

檢驗在檢查產品安定性時可能非常實用，本章節非意欲為安定性試驗建立任何新檢驗標準。

1：ANSI/ASQ Z1.4-2008 或 ISO 2859 所述之取樣計畫，適合作為引導選擇樣本大小以及允收標準之目的。

#### 1. 檢查程序

在產品製造過程中進行 100% 檢查程序，應足以證實該批次未含任何可視物質，即使如此，仍須有一套控制與監管微粒物質之完整計畫。

在未放大（除建立一般視覺需要之光學修正外）之下，以黑色背景和白色背景進行檢查時，受檢單元必須無可視物質。檢查點之最低照明亮度，應維持 2000~3750 勒克司，此亮度可由兩盞 13 W 或 15 W 日光燈（例如：F13/T5 或 F15/T8）提供。建議使用高頻安定器減少日光燈之閃爍現象。若替代光源（例如：白熾燈、發光二極體（LED））可提供檢查點最低要求之照明強度時，亦可適用。在檢查有色溶液或非透明之玻璃容器產品時，建議採用更高之照明度。

在執行檢查之前，先取下容器上黏貼之標籤，並清洗、乾燥其外部。檢查時，應輕輕旋轉及 / 或倒轉受檢單元，並確定無氣泡產生，並在每個背景下進行大約五秒檢查，若存有任何微粒，應記錄之。

#### 2. 批次放行取樣（100% 製程中檢查後）

依據 ANSI/ASQ Z1.4（或 ISO 2859-1）進行取樣及批次檢查。第二級一般檢查，單一取樣計畫、AQL 為 0.65% 之正規檢查，若替代取樣計畫具備同等或更佳之保護措施，亦可採用。不可超過設定之內含可視物質單位數。

#### 3. 銷售中產品

若有必要評估已傳送至客戶之產品（例如：因客訴或法規考量）時，請取樣 20 單位，並實施檢查。若樣品中未發現微粒，該批次應視為無可視物質。若情況許可，可檢查額外單元，以取得批次內存有微粒相關風險之進一步資訊。

### (4794) 注射劑之目視檢查

#### 1. 範圍

##### 1.1. 前言

本通則是提供關於注射劑以目視可見粒子檢查之指引。粒子、微粒及微粒物質這些術語在本通則中是等同的，並沒有不同意義。在微粒物質檢測（通則 4789）中微粒物質是界定為「除氣泡外，不經意存在之溶液中移動性不溶粒子」。目視檢查是一個概率過程，而且，對於一定產品，對目視可見粒子所觀察到之特定檢測概率將隨產品配方組成、粒子特徵及包裝設計之差異而變化。在本通則中所討論之方法，也可適用於檢測不是注射劑內可視物質（通則 4793）之主要對象，而是對經過驗證、全面檢查之過程是至關重要的其它目視可見之缺失。這些

檢測包括，但非侷限於容器完整性缺失，例如，裂縫、錯位之塞蓋或不完整之密封，其中任何一種缺失都可能損害產品之無菌性。在目視檢查期間也可檢測到另外的容器缺失與其它產品特徵，例如，充填高度、變色或澄明度，而且不符合品應使用本通則中所描述之方法予以剔除。對於這些其它品質屬性之檢查，往往是在粒子檢查同一時間進行。本通則之主要重點是人工檢測之參考；但是，也討論被藥典允許之半自動與自動方法。

##### 1.2. 相關通則

注射劑與植入劑品質檢測（通則 4001）提供可注射劑型與其關聯之品質測試之概述。另一通則，注射劑內可視物質（通則 4793），已收載於本藥典中，對可注射產品之例行檢查程序提供一個清楚定義，其目標要達到使符合產品是「基本上無目視可見微粒物質」之期望。此外，關於非視力可見微粒之檢測，有提供於下列幾個通則中：治療性蛋白質注射劑中非目視可見微粒物質檢測（通則 5787）、微粒物質檢測（通則 4789）及眼用液劑微粒物質檢測（通則 4791）。另外，對於非視力可見粒子之量測則額外提供於下列通則中：測量治療性蛋白質注射劑中非目視可見微粒物質（通則 5788）與注射劑與眼用液劑微粒物質檢測（通則 4790）。

