从微生物控制角度探讨制药纯化水系统的工艺设计

朱罗茵[1]，梁　毅[1*]，叶　勋[2*]

（1. 中国药科大学国际医药商学院，江苏南京 211112；2. 费森尤斯卡比华瑞制药有限公司，江苏无锡 214101）

摘要：微生物污染是制药纯化水应用中面临的一大问题。微生物可附着在固体表面，通过产生细胞外聚合物而形成生物膜，从而降低过滤单元的过滤效率，并且可能脱落并进入纯化水分配系统，进而对药品的质量安全构成风险。因此，有必要从制药纯化水系统中微生物生长的三大要素（即过滤介质表面积、吸附的营养物质、浮游微生物数量）出发，结合质量源于设计的理念，探讨优化目前制药纯化水系统工艺的方法，以期为药品生产企业制药纯化水系统的微生物控制问题提供借鉴与参考。

关键词：制药纯化水；微生物控制；生物膜；工艺优化

中图分类号：TQ460.8　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)10-1336-07

引用：朱罗茵, 梁　毅, 叶　勋. 从微生物控制角度探讨制药纯化水系统的工艺设计[J]. 中国医药工业杂志, 2024, 55(10): 1336-1342. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.10.004

Discussion on the Process Design of Pharmaceutical Purified Water Systems from the Perspective of Microbial Control

ZHU Luoyin[1], LIANG Yi[1*], YE Xun[2*]

(*1. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211112;*
2. Fresenius Kabi Huarui Pharmaceutical Co., Ltd., Wuxi 214101)

ABSTRACT: Microbial contamination is a major problem in the application of pharmaceutical purified water. Microorganisms can attach to solid surfaces and form biofilms by producing extracellular polymers, which can reduce the filtration efficiency of filtration units. They may also detach and enter the purified water distribution system, posing a risk to the quality and safety of pharmaceutical products. Therefore, it is necessary to explore methods for optimizing the current pharmaceutical purified water system process from the perspective of the three major factors influencing microbial growth in such systems: the surface area of the filtration media, the adsorbed nutrients, and the quantity of planktonic microorganisms. This exploration, combined with the concept of quality by design (QbD), aims to provide valuable insights and references for pharmaceutical manufacturers in addressing microbial control issues in pharmaceutical purified water systems.

Key Words: pharmaceutical purified water; microbial control; biofilm; process optimization

制药纯化水是主要的制药用水，质量的高低直接决定了药品质量的优劣[1]。各国药典与 GMP 都对制药纯化水的质量标准与质量控制做了严格规定。制药用水系统的质量管控核心是控制化学纯度和微生物负荷[2]。化学纯度在纯化水制备等工艺过程中，通过质量控制能达到药典标准；而微生物具有高速繁衍等特征，去除和控制较困难[3]。微生物可附着在固体表面，通过产生细胞外聚合物（extracellular polymeric substance，EPS）而形成生物膜[4]。过滤介质表面形成的生物膜会降低过滤单元的过滤效率，并且可能从表面脱落，进入纯化水分配系统。

收稿日期：2024-02-29

作者简介：朱罗茵（1999—），女，硕士研究生，专业方向：药品的质量管理与国内外注册。

通信作者：梁　毅（1964—），男，教授，硕士生导师，从事药品质量管理与国内外药品注册工作。

E-mail：ly606@sohu.com

叶　勋（1960—），男，教授级高级工程师，从事制药用水工程优化与控制的研究。

E-mail：2677489480@qq.com

当这种含有生物膜衍生物或副产品的纯化水用于药品生产时，将对药品的质量安全构成威胁[5—6]。所以，制药纯化水过滤系统表面的微生物必须得到有效控制。

本文首先分析制药纯化水系统微生物控制措施中存在的问题，然后总结国内外有关制药用水系统中微生物的生长理论与控制经验，归纳出制药纯化水系统微生物控制的三要素，以此作为制药纯化水系统工艺流程优化的理论依据，最后基于质量源于设计（quality based design，QbD）理念，提出工艺流程优化思路，以期为药品生产企业制药纯化水系统的微生物控制问题提供借鉴与参考。

