

Laborautomation

Automationslösungen für das Analytiklabor 2020

KERSTIN THUROW, THOMAS RODDELKOPF
CENTER FOR LIFE SCIENCE AUTOMATION, UNIVERSITÄT ROSTOCK

Automation solutions have meanwhile reached many areas of bioautomation and drug development. In contrast, the automation of analytical laboratories is still in its infancy. Due to the higher inhomogeneity of the samples and small analyte concentrations, higher sample amounts have to be handled. This requires the realization of suitable automation concepts for analytical laboratories as well as the development of special devices including automated opening/closing devices, filtration systems or tube handling systems.

DOI: 10.1007/s12268-019-1089-8
© Springer-Verlag 2019

■ Automationslösungen haben mittlerweile viele Bereiche der *Life Sciences* erreicht. Im Bereich des Bioscreenings und der Wirkstoffentwicklung haben sie sich zu Standardwerkzeugen entwickelt, ohne die Forschung und Entwicklung heute nicht mehr denkbar wären. Biologische Prozesse laufen in der Regel unter milden Reaktionsbedingungen ab, meist sind nur geringe Volumina erforderlich. Dies ermöglicht die Nutzung von Mikrotiterplatten als Standardformat und führte zur Entwicklung zahlreicher Automationslösungen in diesem Bereich.

Demgegenüber steckt die Automation analytischer Labore bislang noch in den Kinderschuhen. Analytische Untersuchungen in den Bereichen Umwelt, medizinische Diagnostik oder Qualitätskontrolle werden häufig von kleineren Laboren durchgeführt; die Bearbeitung der Proben erfolgt – bis auf die eigentlichen Messungen, die hochautomatisiert sind – noch überwiegend manuell. In den letzten Jahren hat sich auch hier ein zunehmender Kostendruck entwickelt. Zudem steigt die Zahl der zu untersuchenden Proben unter anderem durch vermehrte Regulierungen für Qualitätskontrollen in der Pharma- oder Lebensmittelbranche. Auch in der medizinischen Diagnostik finden zunehmend Verfahren Anwendung, die die Untersuchung primärer humaner Zellen nutzen, die direkt vom Patienten stam-

men. Eine einfache Nutzung der in der Bioautomation bekannten Verfahren ist dabei in der Regel nicht möglich. Die zu bearbeitenden Proben zeigen häufig eine große Inhomogenität und die zu bestimmenden Analyten sind nur in sehr geringen Konzentrationen enthalten. Um dennoch repräsentative Messergebnisse zu erhalten, müssen größere Proben volumina prozessiert werden. Analysenmesstechnische Verfahren erfordern im Allgemeinen auch eine präanalytische Probenvorbereitung, die weit über ein einfaches Liquidhandling wie in Bioapplikationen hin-

ausgeht. Häufig kommen Derivatisierungen, Extraktionen und Aufreinigungen unter Verwendung organischer Lösungsmittel sowie hoher Temperaturen zum Einsatz, um die Proben in eine messfähige Form zu überführen, die eine selektive und sensitive Bestimmung der gewünschten Analyten ermöglicht (Tab. 1). Dabei gibt es in diesem Bereich keine der Mikrotiterplatte entsprechenden standardisierten Probengefäße.

Automationskonzepte für das analytische Labor

Für die Entwicklung von Automationslösungen für analytisch-messtechnische Labore ist zunächst eine vollständige Evaluierung der zu automatisierenden Prozesse erforderlich. Ist eine Vollautomation des Prozesses gewünscht – und wirtschaftlich sinnvoll –, so bestehen unterschiedliche Möglichkeiten [1]. Einfache Prozesse, die mit kleinen Volumina unter moderaten Bedingungen arbeiten, können in das Mikrotiterplattenformat gebracht werden. Damit ist eine Nutzung von aus der Bioautomation bekannter Technik möglich; dieses Konzept wurde unter anderem für die Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen realisiert [2]. Für die Integration der messtechnischen Komponente (Gaschromatogra-

Tab. 1: Vergleich biologischer und analytischer Verfahren.

