

新一代生物工艺研发与制造技术及 高通量微小型生物反应器

焦鹏¹, 陈必强²

(1. 波士顿生物工程技术研究院, 马萨诸塞州绍斯伯勒 01772, 美国; 2. 北京化工大学, 北京 100029)

摘要: 近些年, 人们认识到快速反应时间对烈性传染病具有至关重要的作用, 然而传统工艺和技术无法有效应对。以美国卫生部为代表的机构提出并开始践行新一代工艺研发与生物制造的技术平台, 其目的是要极大缩短生物工艺研发和生产的周期, 从而快速应对。精准医学的发展对医药研发与生产也提出了产品研发制备周期短、种类增加、数量减少的新要求, 需要新一代的研发与生产技术。实现快速研发的核心设备是微小型生物反应器, 新一代技术核心包括高通量筛选、高通量工艺研发, 一次性技术, 模块化及柔性化生产。新一代工艺研发与生物制造技术不仅关系到国家安全、人民生命健康, 其作用及影响将辐射到整个生物加工制造领域, 社会与经济价值巨大。

关键词: 新一代生物工艺研发与生物制造技术; 烈性传染病; 精准医学; 微小型生物反应器; 高通量技术; 一次性技术
中图分类号: Q81 **文献标识码:** A

Advanced Bioprocess Development and Biomanufacturing Technologies and High Throughput Miniature Bioreactors

Jiao Peng¹, Chen Biqiang²

(1. Boston Institute of Biotechnology, LLC, Southborough, MA 01772, USA; 2. Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

Abstract: In recent years, the importance of rapid response time to virulent infectious disease is widely recognized. However, the traditional technologies for bioprocess development and manufacturing will not succeed in winning this war. US healthcare companies and related organizations including US Department of Human Health and Service, proposed and started working on the next generation of technology platforms for advanced bioprocess development and manufacturing (ABDM). The development of ABDM is to significantly reduce the timeframe for bioprocess development and manufacturing, making it possible to promptly respond to outburst of pandemic influenza and prevent it from outspreading. Meanwhile, the development of precision medicine also presents new demands to the biopharmaceutical industry. With the demand of small-scale production and fast turn-around time of precision medicine, the duration of development and manufacturing needs to be accelerated significantly. At the same time, the number of sub-groups of the product would increase, and the batch sizes and amount of final product would decrease, as well. To satisfy the demands of small-scale production and fast turnaround time of ABDM, micro- and mini-bioreactor is the key equipment. The major technologies of ABDM include high throughput screening and process development based on micro- and mini-bioreactors, disposable technology, modular unit operations and flexible manufacturing. The development of ABDM will directly strengthen the National Security, improve the

收稿日期: 2016-05-17; 修回日期: 2016-06-30

作者简介: 焦鹏, 波士顿生物工程技术研究院, 博士, 主要在生物工程和生物化工领域从事大分子蛋白药物表达, 代谢工程、微生物发酵与哺乳动物细胞培养、新型生物反应器、生物工艺研发与过程表征, 以及生物过程放大与工程化等工作;

E-mail: peng.jiao@bostonbib.com

基金项目: 中国工程院重大咨询项目“‘十三五’战略性新兴产业培育与发展规划研究”(2014-ZD-7)

本刊网址: www.enginsci.cn

welfare of the people, and it also provides great social and economic values. The impact of this platform will radiate to the entire bio-manufacture industry, and open a whole new era for the bioprocess development and bio-manufacturing.

Key words: advance bioprocess development and biomanufacturing; virulent infectious disease; precision medicine; miniature bioreactor; high throughput technology; disposable technology

一、新一代生物工艺研发与制造概念提出的背景及应用领域

(一) 大规模突发性烈性传染病的危害及其后果

当人们提及灾难的时候, 首先会想到自然灾害(如地震等)和人为灾害(如战争), 然而大多数人并没有意识到烈性流行性传染病也对人类生命和社会发展造成过极大的破坏。例如, 暴发于1918年1月到1920年12月的西班牙大流感(H1N1), 在最初的25周内就造成2 500万人死亡, 超过了同时代的第一次世界大战死亡人数的总和, 其最终在全球造成了5亿人感染, 5 000万到一亿人死亡^[1]。

