

Pharmaceutical Process
Validation Manual

制药工艺 验证实施手册

何国强 主编

陈跃武 马义岭 副主编

为什么进行验证?

验证生命周期

GMP设计审核

验证总计划

SOP/测试程序

风险管理在验证活动中的应用

洁净厂房与空调净化系统验证

洁净公用工程验证

计算机化系统验证

辅助设备验证

仓储物流系统验证

原料药工艺设备验证

口服固体制剂工艺设备验证

无菌制品工艺设备验证

生物制品工艺设备验证

血液制品工艺设备验证

中药工艺设备验证

实验室系统验证

清洁验证

工艺验证

验证测试活动

验证的相关支持活动

验证展望

风险评估

变更控制



化学工业出版社



Process
Validation Manual

制药工艺 验证实施手册

何国强 主 编
陈跃武 马义岭 副主编



化学工业出版社

· 北京 ·

编写人员名单

主 编 何国强

副主编 陈跃武 马义岭

编写人员 何国强 陈跃武 马义岭 贾晓艳 杨亚兰 黄颖
任志会 孙霞 韩源 何祥 刘继峰 陈永波
赵厚猛 吕宗敏 甄兴航 于恒宾 董金岳 秦淑亮
侯佳 张功臣 柯争先 郭明刚 李习涛 刘致
杨志超 薛康平 黄新基 黄曙光 佟丽 高书峰
万东 张龙 智晓日 孙聪聪 徐文斌 赵志现
陈子和 李基 张帆 赵洪林 张增辉 刘前进
刘承忠 袁炳辉 方建茹 和云龙 张新伟 张万鸿
蔡文昌 崔勇 孙爽 焦玉秀 周斯 牟海锋
于红想 高 强

审核人员 Anwarul Haque 何建红 陈跃武 马义岭 贾晓艳
易军 闫永辉 史红彦 吴晓军 张建业 邓哲
康国利 王玮 王磊

序一

当我看到这本书稿时，心情非常的兴奋：中国的医药行业终于有人系统地研究“验证”这个问题了。何国强先生带领的团队为中国医药界做了一件十分有意义的事情，值得祝贺，也应该向他们道一声，感谢！

中国制药企业与国际先进水平的差距究竟在什么地方？这是个见仁见智的问题。但从我本人长期从事管理工作的体会来看，有两点十分突出：一是企业不了解“验证”的重要性，不太懂得如何做验证，总是认为能做得通就可以了，不重视通过反复的验证去不断优化、持续改进；二是我们的企业不会阐述自己的理由，他们总喜欢问“我应该怎么做”。而我所接触的跨国公司，他们总是会通过阐述他们对问题的理解和他们的解决方案来说服你接受他们的意见。

上述第二点在此不做讨论。就第一点中的“验证”而言，企业是怎么做的？花在验证上的人力、财力、物力又有多少呢？这其中，做得好的自然有。但我们常常见到的情况却是：本来常规是 30 立方米的灭菌柜，设备企业和制剂企业没有经过充分的验证就改成 40 立方米、60 立方米甚至 100 立方米；冷冻干燥设备没有任何验证数据，就从 20 平方米改成 40 平方米、60 平方米甚至更大；生产工艺，从研制过程的小试、中试到正式投产，没有严格的验证，以至于产品生产无法达到研发的水平，甚至根本就做不出来；上市后产品的生产条件在不断变化，工艺却一成不变，无法实现产品质量的持续改进和提高。那么，跨国公司是怎么做的呢？以 GSK 为例，他们每年的研发经费约 100 亿美元，其中用于验证的经费约占 20%~30%。花费上的差距，体现了投入的差距，也从一定程度上反映了重视程度的差距。这样大的差距，我们真的没有资格把跨国制药公司当做竞争对手，实际上，我们更应该把他们当作老师。

对于制药行业，验证工作之所以如此重要，不仅因为它是制药行业法规的要求，更因为它是科学和技术发展的必然，是人们对药品质量改进和风险控制规律认识的结果。多年来，本人一直宣传、提倡验证工作，希望引起国内业界同仁们的重视。今天终于看到《制药工艺验证实施手册》一书的出版，我愿意再为这本书宣传一次。

本书作者长期从事制药行业的验证工作，具有丰富的验证工作经验，参考了目前国际上先进的 GMP 法规、指南和标准，全面阐述了现行法规要求下的验证工作的实践方法，包括在现行监管政策下基于风险评估的先进理念和 GMP 法规方面重点关注的问题

及相关内容。这本书对我国制药行业认识验证工作的意义，提高验证工作水平，具有很高的借鉴价值。

就像药品质量需要通过不断的验证持续改进提高一样，我也衷心希望作者在大量实践的基础上，不断总结，勇于创新，使本书更加完善，发挥其更好的引领与指导作用。

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized Chinese characters '李国庆'.

