

Entwicklung einer flexiblen Roboterplattform für die Laborautomatisierung im Einzelgefäß- Handling

Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades
Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)

vorgelegt der

Fakultät für Informatik und Elektrotechnik
der Universität Rostock



eingereicht von

André Kleinwächter, geb. am 28.02.1977 in Eilenburg

Rostock 2012

Eingereicht am: 19.10.2011

Verteidigt am: 15.08.2012

Begutachtet von: Prof. Dr. Ing. habil. Kerstin Thurow
Institut für Automatisierungstechnik
Universität Rostock

Prof. Dr. Ing. Norbert Stoll
Institut für Automatisierungstechnik
Universität Rostock

Prof. Dr. Ing. Alexander Fay
Institut für Automatisierungstechnik
Helmut Schmidt Universität Hamburg

Danksagung

Auf dem Weg zu dieser Dissertation gilt mein Dank meinen Betreuern Frau Prof. Dr. Kerstin Thurow und Herrn Prof. Dr. Norbert Stoll, die mir den Weg zu dieser Arbeit ebneten. Besonders danken möchte ich den Mitarbeitern des Instituts für Automatisierungstechnik, des Center for Life Science Automation und der Analytical Instrument GmbH für die kritischen und hilfreichen Anregungen sowie für die gewährte Unterstützung bei der Konzipierung und Realisierung meiner Arbeit.

Herrn Dr.-Ing. Thomas Roddelkopf, Herrn Dipl.-Ing. Lars Woinar, Herrn Dipl. Ing. Hans Joachim Stiller, Herrn Dr. rer. nat. Üner Kolukisaoglu, Herrn Dr. rer. nat. Dirk Gördes, Herrn Heiko Engelhardt und Herrn Dipl.-Ing. Steffen Junginger möchte ich darüber hinaus hervorheben.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die finanzielle Förderung dieser Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Grundlagen der Laborautomatisierung	4
2.1	Einsatzgebiete, Potenzial und Trends.....	4
2.2	Konzeptionierung einer Laborautomatisierungsanlage	10
2.3	Geschichtliche Entwicklung der Laborroboter	15
2.4	Automatisierte Laboranlagen und deren Einsatz	18
2.4.1	Workstations	18
2.4.2	Anlagen für die totale Laborautomatisierung	21
2.4.2.1	Laborroboter als Systemintegratoren	23
2.5	Software für die Laborautomatisierung	28
2.5.1	Middleware.....	30
2.5.2	Softwaremodule	32
2.5.3	Scripting.....	33
2.5.4	Softwareprodukte und Standards für die Geräteintegration	33
2.5.4.1	<i>SAMI/SILAS</i>	35
2.5.4.2	<i>Overlord</i>	41
3	Konzept einer modularen Laborautomationsanlage im Einzelgefäß- Handling	42
3.1	Dezentrale Anlagenarchitektur.....	46
3.1.1	Abstrakte Softwarestruktur für die Laborautomation	46
3.1.2	Einsatz und Anpassung der Leitsoftware <i>SAMI</i> auf Basis der nachrichtenorientierten Middleware <i>SILAS</i>	47
3.1.2.1	USB als Schnittstellenstandard für die Laborautomatisierung	52
3.1.3	Workflow im Einzelgefäß-Handling - Implementierung des zeitoptimalen Ansatzes	54
3.2	Flexible Anlageneinrichtung	59
3.2.1	Strukturierte Ablage der Positionsdaten im XML-Format	63
3.2.2	Unkomplizierte Rekonfiguration des Anlagen-Setup durch den Einsatz von Geräte-Frames und -Racks	65
3.3	Entwurf eines Robot-Framework für den Einsatz beliebiger Systemintegratoren	67
3.4	Einsatz adaptierbarer Hardware	76

3.4.1	Kriterien für den Einsatz und die Auswahl eines geeigneten Systemintegrators	76
3.4.2	Anforderungen an die Peripheriegeräte	79
3.4.3	Entwicklung eines flexiblen Synthese- und Pipettierautomaten	80
3.4.4	Konzept der Deckelstation	93
3.4.5	Auswahl geeigneter Inkubatoren.....	97
3.5	Multiformat-Handling	99
4	Technische Realisierung der Roboterplattform	103
4.1	Teach-Software für den Einsatz eines beliebigen Laborroboters.....	104
4.2	Implementierung des Systemintegrators <i>XP-Robot</i>	110
4.2.1	Identifizierung des <i>Zymark</i> -Kommunikationsprotokolls	110
4.2.2	Integration des Systemintegrators über das Robot-Framework.....	112
4.3	Einbindung der Peripheriegeräte	115
4.3.1	Integration des Kühlthermomixers <i>MKR23</i> und des Thermomixers <i>MHL23</i>	115
4.3.2	Entwicklung eines Liquid Handler für die Handhabung variabler Gefäßgrößen im ml-Bereich.....	117
4.3.3	Einbindung der <i>Fully Automated Capping Station Z410</i>	121
5	Validierung der Anlage	128
5.1	Modul- und Integrationstests.....	128
5.2	Systemintegrationstests	136
5.3	Applikative Validierung.....	140
5.3.1	Übersicht der Anwendungsbereiche	140
5.3.2	Verfahren zur Gewinnung und Aufreinigung von Proteinen	141
6	Zusammenfassung	147
7	Ausblick.....	152
8	Anlagen.....	155
8.1	Software Dokumentation.....	155
8.2	Unterlagen zur Integration der <i>Fully Automated Capping Station Z410</i>	158
8.3	Material für die Konzeptionierung und Evaluierung des Liquid Handler	161