突发性烈性传染病的一个特点是具有频发性和不可预测性。根据美国疾病预防控制中心(CDC)数据, 1957年的“亚洲流感”(H2N2)造成全球100万~400万人死亡, 美国死亡6万~8万人(超过越战死亡人数); 1968年的“香港流感”(H3N2)在全球造成100万~400万人死亡, 美国死亡3万多人。即使到了21世纪, 烈性传染病依然频发, 如2002—2003年在中国暴发的非典型肺炎(SARS), 2004年中国的高致病性禽流感(H5N1), 2009年暴发的猪流感(Swine Flu, H1N1), 2013—2014年出现的禽流感(H7N9)^[2], 以及最近出现的埃博拉病毒和寨卡病毒。

大的灾难常常给人类社会带来巨大的破坏, 但从另一个角度讲, 它也是科技发展的原动力, 在很大程度上促进了科技的发展, 使得基础研究、应用研究、发展研究的研究周期缩短。面对频繁发生的突发性烈性疾病, 从预防、诊断, 到药物研发与生产的各个环节, 现代社会需要全力应对。如同时间对于战争的巨大意义一样, 应对突发性烈性疾病, 时间也是关键点。

(二) 美国新一代生物工艺研发与制造技术概念的提出和实施

2001年9月11日发生在美国的恐怖袭击, 及其后的炭疽杆菌生物恐怖事件, 使美国认识到必须

把应对生物恐怖袭击提升到国家安全的高度。2009年猪流感在美国造成1.3万人死亡, 使美国政府再次认识到生物技术在当时面对突发性烈性传染病的时候, 无法快速实现保障社会、挽救人们生命的需求。为了应对这些威胁, 必须开发新一代的工艺研发与生物制造技术。

美国卫生部的调查结果显示, 从烈性传染病的发生到大规模暴发之间有12周的黄金时间, 如能在此时间段内研制出相应的疫苗并及时对人群进行接种, 可以大大降低其危害及死亡人数^[3]。在其2009年的项目招标书中, 强调开发新一代的技术以达到能够快速响应烈性传染病的威胁, 其中一个重要指标是能够在疫情暴发的12周内完成工艺研发并生产出产品, 并于6个月内产出5 000万支产品^[4]。为此, 美国卫生部在当年即投入3.3亿美元用于新一代技术的研发。自开展该领域研究以来, 美国政府已投入超过80亿美元, 其中包括2012年拨款4.4亿美元与其他单位合作建立三个新一代生物研发与制造技术创新中心^[3,5]。

(三) 精准医学与新一代生物工艺研发制造技术

2011年, 美国科学院、美国工程院、美国国立卫生研究院及美国科学委员会共同发出“迈向精准医学”的倡议。2015年1月30日美国奥巴马政府正式推出“精确医学计划”, 以推动个性化医疗的发展^[6,7]。

传统上, 医生给予同种病人相同的药物、相同的剂量及相同的周期。然而, 由于人体的个性差异, 相同的药物对不同的人会产生不同程度的疗效, 有时根本无效, 甚至危害更胜疗效。精准医疗提供了替患者量身订做药物的能力, 但也带来技术上的困难, 特别是药物的工艺研发及生产。传统型生产方式采用大批量生产的办法获取高产量、低成本的产品, 这并不符合精准医学的精准用药精神。未来的趋势将是采用精准的药物, 针对每个个体或一小群人进行定制, 因而要求产品从工艺研发到生产制备周期必须极大地缩短, 同时, 产品的种类将增加。新一代的研发与生产技术平台, 可以满足多品种、

小型化、柔性化的要求，并能极大地缩短从工艺研发到生产的周期，满足精准医学的要求^[8]。

(四) 对工业生物技术以及生物制造领域的推动作用

现代社会利用微生物将生物质资源转化成人们生产生活需要的医药、生物基化学品和生物能源的工业生物技术，是解决人类目前面临的资源、能源及环境危机的有效手段。

传统的工业生物技术从研发到生产的周期漫长，菌株开发、筛选和工艺研发的效率低下。新一代工艺研发与生产技术所包涵的微小型生物反应器等新设备、高通量技术，以及质量源于设计、过程在线分析等新的技术理念和方法，将对传统工业生物技术产生极大的提升，使其研发的工艺在放大和生产的进程中，具有更好的可预测性，最终促成高效、安全和高质量的生产，并降低成本。