##### 1.3. 缺失預防

雖然本通則是聚焦於產品中目視可見粒子之檢測與移除，但是，防止該污染產生之必要性應不得忽視。沒有任何一種檢查過程（人工或自動的）可以保證將所有目視可見微粒物質或其他目視可見缺失完全消除，因此，預防缺失產生是一個重要考量。優良製程與產品設計及環境管制是必要的，以確保具有低粒子污染之可靠生產產品流程。為了確保整個過程中缺失之管制，製造廠應考慮一個檢查之生命週期法。這個方法是由進廠零組件規格衍生之品質屬性開始，進行組件允收測試延伸到組件製備與產品充填程序，進行已充填產品之 100% 製程中檢查，以及最終產品之最終允收抽樣與測試結果。如果在產品允收與充填至第二階包裝前均沒有機會移除後續微粒時，則生命週期法必須延伸到所採購立即可用之零組件，例如，容器、包裝及蓋塞。安定性試驗與留存樣品之檢查、客戶投訴評估及廠內調查程序均可支持這種整合性之檢查法。檢查生命週期是由子週期所組成並支持。子週期檢查是包括驗證、維護保養、人員訓練、經由法醫學之分析方法對被填充之粒子進行分類，隨後進行缺失之特性確認（可能加以鑑別），以及在每一關鍵區域內標準品之使用與缺失檢體之取樣。生命週期法之最後一個要素就是來自這些製程中每一個領域之趨勢分析與數據檢討之回饋，進而產生支持持續製程改進之

機制。

## 2. 背景

### 2.1. 檢查過程能力

注射劑之目視檢查是必要的，使其在病人注射期間注入意外粒子之可能性減到最小。這種檢查，也提供剷除其容器完整性已經受損之產品之機會，例如，具有裂縫或不完全密封之那些容器對產品無菌性造成之風險。儘管它們的頻率非常低而且是隨機發生，但是，對於檢測這些缺失之期望，已經導致每一個最終產品將會被 100% 檢查。雖然零缺失是目標而且這將驅動持續製程改善，但是，鑒於現行包裝零組件、操作能力及檢查過程之檢出概率，對於目視可見粒子，達到零缺失是一個不可能之規格。

檢測過程檢出概率—檢出之可能性是以目視可見之屬性，例如，數量、粒徑、形狀、顏色、密度及反射性之累積。因此，瞭解檢查人員之效能對於建立目視檢查標準是關鍵性的。個別檢查人員之眼睛對粒子之理論解析力為 11  $\mu\text{m}$ ，但是典型之解析力是報導為 85~100  $\mu\text{m}$ 。從以單一球形粒子所製備之標準品進行之幾個研究所匯總之檢查結果之分析顯示以一個單一 50  $\mu\text{m}$  粒子接種於 10 mL 透明小瓶之澄明溶液中之檢品，利用 2000~3000 勒克斯 (lux) 之間之漫射照明之檢出概率 (Probability of Detection, PoD) 僅稍大於 0%。對於以 100  $\mu\text{m}$  粒子接種之標準品，檢測概率增加到大約 40%，而且，對於個別目視可見粒子之例行可靠檢測之閾值 ( $\geq 70\%$  PoD) 經常是接近直徑 150  $\mu\text{m}$ ，並且對於 200  $\mu\text{m}$  與更大粒子，基本上是超過 95%。相似長度纖維之 PoD 是比上述對球形粒子所討論之 PoD 為小，可靠之檢測往往是從  $\geq 500 \mu\text{m}$  開始。因此，在一個經過驗證之目視檢測系統，絕大多數可能未被檢測出而且被混入藥品供應鏈之非纖維性粒子將是小於 200  $\mu\text{m}$ 。容器改變 (例如：增加尺寸與不透明性)、配方組成 (例如：顏色與澄明度)、充填高度及超過尺寸以外之粒子特徵 (例如：顏色、形狀及密度)，全部都會影響對於一個特定產品與包裝均可以影響之 PoD<sup>6</sup>。