国家食品药品监督管理局药品安全监管司司长 李国庆
2012年8月于北京

序二

我国《医药工业“十二五”发展规划》提出建设医药强国的宏伟目标，我们必须走国际化发展道路。目前，医药行业一批先导企业率先通过了国际先进标准的认证，这必将推动中国药品迅速走向世界。

验证工作是《药品生产质量管理规范》的重要内容，是中国医药企业与欧美日跨国公司相比有明显差距的环节。我们必须迎头赶上。

随着验证工作逐渐成为现代制药行业新建或改造项目中的主导，所有的制药企业都将验证视为维护质量管理体系运行的关键所在，也认识到验证为他们提供了持久性的质量保证和成本节约的竞争优势。

随着行业法规和国际规范指南的不断更新及质量风险管理理念的推广，企业如何确定“需要进行的确认或验证工作，以证明有关操作的关键要素能够得到有效控制”，又如何满足“确认或验证的范围和程度应当经过风险评估来确定”的要求，是众多企业遇到的瓶颈。本书作者写这本手册，正是因为认识到了验证不断增强的重要作用以及目前中国制药行业验证工作所面临的特殊挑战。

在制药行业中，每个课题均会有其理论和实践两个方面。本书作者是长期工作在制药行业一线的优秀验证工程师，他们掌握了国际先进验证理念，并将这些前沿的理论知识与具体的验证实践工作相结合，不断践行着理论与实践的统一，并具体归纳为以下书中各章节，包括原料药、口服固体制剂、无菌制剂、生物制品、血液制品和中药等品种和剂型中涉及的工艺设备、空调净化系统、制药用水系统、计算机管理系统、实验室系统、清洁验证、工艺验证及验证过程中的辅助活动等，为在当今 GMP 法规环境要求下基于先进的风险评估理念进行验证工作，提供了非常有价值的实践经验。本书不失为一本针对于制药企业领导人，技术人员和岗位操作人员极具工作学习参考价值的优秀教科书。

于明德

中国医药企业管理协会会长 于明德
2012年8月于北京

前言

背景

2011年3月1日,《药品生产质量管理规范(2010年修订)》(以下简称“中国GMP2010版”)正式颁布并实施。为了更好地理解国际制药行业验证工作的发展变化,帮助国内制药企业正确认识及实施验证工作,本书作者根据多年从事验证工作经验,秉承“推动行业进步”的发展理念,依据中国、欧盟、WHO和美国等国家和组织的GMP和药典要求,参考ICH、ISO、ISPE、PIC/S等有关资料编写此书。

本书是为了提供一种成功且有效的制药行业验证工作解决方案,它以一种便捷而实用的方式对现行验证工作进行了补充,提供了“基于风险评估”的国际先进验证理念和实践两方面的内容。

范围

本书内容涵盖了制药行业原料药、口服固体制剂、无菌制剂、生物制品、血液制品和中药生产的工艺设备、计算机化系统、公用设施及支持的辅助系统的验证工作;本书同时囊括了风险管理、实验室系统、清洁验证及工艺验证等国内制药行业重点关注的主题。

特点

以下为本书的重要原则:

- 强调“质量源于设计”(Quality by design, QbD)
- 强调对产品和工艺需求的理解
- 采用基于风险评估的方法
- 综合国际现行GMP法规对验证的要求
- 强调产品保护
- 强调关键质量属性(Critical quality attribute, CQA)和关键工艺参数(Critical process parameter, CPP)的重要性
- 良好工程管理规范(Good engineering practice, GEP)
- 良好文件管理规范(Good document practice, GDP)
- 贯穿最新的验证案例分析