二、新一代生物工艺研发与制造技术平台的挑战

美国食品药品监督管理局 (FDA) 生物产品管理处主任 Steven Kozlowski 博士在 2012 年指出：使用细胞平台制造生物产品最大的挑战在于能在短时间研发出可以使细胞在理想环境生长的稳健的工艺过程；生产的产品必须能达到市场对于品质、安全性及成本的要求，并且能够预测在技术转移与商业化生产过程中潜在的问题。这段话清晰地阐明了生物生产过程中的主要挑战，即较短的研发时间、稳健的工艺以及技术转移过程和生产过程中潜在问题的可预测性。

基于前面的论述，为了应对疫情，以及未来个

性化医药的需求，新的技术需要极大地缩短工艺研发与生产的周期，这是开发新一代技术平台所面对的核心挑战。

同时，流行性疾病具有多变性、突发性与不可预测性，在此情况下，期望在短时间内完成其疫苗的过程工艺研发及制造将是人们面对的一大难题。同样，精准医学的发展促使医药产品品种的多样化，同时产品的数量要求减少，价格还需适中。这些难题的解决，在传统的工艺研发与生产平台上是无法实现的。上述需求，也构成了新一代生物工艺研发与生物制造的技术需要面临的挑战。

由于新一代生物工艺研发与生物制造相比于传统的工艺研发和制造有一个质的变化，因此相关的各个过程环节中的重要技术及关键设备也必须得到同步提升^[9]。表 1 列出了新一代的研发和生产所需要的关键设备及相应的重要技术平台。

三、新一代生物工艺研发与制造的关键设备与核心技术

工艺研发过程中的小型或微型化是实行高通量技术的前提，在此基础上可以实现从筛选到工艺研发的高通量化和自动化，从而缩短研发到生产过程；在其后的生物制造中，实现生产单元的模块化、生产的柔性化，从而快速高效或并行处理多个产品。上述技术，构成了新一代生物工艺研发与生物制造的核心技术平台。

(一) 生物工艺研发中的关键设备和技术

1. 关键设备：微小型生物反应器

生物产品在进入过程研发阶段以后，通常需要

表 1 新一代生物工艺研发与生物制造的关键设备与重要技术平台

	目标特性	关键设备	重要的技术及平台
工艺研发	高效的工艺研发过程、研发周期极大地缩短	微小型生物反应器	高通量筛选、高通量工艺研发、过程在线分析 (PAT)、实验设计 (DoE)、质量源于设计 (QbD)
	对工艺的要求：可预测性、易放大性、宽泛的适用性	微小型生物反应器	高通量工艺研发、DoE、QbD
生产过程	多品种，高效的生产过程，生产周期极大地缩短	一次性使用产品	一次性使用技术，单元操作及工艺的模块化，整体工艺的平台化，柔性工厂，连续生产
	要求产品达到质量、有效性和安全性的要求		单元操作及工艺的模块化，整体工艺的平台化即插即用的模块化，生产环境监控，原料的控制

先对数百细胞株进行初筛, 再对其中优选的数十个细胞株进行复筛。这个过程目前最广泛使用的依然是摇瓶实验。但摇瓶实验与工业规模的发酵罐相差较大, 导致摇瓶复筛所得的菌株往往并不是真正的最优细胞株^[10]。微小型生物反应器与常规小发酵罐类似, 可准确监测和控制工艺条件, 能自动化控制, 平行性好, 能够准确模拟菌体生长动力学和产物变化, 并具放大性。除了微小型生物反应器所能实现的高通量特性, 在其中开发工艺所提供的工艺参数, 也具有更高的质量, 其工艺具有更好的可预测性、易放大性、宽泛的适用性, 从而满足新一代工艺研发的要求。

相比传统的菌种筛选与工艺研发过程, 微小型生物反应器具有如下关键的优势: ①时间短, 花费少: 实现高通量技术平台, 极大地节省时间和花费; ②结果更准确: 因其筛选环境与实际生产过程中的培养环境非常接近, 更易于获得真正优良的细胞株; ③所得信息更多: 在菌株筛选以及早期的工艺优化与研发过程中, 就可以实现对工艺过程、菌株细胞特性的深入了解, 为其后的工艺放大与生产提供高质量基础数据; ④可预测性高: 高通量、新的实验设计与数据处理在微小型生物反应器的综合应用, 使得工艺研发过程对在生产过程中细胞株的表现具有了可预测性。