1 制药纯化水系统工艺流程中微生物控制的现状

1.1 预处理段工艺流程的微生物控制

目前制药纯化水系统的预处理流程通常包括以下几个步骤：首先，原水箱中的水通过多介质过滤器进行初步过滤，然后进入软化器去除水硬度，最后通过活性炭过滤器去除有机污染物和余氯。整个工艺流程示意如图 1 所示。

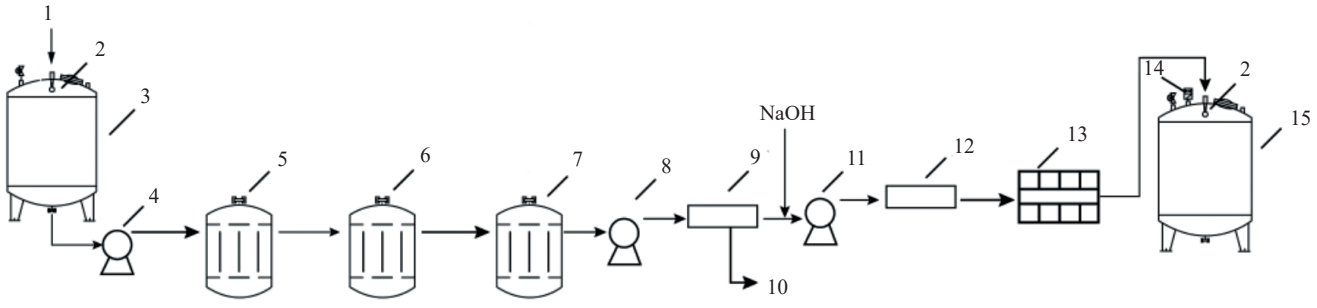
在多介质过滤器、软化器与活性炭过滤器内部，装填了不同粒径的颗粒物，利用颗粒物的截留、吸附、交换等作用去除水中的污染物，但这也为微生物的生长提供了巨大的附着表面。以石英砂过滤器为例，每 1 kg 粒径为 2.5 ～ 5.0 mm 石英砂的表面积约为 1 m^2[7]，滤器内装填的石英砂颗粒的总表面积可达 190 ～ 240 m^2。过滤时，污染物大部分堆积在颗粒物的表面而被截留，因此这种过滤装置通常被称为固定床过滤器[8]。当固定床过滤器中水的流速增大时，这些颗粒物表面附着的污染物与微生物可能脱落下来，进入过滤水中，从而降低过滤水的质量。

活性炭过滤器的使用也可能会导致水中的微生物含量增加。作为一种多孔吸附材料，活性炭的比表面积可达 400 ～ 1 500 m^2/g[9]，显著高于实心的石英砂颗粒。活性炭的巨大表面积为吸附水中的有机物提供了广阔空间，而这些有机物正是微生物增殖的理想营养源。因此，活性炭内通常潜藏着大量微生物[9]。并且，附着在活性炭内的微生物不易被紫外线杀灭[10]。因此活性炭过滤器产水中的微生物含量通常远高于原水。

1.2 纯化段工艺流程的微生物控制

目前制药纯化水系统的纯化工艺流程通常始于预处理段给水，随后水会经过反渗透（reverse osmosis，RO）装置的处理，最终通过电去离子（electrodeionization，EDI）器进行深度纯化，如图 1 所示。具体的工艺流程通常取决于原水的电导率以及药品生产企业的内控标准。

RO 装置采用错流过滤技术，原理如图 2 所示。进水沿过滤膜表面切向通过，在压力作用下，小于膜孔径的成分可透过膜成为滤液，大于膜孔径的部分在清除膜表面污垢后，作为浓水从系统中排出[11]。若错流量不足，将导致 RO 膜结垢，进而影响微生物过滤效率。因此，膜污染的发生率与错流速度密