本书内容是指导制药行业验证工作做什么及如何做。任何描述均是对验证工作的补充。

本书中不同章节间可能会有重复的内容,这种重复的内容是必要的,有助于更深的了解验证活动。

术语和缩略语

本书作者尽可能的引用了国际通用的标准术语和缩略语,但由于参考外文著作时的

局限性及国内应用的普遍性，在专业性上可能仍然存在差异，请各位读者及同行批评指正。

致谢

本书由香港奥星集团验证部门的全体同事共同编写，何国强主编，陈跃武、马义岭副主编。

参与编写的人员有：第1章贾晓艳、杨亚兰；第2章黄颖、任志会；第3章黄颖、孙霞；第4章韩源、何祥；第5章贾晓艳、刘继峰；第6章陈永波、赵厚猛、甄兴航、吕宗敏；第7章于恒宾、董金岳、秦淑亮、侯佳、张功臣；第8章柯争先、郭明刚、李习涛；第9章刘致、杨志超；第10章薛康平、黄新基；第11章黄曙光、佟丽、高书峰；第12章张龙、智晓日、孙聪聪；第13章徐文斌、赵志现、陈子和；第14章李基、张帆、赵洪林；第15章李基、张增辉、刘前进；第16章刘致、孙聪聪；第17章方建茹、和云龙、张新伟；第18章袁炳辉、智晓日、方建茹；第19章万东、张龙、徐文斌、李基、孙聪聪、刘承忠；第20章张万鸿、蔡文昌、崔勇、孙爽、焦玉秀、周斯；第21章牟海锋、于红想；第22章高强。

参与审核的人员有：Anwarul Haque、何建红、陈跃武、马义岭、贾晓艳、易军、闫永辉、史红彦、吴晓军、张建业、邓哲、康国利、王玮、王磊。全书由何国强、陈跃武、马义岭统稿。

由于制药行业标准正在逐步稳健发展，本书的内容仅反映了在其出版日期时对GMP法规、指南和标准的理解。同时，由于编者水平有限，时间仓促，书中可能存在不妥及错误之处，我们衷心希望专家和制药行业的广大同仁不吝赐教、批评指正。

编者

2012年7月

缩略语表

术语/缩略语	英文全拼	中文
AHU	Air handing unit	空调机组
AOAC	Association of Official Analytical Chemists	美国公职化学家协会
AMV	Analytical method validation	分析方法验证
API	Active pharmaceutical ingredient	药物活性成分
ASME	American Society of Mechanical Engineers	美国机械工程学会
ASME BPE	American Society of Mechanical Engineers Bio-processing Equipment	美国机械工程-生物工程设备学会
ASTM	American Society for Testing and Materials	美国材料与试验协会
BMS	Building management system	楼宇控制系统
BD	Bowie-Dick	布维-狄克
BI	Biological indicator	生物指示剂
CAPA	Corrective and preventative action	纠正和预防措施
CCA	Component criticality assessment	部件关键性评估
CCP	Critical control point	关键控制点
CD	Cycle development	程序开发
CEHT	Clean equipment hold time	干净设备保留时间
CFR	Code of Federal Regulations	美国联邦法规
CFU	Colony forming unit	菌落形成单位
cGMP	Current good manufacturing practice	现行药品生产质量管理规范
CHO	Chinese hamster ovary	中国仓鼠卵巢细胞
CIP	Clean in place	在线清洗
ChP	Chinese Pharmacopeia	《中华人民共和国药典》
C_p/C_{pk}	Process capability index	工序能力指数
CPP	Critical process parameter	关键工艺参数
CQA	Critical quality attribute	关键质量属性
CSV	Computer system validation	计算机化系统验证
CVP	Cleaning validation plan	清洁验证计划
DCS	Distributed control system	分布式控制系统
DDS	Detailed design specification	详细设计说明
DEHT	Dirty equipment hold time	脏设备保留时间
DNA	Deoxyribonucleic acid	脱氧核糖核酸
DOE	Design of experiment	实验设计
DOP	Diocetyl phthalate	邻苯二甲酸二辛酯
DQ	Design qualification	设计确认
DS	Design specification	设计说明
ED ₅₀	50% effective dose	半数有效量
EDI	Electrodeionization deionization (US Filter)	电极法去离子(美国滤材)
EHS	Environment health safety	环境健康安全
ELISA	Enzyme-linked immuno sorbent assay	酶联免疫吸附测定