2. 大数据与智能化支持下的高通量技术

高通量技术 (HTT) 能够实现快速、智能、并行地采集实验数据, 相比于传统方法, 它可数量级地提升研发的效率。工艺研发的高通量技术称之为高通量过程研发 (HTPD), 它可以用来在最基本的层面上获取对产品及其过程的深刻理解, 其相关的工具和技术包括: 实验室自动化、微型化和平行化、快速连续过程、有效的实验设计、复杂数据的可视化和解析、建模和虚拟筛选等^[11]。

近年来, 那些易于建立、可放大且兼容一次性技

术的高通量的微小型平台, 已被广泛用于快速的过程研发及优化。这类技术拥有以下 3 个重要特征: ①微型化, 低成本且能得到更大的实验量; ②操作的高度自动化, 保证其准确性及可重复性; ③平行处理从而能对更宽的试验空间进行评估, 加深对过程的理解。

微小型生物反应器与高通量技术是硬件平台与软件技术的关系。利用高通量微小型反应器实现高通量的筛选与工艺研发, 并实现单元操作工艺的模块化与生产工艺的平台化, 是新一代工艺研发技术的关键目标。

(二) 生产制造中的关键技术

1. 一次性技术

在生物制药领域, “一次性使用” 是指在一次性使用后丢弃的物品或设备等。这些物品或设备构成了所谓的一次性使用系统, 而基于一次性使用系统的技术, 被称为一次性使用技术。

一次性生物反应器相比于传统的不锈钢设备具有诸多优点: ①缩短产品上市时间; ②提高生产效率; ③节约生产成本; ④提高产品品质; ⑤简化生产过程控制; ⑥提高生产的稳定性; ⑦减少单元操作, 不需要设备清洗与消毒灭菌; ⑧在动态药品生产管理规范 (cGMP) 的生产中简化生产过程设备的审核成本与周期等^[12]。

一次性使用技术可以提高工厂的使用率, 降低能源耗用, 且在投入资金、材料花费、安全性、生产安排、快速部署能力及过程重现性方面都独具优势。基于一次性系统建立的灵活工厂 (flex factory) (见图 1) 与传统的制造工厂相比将节省 60% 以上的资金投入, 减少 40% 的占用空间, 减少 80% 的用水及废液排放, 减少 32% 的总体花费, 同时缩短 60% ~ 75% 的修建时间^[13]。

