



中华人民共和国国家计量技术规范

JJF ××××-202×

摇摆式生物反应器性能测试规范

Specification for performance test of swing bioreactor

(征求意见稿)

202X-XX-XX 发布

202X-XX-XX 实施

国家市场监督管理总局 发布

摇摆式生物反应器性能测试 规范

JJF XXXX—202X

Specification for performance test of
swing bioreactor

归口单位：全国生物计量技术委员会

主要起草单位：南京市计量监督检测院

中国计量科学研究院

中国计量测试学会

黑龙江省计量检定测试研究院

参加起草单位：上海市计量测试技术研究院

本规范委托全国生物计量技术委员会负责解释。

本规范主要起草人：

参加起草人：

全国生物计量技术委员会

目 录

引 言.....	II
1 范围.....	1
2 引用文件.....	1
3 术语和计量单位.....	1
3.1 生物反应器 Bioreactor.....	1
4 概述.....	1
5 计量特性.....	1
6 校准条件.....	2
6.1 环境条件.....	2
6.2 校准用的设备.....	2
6.3 校准用的标准物质.....	2
7 校准项目和校准方法.....	2
7.1 温度示值误差和稳定性.....	2
7.2 气体示值误差和稳定性.....	3
7.3 液体流量设定值误差和流量稳定性.....	3
7.4 摇摆速率.....	4
7.5 摇摆角度.....	5
8 校准结果表达.....	5
8.1 校准结果处理.....	5
8.2 校准证书.....	5
8.3 校准结果的测量不确定度.....	5
9 复校时间间隔.....	5
附录 A 校准记录和校准证书的内容.....	6
附录 B 摇摆式生物反应器温度示值误差测量结果的不确定度评定示例.....	9
附录 C 国际温标纯水密度表.....	错误! 未定义书签。

引 言

本规范依据国家计量技术规范 JJF1071-2010《国家计量校准规范编写规则》、JJF1001-2011《通用计量术语及定义》、JJF1059.1-2012《测量不确定度评定与表示》编制。

本规范的制定主要参考了 JJG 705—2014《液相色谱仪检定规程》、JJF 1547-2015《在线 pH 计校准规范》及现行摇摆式生物反应器相关技术文件。

本规范为首次制定。

全国生物计量技术规范

摇摆式生物反应器校准规范

1 范围

本规范适用于基于振摇培养的方式的摇摆式生物反应器的计量性能的测试。

2 引用文件

本规范引用了下列文件：

JJG 705—2014 液相色谱仪检定规程

JJF 1547—2015 在线 pH 计校准规范

凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本规范；凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本规范。

3 术语和计量单位

JJF 1001—2011、JJF 1265—2010 中界定的及以下术语和定义适用于本规范。

3.1 生物反应器 Bioreactor

生物反应器，是指利用自然存在的微生物或具有特殊降解能力的微生物接种至液相或固相的反应系统。

4 概述

摇摆式生物反应器（以下简称反应器）是基于振摇原理培养细胞或其他生物体的仪器。

摇摆式细胞培养是采用非介入的波浪式摇动混合，细胞核培养液置于无菌封闭的细胞培养袋中，放在摇动平台上，在摇动过程中产生波浪，提供培养物的低剪切力的充分混合和表面高效传氧，形成细胞生长的立项环境，改善细胞状态以提高产量。较传统的生物发酵罐及搅拌式培养有混合方式温和高效、传氧效率高、易保持无菌状态等优点，越来越多地应用于生物制药、疫苗生产中。

分析仪主要由振摇系统、输液系统、检测系统、数据处理系统、配套的反应袋和其他配件组成。

5 计量特性

表 1 摇摆式生物反应器的计量性能指标

计量性能	计量性能指标
温度示值误差	$\pm 0.5^{\circ}\text{C}$
温度稳定性	0.5°C
气体流量设置误差	± 0.03
气体流量稳定精度	2%

液体流量设置误差	5%
液体流量稳定精度	5%
摇摆频率示值误差	±1 r/min
摇摆角度示值误差	±0.5°
注 1: 以上技术指标不是用于合格性判别, 仅供参考, 计量特性也可参照分析仪制造厂商给出的技术要求。	

6 校准条件

6.1 环境条件

6.1.1 环境温度 (10~30) °C, 相对湿度不大于 80%。

6.1.2 室内应防潮、避光、防热、无腐蚀性物品, 通风良好。

注: 6.1 中的条件与制造商的产品规定不一致时, 以产品规定为准。

6.2 校准用的设备

6.2.1 数字温度计: 测量范围: (-10.0~100.0) °C, 最大允许误差 ±0.3 °C。

6.2.2 分析天平: 最大称量不小于 200g, 最小分度值不大于 1mg。

6.2.3 光电转速表: 0.5 级。

6.2.4 电子水平仪: 测量范围: (0~20) °。

6.3 校准用的标准物质

6.3.1 pH 标准物质: pH 测量范围 (3~10), 不确定度应小于等于 0.01 ($k=2$)

