

## 高性能生物反应器揭榜挂帅任务榜单

### 一、反应器系统

#### （一）微生物平行生物反应器

**榜单任务：**开发平行生物反应器，解决生物反应器系统平行化和高通量模式下关键技术问题：通过加工工艺控制，实现反应器之间的本底平行性；开发微量化连续补料控制策略，实现高精度补料控制；开发生物反应器的罐压自控系统，提高溶氧率，减少染菌几率；优化搅拌桨与通气系统，实现高密度发酵条件下的高供氧速率；开发高精度自动化平行取样装置，提高取样同步性与平行性；开发生物反应器的自动清洗、自动灭菌、自动配料装置，提升设备自动化水平降低操作强度；开发实现高效工艺优化（通过 DoE、iDoE 或机器学习）的工业控制单元软件系统及数据分析系统。

**预期目标：**到 2027 年完成平行生物反应器的研制，实现至少 12 个生物反应器的通量，可以一键操作（一键设置、一键启停、一键标定等）；设备间系统误差  $< 5\%$ （以相同培养条件下，同一种子液各反应器之间过程变量中 OUR、CER 的差异判断，或以冷模状态下相同操作条件氧传递系数  $K_{La}$  差异判断）；工业控制单元软件系统支持用户自定义反应流程等功能；生物反应器罐体能耐压，且控制系统能稳定控制罐压在 0.03~0.07MPa 压力以下，罐压在 1h 范围内波动  $\leq 5\%$ ；

反应器空气-水体系动态法测定氧传递系数  $K_{La} \geq 800h^{-1}$ ；实现所有发酵罐的自动同步取样和微量取样（取样量  $\leq$  培养液体系的 1%）；配套能一次清洗 32 个生物反应器的自动清洗装置，清洗时间  $\leq 30min$ ；具有自动灭菌和自动配料功能，灭菌空培染菌率  $\leq 1\%$ ；具有智能迭代优化控制能力的智能工业操作系统，通过操作变量自动下发执行，实现发酵工艺智能迭代优化。设备可以覆盖不大于 5L 的工作体积，以满足不同工艺需求。系统可进行远程控制；具有不同批次数据对比功能；可以通过自主可控通讯协议整合第三方 PAT 工具或设备，整合处理相关数据，反馈用于工艺控制。核心部件和软件自主可控，其中至少 2 种核心部件/材料/软件系统从关键部件和耗材、关键工业操作系统类揭榜单位采购并应用验证，至少 3 家用户单位采购应用。

## **（二）细胞平行生物反应器**

**榜单任务：**开发一次性搅拌式微型培养罐及其制造工艺，建立非均相流场物质传输模型，支持 ATF 灌流培养，突破微环境精准调控、多模态原位在线传感和可扩展平行控制等关键技术，融合正交试验设计、过程分析和多元变量分析工艺开发方法，研制平行生物反应器，实现高通量智能化细胞平行培养，提高细胞筛选和工艺优化效率。

**预期目标：**到 2027 年完成平行生物反应器开发，培养罐体积不超过 250mL，单机通道数  $\geq 24$ ，搅拌转速范围 0~1200rpm，搅拌转速偏差  $\pm 1rpm$ ，混匀时间  $\leq 25s$ ，温度控制范围 10~65℃，温度控制稳态偏差  $\pm 0.05^\circ C$ ，pH 控制范围

5~8, pH 控制偏差 $\pm 0.05$ , 溶氧控制偏差 $\pm 2\%$ , 氧传递系数  $K_{La} 2\sim 20/h^{-1}$ , 培养结果关键参数偏差 $\pm 5\%$ 。通过配备 3 轴机械臂或其它等效方式实现高控制精度, 可自动接种、自动补料、自动诱导、自动化采样与分析。系统无故障连续工作 $\geq 60$  天, 四气系统通气量范围  $0.001\sim 0.5VVM$ , 控制精度 $\leq 0.001VVM$ 。工业控制单元软件具有审计追踪功能, 具有三级以上权限管理, 可扩展第三方 PAT 工具或设备(如拉曼), 同时可进行级联反馈调控。核心部件和软件自主可控, 其中至少 2 种核心部件/材料/软件系统从关键部件和耗材、关键工业操作系统类揭榜单位采购并应用验证。