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1 Einsatzgebiete der Laborautomation	4
Abbildung 2-2 Überblick über die Prozesse der Laborautomatisierung	5
Abbildung 2-3 Zeitbedarf für 192 In-Gel-Verdauproben.....	6
Abbildung 2-4 Liquid Handling based on MTP 96 on <i>Biomek 2000</i>	8
Abbildung 2-5 Lab on a Chip Technology.....	8
Abbildung 2-6 Ausbaustufen in der Laborautomatisierung	11
Abbildung 2-7 Ebenenmodell für die Prozessautomatisierung	13
Abbildung 2-8 Zentrale <i>Zymark</i> -Architektur	13
Abbildung 2-9 Dezentrale Anlagenstruktur	14
Abbildung 2-10 <i>Unimate</i> der Firma <i>Unimation</i>	16
Abbildung 2-11 <i>Unimate Puma 200</i>	16
Abbildung 2-12 Schweißroboter in einem VW-Werk.....	16
Abbildung 2-13 <i>Skywash</i> Serviceroboter der Firma <i>Putzmeister</i>	16
Abbildung 2-14 <i>Tecan Freedom Evo</i> Workstation	19
Abbildung 2-15 <i>Biomek Nx</i>	19
Abbildung 2-16 Multi-Purpose-Sampler <i>MPS2</i> von <i>GERSTEL</i>	20
Abbildung 2-17 <i>CRS Catalyst Express</i> Workstation	20
Abbildung 2-18 Vollautomatische Genproduktionsanlage	22
Abbildung 2-19 Vollautomatische <i>ORCA</i> -basierte Laborplattform	22
Abbildung 2-20 Übersicht kinematische Ketten	24
Abbildung 2-21 <i>ORCA</i>	25
Abbildung 2-22 <i>Kuka KR 5 SCARA R350</i>	25
Abbildung 2-23 <i>Zymark XP-Robot</i>	25
Abbildung 2-24 Kartesischer Roboter in vollautomatischer Anlage <i>BASF</i>	25
Abbildung 2-25 Planarmotorgesteuerter Probentransport mittels <i>m:Pal</i>	27
Abbildung 2-26 <i>Katana</i> von <i>Neuronics</i>	27
Abbildung 2-27 Assistenzroboter <i>LISA</i>	27
Abbildung 2-28 Programmiererebenen.....	29
Abbildung 2-29 CORBA–basierte Ansteuerung mobiler Roboter	30
Abbildung 2-30 FDT/DTM Schnittstellenkonzept	34
Abbildung 2-31 <i>SAMI EX</i> -Methodeneditor.....	36
Abbildung 2-32 <i>SAMI EX</i> -Schedule.....	36
Abbildung 2-33 <i>SAMI EX</i> -Run Time	37
Abbildung 2-34 <i>SILAS</i> -Architektur	38
Abbildung 2-35 <i>SILAS</i> -Kommunikation über das <i>MsgCtrl.ocx</i>	39
Abbildung 2-36 Grundfunktionalität eines <i>SILAS</i> -Device Module	39
Abbildung 2-37 Action Config Dialog	40
Abbildung 2-38 Kommunikation während der Methodenentwicklung	40
Abbildung 2-39 Kommunikation während der Methodenausführung	41
Abbildung 3-1 V-Modell Konzeptionierung.....	42
Abbildung 3-2 Schwerpunkte für die flexible Laborautomatisierung im EGH.....	44
Abbildung 3-3 Abstrakte Struktur einer modularen Laboranlage	46
Abbildung 3-4 Funktionalität eines Device Module	48
Abbildung 3-5 Hardware-Setup für das EGH in der <i>SAMI/SILAS</i> -Architektur.....	50
Abbildung 3-6 Anpassungen des Systemlayouts vom MTP– zum EG-Handling	51
Abbildung 3-7 <i>SAMI</i> -Methodenentwicklung mit Einzelgefäßen	52
Abbildung 3-8 Automatisierung über USB im Feldbereich.....	53
Abbildung 3-9 USB Interface Board.....	54
Abbildung 3-10 USB-RS232 Konverterkarte.....	54
Abbildung 3-11 Endeffektoren der Firma <i>Chemspeed</i>	55