1 —原水入口；2—喷淋球；3—原水箱；4— 原水箱增压泵；5—多介质过滤器；6—软化器；7—活性炭过滤器；8—一级反渗透高压泵；9— 一级反渗透装置；10—排水；11 —二级反渗透高压泵；12 —二级反渗透装置；13 —电去离子器；14—呼吸器；15—纯化水储罐。

图 1 制药纯化水生产系统示意图

Fig.1 Schematic Diagram of Pharmaceutical Purified Water Production System

切相关，错流速度越高，膜污染发生率越低[12]。通常，RO 装置的错流量约为给水量的 30%，错流量太低则无法完全带走聚集在膜表面上的污染物[13]。随着水不断透过 RO 膜，膜表面上的污染物不断积累，当条件利于微生物生长时，如 RO 系统停止运行，微生物会在膜表面上迅速生长，最终形成生物膜。生物膜的形成将导致错流的流程阻力增加，从而进一步降低水清除膜表面污染物的效率。同时，微生物大量增殖而产生的代谢物对 RO 膜具有腐蚀、破坏作用，将严重影响 RO 膜的微生物过滤效率。

EDI 器也可能成为微生物生长的温床。EDI 器的主要组件包括阴、阳离子交换膜，离子交换树脂以及直流电源。电流使进水中的阴、阳离子反向移动；阴、阳离子膜能确保进水中的阴、阳离子从不同方向被排除出去；离子交换树脂则起导电作用，消除进水中阴、阳离子移动的阻力，使离子更快地向膜表面移动[14—15]。当 EDI 器运行时，水被电离成 OH^- 和 H^+ 离子，并向阴、阳离子膜表面移动，导致阴、阳离子膜表面形成极端 pH 条件，而极端 pH 条件能杀死进水中裸露的微生物，所以在正常运行的 EDI 器中，微生物风险相对较低[13]。但是，一旦 EDI 器停止工作，就不再能抑制微生物生长[16]，给水中存在的微生物将在离子交换树脂以及阴、阳离子交换膜表面大量增殖，最终形成生物膜。再次启动 EDI 器时产生的极端 pH 条件也无法清除已形成的生物膜。所以维持 EDI 器的持续运行状态是避免生物膜形成的关键。

1.3　储存分配系统的微生物控制

经纯化段制得的、符合质量标准的制药纯化水在进入分配管道之前要先储存在储罐内。根据国内 GMP 的要求，储罐顶部需要安装呼吸器；分配管道中水的流速不得低于 1 m/s。

被动式呼吸器在储存分配系统中的使用可能会带来微生物风险。呼吸器在允许空气或其他气体流入和流出储罐的同时，还要能作为微生物屏障，保持储罐中的无菌状态[17]。当储罐液位下降时，空气经呼吸器过滤后进入储罐；当储罐液位上升时，空气则经呼吸器排出。采用这种运行机制的呼吸器称为被动式呼吸器。由于呼吸器的滤芯采用疏水性材料，潮湿环境会使其纤维组织发生变化，导致呼吸器的过滤效率下降。因此，为了防止材料的纤维组织变性和材料表面发霉、长菌，GMP 要求在呼吸器外壳安装电加热套。然而，电加热套的使用将降低呼吸器的使用寿命。已有研究[17]表明，呼吸器的过滤材料暴露在高温和臭氧环境中 3 ～ 6 个月就会发生氧化降解，因此需要经常更换。若更换不及时，长期处于高温环境下的有机材料将发生蠕变，导致无法有效阻隔微生物[18]。所以电加热套可能会对呼吸器的过滤性能产生负面影响。

盲目缩小回水管路的直径使其流速不低于 1 m/s（约 3 ft/s）的设计是不可行的。流速和剪切速率会大幅影响细菌接近表面的速率[19]。因此分配循环管路的流速设计需符合相关要求，如《医药工业洁净厂房设计标准：GB 50457—2019》[20]中规定“循环干管的回水流速不宜小于 1 m/s”，国际制药工程协会（International Society for Pharmacoepidemiology，ISPE）指南《水和蒸汽系统》[5]中指出分配循环管路的流速要超过 1 m/s 或雷诺数大于湍流值。由于水分配至各用水点后，主管道流量将降低，为满足末端流速需求，纯化水管道的管径应逐步缩小。但一