2. 整体工艺的平台化即插即用的模块化

制造过程中即插即用的模块化是和一次性技术

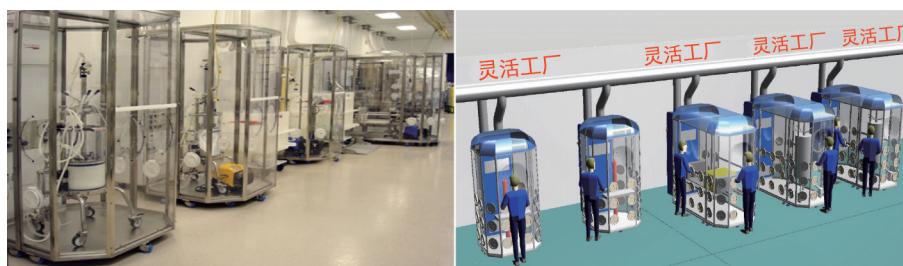


图 1 模块化生产单元与灵活工厂

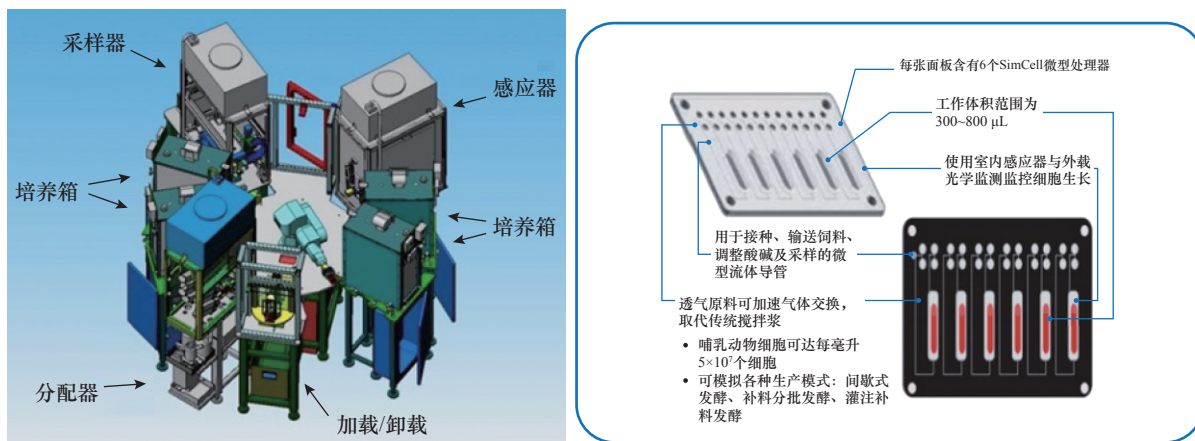


图2 SimCell 微型生物反应器自动管理系统示意图及其反应器结构图

相辅相成、共同发展的。制造车间的构建、模块设计、生产流水线都是基于一次性技术的基础上设计完成的，这种模块化设计的工厂被称为灵活工厂。灵活工厂中平台化的技术使其各个不同的模块可适用于多种不同的细胞系，包括哺乳动物细胞、大肠杆菌、酵母、真菌及昆虫细胞等。当把发酵与纯化等多个生物过程单元连接起来，即可形成一个完整的生物制造过程。

四、高通量微型生物反应器的发展现状

微型生物反应器可分为微型生物反应器 (0.1 ~ 15 mL) 和小型生物反应器 (15 ~ 500 mL)。微型生物反应器的通量更高，目前主要用于筛选和早期工艺研发的工作。小型生物反应器的反应体积相对较大，从控制系统、所提供的培养环境以及几何结构等方面更接近常规的生物反应器。

(一)国外主要的微型生物反应器

现有商业化的微型生物反应器基于其工作原理，一般被分为三大类：气泡 / 气体穿透系统、搅拌式系统和摇床式系统。

1. 气泡 / 气体穿透系统

代表产品：SimCell(微型生物反应器) 自动控制管理系统。SimCell 系统可以实现高通量细胞培养(见图2)，它使用卡式微型生物反应器，每个卡式微型生物反应器含有6个700 μL(0.7 mL)的独立控制的反应室。通过机器人及相关的自动化控制，SimCell 系统可实现一次操作在最多1200个细胞培养室中进行相关的培养实验工作。然而，由于其价格昂贵、



图3 AMBR15 微型生物反应器

使用复杂，此仪器并没有获得广泛的应用^[14]。

2. 搅拌式系统

代表产品：Sartorius AMBR15。Sartorius 的新一代微型生物反应系统 AMBR15 是现在被广泛应用的新型微型反应器(见图3)，此系统能在自动工作平台上平行进行并评估24或48个搅拌型微反应器。每个微反应器的工作容量为10~15 mL 且有单独的装置来监测和控制温度、溶氧、酸碱度等实验参数。AMBR 系统现主要用于基于动物细胞的早期生物过程培养研究。

3. 摇床式系统

代表产品：Pall 的 Micro-24 系统 /micro-Matrix。Pall 的 Micro-24 系统(见图4)可以同时并行24个实验，且每个微反应器均能各自控制和监测气体供给、温度及酸碱度。每个微反应器的工作体积为10 mL 以下。其低用量、高通量的特性成为进行有效细胞培养研发的一种手段，并且其结果具有可放



图4 Micro-24 与 micro-Matrix 微型生物反应器

大性。Micro-24 可用于微生物发酵和哺乳动物细胞培养的研发^[15]。2014年 Applikon 推出新一代的摇床式 micro-Matrix 系统,在原有 Micro-24 的功能下, micro-Matrix 具有突破性的液体流加系统,在微型生物反应器上实现高通量流加培养以支持高密度的生物培养。