### 2.2. 病人風險

醫學文獻之全面評論均不在本通則之範圍內，但是，外來粒子對病人之影響必須加以考慮。關於這個主題已有許多評論性文獻。在注射劑中外來微粒物質之臨床含義，是由許多因素所決定，包含粒徑與粒子數目、物料之組成、微生物學上污染之潛在性、給藥途徑、預期之病人群體以及病人之臨床狀況等因素。譬如，接受含有無菌、惰性微粒之皮下或肌肉注射劑之健康個體，可能不會受到不良效應或在最差狀況會發生一個小的肉芽腫。另一方面，

一個嚴重疾病之早產兒直接經由臍帶導管接受含有粒子之輸注液，則可能會遭受到相當大之病理生理後遺症。

Garvin 與 Gunner 等人是最早報導有關粒子對病人之效應。由於明顯之醫學倫理原因，關於粒子在病人之效應是缺乏受管制之臨床研究。關於病人安全性之一些軼事資訊，可以經由檢查靜脈注射藥物濫用者之案例報告中獲得。在這些案例中，固體口服劑型是經常被粉碎並被作為一個漿體進行注射，在這些患者中觀察到肺異物栓塞與肉芽腫。不幸的是，由於其不溶解之粒子數目極多而且是被在未受管制之條件使用，因此，難以從這些觀察推論出小數目粒子對病人所造成之臨床風險。

許多動物研究已經進行，以確定具有不同大小與組合之靜脈粒子對生體之影響。大多數研究都聚焦於具有直徑  $< 50 \mu\text{m}$  之非目視可見之粒子。在這些研究中，粒子之大量輸注一直都伴隨著造成肺毛細血管內皮細胞損傷在組織學上之證據、肺毛細血管中顯微栓塞、肺顯微肉芽腫及肝發炎效應。儘管對於瞭解微粒物質之病理生理反應是有用的，但是，在這些研究中所使用之大量粒子數目 (例如：每公斤注射  $10^9$  個粒子)，對於由少數巨型粒子對人類所造成之風險則很少瞭解。使用例如：聚乙烯醇 (Polyvinyl Alcohol, PVA)、膠原蛋白包覆之丙烯酸微球及明膠球粒等物質造成之動脈栓塞，也提供了一些靜脈輸注外來粒子之無標的性栓塞對潛在人類病理生理學影響有所了解。在這些情況中，大量粒子從動脈注射部位移入靜脈循環也已有所報導。

在粒子注射之危害之一個回顧性研究中，已經發現在小瓶展示品中之微粒物質之主要促成因子就是塞蓋，這是幾乎隨著每一次注射都存在之一個風險。此外，病例報告顯示輸注大量沉澱之混合物或治療粒子均造成與栓塞相關之損傷。儘管估計每年注射 150 億劑之注射藥品，但是，並無發現與個別目視可見粒子之注射劑造成之不良事件之相關報導。

最後，與注射劑中微粒物質有關之安全性考量，必須對每一種藥品、預期之病人群體及投用方法進行評估。沒有單一檢查標準套組可以充分預測對病人之所有潛在風險。當評估目視檢查程序之適當性時，在注射劑內可視物質 (通則 4793) 中所概述之方法應當用作基本要求，但是，當病人群體與預期使用這些產品，應保證這些額外檢測，應當實施更嚴之允收基準 (例如：使用嚴格之抽樣計畫)。

## 3. 典型檢查流程

### 3.1. 100% 檢查

注射劑內可視物質 (通則 4793) 建立了每一個注射產品將進行檢查作為例行製程之一部分。這種檢查應在缺失最容易檢測得到之時間點與處所進行，譬

如，在貼標籤之前或在插入一個裝置或在組合產品之前。每一個產品可以以肉眼人工檢查，或經由使用輸送機將容器傳送並呈現給檢查人員檢查（半自動檢查），或者，藉由光阻法（Light Obscuration, LO）或電子圖像分析法檢查（自動檢查）。人工與半自動檢查應只經由受過訓練之合格檢查人員執行。檢查也可藉由一個裝置予以增強，該裝置是一次容納多個檢查單元。這種檢查可以與充填或包裝在線上起執行，或在一個分開之離線檢查部門執行。這種檢查之目的是要檢測並剔除所觀測到之任何缺失，當有疑問時，就應將該支缺失產品剔除（見圖 1）。