Abbildung 3-12	Initiales Anlagenschema mit zylindrischem <i>XP-Robot</i>	56
Abbildung 3-13	Zusammensetzen der Bewegungssequenzen.....	60
Abbildung 3-14	Positionsablage und –zugriff über den XML-Standard	61
Abbildung 3-15	Schema Objektstruktur Anlagenabbild	62
Abbildung 3-16	Datenablage einer Laborprobe im XML-File	64
Abbildung 3-17	Gerätepositionierung über Frames	65
Abbildung 3-18	Koordinatentransformation eines Racks beliebiger Orientierung	66
Abbildung 3-19	Einsatz beliebiger Systemintegratoren plus Trackmontage	67
Abbildung 3-20	Call-down and Call-back Principle	69
Abbildung 3-21	Device Module des Systemintegrators	70
Abbildung 3-22	Transport-Kommandos des PLS	71
Abbildung 3-23	Call-back Principle des Robot-Framework.....	73
Abbildung 3-24	<i>Zymark</i> Steuer- und Teach-Screen	77
Abbildung 3-25	Ansteuerung des <i>XP-Robot</i> in der originalen <i>Zymate</i> - und der entwickelten modularen Anlagenphilosophie	78
Abbildung 3-26	Gefäßpalette des Liquid Handler	81
Abbildung 3-27	<i>Tecan Cavro XLP 6000</i>	82
Abbildung 3-28	<i>Hamilton Dilutor Microlab511C</i>	82
Abbildung 3-29	<i>Ismatec BVP</i> -Peristaltikpumpe	82
Abbildung 3-30	Flüssigkeitstransfer des SV-LH	83
Abbildung 3-31	Liquid Handling unter Verwendung einer Spritzenpumpe.....	84
Abbildung 3-32	<i>Eppendorf EDOS 5222</i>	84
Abbildung 3-33	3-fach Multinadel-kopf	85
Abbildung 3-34	Liquid Handling Technologien	85
Abbildung 3-35	Kontamination des Nadelkopfes	86
Abbildung 3-36	Waschblock des SV-LH.....	86
Abbildung 3-37	CAD-Model des Single Vessel -Liquid Handler	88
Abbildung 3-38	Technische Zeichnung der Frontansicht des SV-LH	89
Abbildung 3-39	Medienfluss des Liquid Handler.....	90
Abbildung 3-40	Informationsfluss des Liquid Handler.....	91
Abbildung 3-41	Isolierter Liquid Transfer nach <i>Innovadyne</i>	92
Abbildung 3-42	Verschlusstechnologien für Einzelgefäße.....	93
Abbildung 3-43	Greifautomat der Firma <i>ESS Automation</i>	94
Abbildung 3-44	Greif-Tool der Firma <i>Festo</i>	94
Abbildung 3-45	<i>Zymark FACS Z410</i>	94
Abbildung 3-46	Gegenüberstellung der <i>Zymark</i> - und der USB-Ansteuerung	96
Abbildung 3-47	<i>Inheco MP</i>	97
Abbildung 3-48	<i>HLC BioTech</i> -Gerätefamilie.....	98
Abbildung 3-49	Einfachgreifhand auf Basis des einheitlichen MTP-Formats	99
Abbildung 3-50	Multigreifhände	100
Abbildung 3-51	Gefäßsortiment.....	101
Abbildung 3-52	<i>Zymark</i> -Greifköpfe.....	101
Abbildung 4-1	Robot Plattform für das SV-Handling.....	103
Abbildung 4-2	Teach-Vorgang für den Capper	104
Abbildung 4-3	<i>XP-Robot</i> Teach-Tool.....	105
Abbildung 4-4	<i>Katana</i> -Teach-Tool.....	106
Abbildung 4-5	Anlagenstrukturabbild im XML-File.....	107
Abbildung 4-6	Frame- und Rack-Positionen eines Racks.....	108
Abbildung 4-7	Kommunikationszeiten des <i>XP-Robot</i>	111
Abbildung 4-8	Robot Keeper Branch CappingStation15ml.....	113
Abbildung 4-9	Robot Settings- & Transporter-Zweig	113

Abbildung 4-10 Action Config & Configuration Dialog des <i>XP-Robot</i>	114
Abbildung 4-11 Action Config & Configuration Dialog des <i>MKR23</i>	115
Abbildung 4-12 <i>MKR23</i> in Schräglage vor der Beschickung durch den <i>XP-Robot</i> ..	116
Abbildung 4-13 Single Vessel-Liquid Handler.....	117
Abbildung 4-14 Rückansicht des SV-LH.....	118
Abbildung 4-15 Action Config des SV-LH.....	118
Abbildung 4-16 Configuration Dialog des SV-LH.....	119
Abbildung 4-17 Rackadaption über das Rapid Prototyping	120
Abbildung 4-18 Liquid Handling unter Einsatz aller vier Gefäßtypen	120
Abbildung 4-19 Integration einer neuen SV-LH Gefäßaufnahme	121
Abbildung 4-20 Vollautomatische Capping Station.....	122
Abbildung 4-21 Gefäßadaptionen für die <i>FACS</i>	122
Abbildung 4-22 USB-Modul des Capping Controller.....	123
Abbildung 4-23 Diagramm der Capping Controller-Kommunikation	123
Abbildung 4-24 DeCap - Prozessablauf	125
Abbildung 4-25 Action Config & Configuration Dialog der <i>FACS</i>	126
Abbildung 5-1 V-Modell Validierung	128
Abbildung 5-2 Test für das Zusammensetzen einer Robot Command Sequence ..	129
Abbildung 5-3 Logarithmische Regression des absoluten Dosierfehlers.....	130
Abbildung 5-4 Polynomische Regression des relativen Dosierfehlers	131
Abbildung 5-5 Validierung der Waschstation	133
Abbildung 5-6 Capper-Test on <i>Biomek Software</i>	134
Abbildung 5-7 <i>SAMI</i> -Testmethode.....	136
Abbildung 5-8 Position Setup	136
Abbildung 5-9 Fehlermeldung Druckluftausfall	138
Abbildung 5-10 Verarbeitung mehrerer Zellkulturen	139
Abbildung 5-11 Schedule der Einzelprozesse für zwei Zellkulturen	139
Abbildung 5-12 Methode zur Zellaufzucht von <i>Bacillus subtilis</i>	142
Abbildung 5-13 Diagramm des <i>MagneHisTM</i> Systemprotokolls.....	145
Abbildung 8-1 Klassen der Anlagenobjekte	155
Abbildung 8-2 Teach-Tool Klassenstruktur.....	156
Abbildung 8-3 Framework Klassenstruktur.....	157
Abbildung 8-4 Schaltplan eines USB-Schnittstellenprogrammiermoduls.....	158
Abbildung 8-5 Schaltplan Capping Controller (Teil1).....	159
Abbildung 8-6 Schaltplan Capping Controller (Teil2).....	160
Abbildung 8-7 Abmessungen der <i>Falcon</i> Zentrifugiergefäße.....	161
Abbildung 8-8 <i>ILS</i> 3-fach Nadelkopf	162
Abbildung 8-9 Analytic Report für 1000 ppm bei einem Waschvorgang.....	163
Abbildung 8-10 1000 ppm Koffein Peak bei einem Waschvorgang	164

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1 Übersicht Workstations mit eingebettetem Systemintegrator	21
Tabelle 2-2 Übersicht Systemintegratoren.....	27
Tabelle 3-1 Schwerpunkte der groben Konzeptionierung.....	43
Tabelle 3-2 Funktionalität des Robot Device Module	70
Tabelle 4-1 Auszug aus dem <i>Zymark</i> -Protokoll.....	111
Tabelle 4-2 Capper-Protokoll.....	124
Tabelle 5-1 Validierung der Kommunikation mit den Anlagenkomponenten	135
Tabelle 5-2 Validierung des Zellwachstums von <i>Bacillus subtilis</i> mit der OD ₆₀₀	144