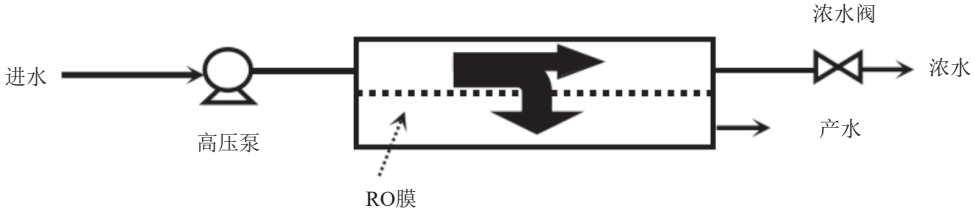


图 2　反渗透错流过滤的示意图

Fig.2　Schematic Diagram of Reverse Osmosis Crossflow Filtration

味缩小回水管道直径以防止微生物黏附管道是一种治标不治本的行为，因为这样的设计只能确保在生产期间大量用水时全管道的流速大于 1 m/s，而在非生产期间全管道流速就无法满足要求。在非生产期间，水不再分配至各用水点，总送水管的流量取决于总回水管流量，即使总回水管的流量达到最大值，此时总送水管路的流量也是最小的，流速可能低于 1 m/s[21—22]。

2 制药纯化水系统工艺流程优化的理论分析

为有效控制微生物，对于制药纯化水的生产、储存、分配系统应设定警戒限和行动限，从而在系统偏离可接受范围时提示操作人员采取干预措施，如对过滤装置进行清洗、再生以及消毒等。上述控制微生物数量的方式可称作被动控制。

如果工艺流程存在缺陷，加之外界不确定因素的变化，被动控制的有效性可能得不到保证。因此，以下将从微生物生长的三大要素对制药纯化水系统的微生物控制问题进行探索，并结合 QbD 理念，推荐每个操作单元的主动控制措施。只有主动控制与被动控制双管齐下，产水的质量才能得到有效保障。

2.1 系统过滤介质表面积

研究表明，水系统中存在的大多数细菌不是自由漂浮的，而是附着在水系统内表面的生物膜上。存在于生物膜中的微生物可能比检测时获取的制药用水样品中多 3 个或以上数量级，即水系统中 99.9%至 99.99%的细菌存在于生物膜中[18,23]。生物膜常见于预处理过滤装置的过滤介质表面、RO 系统浓水侧的过滤表面，以及储存、分配系统的所有管道表面[5]。因此，系统内表面积，尤其是过滤介质的表面积，是生物膜形成的基础。

2.2 系统表面的营养物质

浮游微生物从自由漂浮状态转变为附着表面生长的关键原因是介质表面富含营养物质。有研究[24]表明，在饮用水分配系统中，聚氯乙烯管道表面的部分菌群浓度高于不锈钢管，原因是聚氯乙烯材料会浸出细菌生长所需的营养物质；有机分子可通过亲水或疏水作用吸附到系统表面，因此高纯水系统表面的营养物质浓度比水中溶解的要高[5]。而营养物质是微生物生长的必要条件。此外，固定床过滤器的过滤介质表面截留的污染物会随着过滤水量的增加而增加。若能在过滤过程中不断地去除过滤介质表面的营养物质，将营养物质浓度控制在较低水平，就能限制微生物的生长，而生物膜的形成也能得到抑制。

2.3 浮游微生物的数量

当浮游微生物与介质接触时，最初是松散和可逆地黏附在表面，较易被水流剪切下来；但当其停留时间足够长时，介质表面的营养物质将促进其生长和增殖，这一过程中所形成的酶和蛋白质能帮助微生物牢固地附着在表面，黏附状态从可逆转变为不可逆[5,25]。一旦微生物不可逆地附着在介质表面，那么即使是湍流也难以将其剪切下来[5]。因此，水中浮游微生物的数量是生物膜增长量的基础。假如对上游过滤单元的产水给予在线消毒，减少浮游微生物的数量，那就能降低下游生物膜形成的概率。