(二) 国外主要小型生物反应器

小型生物反应器有以下的特点:①相比微型反应器,具有更好更独立的监测和控制系统,能获取更多的过程信息;②高度自动化且能进行平行实验;③以实验室规模的生物反应器为模板;④能准确模拟生产过程中的生长动力学和产品表达;⑤基于搅拌速度、恒定溶氧、氧气质量传递和混合时间进行过程放大是可行的;⑥采用搅拌的小型生物反应器具有与台式反应器相当的培养环境。

小型生物反应器常常成为进行实验设计 (DoE) 工作的工具。国外已经商业化并已广泛使用的小型生物反应器有 Sartorius 的 AMBR-250 及 Eppendorf 的 DASbox 系统。

AMBR-250 的工作体积为 100 ~ 250 mL, 可带 12 或 24 个独立的小型反应器, 并有两款设计来满足细胞培养和发酵的不同需求。此系统具有很好的可放大性, 被广泛用于过程研发及参数空间设计等研发工作^[16]。DASbox 平行系统 (见图 5) 工作体积为 60 ~ 250 mL, 以 4 套反应器构成一模块, 可串联至 24 套或更多套同时运作。DASbox 可用于细胞培养和发酵体系, 适用于过程研发及参数空间的设计, 具有很好的重复性和可放大性。

(三) 国内研究现状及趋势

常规的生物反应器是我国生物技术与生物制药技术产业化中薄弱的技术环节之一, 其研究及技术



图5 DASbox 小型生物反应器

上落后于国际水平, 微小型生物反应器的相关技术和研发基本处于空白阶段。国内现有的微小型生物反应器设备完全依靠进口国外的设备, 价格昂贵且没有任何知识产权, 完全没有主动权。

五、新一代生物工艺研发与生物制造技术前景预期及意义

目前, 以中国为代表的新兴经济体的战略性新兴产业也正在着力于调整结构和发展模式。后发国家完全有可能在新兴产业领域实现突破, 带动整体科技竞争力的跃升, 造就新的产业发展和超越机会。中国与美国作为全球的大国, 在各种天灾人祸的威胁面前, 有着相似的处境与挑战。新一代生物工艺研发与生产制造技术带来的可快速应对突发公共卫生事件 (传染病、生物恐怖袭击等) 的能力, 有助于国家安全战略的提高。美国为应对灾害所做出的在国家组织结构形式、科研投入、法律与政策等方面的努力, 都值得我们学习和借鉴。

新一代的生物工艺研发和生产制造技术将直接推动和影响生物医药、疫苗、精准医学、生物制造等众多产业领域的发展，直接和间接的经济效益巨大。例如，目前全球生物医药经济规模在 4 000 亿美元，预计 5 年后将超过 5 000 亿美元。对于国家安全具有战略意义的疫苗，目前的经济规模在 240 亿美元，预计至 2025 年将突破 1 000 亿美元。近些年兴起的精准医疗，2015 年全球市场规模近 600 亿美元，而其今后五年的年增速预计为 15%，未来发展空间巨大。新一代的工艺研发和生产制造技术还将带动生物新能源、环境等行业的发展。

新一代的工艺研发和生产制造技术将改变传统技术平台，带动全新概念的医药、医疗及疾病防治产业。“精准医学”的提出是相对于传统医疗的一个质的飞跃。目前，精准医学检测方法学不断成熟，新的靶点不断被发现，但是大家在讨论精准医学时常常忽略了经济、快速地提供实现精准医学所需的多样性药物研发这一问题。新型的工艺研发与生产制造技术，结合早期的基因检测和诊断，完成两条腿走路，才能在整体上真正实现精准医疗。

就医药行业来说，新一代生物工艺研发与生产制造技术能大大地缩短药物从研发到生产的时间，大幅提前其上市时间，不仅经济收益巨大，还将对其他类似的药物的审批及销售产生巨大影响，其所带来的变革将直接导致传统型公司的没落及新科技公司的崛起。

新一代研发与生产技术的完善与实施，将为人们提供快速应对烈性传染病等突发灾害威胁的有力手段，这个新的技术平台对实现精准医疗的个性化药物生产具有重要的意义。高效快速的研发和生物制造技术，不仅会在疫苗以及大分子药物的工艺研发和生产中带来新的突破，满足现代社会对生物药物研发与生产的新要求，而且其影响必定辐射到整个生物加工制造领域，开启一个新的工艺研发与生物制造的时代。