Abkürzungsverzeichnis

AC	Action Config
ActiveX	Softwareschnittstelle innerhalb des Betriebssystems Windows
ALE	Application Link Enabling
CAN	Controller Area Network
CD	Configuration Dialog
celisca	Center for Life Science Automation
COM	Component Object Model
CORBA	Common Object Request Broker Architecture
DDE	Dynamic Data Exchange
DLL	Dynamic Link Library
DM	Device Module
DTD	Document Type Definition
DTM	Device Type Manager
EGH	Einzelgefäß-Handling
f	relativer Messfehler
F	absoluter Messfehler
FDT	Field Device Tool
GC	Gas Chromatograph
GEM	Global Eukaryotic Microcarrier
HPLC	High Pressure Liquid Chromatograph
HCS	High Content Screening
HTS	High Throughput Screening
I ² C	Inter-Integrated Circuit
KISS	Keep It Simple Stupid
LIMS	Laboratory Information Management System
MALDI TOF	Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation Time of Flight
MS	Mass Spectrometry
MTP	Mikrotiterplatte
m:Pal	Modular Process Automation Laboratory
OD ₆₀₀	Optische Dichte bei einer Wellenlänge von 600 nm
OEM	Original Equipment Manufacturer
OLE	Object Linking and Embedding
ORB	Object Request Broker
ORCA	Optimized Robot for Chemical Analysis
PAA	Process Analysis and Automation
PLS	Prozessleitsystem
RIA	Robot Institute of America
SAGIAN	Firmenname
SAMI	SAGIAN Automated Method Interface
SCARA	Selective Compliance Assembly Robot Arm
SILAS	Softwareschnittstelle auf Basis von ActiveX
SNP	Single Nucleotide Polymorphisms
SMD	Surface Mounted Device
UPnP	Universal Plug and Play
XML	Extensible Markup Language
YARP	Yet Another Robot Platform

bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
d.h.	das heißt
etc.	et cetera
u.a.	unter anderem
u.a.m.	und andere mehr
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Hinter dem Begriff der „Life Science“ verbirgt sich ein sehr interdisziplinäres Gebiet aus Biologie, Chemie, der Lebensmitteltechnologie sowie der Pharmazie. Durch die Zusammenarbeit dieser Forschungsbereiche können die Vorteile der einzelnen Fachrichtungen ausgenutzt sowie gegenseitig optimiert werden. Der Bereich des Wirkstoff-Screenings, aber auch die systematische und strukturelle Charakterisierung von Substanzen und Proteinen, offenbaren dabei einen ganz besonderen Bedarf an interdisziplinärer Zusammenarbeit. Den Ingenieurwissenschaften kommt hinsichtlich der Umsetzung naturwissenschaftlicher Erkenntnisse in technische Realisierungen besondere Bedeutung zu.

Mittels Robotersystemen, die in den letzten 25 Jahren Einzug in die Labore der Life Sciences gehalten haben, können Prozesse zuverlässig, reproduzierbar und ohne Unterbrechung ablaufen. Im Vordergrund steht die enorme Zeit- und damit Kostenersparnis, welche sich in einer höheren Wirtschaftlichkeit niederschlägt.

Die verschiedenen Tätigkeitsfelder der Life Sciences, aber vor allem die Marktsituation stellen unterschiedliche Anforderungen an die Laborautomation. Hohe Probenzahlen und spezialisierte Methodenabläufe gehen mit starr konfigurierten Anlagenkonzepten einher. Die Handhabung eines einzigen Gefäßformats, der Mikrotiterplatte, für das multiparallele Probenhandling und teure Laborautomaten sind weitere Charakteristika.

Demgegenüber wächst im Bereich der Qualitätskontrolle, in der Biopharmazie, aber auch generell für das Upscaling von chemischen und biologischen Methoden und Technologien auf den Industriemaßstab, die Nachfrage nach flexiblen Laborplattformen. *Bayer CropScience*, *ROHASYS*, *AVIOR*, *PAA* und *BASF* errichten Anlagen für die Laborautomatisierung im Einzelgefäß-Handling (EGH). Der Einsatz variabler Gefäßformate vom GC-Vial bis zum Erlenmeyerkolben und der Wunsch nach einer schrittweisen Automatisierung von Laborabläufen erfordern gerade in kleineren und mittleren Unternehmen, deren Marktsegment von sich regelmäßig ändernden Kundenwünschen gekennzeichnet ist, modulare Systemkonzepte.

Derzeitige Automatisierungslösungen für die Handhabung einzelner Gefäße werden meist stark anwendungsbezogen konfiguriert und rentieren sich nur für wirtschaftlich potente Einrichtungen aus Forschung und Industrie. Durch einen hohen Integrations-

und Rekonfigurationsaufwand während der Anlageneinrichtung, hohe Anschaffungskosten und bedienerunfreundliche Tools zur Methodenentwicklung und Prozessüberwachung scheuen viele Unternehmen den Einsatz von Laborautomaten. Hauptursache sind geschlossene Systemkonzepte. \1,2\ Viele Laboranbieter werben mit zugeschnittenen Kundenlösungen, die jedoch kaum Spielraum für herstellerunabhängige Erweiterungen bieten. \3\ Die Strategie der Kundenbindung erfolgt oftmals über herstellereigenspezifische, kompakte Softwarepakete, die es dem Kunden nicht ermöglichen, seine Anlage aus klar gekapselten Einzelmodulen schrittweise nach eigenen Bedürfnissen zusammenzustellen. Diese sind applikativ, aber auch durch eine vom Kunden getroffene Gerätevorauswahl bestimmt.

