'OPERATORE



Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

**Primo Step:** quando si vuole qualificare un operatore all'ispezione, esso deve superare test di **acuità visiva**

**Secondo Step:** Assicurarsi che gli operatori si attengano alla tecnica di ispezione (sequenza) e alla durata (il ritmo è importante!)

**Terzo step:** valutazione della sua performance che viene misurata tramite due parametri statistici: **PoD e Pfp**

**Efficacia di rilevamento o *probabilità di detection* (PoD):** la capacità di trovare i difetti. Spesso si richiede il **100% sui difetti critici** e **>80-90%** sui maggiori.

**Tasso di falso positivo Pfp:** quante unità senza difetti ("buone") l'operatore scarta erroneamente.

Se questo valore è troppo alto, l'operatore è considerato troppo severo





# QUALIFICA DELL'OPERATORE



Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

Il concetto base è che la rilevabilità di un difetto non è "sì/no", ma una probabilità. Un difetto grande verrà visto il 100% delle volte, mentre uno microscopico (vicino alla soglia limite) potrebbe essere visto solo 2 volte su 10.

Nel metodo Knapp, ogni flacone del test set viene ispezionato ripetutamente (es. 10 volte dallo stesso operatore o da un gruppo di operatori,). Si calcola quindi la **PoD (probabilità di detection)**.

$$\text{PoD} = n/N$$

n= numero di volte che il difetto è stato rilevato

N= numero totale di ispezioni effettuate su quel flacone





Una volta ottenuti i dati, questi vengono mappati su una scala di rilevabilità.

### Zona «sicura»

particelle grandi ( $> 500\mu\text{m}$ )  
che hanno una PoD vicino  
al 100%.

### Zona grigia

particelle piccole (e.g. dai  
 $200\mu\text{m}$ ) dove la PoD può  
variare notevolmente sulla  
base della fatica  
dell'operatore, la luce ecc..

### Zona soglia

particelle così piccole  
da essere quasi invisibili  
all'occhio umano.

## Ciclo di vita del kit

Il kit non è eterno. Le particelle possono aggregarsi, il vetro può graffiarsi ulteriormente e i liquidi possono degradarsi. È necessario prevedere una **ricertificazione periodica** per assicurarsi che le unità difettose siano ancora rappresentative.





## CASE STUDY



Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

Sono state prodotte 350 vial di vetro fillate sotto cappa con una soluzione acquosa e tappate e ghierate.

Queste vial sono state suddivise in due vassoi:

**Vassoio 1 composto da 169 vial**

**Vassoio 2 composto da 181 vial**

### Tipologia di Difetti

**Particelle di vetro, gomma e capelli**

**Ghiera deformata, graffio ghiera,  
graffio vetro, volume superiore,  
volume inferiore e vuota**





## CASE STUDY



Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

La composizione del defect kit è riportata in tabella

Sono stati eseguiti da operatori qualificati 12 run totali di MVI

Classificazione	Tipo di difetto	Legenda	Numero di unità
Unità buone	Senza difetto	B	264
Difetti critici	Vetro	V	10
	Goma	G	10
	Capello	C	10
	Graffio sulla ghiera	GD	20
Difetti maggiori	Volume superiore	VS	6
	Volume inferiore	VI	6
	Vial vuota	VU	3
	Graffio sul vetro	GV	10
Difetti minori	Graffio sulla ghiera	GG	10





# CASE STUDY



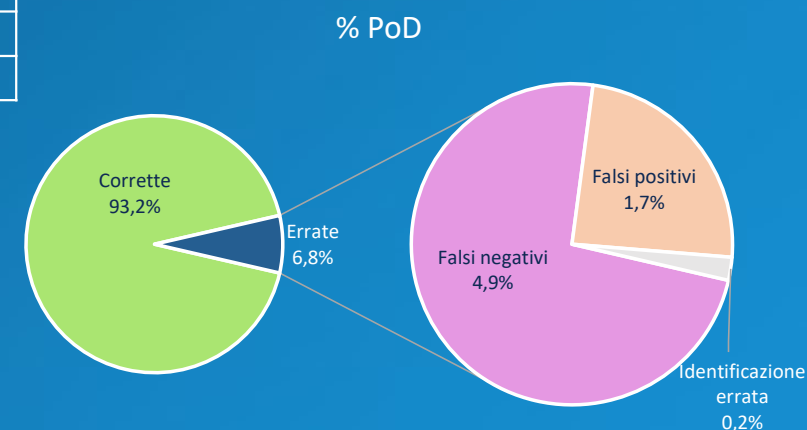
Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

Chiamate per tipologia di unità											
	B	C	G	GD	GG	GV	V	VI	VS	VU	Totale chiamate
B	3095	9	2	24	19	3	7	2	7		3168
C	59	60					1				120
G	33		86				1				120
GD	22			217		1					240
GG					119	1					120
GV	17					103					120
V	50	3					67				120
VI	10							62			72
VS	13								59		72
VU										36	36
Totale chiamate	3317	54	88	241	138	108	76	64	66	36	4188