### **(三) 大型细胞生物反应器系统**

**榜单任务:** 开发大型智能化不锈钢生物反应器系统, 重点攻关反应器过程控制技术、多参数检测技术、数据智能分析、高稳定性机械搅拌系统; 完成多参数检测系统开发, 检测系统数据实时传递并整合到反应器工业操作系统, 实现基于过程多参数的反应器过程控制; 完成数据智能分析系统开发, 实现多参数的 AI 分析, 系统能根据多参数以及预设生物代谢理论实现 DoE 实验指导以及工艺优化放大支持。完成机械搅拌系统开发, 系统支持径流、轴流、混合流等多种搅拌桨类型, 充分考虑到细胞平台的未来发展, 为高耗氧、高密度、高产蛋白的细胞培养预留操作空间; 实现从中试到商业化生产设备的几何结构线性放大和工业操作系统一致性; 具备反应器过程数据采集、大数据分析、数据深度学习、结果智能分析等功能。

**考核指标：**到 2027 年实现大型智能化生物反应器系统关键技术攻关和产业化，初级反应器工作体积不少于 500L，并逐级放大至 15000L 以上，工业操作系统自主可控。反应器最终性能指标，在搅拌桨叶尖线速度  $\leq 1.5\text{m/s}$ ，通气量  $\leq 0.02\text{VVM}$ ，氧传递系数  $K_{La} > 15\text{h}^{-1}$ ，混合时间  $< 60\text{s}$ ，温度控制偏差  $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$ ，搅拌转速偏差  $\pm 1\text{rpm}$ ，pH 控制偏差  $\pm 0.05$ ，溶氧控制偏差  $\pm 2\%$ 。具备关键营养物及代谢物浓度、pH、溶解氧（DO）、溶解  $\text{CO}_2$ 、细胞密度在线监测和反馈控制模型，在线监测数据控制在离线数据的  $\pm 5$  以内，全流程无需取样操作。建成符合 GMP 要求的生产线，完成产量  $\geq 5000\text{L}$  规模生产验证。其中至少 2 种核心部件/材料/软件系统从关键部件和耗材、关键工业操作系统类揭榜单位采购并应用验证。

## 二、关键部件和耗材

### （四）细胞培养微载体规模化制备

**榜单任务：**建立微载体规模化制备和稳定生产工艺，保证批间一致性。发展不同材质、结构和表面功能的多种类型微载体，支持常规动物细胞、干细胞规模培养需求；和生物反应器结合，完成贴壁细胞（VERO 细胞等）、干细胞（间充质干细胞、羊膜上皮干细胞）的三维高活性、高密度培养。

**预期目标：**到 2027 年实现常规细胞培养微载体规模量产，批产量达到 100L 以上，满足千升级生物反应器需求。微载体平均粒径在  $150\sim 300\mu\text{m}$  范围内可调可控，粒径分布 span 值  $\leq 0.8$ ，比表面积为  $180\sim 260\text{cm}^2/\text{mL}$  湿球。用于常规

细胞培养，细胞培养密度达到 $(1\sim5)\times 10^7$ 个/mL。开发 2 种以上干细胞培养微载体，培养产物干细胞活性大于 90%。

### **（五）核心理化参数原位监测传感器**

**榜单任务：**研制高精度、抗干扰、适用于灭菌环境的高可靠传感器核心敏感材料，探究基于 MEMS 精密微加工技术的核心元件制造方法；突破 pH、DO、溶解  $\text{CO}_2$ 、 $\text{O}_2$ 、细胞阻抗、 $\text{OD}_{600}$ 、氧化还原电位（ORP）传感器、质量流量计制备等关键技术，研制出自主可控的关键理化参数实时原位监测用 pH、DO、溶解  $\text{CO}_2$ 、 $\text{O}_2$ 、细胞阻抗、 $\text{OD}_{600}$ 、ORP 传感器、质量流量计样机，完成传感器模组的测试验证。

**预期目标：**到 2027 年完成原位监测用 pH、DO、溶解  $\text{CO}_2$ 、 $\text{O}_2$ 、细胞阻抗、 $\text{OD}_{600}$ 、ORP 传感器的设计和制造，满足生物反应器核心理化参数原位检测需求，并完成实际应用验证。