Ein weiteres Manko bestehender Automatisierungslösungen im EGH ist der ineffiziente Workflow. Oftmals erfolgt aus Gründen der Nachvollziehbarkeit der Methoden eine sequentielle anstelle der für maximale Probendurchsätze anzustrebenden parallelen Prozessabarbeitung. \4\

Diese Arbeit will zur Beseitigung dieser Defizite beitragen, indem sie Wege zur Errichtung einer leicht zu bedienenden, skalierbaren Laborplattform hinsichtlich der eingesetzten Labware und der Laborgeräte für das Einzelgefäß-Handling aufzeigt.

Fragestellungen, wie die nach einem geeigneten intuitiv bedienbaren und offenen Prozessleitsystem, nach hohen Probendurchsätzen und nach einem breiten Funktionsumfang in der Methodenentwicklung werden diskutiert. Des Weiteren steht die Vorstellung einer flexiblen Teach-Philosophie zur unkomplizierten Anlageneinrichtung und –rekonfiguration im Vordergrund. Sie erleichtert den Austausch oder das Umstellen der Laborgeräte einschließlich des Systemintegrators für die Anpassung der Plattform an unterschiedlichste Forschungsbereiche. Außerdem lässt sich der Workflow methodenspezifisch optimieren.

Konzepte und Umsetzungsmöglichkeiten zur Handhabung einzelner Gefäße im Bereich von 1 - 500 ml innerhalb einer Methode werden genauso wie die Geräteadaption und -neuentwicklung für das flexible EGH erstellt.

Durch die Skalierbarkeit über den gesamten ml-Bereich und den flexiblen Geräteeinsatz kann die vorgestellte Anlage in vielen Bereichen der Life Sciences wie z.B. der Biopharmazie, der Umwelt- und Lebensmittelanalytik, der Qualitätskontrolle und der Chemikalienbewertung zur Anwendung kommen.

Gerade in Deutschland stellen modulare Konzepte die Zukunft auf dem Automatisierungsmarkt dar, da sich die Massenproduktion unter dem Einsatz starrer

Automatisierungsanlagen zunehmend in die rohstoffreichen Länder verlagert und daher der Entwicklung innovativer Methoden und Technologien eine besondere Bedeutung zukommt.

Das anschließende Kapitel zwei beschäftigt sich mit der anwendungsbezogenen Aufarbeitung der Grundlagen, wobei der Fokus auf der software- und hardwareseitigen Vorstellung modularer Anlagenkonzepte liegt. Kapitel drei legt die Konzeptionierung der Anlage dar, bevor im anschließenden Kapitel dessen mögliche Realisierung dokumentiert wird. Im Kapitel fünf steht die schrittweise Validierung der kompletten Anlage im Vordergrund. Diese schließt eine konkrete Anwendung im biologischen Bereich zur Aufzucht eines Bakterienstammes ein. Kapitel sechs und sieben dienen der Zusammenfassung und Präzisierung der Ergebnisse und einem Ausblick auf mögliche Erweiterungen der Anlage bzw. künftige Herausforderungen auf dem Gebiet der flexiblen Vollautomation im EGH.

2 Grundlagen der Laborautomatisierung

Der Bereich der Laborautomatisierung hebt sich gegen die konventionelle Automatisierungstechnik durch eine Reihe von speziellen Herausforderungen sehr interdisziplinärer Art ab. Zu den entscheidenden Anforderungen zählen der Umgang mit undefinierten Systemparametern, biologischen Varianzen, ereignisabhängigen Signalwertbereichen und dynamischen Prozessführungen. \5\

Chemische Unverträglichkeiten beeinflussen die Materialauswahl in der Geräteentwicklung. Vor allem stellt das Ziel, Laboranlagen im 24/7-Dauerbetrieb laufen zu lassen, besondere Anforderungen an die Hard- und Softwareentwicklung.

2.1 Einsatzgebiete, Potenzial und Trends

Die **Hauptanwendungsgebiete** der Laborautomatisierung sind auf dem biologischen und chemischen Sektor angesiedelt (siehe Abbildung 2-1). Im Bereich der

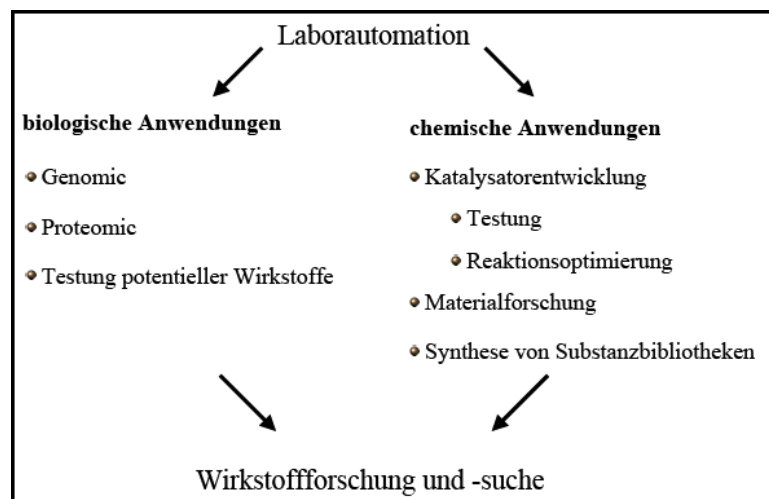


Abbildung 2-1 Einsatzgebiete der Laborautomation

Genforschung sind es unter anderem Verfahren zur Genotypisierung, die in den letzten Jahren im Hochdurchsatz automatisiert wurden. \7\ Die Proteomics beschäftigen sich zum Beispiel mit der Durchführung von Assays zur Proteinaufreinigung, Proteinkristallographie und zum Proteinverdau, wobei der Begriff "Assay" für einen standardisierten Reaktionsablauf zum Nachweis einer Substanz und deren Menge mit einer spezifischen Methode steht. Mit zellbasierten Assays

werden potenzielle biologische Wirkstoffe unter anderem im High-Content Screening (HCS) getestet. \8,9,10,11,12\