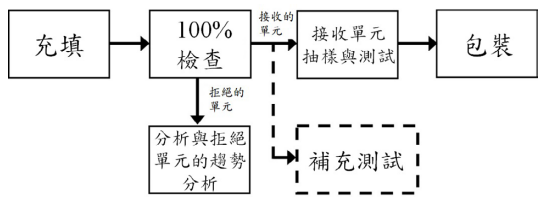


圖 1 顯示一個簡化之流程。可能需要替代策略，例如，再檢查或兩階段檢查，將在 3.3. 補救與替代實務中討論。

（註：100% 檢查是指容器 - 封蓋系統與其內容物之完整檢查。檢查可以以單一操作或使用技術組合多個步驟一起達成。參見在 3.3. 補救與替代實務與 6. 檢查方法與技術之附加討論。）

（註：當產品或容器之性質影響內容物之目視檢查時，則補充性測試是必要的（例如：對於經冷凍乾燥之固體塊或粉末、或琥珀色玻璃或不透明之容器）。參見 5.2. 獨特產品與容器考量之附加討論。補充測試之檢品，可以在 100% 檢查後之過程中任何一時間點進行測試。）

在 100% 檢查期間，建立典型批次之剔除率限量標準，可用以鑑別非典型批次。這些限量可以對缺失予以分類（例如：關鍵、主要及次要缺失）或對特定之缺失類型（例如：粒子）加以建立。在建立了這些限量標準，對針劑歷史性回顧之性能狀況是有用的，且這個回顧可以包括將外觀與製造之類似產品加以分組。建議進行這些限量標準作定期再評估，以說明預期之製程改善與 / 或使製程基線之正常波動。如果超過限量時，則應啟動調查。該調查可以包括追加之檢查，或者，它可以決定是否需要進行額外之檢查。

3.2. 可接受之抽樣與測試

在 100% 檢查之後，統計上有效之檢品於檢查過程接受之單位中被抽樣。這些抽樣檢品應由受過訓練之檢查人員在受控條件下進行人工檢查。注射劑內可視物質（通則 4793）為此提供了參考檢驗條件。這些檢品可以是隨機取樣或代表性檢品（例如：在

固定時間間隔或在每個托盤抽取固定數量）。缺失可能不是在批次上均勻地分佈，因此，需要一個代表整個批次之抽樣過程。為此目的所使用之典型抽樣計畫，可以在 ANSI/ASQ Z1.4 標準中找到。也可以在 ISO 2859 或 JIS Z9015 之標準中找到。對於批次放行，基本上是使用正常 II 之抽樣計畫。當觀測到非典型之結果時，或執行再檢查時，嚴謹之抽樣計畫可能是適當的。這些計畫是規定產品批量範圍所需之檢品量，並且需要選擇一個可接受之品質限量（Acceptable Quality Limit, AQL）。AQL 是該批產品 95% 受檢後是可被接受之缺失，也是對一個良好批次被錯誤剔除之衡量。關鍵缺失（對病人造成最大風險之那些缺失）應指定具有一個非常低之 AQL 值。對於一個關鍵缺失之可接受數目（在檢品中所允許之缺失檢品之數目）往往是零。對病人造成較小風險之主要缺失與次要缺失將有漸增之（較不嚴格的）AQL 值，而且，接受數目大於零。缺失類別更進一步定義與討論可參見 5.1. 缺失分類。表 1 顯示對於目視檢查過程典型使用之 AQL 值之範圍。

表 1 對於目視檢查過程之典型 AQL 值

缺失類別	AQL 範圍 (%)
關鍵缺失	0.010~0.10
主要缺失	0.10~0.65
次要缺失	1.0~4.0

（註：在使用 ANSI / ASQ Z1.4, ISO 2859 或 JIS Z9015 進行 100% 檢查之後，選擇 AQL 測試抽樣計畫時，請選擇樣本大小可滿足要評估之最關鍵類別（例如：關鍵缺失）之 AQL 值。然後使用此樣本大小之可接受數量為其他缺失類別（例如：主要與次要缺失）選擇之 AQL 值。這可確保樣本數大小將對所有檢查之缺失類別產生統計上有效之結果。此處顯示之缺失類別代表了按風險對缺失進行分組之常用基本方法；但是可以在其中添加其他類別以進行更詳細分析。）