综上所述，水系统的介质表面、营养物质、浮游微生物数量是微生物增殖并发育形成生物膜的三要素。假如在生产、储存、分配系统的工艺设计中对这三要素中的任何一个给予控制，那么就能有效地抑制微生物生长。系统操作单元控制微生物增殖的要素越多，微生物控制效果就越有效。这种在生产过程中主动控制微生物生长的方法称为主动控制。

3 制药纯化水系统工艺流程的优化设计

3.1 预处理段工艺流程的优化

由前文可知，预处理段工艺使用的过滤器的颗粒物介质提供了巨大的表面积，因此可考虑选择具有同等或更优过滤性能的过滤器替代。

预处理段中可采用超滤与紫外线杀菌的组合作为砂滤器和活性炭过滤器的替代方案。超滤膜的产水通量为 40 ～ 120 $L·m^{-2}·h^{-1}$，当过滤量为 1 m^3/h 时，过滤面积为 8.5 ～ 25 m^2，显著小于砂滤器的过滤面积（过滤量为 1 m^3/h、过滤流速为 8 ～ 10 m/h 时，石英砂颗粒的总表面积为 190 ～ 240 m^2）。预处理段采用超滤的目的是去除固体悬浮物、胶体和有机物[8]。当水中铁、锰含量正常时，超滤能取代砂滤器和活性炭过滤器的功能。若使用错流超滤技术，产

水和浓水分别从 2 个通道排出，过滤后的杂质不会污染产水，同时截留在膜表面的杂质与微生物能随浓水被及时排出[6]。在超滤产水与浓水比例不变的情况下，还能通过浓水回流的方式加大浓水侧的流速，从而尽可能地将截留在膜表面的杂质与微生物带出系统。紫外线杀菌装置不仅可以脱除超滤过程中无法脱除的游离氯，同时还起到杀菌作用。通常使用波长 254 nm、辐射剂量 450 ～ 3 600 mJ/cm^2 的紫外线进行脱氯；该辐射剂量是紫外线杀菌时的 15 ～ 120 倍，因此该步骤的微生物杀灭率高达 99.999 9%[5,13]。

在同样流量的情况下，预处理段采用超滤技术不仅减少了微生物可附着的表面积，还减少了表面营养物质的堆积。同时，紫外线装置能在脱氯之余进一步降低浮游微生物的数量。二者结合，能破坏生物膜形成的 3 个要素，因此能有效抑制系统中微生物生物膜的形成。

3.2　纯化段工艺流程的优化

制药纯化水系统的纯化段通常使用 RO 装置和 EDI 装置。其中，RO 装置的产水与浓水比例通常设置为 7 ∶ 3。但 30%的浓水错流量通常无法完全带走聚集的污染物。与预处理段超滤技术一样，在产水与浓水比例不变的情况下，通过浓水回流的方式可提高浓水侧的流速，使浓水尽可能地清除膜表面污染物，减少浓水侧微生物所需的营养物质。同时 ISPE 指南[13]指出，制药纯化水系统可包含附加的微生物控制措施，如在预处理和（或）最终处理段安装紫外线装置。

总结上述优化制药纯化水系统工艺流程的论述，优化流程的示例如图 3 所示。

3.3　储存、分配系统工艺流程的优化

未被呼吸器过滤除去的微生物是储存及分配系统中微生物的主要来源之一，所以储罐上的被动式呼吸器应考虑替代。由前文可知，长时间暴露在热空气、高温及臭氧环境下的呼吸器使用寿命会缩短。因此，呼吸器材料要确保干燥且具有耐高温性和抗氧化性。为防止储罐内水蒸气冷凝后堵塞滤芯，储罐进气和出气的方式应由被动式改为主动式。如采用主动送风的过滤器将过滤后