7 校准项目和校准方法

7.1 温度示值误差和稳定性

将温度计探头固定在振摇盘和细胞培养袋相应的位置, 将反应器通电, 设置为常用的培养温度。待温度稳定后, 记录下温度计温度读数并开始计时, 每隔 2min 记录一次读数, 共计 15 次, 求出平均值。根据公式 (1) 计算温度示值误差。根据公式 (2) 计算温度稳定性。

$$\Delta T = T_d - \bar{T} \quad (1)$$

式中:

ΔT —— 温度示值误差, 单位摄氏度 (°C);

T_d —— 分析仪设置温度, 单位摄氏度 (°C);

\bar{T} —— 15 次测量的平均值, 单位摄氏度 (°C)。

$$\Delta T_f = T_{0\max} - T_{0\min} \quad (2)$$

式中:

- ΔT_f —— 温度稳定性，摄氏度（℃）；
 $T_{0\max}$ —— 15次测量中的最高温度，摄氏度（℃）；
 $T_{0\min}$ —— 15次测量中的最低温度，摄氏度（℃）。

7.2 气体示值误差和稳定性

将标准气体流量计串联进入摇摆式生物反应器的气路系统，将生物反应器的气体流量控制系统设置为用户常用的流量点，进行校准，按公式（3）计算气体流量示值误差，按公式（4）计算气体流量稳定性。

$$\Delta V = V_d - \bar{V} \quad (4)$$

式中：

- ΔV —— 流量示值误差，ml/min；
 V_d —— 反应器设置流量值，ml/min；
 \bar{V} —— 5次测量的平均值，ml/min。

$$\Delta V_f = V_{0\max} - V_{0\min} \quad (4)$$

式中：

- ΔV_f —— 流量稳定性，单位 ml/min；
 $V_{0\max}$ —— 5次测量中的最高温度，单位 ml/min；
 $V_{0\min}$ —— 5次测量中的最低温度，单位 ml/min。

7.3 液体流量设定值误差和流量稳定性

用专用管路连接仪器的出口、入口，以脱过气的水做流动相，通过管路冲洗系统，使系统中充满水。将温度计插入流动相内，测量试验温度。设定适当的流量，当输液泵运行稳定后，在泵测量范围中均匀取三个测量点，用合适的干燥的容量瓶（事先清洗、干燥后称重）分别接收规定时间流出的流动相。测量次数、时间、使用容量瓶规格如下表所示。将测量得到的容量瓶分别在分析天平上称重，重复三次，按公式(5)计算流量的实测值，按公式(6)计算流量设定值误差 SS，按公式(7)计算流量稳定性误差 SR。

表 1 泵流速测定参数表

泵流速设定值（mL/min）	0.2~1.0	1.0~10	10~100
测量次数	3	3	3
流动相收集时间（min）	10~20	5~10	5
使用容量瓶大小(ml)	25	100	1000

$$F_m = (W_2 - W_1) / (\rho_t \times t) \quad (5)$$

式中:

F_m ——流量实测值, mL/min;

W_2 ——容量瓶加流动相的质量, g;

W_1 ——容量瓶的质量, g;

ρ_t ——实验温度下流动相的密度, g/cm³, (不同温度下流动相的密度参见附录

C):

t ——收集流动相的时间, min。

$$S_s = \frac{\overline{F_m} - F_s}{F_s} \times 100\% \quad (6)$$

式中:

S_s ——流量示值误差, %;

$\overline{F_m}$ ——同一设定流量 3 次测量值的算术平均值, mL/min;

F_s ——流量设定值, mL/min。

$$S_R = \frac{F_{\max} - F_{\min}}{\overline{F_m}} \times 100\% \quad (7)$$

式中:

S_R ——流量稳定性, %;

F_{\max} ——同一设定流量 3 次测量值的最大值, mL/min;

F_{\min} ——同一设定流量 3 次测量值的最小值, mL/min;

$\overline{F_m}$ ——同一设定流量 3 次测量值的算术平均值, mL/min。

7.4 摇摆速率

将反光纸贴在反应器的振动盘上, 将反应器在振荡区间内选取 3 点 (通常为 10 r/min、20 r/min、30 r/min), 将反应器开启振摇, 使用光电计数表测量反应器的摇摆速率, 测量时间 30s, 将测量的平均摇摆速率作为实测摇摆速率, 按式 (8) 计算反应器的摇摆速率示值误差。

$$\Delta n = n_s - \overline{n} \quad (8)$$

式中:

Δn ——摇摆速率示值误差, r/min;

n_s ——摇摆速率设置值, r/min;

\overline{n} ——摇摆速率实测值, r/min。

7.5 摇摆角度

将反应器放置在水平桌面上，并将电子水平仪置于振动盘上，归零。将反应器选择最低摇摆速率，开启振摇。将仪器停在摇摆最大角度处，读取电子水平仪的读数，作为反应器的最大摇摆角度。查仪器说明书得到仪器最大的摇摆角度。按公式（9）计算摇摆角度示值误差。

$$\Delta\alpha = \alpha_t - \alpha_s \quad (9)$$

式中：

$\Delta\alpha$ ——摇摆角度示值误差，度；

α_t ——反应器摇摆角度最大值，度；

α_s ——反应器摇摆角度实测值，度。

8 校准结果表达

8.1 校准结果处理

经校准后的摇摆式生物反应器应填发校准证书，校准证书应符合 JJF 1071—2010 中 5.12 的要求，并给出各校准项目名称和测量结果以及扩展不确定度。校准原始记录格式见附录 A。

8.2 校准证书

经校准的摇摆式生物反应器应出具校准证书。校准证书应包括的信息及推荐的校准证书的内页格式见附录 A。

8.3 校准结果的测量不确定度

摇摆式生物反应器校准结果的不确定度按 JJF 1059.1—2012 的要求评定，示值误差的不确定度及评定示例见附录 B。

9 复校时间间隔

建议摇摆式生物反应器复校准间隔一般不超过 1 年。由于复校时间间隔的长短是由仪器的使用情况、使用者、仪器本身质量等诸因素所决定的，因此，送校单位可根据实际使用情况自主决定复校时间间隔。如果在使用过程中对仪器测量结果产生怀疑或更换主要部件应及时校准。

附录 A

校准记录和校准证书的内容

校准记录							
(推荐性表格)			共 2 页, 第 1 页				
仪器名称			型号				
制造厂商			出厂编号				
委托单位	名称		联系人				
	地址		电话				
温度			湿度				
大气压			试剂和校准品批号				
记录编号			证书编号				
校准员			核验员				
本次使用的主要 计量标准器具	规格型号	不确定度/准确度等 级/最大允许误差	器具编号	有效性确认			
一、温度示值误差和稳定性							
温度测量次数	1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14	15
设定值	平均值		示值误差			稳定性	
二、气体流量示值误差和稳定性							
设置值				测量值			
平均值				示值误差			
稳定性							

图 A.1 校准记录的内页格式及内容

三、泵流量示值误差及泵流量稳定性误差

F_S (mL/min)	$F_{S1} =$	$t_1 =$	$F_{S2} =$	$t_2 =$	$F_{S3} =$	$t_3 =$
W_1 (g)						
W_2 (g)						
$W_2 - W_1$ (g)						
$(W_2 - W_1)/\rho$						
F_m (mL/min)						
\bar{F}						
S_S (%)						
S_R (%)						

四、摇摆速率

标准值	测量值			平均值	示值误差
10 r/min					
20 r/min					
30 r/min					

五、摇摆角度

仪器标称值	测量值			平均值	示值误差

共 2 页，第 2 页

图 A.1 校准记录的内页格式及内容（续）

校准证书

共 页，第 页

序号	校准项目	校准结果
1	温度示值误差	
2	温度稳定性	
3	pH 检测示值误差	
4	pH 检测重复性	
5	流量设置误差	
6	流量稳定精度	
7	摇摆频率示值误差	
8	摇摆角度示值误差	

附注：

1: 温度测量不确定度：

校准员： _____

核验员： _____

图 A.2 校准证书的内容及格式

附录 B

摇摆式生物反应器

温度示值误差测量结果的不确定度评定示例

B.1 测量方法

采用温度测量装置对摇摆式生物反应器的温度进行测量，并与反应器设置温度进行比较。

B.2 测量模型

温度上偏差公式可由公式 (B.1) 给出

$$\Delta t_{\max} = t_{\max} - t_s \quad (\text{B.1})$$

式中：

Δt_{\max} —— 温度上偏差，单位摄氏度 (°C)；

t_{\max} —— 各测量点规定时间内测量的最高温度，单位摄氏度 (°C)；

t_s —— 设备设定温度，单位摄氏度 (°C)。

B.3 不确定度来源

(1) 摇摆式生物反应器测量重复性引入的不确定度。

(2) 温度测量标准器引入的不确定度。

B.4 不确定度分量的估算

(1) 摇摆式生物反应器测量重复性引入的不确定度 u_c

选定一台摇摆式生物反应器，使用温度测量装置在 22°C 校准点，连续测量 10 次，得到一组测量值：22.3°C，22.2°C，22.1°C，22.3°C，22.4°C，22.2°C，22.3°C，22.1°C，22.4°C，22.3°C，。