参考文献

[1] Taubenberger J K, Morens D M. 1918 Influenza: The mother of all pandemics [J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12(1): 15–22.
 [2] H7N9禽流感最新消息: 广东15人死亡, 全国死亡人数超百人 [N/OL]. 国际财经时报, (2014-02-21)[2016-05-28]. <http://www.ibtimes.com.cn/articles/35575/20140221/28192.htm>.
 The latest news on H7N9 avian influenza: 15 people in Guang-

dong died and more than hundreds people died in China [N/OL]. *International Business Times*, (2014-02-21)[2016-05-28]. <http://www.ibtimes.com.cn/articles/35575/20140221/28192.htm>.
 [3] Crosse M. HHS has funded flexible manufacturing activities for medical countermeasures, but it is too soon to assess their effect [J]. *Gao Reports*, 2014, 35(3): 53–54.
 [4] The U.S. Department of Health and Human Services. Advanced development of recombinant influenza vaccine products and manufacturing capabilities for pandemic preparedness [R]. Washington DC: Department of Health and Human Services, 2009.
 [5] The U.S. Department of Health and Human Services. Fiscal year 2015 work plan (mid-year update) [R/OL]. 2015[2016-05-28]. oig.hhs.gov/reports-and-publications/archives/workplan/2015/WP-Update-2015.pdf.
 [6] The Office of the Press Secretary of the White House. Fact sheet—Middle class economics: The president’s fiscal year 2016 budget (investing in American innovation) [EB/OL]. (2015-02-02) [2016-05-28]. Available from: http://gallery.mailchimp.com/6f332e973fea19c6d59ade453/files/White_House_Fact_Sheet_on_the_Budget.pdf.
 [7] Collins F S, Varmus H. A new initiative on precision medicine [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2015, 372(9): 793–795.
 [8] Herbert M. Revolutionising the manufacture of precision medicines [EB/OL]. (2015-06-23) [2016-05-28]. <https://www.uk-cpi.com/news/revolutionising-manufacture-precision-medicines/>.
 [9] Kaplan D. National science foundation (NSF) workshop report—Advanced biomanufacturing [C/OL]. Virginia: NSF, 2013[2016-05-28]. http://www.nsf.gov/eng/cbet/documents/adv_biomanufacturing.pdf.
 [10] 焦鹏. 一种基于微小生物反应器的新型菌株复筛和前期发酵工艺开发平台[J]. *生物产业技术*, 2015, 1(1): 17–23.
 Jiao P. Strain screening and early fermentation process development platform based on mini bioreactors [J]. *Biotechnology & Business*, 2015, 1(1): 17–23.
 [11] Ngibuini M. Automated mini bioreactor technology for microbial and mammalian cell culture: Flexible strategy to optimize early process development of biologics and vaccines [J]. *Bioprocess International*, 2014(9): 20–25.
 [12] 焦鹏. 国外一次性使用技术与一次性生物反应器在生物技术领域的应用现状[J]. *生物产业技术*, 2013, 3(2): 46–50.
 Jiao P. Recent advanced disposable technologies and single-use bioreactor in biotechnology field [J]. *Biotechnology & Business*, 2015, 3(2): 46–50.
 [13] Galliher P M. Review of single use technologies in biomanufacturing [R/OL]. 2007 [2016-05-28]. <http://www.wpi.edu/Images/CMS/BEI/parrishgalliher.pdf>.
 [14] Wilson G. Evaluation of a Novel Micro-Bioreactor System for Cell Culture Optimisation [C]// Smith R, editor. *Cell Technology for Cell Products*. Proceedings of the 19th ESACT Meeting. Dordrecht: Springer, 2005: 611.
 [15] Warr S R, Betts J P, Ahmad S, et al. Streamlined process development using the micro-24 bioreactor system [J]. *BMC Proceedings*, 2013, 7(suppl 6): 1–3.
 [16] Innovate UK. High throughput technologies (HTT) [EB/OL]. [2016-05-28]. <https://connect.innovateuk.org/web/high-throughput-technologies-htt>.