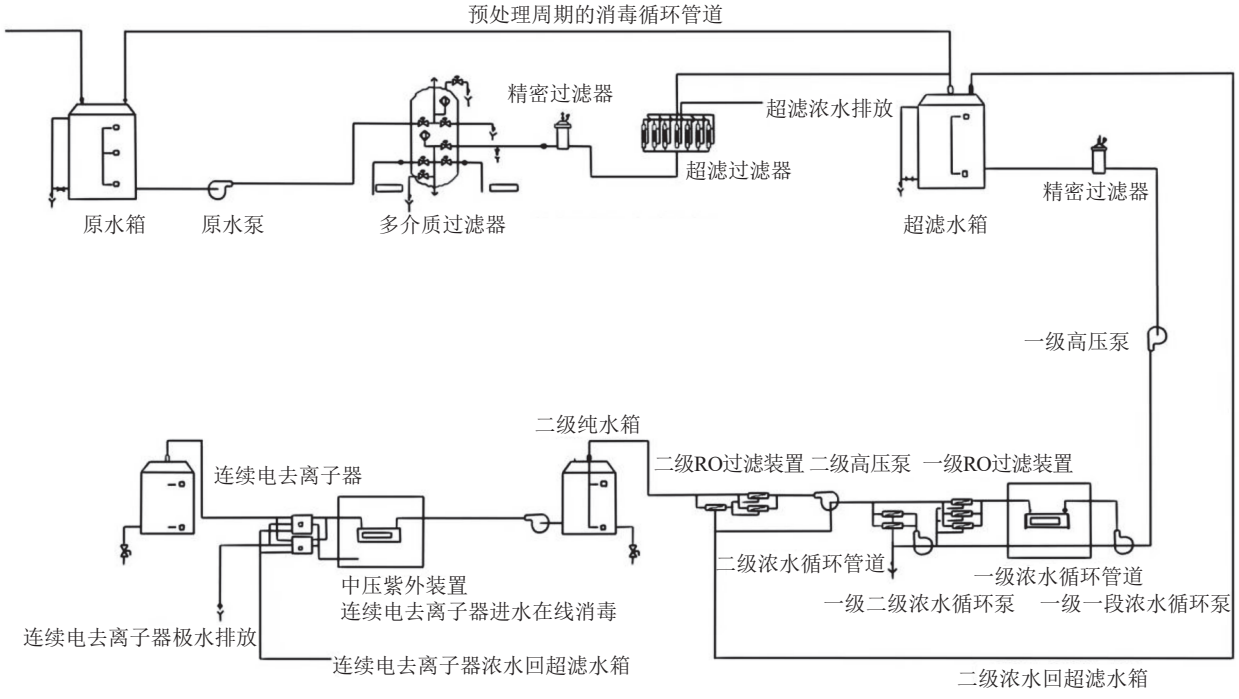


图 3　制药纯化水系统工艺流程的优化示例

Fig.3　Example of Optimization for Pharmaceutical Purified Water System Process

的洁净气体持续送入储罐内，在置换储罐内气体的同时保持储罐内处于微正压状态，从而避免安装电加热套导致过滤材料受潮的问题[26]。

高剪切应力可防止管道生物膜的形成[27]。根据流体的雷诺数值，分配循环管道中流体的流动状态分成2种：一是层流，质点轨迹光滑且流场稳定；二是湍流，质点运动杂乱无章，其中有大量无规则的三维漩涡，会造成管壁面剪应力增大[28]。层流流体只有轴向力（图4A），而湍流流体可产生径向力与轴向力，二者的合力（图4B）可使流体质点难以停留在管道壁面上[21]。所以流体雷诺数可作为制药纯化水分配循环管路管径的设计依据之一。例如，某制药公司于2007年对制药纯化水系统进行改造，使用雷诺数大于20 000的设计原则来设计分配循环管道的直径；经历多年运行，该管道中纯化水的微生物含量均低于1 cfu/mL，远低于药典规定的纯化水微生物含量（≤ 100 cfu/mL）。