	Bioscreening-Anwendungen	Analytische Anwendungen
Probenformate	Standardformat, Mikrotiterplatte (96, 3.984, 1.536)	Kein Standardformat, Tubes und Vials in unterschiedlichen Formen und Volumina (1 ml, 4 ml, 15 ml, 50 ml etc.)
Probenverschluss	Deckel oder Siegfolien für Verschluss der Mikrotiterplatte	Schraubdeckel, Crimpdeckel in unterschiedlichen Größen; teilweise Schnappdeckel (Eppendorfgefäße)
Lösungsmittel	Wässrige Lösungen, Puffer	Wässrige Lösungen, organische Lösungsmittel mit unterschiedlichen Siedepunkten, teilweise Säuren/Laugen
Probenaufbereitung	Einfache Prozessabläufe inklusive Dosierung von Flüssigkeiten, Inkubation, Schütteln	Komplexe Prozessabläufe inklusive Dosierung von Flüssigkeiten (teilweise mit hohen Dampfdrücken oder ätzenden Eigenschaften), Derivatisierungen, Filtration, Heizen, Kühlen, Schütteln etc.
Probenmessung	Einfache hochparallele Messverfahren wie Absorptions- und Fluoreszenzanalyse	Komplexe Messverfahren wie Massenspektrometrie in Kombination mit chromatographischen Trennverfahren, in der Regel sequenzielle Probenmessungen



▲ **Abb. 1:** Dosierung mit klassischem Liquidhandler mit Achtfach-Kanal-Pipetten. Links: Dosierung in Mikrotiterplatte, Mitte: Dosierung in Zwei-Milliliter-GC-Vials, rechts: Dosierung in Falcon-Zentrifugengefäße.

phie [GC] oder Flüssigchromatographie [LC] in Kopplung mit unterschiedlichen Detektoren) müssen geeignete Softwarelösungen gefunden werden.

Sollen größere Volumina prozessiert werden, ist eine Übertragung der Prozesse auf Mikrotiterplatten nicht mehr möglich. Um auch in diesem Fall noch eine größtmögliche Parallelität der Probenbearbeitung zu realisieren, kann im Mikrotiterplattenformat gearbeitet werden. Die Proben werden dabei auf Racks angeordnet, die dem MTP-Footprint (Format einer Mikrotiterplatte) entsprechen. Je nach Gefäßgröße kann eine unterschiedliche Anzahl von Proben parallel transportiert und bearbeitet werden. Zusätzlich wird damit auch die Nutzung von aus der Bioautomation bekannten Systemen möglich. Insbesondere können Dosierprozesse realisiert werden (**Abb. 1**).

Vielfach besteht im Zuge der Automatisierung von Prozessen der Wunsch nach der Integration bzw. Weiternutzung klassischer manueller Laborgeräte. In hoch regulierten Bereichen, in denen Änderungen an den bestehenden Prozessen weitgehende zeit- und kostenintensive Nevalidierungen erfordern, ist dies essenziell. Durch den Einsatz von Dual-Arm-Robotern kann eine voll automatisierte Prozessierung von Proben analog zum menschlichen Operator realisiert werden (**Abb. 2**). Im Unterschied zu den anderen genannten Konzepten führt der Roboter hier nicht nur Transportaufgaben zwischen einzelnen Teilstationen aus, sondern übernimmt aktiv die Prozessierung der Proben. Dies beinhaltet Dosiervorgänge, Fil-

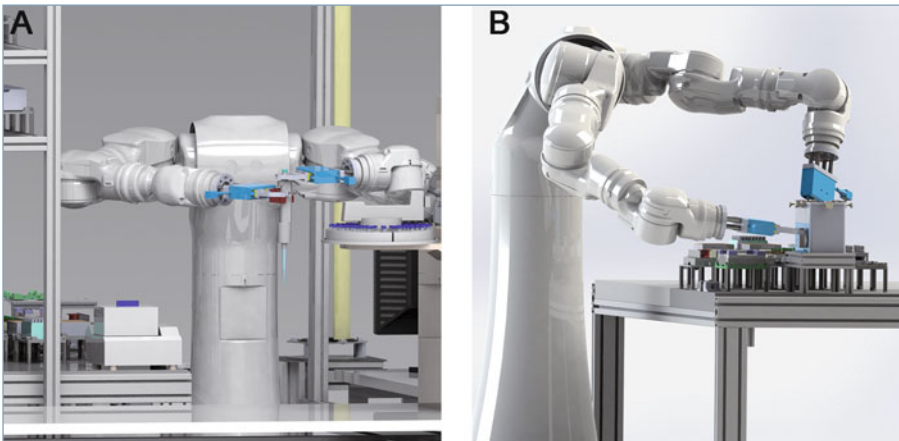
trationen oder auch die Bedienung manuell einzustellender Knöpfe an unterschiedlichsten Geräten [3].