术语/缩略语	英文全拼	中文
EMA	European Medicines Agenc	欧洲药品管理局
EMS	Environmental monitoring system	环境监测系统
EP	European Pharmacopoeia	《欧洲药典》
EPA	Environmental Protection Agency	美国环境保护署
ERP	Enterprise resource planning	企业资源计划
ETOP	Engineering turnover packages	工程交付包
EU	European Union	欧盟
FAT	Factory acceptance testing	工厂验收测试
FDA	Food and Drug Administration	美国食品与药品管理局
FDS	Functional design specification	功能设计说明
FMEA	Failure mode effects analysis	失效模式影响分析
FS	Function specification	功能说明
FTA	Fault tree analysis	故障树分析
FQCP	Field quality control plan	现场质量控制计划
GAMP	Good automated manufacturing practice	良好自动化生产实践指南
GDP	Good document practice	良好文件管理规范
GEP	Good engineering practice	良好工程管理规范
GLP	Good laboratory practice	良好实验室管理规范
GMP	Good manufacturing practice	良好药品生产管理规范
GxP	Good x practice	药品质量管理规范
HACCP	Hazard analysis and critical control points	危害分析和关键控制点
HAZOP	Hazard operability analysis	危害操作分析
HDS	Hardware design specification	硬件设计说明
HEPA	High efficiency particulate air	高效空气过滤器
HBV	Hepatitis B virus	乙型肝炎病毒
HIV	Human immunodeficiency virus	人类免疫缺陷病毒
HMI	Human machine interface	人机界面
HPLC	High performance liquid chromatography	高效液相色谱
HVAC	Heating, ventilation, and air conditioning	采暖、通风和空调系统
I/O	Input and output	输入/输出
IC ₅₀	The half maximal inhibitory concentration	半抑制浓度
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	人用药品注册技术要求国际协调会
IEC	International Electro Technical Commission	国际电工委员会
IQ	Installation qualification	安装确认
ISO	International Standards Organization	国际标准化组织
ISPE	International Society for Pharmaceutical Engi- neering	国际制药工程协会
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry	国际理论(化学)与应用化学联合会
LIMS	Laboratory information management system	实验室信息管理系统

术语/缩略语	英文全拼	中文
LOD	Limit of detection	检测限度
LOQ	Limit of quantizativity	含量限度
MB/L	Methyleneblue	亚甲蓝光敏法
MCB	Master cell bank	主细胞库
MES	Manufacturing execution system	生产执行系统
MTDD	Minimum treatment daily dosage	最低日治疗剂量
OOS	Out of specification	超标结果调查
OQ	Operational qualification	运行确认
OSD	Oral solid dosage	口服固体制剂
P&ID	Piping and instrumentation diagrams	管道和仪表图
PAO	Poly-alpha-olefin	聚 α -烯烃
PAT	Process analytical technology	过程分析技术
PBS	Phosphate-buffered saline	磷酸缓冲液
PCB	Primary cell bank	原始细胞库
PCR	Polymerase chain reaction	聚合酶链反应
PDA	Parenteral Drug Association	美国注射剂协会
PDI	Pre-delivery inspection	发货前检查
PEP	Project execution plan	项目执行计划
PFD	Process flow diagrams	工艺流程图
PHA	Preliminary hazard analysis	初步危害分析
PIC/S	Pharmaceuical Inspiration Convention And Pharmaceuical Inspection Co-Operation Scheme	国际药品检查协会组织
PLC	Programmable logic controller	可编程逻辑控制器
PM	Project management	项目管理
PP	Polypropylene	聚丙烯
PPE	Personal protective equipment	人员保护装备
PPQ	Process performance qualification	工艺性能确认
PQ	Performance qualification	性能确认
PS	Pure steam	纯蒸汽
PTFE	Polytetrafluoroethylene	聚四氟乙烯
PURs	Process user requirements	工艺用户需求
PV	Process validation	工艺验证
PVC	Polyvinyl chloride	聚氯乙烯
PVP	Process validation plan	工艺验证计划
PW	Purified water	纯化水
QA	Quality assurance	质量保证
QbD	Quality by design	质量源于设计
QC	Quality control	质量控制
QMS	Quality management system	质量管理体系
QPP	Quality and project plan	质量及项目计划
QRM	Quality risk management	质量风险管理