Tipo	%PoD
B	98%
C	50%
G	72%
GD	90%
GG	99%
GV	86%
V	56%
VI	86%
VS	82%
VU	100%

Esito	Conteggio	% su totale
Corrette	3904	93,2%
Falsi negativi	204	4,9%
Falsi positivi (Pfp)	73	1,7%
Identificazione errata	7	0,2%

La MVI condotta (12 run) ha evidenziato il 93% di rilevazioni corrette con una percentuale di falsi positivi contenuta (1.7%)





# CASE STUDY



Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

		%PoD			
	Tipologia	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4
Senza difetti	B	98%	95%	99%	98%
Difetti critici	V	60%	53%	57%	53%
	C	60%	43%	33%	63%
	G	83%	63%	77%	63%
Difetti maggiori	GD	97%	95%	77%	93%
	VS	83%	100%	56%	89%
	VI	67%	89%	94%	94%
	VU	100%	100%	100%	100%
Difetti minori	GG	100%	97%	100%	100%
	GV	90%	80%	77%	97%



La maggior parte dei difetti vengono visti da tutti gli operatori.





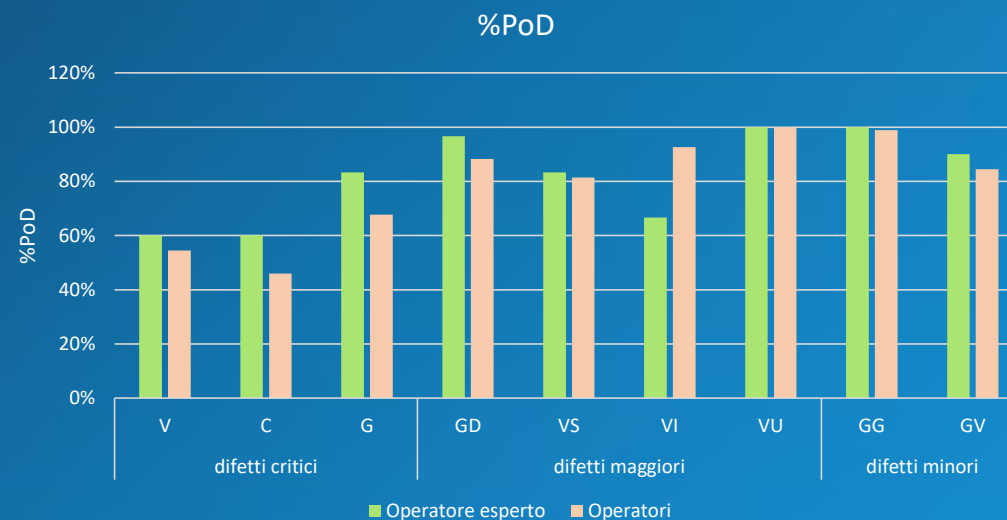
# CASE STUDY: OPERATORE VS ESPERTO



Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

		%PoD	
	Tipologia	Operatore esperto	Operatori
Senza difetti	B	98%	98%
Difetti critici	V	60%	54%
	C	60%	46%
	G	83%	68%
Difetti maggiori	GD	97%	88%
	VS	83%	81%
	VI	67%	93%
	VU	100%	100%
Difetti minori	GG	100%	99%
	GV	90%	84%

		%PoD		
	Tipologia	Operatore esperto	Operatori	R
Senza difetti	B	98%	98%	0,99
Difetti critici	V	60%	54%	0,91
	C	60%	46%	0,77
	G	83%	68%	0,81
Difetti maggiori	GD	97%	88%	0,91
	VS	83%	81%	0,98
	VI	67%	93%	1,39
	VU	100%	100%	1,00
Difetti minori	GG	100%	99%	0,99
	GV	90%	84%	0,94



Il rapporto di efficienza risulta per tutti i difetti superiore a 0.7.







## CONSIDERAZIONI SUI RISULTATI



Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

- Identificare i valori anomali (outlier) ed escluderli dal set di dati
- L'obiettivo è ottenere una **valutazione rappresentativa**
- I difetti nel kit del test di fattibilità dovrebbero avere una POD compresa tra il 70% e il 100%
- Tuttavia, dovrebbero essere inclusi per la valutazione anche campioni di sfida (challenge samples) con POD del 50-70%





# LA MANUAL VISUAL INSPECTION IN ROUTINE



Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

L'obiettivo è garantire che il lotto sia sicuro, utilizzando il metodo dell'AQL (**Acceptable Quality Level**).

Ogni categoria di difetto ha una soglia di tolleranza diversa. Più il difetto è «pericoloso», più basso è il valore di AQL (ovvero, minore è la quantità di difetti ammessi nel lotto).