雖然在上面段落中所引述之標準是經由 AQL 編定索引，但是，重要的是，也要知道對於所用抽樣計畫之不可接受之品質限量（Unacceptable Quality Limit, UQL）。這些限量可以為每一個計畫所提供之操作特徵（Operational Characteristic, OC）曲線數據中找到，或者，可以使用合格之軟體獨立地計算。所用抽樣計畫之不可接受之 UQL，也應該是已知的。UQL 是 90% 之檢查批次將會被拒絕之缺失率，並且是客戶或病人風險之較好之衡量。經由任何抽樣計畫所提供之保護是由其 OC 曲線所代表。這是一個批次允收概率與批次缺失率之關係圖。AQL 與 UQL 是在這條曲線上之兩個點。檢品抽樣應由受過訓練之檢查人員在受控條件下進行人工檢查。檢查條件應與 100% 檢查過程一致。



人工允收之抽樣應在包括人工、半自動及自動檢查過程在內之任何類型之 100% 檢查過程之後續執行。與預先界定之允收基準相比，它提供了一個總體檢查過程狀態與特定批次品質之衡量。雖然自動目視檢查在使用前是經過確效並且受到例行測試，以確保可接受之性能，但是使用人工目視檢查可於檢查過程檢測出未包含在自動目視檢查開發與訓練中之非預期缺失。

如同在 21 CFR 210.3 中所描述，允收基準是由產品規格與允收 / 剔除基準，例如，以 AQL 值與 UQL 值決定接受或拒絕一個批次（或製造產品之任何其它適當分類之子批次）所擬定相關抽樣計畫所組成。如果不符合抽樣計畫之允收基準時，則應進行調查。依不符合之本質，這項調查應包括粒子之法醫學上分類 / 鑑別與製造過程、原料及包裝材料之檢查以及檢查過程。如果在調查之後認為檢查過程能夠檢測出問題中之缺失時，則該批次就可以進行再檢查。對於再檢查，也可以選擇更適合於一個特定缺失之替代檢查方法。再檢查（執行該批次之第二次 100% 檢查）之後，可以取用經接受之新檢品，並且與既定接受標準相比。在這些情況下，由於此過程步驟是非典型性質，所以，使用嚴格之抽樣計畫與允收基準，是一個優良之實務。

### 3.3. 補救與替代實務

#### 3.3.1. 再檢查

如同在前節中所討論，如果初始 100% 檢查不成功時，則再檢查（進行允收抽樣檢查後再重做 100% 再檢查）可能是合適的。這包括當已建立之 100% 檢查失敗率與 / 或與所選擇之 AQL 值關聯之接受 / 拒絕數目已經超過時之情況在內。再檢查應僅使用已經經由品質組織 / 部門所核准之程序進行，並且處理關鍵參數，譬如檢查條件（例如：與第一次檢查相同或經過修改，以提高特定缺失類型之檢出）、可以執行再檢查之次數（這應當是有限制的並且是經證明合理的）以及允收標準（例如：與第一次檢查相同或是更嚴格之檢查）。如果經常需要再檢查時，則應考慮改善第一次檢查過程或製造管制之靈敏度（按照經由根本原因分析所確定）。

#### 3.3.2. 兩階段檢查

在可指定原因之情況下，例如，氣泡形成或特定容器或封塞變形，導致高之錯誤剔除率時（剔除可接受之產品），則可考慮使用第二次檢查步驟。圖 2 顯示兩階段檢查之典型流程。這樣的檢查策略對於自動檢查系統較為常見，因為在自動檢查系統上對於可接受之產品或容器上正常變異之辨識能力較低。在這些情況下，調整檢查系統以確保良好產品之被接受。直到經由另外之方法進行檢查（例如：在自動檢查後之人工檢查）以提供接受或拒絕之確