Automationslösungen für große Gefäße

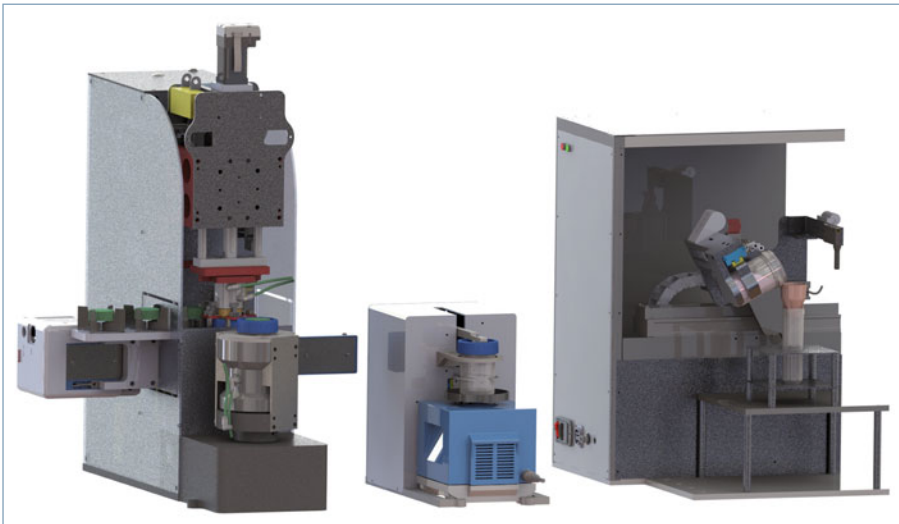
In der analytischen Messtechnik wird aus den oben genannten Gründen der Inhomogenität der Proben sowie der geringen Konzentrationen der zu bestimmenden Analyten häufig mit größeren Gefäßen gearbeitet. Die Größen reichen dabei von Zwei-Milliliter-Vials, wie sie in der Gaschromatographie verwendet werden, über klassische Falcon-Zentrifugenröhrchen mit 15 Milliliter Inhalt bis hin zu großen Gefäßen mit 50 Milliliter oder mehr Inhalt. Für die Handhabung dieser Gefäße ist die Entwicklung von Spezialgeräten erforderlich (**Abb. 3**).

Ein wesentlicher Prozessschritt ist das Öffnen und Schließen derartiger Gefäße. Im Unterschied zu industriellen Applikationen, z. B. aus dem Bereich der Getränkeindustrie, existieren für den Laborautomationsmarkt bislang keine adäquaten Lösungen. Die Entwicklung von Schraubautomaten ist daher eine wichtige Aufgabe zur Automatisierung dieses Teilschritts (**Abb. 3**, links). Die Systeme müssen ein zuverlässiges Öffnen der Gefäße ermöglichen. Die Deckel können entweder verworfen oder aber für das erneute Verschließen aufbewahrt werden. Besonderes Augenmerk liegt auf dem Vorgang des Zuschraubens, da hier ein Verkanten der Deckel ebenso vermieden werden muss wie eine zu geringe oder zu feste Verschraubung.

Ein wesentlicher Vorgang in vielen prä-analytischen Probenaufbereitungen ist die Filtration von Proben. Für geringe Proben volumina ist hier die Nutzung von Filtertips oder Mikrotiterplatten möglich. Für große Volumina ist dies so nicht anwendbar, da sich eine Vielzahl von Teilprozessschritten ergeben würde, die zu einer Verlängerung der Prozesszeiten führen würden. Sinnvoll ist hier die Entwicklung eines Filtrationssystems, das den Filtrationsprozess analog zur manuellen Bearbeitung ausführt (**Abb. 3**, rechts). Das System verfügt über drei Filterpositionen, die mit den Zielgefäßen und Filtern bestückt werden. Die Proben werden über einen horizontal verschiebbaren Arm in die jeweilige Position gebracht; das Ausgießen/Dekantieren erfolgt durch Kippen der Ausgangsgefäße. Für die Detektion von Filterverstopfungen wurde eine Ultraschalldetektion implementiert.