Die Katalysatorentwicklung, vor allem aber Prozesse innerhalb der Probenvorbereitung, offenbaren im chemischen Sektor ein großes Automatisierungspotenzial. \13,14\ In der Pharmazie werden Laboranlagen außerdem für die Umsetzung von Hochdurchsatz-Techniken für automatisierte Formulierungen eingesetzt. \15\ Ein weiterer ständig wachsender Markt zeichnet sich in klinischen Laboren und Krankenhäusern ab. \16\

Vergleicht man die unterschiedlichen Laborprozesse, die für eine Automatisierung relevant sind, so lässt sich die Mehrzahl verallgemeinernd in vier Bereiche und deren

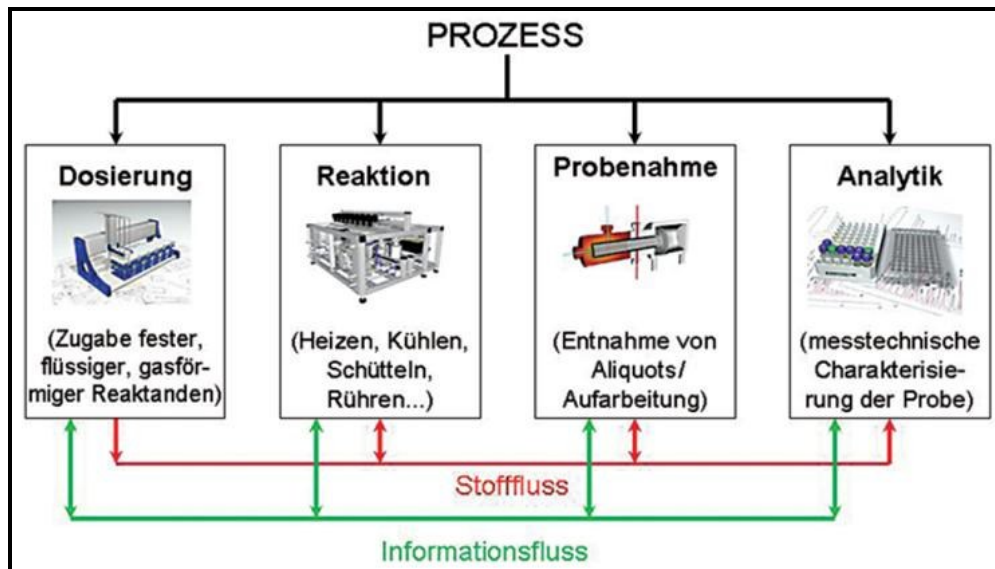


Abbildung 2-2 Überblick über die Prozesse der Laborautomatisierung

Untermengen einteilen (Abbildung 2-2). \17\ Im Mittelpunkt steht der eigentliche Reaktionsprozess. Dieser wird u.a. durch Teilprozesse der Temperierung, Druckbeaufschlagung oder der Durchmischung, wie z.B. dem Schütteln oder Rühren, begleitet. Wesentliche Voraussetzung für die Durchführung von Reaktionen ist die Zufuhr von festen, flüssigen oder gasförmigen Reaktanden, was unter dem Begriff "Dosierung" oder auch "Probenvorbereitung" zusammengefasst werden kann. Nach Abschluss der Reaktion ist häufig eine Probeentnahme notwendig, um mit Hilfe analytischer Schritte den Reaktionserfolg bestimmen zu können. Oftmals ist dazu eine Probenaufarbeitung nötig. Sollen Aussagen über den Verlauf von Reaktionen gewonnen werden, ist eine wiederholte Probenahme (Aliquot = Teilprobe) auch

während der Reaktion erforderlich. Kurze Antwortzeiten bei gleichzeitigen hohen Auflösungen lassen sich durch die Automatisierung der Analytik erreichen. \18\ Weitere Prozessschritte mit hohem Automatisierungspotenzial sind die Beschriftung, das Öffnen/Verschließen und die Lagerung der Probengefäße. Entscheidende Bedeutung hat die Prozessautomatisierung auch im Bereich der Qualitätskontrolle. So ist die Gewährleistung der Eindeutigkeit von Proben und Messdaten durch eine zuverlässige Automatisierung Voraussetzung für erfolgreich durchgeführte Audits in Firmen, was wiederum die Produktzertifizierung innerhalb der ISO 9000 ermöglicht. \19\

Ziel bei der Entwicklung von vollautomatischen Anlagen ist es, sowohl die Prozesse der Probenvorbereitung, als auch die eigentliche Reaktion, bis hin zur Probeentnahme und der Analytik, gefolgt von einer strukturierten Ablage der Messergebnisse in einer Datenbank, zu automatisieren.

Zu den bedeutendsten **Vorteilen der Automatisierung** zählen: \20,21,22,23\

- Fehlerminimierung bedingt eine hohe Wiederholgenauigkeit der Ergebnisse
- Ungefährlicher Umgang mit gefährlichen Substanzen
- Nachhaltigkeit der Forschung/Produktion durch Energie- & Materialersparnis
- Zeit- und damit Kosteneinsparung durch die Erzielung höherer Durchsätze \24,25,26,27\

Die Abbildung 2-3 verdeutlicht den letztgenannten Punkt anhand der Gegenüberstellung des Zeitbedarfs für die manuelle und die automatische Abarbeitung der Prozessschritte eines Protein-In-Gel-Verdau für die MALDI-TOF-MS. Aufgrund der Waschschrte für die Pipettiernadeln erhöht sich zwar der Gesamtzeitbedarf durch die Automation (A) gegenüber der manuellen Durchführung (M) um eine Stunde. Durch die Vollautomation müssen jedoch keine weiteren Eingriffe durch das