CATEGORIA DIFETTO	DESCRIZIONE	AQL TIPICO	ESEMPIO
<b>Critico</b>	Pericolo immediato per il paziente o perdita di sterilità.	0.010 - 0.065	Vetro rotto, particelle intrinseche (peli, insetti), mancanza di tappo.
<b>Maggiore</b>	Funzionalità compromessa o rischio potenziale.	0.10 - 0.65	Particelle estrinseche (metallo, gomma), volume fuori limite, ghiera lenta.
<b>Minore</b>	Difetto puramente estetico che non inficia il prodotto.	1.0 - 4.0	Graffi sul vetro, stampa della tacca sbiadita, ghiera leggermente graffiata.





# LA MANUAL VISUAL INSPECTION IN ROUTINE



Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

## Piano di campionamento (ANSI/ASQ Z1.4 (or ISO 2859-1):

**Dimensione del Lotto:** se hai prodotto ad esempio 50.000 vial, la tabella ti dirà di campionarne un numero specifico (es. 500 o 800 pezzi).

Table 1 - Sample size code letters (see 10.1 and 10.2)

Lot size	Special inspection levels				General inspection levels		
	S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	III
2 to 8	A	A	A	A	A	A	B
9 to 15	A	A	A	A	A	B	C
16 to 25	A	A	B	B	B	C	D
26 to 50	A	B	B	C	C	D	E
51 to 90	B	B	C	C	C	E	F
91 to 150	B	B	C	D	D	F	G
151 to 280	B	C	D	E	E	G	H
281 to 500	B	C	D	E	F	H	J
501 to 1 200	C	C	E	F	G	J	K
1 201 to 3 200	C	D	E	G	H	K	L
3 201 to 10 000	C	D	F	G	J	L	M
10 001 to 35 000	C	D	F	H	K	M	N
35 001 to 150 000	D	E	G	J	L	N	P
150 001 to 500 000	D	E	G	J	M	P	Q
500 001 and over	D	E	H	K	N	Q	R





# LA MANUAL VISUAL INSPECTION IN ROUTINE



Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

Table 2-A — Single sampling plans for normal inspection (Master table)

Sample size code letter	Sample size	Acceptance quality limit, AQL, in percent nonconforming items and nonconformities per 100 items (normal inspection)																																		
		0,010	0,015	0,025	0,040	0,065	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0	6,5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1000	1500	2500	4000	6500	10000				
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re		
A	2																																			
B	3																																			
C	5																																			
D	8																																			
E	13																																			
F	20																																			
G	32																																			
H	50																																			
J	80																																			
K	125																																			
L	200																																			
M	315																																			
N	500																																			
P	800																																			
Q	1250																																			
R	2000																																			

↕ = Use the first sampling plan below the arrow. If sample size equals, or exceeds, lot size, carry out 100 % inspection.

↗ = Use the first sampling plan above the arrow.

Ac = Acceptance number

Re = Rejection number

La Tabella 2 A sulla base del batch size ispezionato, fornirà il valore di AQL indicando se Ac/Re sempre sulla base della classificazione del difetto





# LA MANUAL VISUAL INSPECTION IN ROUTINE



Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

## Parametri dell'ispezione:

PARAMETRO	REQUISITO STANDARD
Illuminazione	Tra 2.000 e 3.750 lux (luce bianca fredda).
Sfondo	Alternanza tra sfondo bianco (per particelle scure) e sfondo nero (per particelle chiare/riflettenti).
Tempo	Circa 5 secondi davanti allo sfondo nero e 5 secondi davanti al bianco.
Azione	Rotazione o inversione del contenitore per mettere in moto eventuali particelle sedimentate e questo aspetto deve essere standardizzazione e riproducibile per tutti gli operatori

L'occhio umano perde efficacia dopo circa 20-30 minuti di concentrazione intensa.

Per questo motivo, sono obbligatorie **pause regolari** (es. 5-10 minuti di riposo ogni ora di ispezione) per evitare cali di performance (la cosiddetta inspection fatigue).







## CONCLUSIONI GENERALI



Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

Nella MVI è cruciale lavorare sulla «zona grigia»

- L'operatore va «allenato a vedere»

- L'occhio umano è uno strumento straordinario, ma senza calibrazione resta soggettivo

- Allenare l'occhio a vedere l'errore prima che lo trovi il mercato. Questo è il potere di un kit di difetti efficace.





Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

# ANEMOCYTE

Manufacturing Biotech Innovation

**ANEMOCYTE S.r.l.**

Via Roberto Lepetit, 34  
21040 Gerenzano (VA) Italy

Laura Saragaglia

*QC&Analytical Dev.Manager*

[lsaragaglia@anemocyte.com](mailto:lsaragaglia@anemocyte.com)

Ph. +39 02 9937 2311

[anemocyte.com](http://anemocyte.com)

## Ready to Guarantee Your Product Quality?

Connect with AMClarity today to build  
a visual inspection strategy that is compliant,  
efficient, and scientifically sound.

Send a request to  
[AMClarity@anemocyte.com](mailto:AMClarity@anemocyte.com)



Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

# ANEMOYTE

Manufacturing Biotech Innovation

Grazie a tutti per l'attenzione