▲ **Abb. 2:** Dual-Arm-Roboter. **A**, bei der Handhabung von Proben, Filtration. **B**, bei der manuellen Bedienung eines Ultraschallbades.



▲ **Abb. 3:** Spezialsysteme für das Handling großer Gefäße. Links: Schraubautomat, Mitte: automatisierter Vortexer, rechts: Filtrationseinheit.

Nach der Zugabe von Reaktanden ist häufig eine Vermischung von Proben erforderlich. Aufgrund der hohen Durchmischungsrate sowie einfachen Handhabbarkeit werden hier häufig Vortexer eingesetzt. Für die automatisierte Nutzung klassischer Vortexer wurden diese mit einer Haltevorrichtung für die Gefäße ausgestattet, sodass eine Fixierung der Probe auf dem System während des Vortexens möglich ist (**Abb. 3**, Mitte)

Weitere Entwicklungen sind z. B. Systeme zur automatischen Identifizierung von Barcodes auf Probengefäßen, die unabhängig von der Position des Barcodes zuverlässig erfolgen soll. Ebenso wurden Lösungen entwickelt, die eine Detektion von Flüssigkeitsständen sowie von Phasengrenzen ermöglichen. Die Erfassung dieser Daten ist unter anderem für eine korrekte Entnahme von Proben aus den Gefä-

ßen erforderlich. Im Bereich der medizinischen Diagnostik kann auch die Detektion

sowie die korrekte Entnahme von Zellpellets erforderlich sein; hier kommen kamera-basierte Verfahren zum Einsatz.

Alle genannten Systeme können *stand-alone* betrieben oder aber in komplexere Anlagen integriert werden. Hierfür ist die jeweilige Betriebssoftware so auszulegen, dass die Ansteuerung der Geräte auch aus einer übergeordneten Instanz möglich ist.

Danksagung

Die Autoren danken dem Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (BMWi, Deutschland) für die finanzielle Unterstützung (FKZ: ZF4066003DB6). Weiterer Dank gilt den Forschungsgruppen „Processes & Measurement“ (Leitung PD Dr.-Ing. Heidi Fleischer), „Integrated Systems“ (Leitung Dr.-Ing. Steffen Junginger) und „IT-Systems & Automations“ (Leitung Dr.-Ing. Sebastian Neubert) für ihre Beiträge zur Realisierung der Automationslösungen. Ferner danken wir Herrn Dipl.-Ing. Lars Woinar und Herrn Heiko Engelhardt für die Unterstützung in der Gerätekonstruktion und im Gerätebau. ■

Literatur

- [1] Fleischer H, Thurow K (2017) Automation Solutions for Analytical Measurement: Concepts and Applications. Wiley-VCH, Weinheim
- [2] Fleischer H, Thurow K (2013) Fast mass spectrometry-based enantiomeric excess determination of proteinogenic amino acids. *Amino Acids* 44:1039–1051
- [3] Fleischer H, Drews RR, Janson J et al. (2016) Application of a dual-arm robot in complex sample preparation and measurement processes. *J Lab Autom* 21:671–681

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr.-Ing. habil. Kerstin Thurow
Center for Life Science Automation (celisca)
Universität Rostock
Friedrich-Barnewitz-Straße 8
D-18119 Rostock
Tel.: 0381-498-7800
www.celisca.de

AUTOREN



Kerstin Thurow

1995 Promotion in der Fachrichtung Organometallicchemie an der LMU München. 1999 Habilitation auf dem Gebiet der Mess- und Regelungstechnik, Professur Laborautomation, Ingenieurwissenschaftliche Fakultät der Universität Rostock. Seit 2004 Lehrstuhlinhaberin Automatisierungstechnik/Life Science Automation und Leitung des Center for Life Science Automation an der Universität Rostock.



Thomas Roddelkopf

1996 Elektrotechnikstudium an der Universität Rostock. 1997–2001 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Mess- und Sensorsysteme e. V. und Entwicklungsingenieur Analytical Instrument GmbH, Rostock. 2002–2018 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universität Rostock, dort 2006 Promotion (Dr.-Ing.). Seit 2019 Chief Engineer Software-Development, amplus GmbH, Rostock.