由图4可见，湍流流体可预防管壁生物膜的生长。但是，对于已形成的生物膜，湍流因可增加外部传质效率，会将更多的营养物质和氧气带到生物膜表面[29]，反而会促进微生物生长。理论上，如果进入分配系统的水是无菌的，则在不引入细菌的情况下，分配管道中不会出现生物膜[30]。所以只有主动地控制制药纯化水生产系统中的微生物，才能降低分配系统管壁出现生物膜的可能性。

4 总结

基于QbD理念，制药纯化水系统工艺设计应追求逐步、稳定地降低微生物数量，而不应只追求成品水的水质符合药典标准。否则，将增加制药纯化水系统的风险，造成后期需频繁消毒，提高维护成本。过程稳定且可控的制药纯化水系统才能使微生物数量始终保持在最低水平，从而减少系统停机消毒的频率，降低对药品生产的负面影响。为实现逐步、稳定减少微生物的数量，在设计制药纯化水系统的工艺时，应思考如何在系统每个阶段、每个操作单元有效控制微生物的生长与增殖。只有将主动控制与被动控制措施结合起来，才能有效控制制药纯化水系统中的微生物，提高药品的质量。

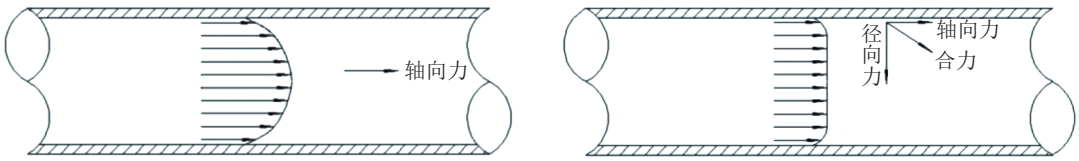


图4 层流流体（A）和湍流流体（B）运动的作用力示意图

Fig.4 Schematic Diagrams of the Action Force of Laminar Flow (A) and Turbulent Flow Fluid (B) Motions

参考文献：

[1] 梁 毅. GMP教程[M]. 5版. 北京：中国医药科技出版社，2023: 141.

[2] 张功臣. 制药用水[M]. 北京：化学工业出版社，2021: 1.

[3] 张忠亮. 医用纯化水系统的微生物控制策略研究[J]. 机电信息，2022, (21): 78-81.

[4] FLEMMING H C, WINGENDER J, SZEWZYK U, *et al*. Biofilms: an emergent form of bacterial life[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2016, **14**(9): 563-575.

[5] ISPE. Baseline guide vol 4: water and steam systems (3rd edition)[EB/OL]. [2023-10-28]. https://ispe.org/publications/guidance-documents/baseline-guide-vol-4-water-steam-systems-3rd-edition.

[6] FDA. Guide to inspection of high purity water systems (7/93)[EB/OL]. (2016-09-22)[2023-12-28]. https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-guides/high-purity-water-system-793.

[7] 傅沛兴. 比粒度研究的新进展[C]// 全国混凝土新技术、新标准及工程应用学术交流会暨混凝土质量委员会和建筑材料测试技术委员会2010年年会论文集. 南昌：中国建筑学会中国建筑科学研究院，2010.

[8] 郭永学，马义岭. 药品GMP车间卫生管理与实践[M]. 北京：化学工业出版社，2023: 104.

[9] KNEZEV A. Microbial activity in granular activated carbon

filters in drinking water treatment [D/OL]. Wageningen: Wageningen University, 2015. https://edepot. wur. nl/330483.

[10] SIONG Y K, IDRIS J, ATABAKI M M. Performance of activated carbon in water filters [EB/OL]. [2024-02-01]. https://www. researchgate. net/publication/234060484_Performance_of_activated_carbon_in_water_filters.