認前，未被接受之那些產品是被視為不確定處置。檢查條件可以進行調整，以在第二次檢查過程中提供較高之靈敏度（例如：追加檢查時間），確保真實缺失之產品將被拒絕之概率增加。第一次檢查之限制條件與進行第二階段檢查之原因應加以清楚地界定，並且予以文件化。這些產品經由相同方法與條件（例如：在初始自動檢查後以相同參數之自動檢查）之第二次檢查，通常是不被建議的，因為對於這兩種檢查在檢查方法上呈現相同之侷限。但是，當根本原因是溶液中之氣泡，而且已經執行研究以建立適當之留置時間讓氣泡在執行第二次檢查之前消散時，則可能是合適的。建議每一個檢查流程（被第一階段接受之那些產品與被第二階段接受之那些產品）在它們被確認為接受並重新組合成單一批次之前，應針對抽樣計畫允收基準分別進行抽樣與評估。

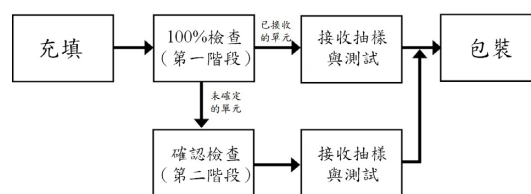


圖 2 兩階段檢查流程圖

如果採用兩階段檢查策略時，必須按照預期用途加以確效。具有低於 100% PoD 之容器缺失將會隨每一個檢查階段進一步降低 PoD，因此，PoD 應在通過兩個階段之檢查後加以確定，以確保其保持可接受之靈敏度。

### 4. 檢查生命週期

#### 4.1. 外在、內在或固有粒子

粒子可能來自許多來源。這些來源在本通則與藥典其他通則，中有所討論，例如測量治療性蛋白質注射劑中非目視可見微粒物質（通則 5788）。對製程而言，來自外來之物質被認為是外源性或「外在的」；這些包括：毛髮、非製程相關之纖維、澱粉、礦物質、昆蟲部分及類似之無機與有機物質。外在物質通常是一次性事件，而且應導致受影響容器之剔除，然而，當批次中出現外在物質情形增加，則很可能來自同一來源。這些粒子可能增加微生物或可萃取物污染之風險，然而對於它們在產品容器中沉積前之路徑或它們與產品間之交互作用並不了解。

其它來自製程內之粒子被認為是「內在的」，或「固有的」，它們已知或預期與特定產品配方組成有關。對於決定微粒物質對該過程是否為固有的或是內在的，則是基於粒子之物理化學性質之特徵。內在粒子可能來自操作設備或直接包裝材料，這些設

備與材料可能是在操作期間被添加或在容器準備期間就未被移除。這些直接接觸產品之材料，可能包括：不鏽鋼、密封墊圈、墊圈、包裝玻璃與彈性體、流體輸送管及矽氧烷潤滑劑。這些粒子仍會造成外來物之風險，雖然通常是來自無菌或經滅菌之物質，而且，當與產品接觸時，有關其相互作用則會更多了解。任何製程相關之內在粒子，應已按 1.3. 缺失預防中所述使用基於生命週期之方法建立管制。另外被認為是內在來源之粒子則是與產品之安定性相關。這些產品安定性相關之粒子，是來自容器 - 封蓋之相互作用、藥品配方組成之變更（不溶性之降解產物），或隨著時間推移之溫度敏感性。安定性相關之固有粒子應當加以鑑定，並且應在產品開發過程中儘早解決。

固有粒子之物理形式或性質依產品而異，包括溶液劑、懸液劑、乳劑及其他被設計為粒子組合體、聚集體之藥物遞送系統。與產品配方組成相關之微粒形成應在開發階段與檢品進行安定性試驗時加以研究，以確定正常特徵與因貯存時間可能發生之改變。在非目視可見（粒徑 $\geq 2\ \mu\text{m}$ ）與在目視可見範圍可能需要使用自動粒子計數或圖像分析，並將固有配方組成相關粒子特徵予以完全表徵化。在生物製劑，蛋白質粒子被認為是固有的，而且當它們之存在可以進行量測、表徵化，並且確定為臨床藥學之一部分，是可以被接受的。如果藥物產品具有管制策略，顯示這種微粒類別是產品臨床藥學之一部分時，則固有粒子是可以被接受的。如果產品外觀規格也允許粒子存在，或者，如果產品是乳劑或懸液劑時，製造廠就可以允許固有粒子之存在。