术语/缩略语	英文全拼	中文
RA	Risk assessment	风险评估
RABS	Restricted access barrier system	限制进出隔离系统
RH	Relative humidity	相对湿度
RNA	Ribonucleic acid	核糖核酸
RO	Reverse osmosis	反渗透
RSD	Relative standard deviation	相对标准偏差
RTM	Requirements traceability matrix	需求追溯性矩阵
RTP	Rapid transfer port	快速运转接口
SAL	Sterility assurance level	无菌保证水平
SAT	Site acceptance testing	现场验收测试
SCADA	Supervisory control and data acquisition	检测控制和数据收集
SCR	Source code review	源代码审核
SDA-PAGE	Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶
SDI	Silt density index	淤泥指数
SDS	Software design specification	软件设计说明
SFDA	State Food and Drug Administration	国家食品药品监督管理局
SIA	System impact assessment	系统影响性评估
SIP	Sterilize in place	在线灭菌
SME	Subject matter expert	主题专家
SMS	Software module specifications	软件模块说明
SMT	Software module test	软件模块测试
SOP	Standard operating procedure	标准操作规程
SV	Sindbis virus	辛德毕斯病毒
TM	Traceability matrix	可追溯矩阵
TOC	Total organic carbon	总有机碳
TR	Technical report	技术报告
UAF	Unidirectional airflow	单向气流
UCL	Upper confidence limit	置信上限
UPS	Uninterruptable power supply	不间断电源
URB	User requirements brief	用户需求简介
URS	User requirements specification	用户需求说明
USP	United States Pharmacopoeia	《美国药典》
UV	Ultraviolet light	紫外灯
VMP	Validation master plan	验证主计划/验证总计划
VP	Validation plan	验证计划
VSR	Validation summary report	验证总结报告
VSV	Vesicular stomatitis virus	水疱性口炎病毒
WCB	Working cell bank	工作细胞库
WFI	Water for injection	注射用水
WHO	World Health Organization	世界卫生组织
WIP	Wetting in place	在线加湿

目录

▶ 第1章 概述	1
1.1 验证的由来	1
1.2 概念、原则和定义	2
1.3 为什么进行验证?	2
1.4 如何进行验证?	3
▶ 第2章 验证生命周期	7
2.1 用户需求说明	7
2.2 设计阶段	9
2.3 调试	12
2.4 安装确认	14
2.5 运行确认	15
2.6 性能确认	16
2.7 验证总结报告	17
2.8 验证状态维护	18
▶ 第3章 GMP 设计审核	19
3.1 GMP 设计审核流程	20
3.2 GMP 设计审核	21
3.3 GMP 设计审核报告	29
▶ 第4章 验证总计划	30
4.1 编写验证总计划的先决条件	30
4.2 验证总计划的内容	31
▶ 第5章 风险管理在验证活动中的应用	40
5.1 法规、概念和原则要求	40
5.2 质量风险管理实施程序	41
5.3 验证项目生命周期中的风险管理	47
▶ 第6章 洁净厂房与空调净化系统验证	56
6.1 概念、术语和定义	56

6.2	洁净厂房和空调净化系统概述	58
6.3	洁净厂房与空调净化系统验证	66
▶	第7章 洁净公用工程验证	77
7.1	制药用水系统验证	77
7.2	制药用汽系统验证	91
7.3	工艺气体系统验证	96
▶	第8章 计算机化系统验证	101
8.1	概念、术语和定义	101
8.2	计算机化系统生命周期	102
8.3	计算机化系统软硬件分类	103
8.4	计算机化系统质量风险管理	105
8.5	新建计算机化系统验证——基于风险的可增减的生命周期活动	109
8.6	遗留计算机化系统验证简介	111
▶	第9章 辅助设备验证	113
9.1	热力灭菌设备验证	113
9.2	环境试验设备验证	119
9.3	其他灭菌设备/设施验证	121
▶	第10章 仓储物流系统验证	124
10.1	法规和指南要求	124
10.2	仓储物流系统概述	127
10.3	仓储物流系统验证过程中的风险评估	132
10.4	仓储物流系统验证	133
▶	第11章 原料药工艺设备验证	138
11.1	原料药工艺设备概述	138
11.2	原料药工艺设备验证过程中的风险评估	140
11.3	原料药工艺设备验证	141
▶	第12章 口服固体制剂工艺设备验证	147
12.1	口服固体制剂工艺设备概述	147
12.2	口服制剂工艺设备验证过程的风险评估	151
12.3	口服制剂工艺设备验证	152
▶	第13章 无菌制品工艺设备验证	158
13.1	无菌制品工艺设备概述	158
13.2	无菌制品工艺设备验证过程中的风险评估	164
13.3	无菌制品工艺设备验证	165
13.4	屏障和隔离技术概述及验证	168
▶	第14章 生物制品工艺设备验证	172