[11] DOW W S. FilmTec reverse osmosis membranes – technical manual [EB/OL]. [2024-04-16]. https://www. dupont. com/content/dam/dupont/amer/us/en/water-solutions/public/documents/en/RO-NF-FilmTec-Manual-45-D01504-en. pdf.

[12] ALSAWAFTAH N, ABUWATFA W, DARWISH N, *et al*. A comprehensive review on membrane fouling: mathematical modelling, prediction, diagnosis, and mitigation [J]. *Water*, 2021, **13**(9): 1327.

[13] ISPE. Good practice guide: membrance-based water for injection systems [EB/OL]. [2023-10-31]. https://guidance-docs. ispe. org/doi/book/10. 1002/9781946964564.

[14] KHAN Z U, MORONSHING M, SHESTAKOVA M, *et al*. Electro-deionization (EDI) technology for enhanced water treatment and desalination: a review [J]. *Desalination*, 2023, **548**: 116254.

[15] ARAR Ö, YÜKSEL Ü, KABAY N, *et al*. Demineralization of geothermal water reverse osmosis (RO) permeate by electrodeionization (EDI) with mixed bed configuration [J]. *Desalination*, 2014, **342**: 23-28.

[16] HARADA N, OTOMO T, WATABE T, *et al*. Removal of viable bacteria and endotoxins by electro deionization (EDI) [J]. *Biocontrol Sci*, 2011, **16**(3): 109-115.

[17] JORNITZ M W. Filtration and purification in the biopharmaceutical industry [M]. 3rd. Boca Raton: CRC Press, 2019: 514, 551.

[18] 蒂姆·桑德尔, 爱德华·蒂德威尔. 无菌和灭菌工艺: 控制和合规及未来趋势 [M]. 中国医药设备工程协会, 译. 北京: 中国质量标准出版传媒有限公司, 中国标准出版社, 2020: 117, 126.

[19] TUSON H H, WEIBEL D B. Bacteria-surface interactions [J]. *Soft Matter*, 2013, **9**(18): 4368-4380.

[20] 中华人民共和国住房和城乡建设部, 国家市场监督管理总局. GB 50457—2019, 医药工业洁净厂房设计标准 [S]. 北京: 中国计划出版, 2019.

[21] 叶　勋, 马　涛, 王一敏, 等. 对医药纯化水管道系统设计的探讨 [J]. 医药工程设计, 2011, **32**(4): 19-24.

[22] 王永忠. 纯化水管道分配系统设计探讨及其系统消毒 [J]. 机电信息, 2015, (14): 46-52.

[23] ISPE. Good Practice guide: sampling for pharmaceutical water, steam, and process gases [EB/OL]. [2024-02-01]. https://ispe. org/publications/guidance-documents/good-practice-guide-sampling-pharma-water-steam-process-gases.

[24] ZHAO Z, ZHANG Y, WANG L, *et al*. Effect of particle concentration and pipe materials on the formation of biofilms in drinking water distribution systems [J]. *Water*, 2022, **14**(2): 224.

[25] BERNE C, ELLISON C K, DUCRET A, *et al*. Bacterial adhesion at the single-cell level [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, **16**(10): 616-627.

[26] 楚天华通医药设备有限公司. 主动式呼吸组件、纯化水储存装置及其工作方法: 中国, 112918940A [P]. 2021-06-08.

[27] CHUN A L M, MOSAYYEBI A, BUTT A, *et al*. Early biofilm and streamer formation is mediated by wall shear stress and surface wettability: a multifactorial microfluidic study [J]. *Microbiologyopen*, 2022, **11**(4): e1310.

[28] 钱若军, 袁行飞, 朱亚智. 流体力学有限元法 [M]. 北京: 中国建筑工业出版社, 2023: 5.

[29] SOARES A, GOMES L C, MONTEIRO G A, *et al*. Hydrodynamic effects on biofilm development and recombinant protein expression [J]. *Microorganisms*, 2022, **10**(5): 931.

[30] COLLENTRO W V. Pharmaceutical water: system design, operation, and validation [M]. 2nd. Boca Raton: CRC Press, 2016: 326.