鑑別為這些任何一個來源之粒子，其潛在影響之評估，可以經由納入臨床風險評估予以加強之。這種評估可能包括下列因素：預期之病人人數、給藥途徑、粒子之來源及對產品無菌性之影響。對於內在或固有微粒物質來源，在開發產品之特定管制策略上，風險評估可能是有用的。鑒於粒子檢測之概率本質，很重要的是，要評估所鑑別粒子在產品整個生命週期中之可能用意，使能更確保產品之安全使用。

#### 4.2. 微粒之預防

製造過程旨在使最終容器與其內容物呈潔淨狀態，使其製程相關之微粒建立在可控制參數範圍內。當容器被充填後，須在整個架儲期中保持產品之安定性。當產品在其正常架儲期間中，因久置而發生改變時，就必須加以標明，內在粒子來源可能影響最終產品安定性，因此對整個產品系統須小心考量以避免產生。如果內在來源發生變化且影響安定性時，就可能產生從非目視可見到目視可見範圍之粒子。基本上，架儲產品之這些粒子是慢慢改變所造成。

##### 4.2.1. 在開發期間之周全設計

為預期會產生內在粒子之潛在不安定性之來源，產品設計應從許多角度進行評估，並以類似配方 / 包裝之文獻回顧探討開始。須考慮重點包括成分活性、配方組成類型及運送所需之最終容器 - 封蓋系統等敏感度之報導。瞭解玻璃容器如何製造、管制、滅菌及測試是很重要的，因為這可能會影響在玻璃容器內表面耐久性之評估（通則 4662）所討論有之形成玻璃薄片之傾向。獲得關於殘留萃取物、可能之滲瀝液、金屬或溶解度 - 邊緣條件之進一步資訊，是很重要的，因為這些因素可能在久置後之溶液中促成固體物質之形成。對於成功之產品設計之幾個其他關鍵因素包括產品濃度、溶液 pH 值、臨界微粒濃度、低聚物含量 / 潛勢、包裝效應（大表面積、產品容量、頂空、光 / 氧透過率）及配方組成與包裝相容性。此外，在空氣 / 液體介面處之衝擊 / 振動敏感度，對於粒子形成可能是重要之促成因素，在產品開發期間需要加以調查。一些關鍵之配方組成設計因素包括：所選擇之配方組成成分與其純度、有效主成分與賦形劑之溶解度，以及可能以何種鹽類存在之考量。最後，為了產品安定性最大化，應將產品或治療製劑之輸送、產品稀釋與架儲安定性之最終產品製備均納入考慮。

為了檢視產品設計之合適性是否足以保持產品之安定性，有兩個級別之評估。這兩個級別都是使用本通則中所描述之方法檢查留存容器是否有目視可見之變化，但是，這兩個級別都與低缺失百分比無關。對於第一個安定性研究級別，是由在配方實驗室中試驗容器之目視檢查所組成之工作台試驗，這將顯示所選擇之材質隨著時間推移對澄明度、顏色及粒子形成之一般相容性。考慮容器類型、頂空及密封，在潔淨容器中小心地組裝產品，將會在幾個月時間中獲得一個有利之首次過關之安定性試驗。若粒子被檢測到，則要區分是否從產品之不安定性或產品包裝相互作用以外之其他類型，類型之調查是至關重要的。在這個開發階段追蹤外在粒子通常並不重要，因為這些粒子不會反映在開發中之配方組成或製造過程，而是反映在它們被充填之方式。第二個級別，是更精細之安定性研究級別，包括 ICH 之相關試驗所進行注射劑之目視檢查。這可能包括如果產品不需要回溶或不受頻繁之溫度變化影響時，隨時間推移定期檢查相同容器。在這些容器中微小或細微差異檢測並不是這個開發階段中之目標。內在產品相關之目視可見粒子之巨大變化與事件發生才應該是焦點。典型上，小心製備容器是以排除外在粒子，然後進行檢查以剔除具有目視可見缺失之任何產品。其次，對合宜批量之一組經編號之容器進行試驗，針對不安定性之改變而進行定