14.1	生物制品工艺设备概述	172
14.2	生物制品设备验证过程中的风险评估	177
14.3	生物制品工艺设备验证	178
▶ 第15章	血液制品工艺设备验证	186
15.1	血液制品工艺设备概述	186
15.2	血液制品工艺设备验证过程中的风险评估	188
15.3	血液制品工艺设备验证	189
▶ 第16章	中药工艺设备验证	191
16.1	中药工艺设备概述	191
16.2	中药工艺设备验证过程中的风险评估	194
16.3	中药工艺设备验证	195
▶ 第17章	实验室系统验证	198
17.1	分析仪器确认	198
17.2	理化分析方法验证和确认	204
17.3	生物学测定方法验证	217
17.4	微生物检验验证	221
▶ 第18章	清洁验证	230
18.1	清洁验证概述	230
18.2	清洁方法开发	231
18.3	清洁验证计划	238
18.4	清洁验证风险评估	239
18.5	清洁验证相关分析方法	240
18.6	清洁验证方案的准备	247
18.7	验证方案	253
18.8	验证的实施	253
18.9	清洁方法的监控与再验证	254
▶ 第19章	工艺验证	257
19.1	原料药工艺验证	259
19.2	口服固体制剂工艺验证	272
19.3	无菌制剂工艺验证	284
19.4	生物制品工艺验证	297
19.5	血液制品工艺验证	309
19.6	中药工艺验证	322
▶ 第20章	验证测试活动	331
20.1	概述	331
20.2	验证测试仪器概述	337

20.3	验证测试案例分析	339
▶	第 21 章 验证的相关支持活动	345
21.1	GEP 项目管理	345
21.2	验证文件管理	350
21.3	培训	355
21.4	校准	359
21.5	偏差	361
21.6	变更	363
▶	第 22 章 验证展望	365

第1章

概述

验证 (Validation) 是 GMP 法规的要求, 是制药企业质量保证体系的一部分。验证能够确保制药企业有关操作的关键要素得到有效控制, 确保产品质量符合规定, 从而确保患者的生命安全。

本章对验证的由来进行阐述, 对验证的定义和基础知识进行了讲解, 并对现行国内外法规和指南中对验证的要求进行了解析, 同时对如何进行验证进行了概述。

1.1 验证的由来

20 世纪 70 年代的美国, 由于污染的输液导致了多起败血症的发生, 触目惊心的药难事件引起了 FDA 的重视, 责成了特别调查小组对美国的注射剂生产商进行了全面的调查, 调查的内容包括了:

- ① 水系统。
 - a. 水源。
 - b. 水的预处理。
 - c. 纯化水和注射用水生产和分配系统。
- ② 厂房和洁净空调系统。
- ③ 灭菌柜的设计、结构及运行管理。
- ④ 产品的最终灭菌。
- ⑤ 氮气、压缩空气的生产、分配和使用。
- ⑥ 与产品质量有关的公用设备。
- ⑦ 仪器仪表及实验室的管理。
- ⑧ 注射剂生产作业及质量控制的全过程。

调查的结果表明, 发生败血症的原因并不是美国的注射剂生产商没有进行无菌检查, 也不是违反了药事法规将不合格批号投放到市场中, 而是以下原因:

- ① 无菌检查的局限性。
- ② 设备或系统设计与制造的缺陷。
- ③ 生产过程中的各种偏差及问题。

FDA 从调查事实中确认了与输液产品的污染有关的如下几个因素:

- ① 厂房设施。
- ② 采暖、通风和空气系统。
- ③ 水系统。
- ④ 生产设备。