（1）pH 传感器：重复性（ $\text{pH}=4,7,10$ ） $\pm 0.05$ ；响应时间（ $t_{90}$ ） $\leq 20\text{s}$ ；稳定性：在  $121\sim 125^\circ\text{C}$  灭菌 30min，并重复 30 次以上，电极斜率  $> 90\%$ ，零点漂移  $< \pm 20\text{mv}$ ，单次灭菌后漂移  $\leq \pm 0.2$ 。

（2）DO 传感器：极谱法传感器，精度  $\pm (1\%+8\text{ppb})$ ；响应时间（ $t_{98}$ ） $\leq 90\text{s}$ ；稳定性：在  $121\sim 125^\circ\text{C}$  灭菌 30min，并重复 10 次以上，校准后漂移  $\leq \pm 1\%$ ；荧光法传感器，精度  $\pm (1\%+8\text{ppb})$ ；响应时间（ $t_{98}$ ） $\leq 70\text{s}$ ；稳定性：在  $121\sim 125^\circ\text{C}$  灭菌 30min，并重复 10 次以上，校准后漂移  $\leq \pm 1\%$ 。

(3) 溶解 CO<sub>2</sub> 传感器: 量程 1%~100%vol; 精度  $\leq \pm$ ( 读数 5%+1%vol ); 稳定性: 在 121~125℃灭菌 30min, 并重复 10 次以上, 校准后漂移  $\leq \pm 10\%$ F.S.。

(4) O<sub>2</sub> 传感器: 氧分压量程 0~100kPa; 重复性  $\pm 2\%$  ( 氧气浓度 100%时 ) 。

(5) 细胞阻抗传感器: 量程 100m $\Omega$ ~200M $\Omega$ ; 精度  $\pm 0.08\%$ ; 稳定性: 121~125℃灭菌 30min, 并重复 30 次以上, 校准后漂移  $\leq \pm 0.1\%$ 。

(6) OD<sub>600</sub> 传感器: 量程 -2A~+4A; 重复性  $\pm 0.004A@1A$ ; 稳定性: 在 121~125℃灭菌 30min, 并重复 30 次以上, 校准后漂移  $\leq \pm 0.002A@1A$ 。

(7) ORP 传感器: 量程 -2000mV~+2000mV; 重复性  $\pm 1mV$ ; 稳定性: 在 121~125℃灭菌 30min, 并重复 30 次以上, 校准后漂移  $\leq \pm 1mV$ 。

(8) 质量流量计: 气体质量流量计, 量程 20 ~ 2500L/min, 精度  $\pm 2\%$ F.S.; 液体质量流量计, 量程 2 ~ 100L/h, 精度  $\pm 2\%$ F.S., 需耐受 SIP 灭菌和 CIP 清洗。

(9) 甲醇在线检测传感器: 量程 0.1~10%; 准确性  $\pm 2\%$ ; 响应时间 ( t<sub>90</sub> )  $\leq 200s$ ; 耐受高压灭菌、蛋白质吸附及气体干扰。