则单次测量结果的实验标准差 $s(x_i)$ ：

$$s(x_i) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \approx 0.11 \text{ } ^\circ\text{C}$$

$$\text{则 } u_1 = \frac{s(x_i)}{\sqrt{10}} = 0.04 \text{ } ^\circ\text{C}$$

(2) 温度测量标准器引入的不确定度分量 u_c 。

由标准物质引入的不确定度分量 u_c 主要由标准器温度分辨力引入的不确定度，标准器修正值引入的不确定度，标准器稳定性引入的不确定度组成。

标准器分辨力为 0.01°C ，不确定度区间半宽 0.005°C ，服从均匀分布，则分辨率引入的标准不确定度分量：

$$u_2 = \frac{0.005}{\sqrt{3}} \approx 0.003^{\circ}\text{C}$$

标准器温度修正值的不确定度 $U=0.04^{\circ}\text{C}$ ， $k=2$ ，则标准器温度修正值引入的标准不确定度分量：

$$u_3 = U / k = 0.04 / 2 = 0.02^{\circ}\text{C}$$

标准器稳定性引入的标准不确定度分量，本标准器相邻两次校准温度修正值最大变化为 0.10°C ，由此引入的标准不确定度分量为：

$$u_4 = \frac{0.10}{\sqrt{3}} \approx 0.06^{\circ}\text{C}$$

B.5 标准不确定度一览表

标准不确定度一览表见表 B.1。

表 B.1 摇摆式生物反应器温度测定结果标准不确定度一览表

标准不确定度分量 $u(x_i)$	不确定度来源	标准不确定度值
u_1	温度测量重复性	0.04°C
u_2	标准器分辨力	0.003°C
u_3	标准器修正值	0.02°C
u_4	标准器稳定性	0.06°C

B.6 合成标准不确定度 u_c

由于各不确定度输入量不相关，故

$$u_c = \sqrt{u_1^2 + u_2^2 + u_3^2 + u_4^2} = 0.08^{\circ}\text{C}$$

B.7 扩展不确定度

取 $k=2$ ，则仪器示值误差的扩展不确定度为 $U=2u_c=0.16^{\circ}\text{C}$ 。

附录 C

国际温标纯水密度表

表 C.1 1990 年国际温标纯水密度表 (kg/m^3)

$t_{90}(\text{°C})$	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
15	999.099	999.084	999.069	999.053	999.038	999.022	999.006	998.991	998.975	998.959
16	998.943	998.926	998.910	998.893	998.876	998.860	998.843	998.826	998.809	998.792
17	998.774	998.757	998.739	998.722	998.704	998.686	998.668	998.650	998.632	998.613
18	998.595	998.576	998.557	998.539	998.520	998.501	998.482	998.463	998.443	998.424
19	998.404	998.385	998.365	998.345	998.325	998.305	998.285	998.265	998.244	998.224
20	998.203	998.182	998.162	998.141	998.120	998.099	998.077	998.056	998.035	998.013
21	997.991	997.970	997.948	997.926	997.904	997.882	997.859	997.837	997.815	997.792
22	997.769	997.747	997.724	997.701	997.678	997.655	997.631	997.608	997.584	997.561
23	997.537	997.513	997.490	997.466	997.442	997.417	997.393	997.396	997.344	997.320
24	997.295	997.270	997.246	997.221	997.195	997.170	997.145	997.120	997.094	997.069
25	997.043	997.018	996.992	996.966	996.940	996.914	996.888	996.861	996.835	996.809
26	996.782	996.755	996.729	996.702	996.675	996.648	996.621	996.594	996.566	996.539
27	996.511	996.484	996.456	996.428	996.401	996.373	996.344	996.316	996.288	996.260
28	996.231	996.203	996.174	996.146	996.117	996.088	996.059	996.030	996.001	996.972
29	995.943	995.913	995.884	995.854	995.825	995.795	995.765	995.753	995.705	995.675
30	995.645	995.615	995.584	995.554	995.523	995.493	995.462	995.431	995.401	995.370
31	995.339	995.307	995.276	995.245	995.214	995.182	995.151	995.119	995.087	995.055
32	995.024	994.992	994.960	994.927	994.895	994.863	994.831	994.798	994.766	994.733
33	994.700	994.667	994.635	994.602	994.569	994.535	994.502	994.469	994.436	994.402
34	994.369	994.335	994.301	994.267	994.234	994.200	994.166	994.132	994.098	994.063
35	994.029	993.994	993.96	993.925	993.891	993.856	993.821	993.786	993.751	993.716