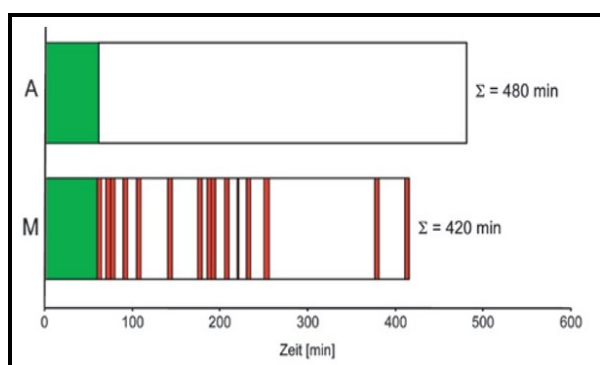


Abbildung 2-3 Zeitbedarf für 192 In-Gel-Verdauproben

Laborpersonal erfolgen (rote Balken). Die manuelle Durchführung des In-Gel-Verdaus hingegen bindet eine Arbeitskraft rund sieben Stunden nahezu vollständig. Durch den Einsatz der Freedom Evo Pipettierplattform lassen sich demnach High-Throughput-Proteomanalysen mit einer höheren Laboreffizienz bei gleichzeitiger Qualitätsverbesserung (Vermeidung von Keratin-Kontaminationen und Materialverlusten durch berührungsfreies Pipettieren) durchführen. \28\

Die Entschlüsselung des menschlichen Genoms, dessen Umfang und Komplexität ohne intelligente Roboterplattformen nicht möglich gewesen wäre, ist genauso wie die Effizienzsteigerung in klinischen Laboren als weiterer Beleg für die Notwendigkeit der Laborautomatisierung anzuführen. \29\ Diese ist durch kürzere Wartezeiten auf Laborergebnisse (Point of Care Testing) und eine eindeutige Probenidentifikation in Kliniken und Krankenhäusern gekennzeichnet. \30,31,32,33\

Treibende Kraft für den **Trend in der Laborautomatisierung** ist der wachsende ökonomische Druck. Selbst jedes größere Krankenhauslabor muss, wenn es in Zukunft um eine wirtschaftliche Erbringung von Laborleistungen geht, die Einführung einer Automationsstrecke erwägen, da so Personalkosten gespart werden, die bis zu 70% des Laborbudgets ausmachen. \34\

Auch in chemischen und biologischen Laboren übernehmen Roboteranlagen neben der ehemals manuellen Probenvorbereitung auch die Durchführung von Hochdurchsatz-Lösungen. High Throughput Screens ermöglichen durch die robotergestützte und vollautomatische Untersuchung tausender Proben völlig neue Dimensionen der Zeitersparnis bei der Suche nach neuen Medikamenten, bei der Überprüfung von Rohstoffen und Lebensmitteln oder bei der Analyse von Wasser-, Luft- und Bodenproben. \35\

Die Laborautomatisierung bietet in diesem Hochdurchsatzbereich Gerätetechniken, die auf dem Probentransport in Mikrotiterplatten basieren (Abbildung 2-4). Das sogenannte **MTP - Handling** steht für die Verringerung des Ansatzvolumens und geht mit einem Wechsel in immer dichtere Plattenformate [MTP 96 (0,3-2 ml), MTP384 (0,03-0,5 ml), MTP 1536 (< 0,03 ml)] einher, was einer enormen Einsparung von Probe und Reagenz bei gleichzeitiger Erhöhung der möglichen Messpunkte pro Zeiteinheit entspricht. \36,37,38\

Dies führt zu einer verkürzten Entwicklungszeit und mündet nicht zuletzt in eine verbesserte und umweltschonende Stoff- und Energiebilanz. \39\ Ist eine Laborautomation in der Lage, 10.000 Proben am Tag zu verarbeiten, spricht man

vom sogenannten High Throughput Screening (HTS). Das Ultra High Throughput Screening (UHTS) bewältigt sogar 100.000 Proben am Tag.

Liquid Handler wie der *Biomek* NX oder der kontaktlos arbeitende BioRAPTR, der mit 384-well Platten im Bereich von 100 nL - 60 µL ohne Kreuzkontaminationen dispensieren kann, kommen in vollautomatischen Anlagen für einen maximalen



Abbildung 2-4 Liquid Handling based on MTP 96 on *Biomek* 2000

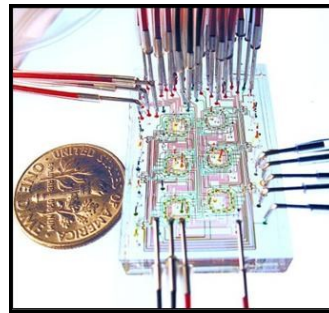


Abbildung 2-5 Lab on a Chip Technology

Durchsatz zum Einsatz. Der Trend, immer kleinere Volumina zu verarbeiten, gipfelt seit einigen Jahren in der Entwicklung von Mikroreaktoren auf dem Weg zum sogenannter Lab on a Chip. \40,41\ Flüssigkeitsreservoirs, Pumpentechniken, Durchmischungs- und Reaktionskanäle bis hin zu miniaturisierter Sensorik finden auf einer Fläche, die kaum größer als ein Dime ist, Platz (Abbildung 2-5). Sie gewährleisten eine exzellente Stoff- und Energiebilanz und verhindern gleichzeitig Kontaminationen mit Luft oder Feuchtigkeit. \42,43,44\ Ein weiterer Entwicklungszweig ist neben dem HTS das HCS, welches unter anderem die Entwicklung von Methoden zur funktionellen Charakterisierung von Genen in Modellorganismen oder humanen Zelllinien zum Schwerpunkt hat. \45\

Der weltweite Boom der Laborautomation lässt sich auch in Zahlen ausdrücken. So wurden mit der kommerziellen Herstellung synthetischer Gene 2006 Jahresumsätze von insgesamt 25-50 Mio. US-\$ erzielt. \46\ Die Nachfrage nach Robotersystemen im medizinischen Bereich ist, verglichen mit dem identischen Vorjahreszeitraum, innerhalb des ersten Viertels 2007 um 48% gestiegen. \3\