说明: 揭榜单位或联合体可以就以上单个或多个传感器任务申请揭榜。

## **(六) 核心传质组件**

**榜单任务：**建立生物反应器核心传质组件（搅拌桨、膜组件等）的数字化、智能化模拟设计平台，针对不少于 3 种细胞/微生物的反应器建立细胞生物力学和生化指标的对应关系，建立核心传质组件数据库，并制备核心传质组件，提升生物反应器效率。

**预期目标：**到 2027 年实现搅拌桨和膜组件等核心传质组件设计与制造，满足 1~20000L 级微生物反应器及 1~50 L 干细胞反应器的使用需求；建立面向生物反应器中搅拌体系、灌流膜分离体系等核心传质组件智能开发体系的专业数据库，包含不少于 30 个参数，如搅拌桨直径、高度、数量、角度、转速、不同搅拌组合方式、组件膜材料、膜表面粗糙度、膜组件长度、管径、流速、压力等，数据量不少于 10000 条；实现与生物反应器工业操作系统的数据共享。针对小于 10L 的小规模生物反应器，在常温条件下，采用每分钟一个罐体积的空气通气速率（1VVM）和不超过 900rpm 的搅拌速率，反应器整体的氧传递系数  $K_{La} \geq 800h^{-1}$ ；针对吨级的大规模生物反应器，在采用通用型罐体与挡板、环形气体分布器的条件下，通过优化搅拌桨设计，使在相同单位体积功耗和通气量下，氧传递系数  $K_{La}$  较现有通用型搅拌桨提高 10%，等单位体积功耗下的混合时间降低  $\geq 5\%$ ；针对膜分离体系，全系统剪切速率  $\leq 4000s^{-1}$ ，在细胞密度为  $10^7$  个/mL 条件下，24h 内膜通量的损失  $\leq 80\%$ ，细胞活力损失  $\leq 10\%$ ，并在应用企业完成实际应用验证。

### **（七）生物尾气组分在线监测关键部件**

**榜单任务：**攻克尾气质谱仪中的采样接口、色谱分离和检测芯片、质量分析器等关键部件，其中采样接口需采用快速多流路进样技术将样品导入质谱仪，保证尾气采样的快速切换，提高仪器的快速性与实时性；研发 MEMS 色谱分离和检测芯片，实现对尾气关键组分的有效分离和准确检测；研发高精度、低温漂的四极杆质量分析器，保证仪器的高准确性以及高稳定性。

**预期目标：**到 2027 年完成采样接口的研究开发，实现不少于 16 个流路的实时切换，流量控制精度  $\leq 2\%$ ；色谱分离和检测芯片尾气关键组分分离度  $\geq 1.5$ ，定量重复性 RSD  $\leq 3\%$ ；质量分析器完成四极杆质量分析器的研究开发，四极杆的综合精度  $\leq 3\mu\text{m}$ ，质量稳定性  $\leq 0.1\text{Da}/24\text{h}$ ，并在应用企业完成实际应用验证。

### 三、关键工业操作系统

#### （八）生物反应器智能工业操作系统

**榜单任务：**开发数据驱动的全局智能工业操作系统，研制过程参数数据采集/智能控制板卡以及板卡应用软件开发包，完成板卡可靠性和功能安全性测试验证；开发集多源数据采集、智能预测及智能调控于一体的可扩展高性能软件，包含反应器生物反应过程智能控制、可扩展平行控制、反应过程监测与智能反馈等核心功能模块，实现生物反应器的无人值守和数据驱动的生物反应过程全局智能控制。

**预期目标：**到 2027 年完成生物反应器智能工业操作系统解决方案开发，实现智能化监测、分析及调控。硬件板卡



支持自主可控通讯协议，可独立或与商业化工业操作系统联机，满足生物反应器小试、中试和规模生产智能控制需求。能实现采集/智能控制板卡的平均无故障工作时间 $\geq 1000\text{h}$ ；控制中心实现每秒万级以上传感数据的同步接收处理和可视化展示；实现反应过程动态可视化监测和全局多目标智能控制、构建 1 种典型底盘生物智能控制模型，具有智能故障诊断功能，自动故障检测率 $\geq 95\%$ ，异常情况通过短信，飞书等渠道主动提醒推送，并在应用企业完成实际应用验证。软硬件均具有自主知识产权。

### **（九）交变切向流灌流系统**

**榜单任务：**开发高自动化、高兼容性的交变切向流灌流系统（ATF）；实现实验室到中试以及大规模生产应用的标准化接口、细胞的高效截留和连续化生产、实时数据分析及智能控制的 ATF 系统；开发基于跨膜压检测与实际取样数据融合的深度学习模型，实现中空纤维堵塞情况的精准预测，保证中空纤维长时间正常使用；开发基于重量及压力数据自动采集功能的智能控制系统，运行参数匹配外界阻力变化实时调整补偿；开发基于自动化的数据管理系统，智能适配不同规格耗材，满足从实验到中试及大规模生产应用。

**预期目标：**到 2027 年完成交变切向流灌流系统的开发，适配多种类型耗材，配合 3~1000L 生物反应器使用，运行周期 4~20s 可调，实现流速 0.3~75L/min 无缝覆盖，支持生物反应器 $\geq 2\text{VVD}$ 换液体积，CHO 细胞培养最大密度 $\geq 10^8$ 个/mL，活率 $\geq 90\%$ 。