Und auch die Chemie- und Pharmaindustrie sieht sich weiterhin als Wachstumsbranche, da weltweit nicht nur die Anzahl der Menschen steigt, sondern auch deren Lebenserwartung und deren Wunsch nach besserer Lebensqualität. \47\

1 www.beckmancoulter.com

2 www.nano-tera.ch/nanoterawiki/MicroFluidics

Die höhere Nachfrage nach Medikamenten, aber auch die unverminderte Suche nach neuen Wirkstoffen, um derzeit noch nicht therapierbare Krankheiten zu heilen, treiben die Forschung und Produktion auf diesem Gebiet voran. So lag der weltweite Umsatz für Arzneimittel nach Angaben des BPI e.V. (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Berlin) im Jahr 2004 mit insgesamt 545,2 Mrd. US-\$ rund 16,9 % über dem Vorjahresniveau. In Europa wuchs der Umsatz des Pharmamarktes um 34 % auf 154,6 Mrd. US-\$ an. \48\

Diese Zahlen sollen nicht darüber hinwegtäuschen, dass auch die Chemie und der Anlagenbau sich nicht der Kettenreaktion, ausgelöst durch die Wirtschaftskrise und die steigende Globalisierung, entziehen können. Während die Pressemitteilungen einschlägiger Organisationen wie der DECHEMA 2006 noch wie folgt lauteten: "Weltweite Pharmaindustrie befindet sich im Aufwind", sind es derzeit Schlagzeilen wie: "Innovationen als Ausweg aus der Krise". Doch diese Aussage birgt den richtigen Ansatz, um den aktuellen Fragestellungen nach einer zukunftsorientierten Energie-, Nahrungs- und Rohstoffversorgung bei gleichzeitiger Wahrung des ökologischen Gleichgewichts und des Klimaschutzes zu begegnen.

Modulare Laboranlagen und kreative IT-Konzepte können den Weg ebnen, um innovative Methodenentwicklungen auf den Weg zu schicken. Die Automatisierung von zuvor manuell ausgeführten Aufgaben kann außerdem grundlegende Paradigmen im Bereich der Wirkstoffforschung umstoßen. Zum Beispiel wurde eine Technologie durch die technischen Möglichkeiten der Automatisierung entwickelt, die Teilproben von gefrorenen Substanzen entnehmen kann, ohne die Gefrierkette zu unterbrechen. \49\ Weiterhin können flexible Laboranlagen zu neuen Konzepten und Wirtschaftsmodellen und damit zu einer Belebung des Marktes beitragen.

Eine erleichterte Bedienung und eine unkomplizierte Einrichtung von Automationsanlagen, verknüpft mit geringeren Anschaffungskosten durch modulare Systemkonzepte, ermöglichen den Einsatz der Laborautomation nicht nur für High Throughput Screens innerhalb großer Unternehmen, sondern auch für kleinere Labore, die eher spekulative Ansätze, wie im Bereich der Grundlagenforschung, verfolgen. Dabei kann die Assayentwicklung bereits in frühen Stadien automatisiert werden.

Immer häufiger spielt dabei das **Einzelgefäß-Handling** wieder eine zunehmend stärkere Rolle. Die Verarbeitung von Volumina im ml-Bereich wird zum Beispiel bei der Gewinnung größerer Mengen für Tests innerhalb der Wirkstoffforschung, für

Formulierungen in der Pharmaindustrie, für die Qualitätskontrolle, aber vor allem für Tests unterschiedlichster Herstellungsverfahren, bezüglich deren Upscalebarkeit auf den Industriemaßstab notwendig. \50\ Biophysikalische Parameter, wie z.B. Ladung und Partikelgröße, sind abhängig von der Herstellungstechnik und dem Volumenbereich, wodurch die Reaktionen und damit die erzielten Ergebnisse variieren. \51\

Meist werden die Anlagen für kleinere Durchsätze, dafür aber mit einer höheren Varianz der Anwendungen, eingesetzt. Dem Anspruch, dass die Prozesse auf vollautomatischen Anlagen trotz der Handhabung einzelner Gefäße ebenfalls zeitoptimal ablaufen, wird man durch den Einsatz statischer und teildynamischer Scheduler und einer intelligenten soft- und hardwareseitigen Prozessaufteilung innerhalb eines Prozessleitsystems (PLS) gerecht.

Ein weiterer Trend, der mit einem hohen Maß an Flexibilität einhergeht, ist die Ressourcenteilung. So tragen die Auslagerung der Analytik, der Qualitätskontrolle, aber auch das Aufteilen von Lagerkapazität, zur Verbesserung der Wirtschaftlichkeit bei. \49\ Ebenfalls mit dem Ziel, effiziente Arbeitsweisen und Technologien für die Life Sciences zu entwickeln, erforscht das Fraunhofer-Verbundprojekt „Lab 2020“ Projekte für die Zukunft der Laborarbeit. \52\

Um den starken Marktschwankungen, aber auch den zuvor definierten allgemeinen Fragestellungen nachzugehen, kommt einer effizienten, anwendungsbezogenen Konzeptionierung von Laboranlagen in der Prozessautomatisierung besondere Bedeutung zu.

2.2 Konzeptionierung einer Laborautomatisierungsanlage

Angesichts zunehmender Herausforderungen bietet der Einsatz von Laborautomationsgeräten und -systemen für viele Labore neue Möglichkeiten und Perspektiven. Aufgrund des wachsenden Automationsmarktes, der ständig neuen Laborautomationslösungen und einer Vielfalt von Anbietern stehen Anwender zwangsläufig vor der Frage, welche Prozesse sich überhaupt automatisieren lassen, ob sich die Automatisierung lohnt und wenn ja, wo sich eine Lösung finden lässt, die den individuellen Anforderungen genügt. \23,53\

Die grundlegende Überlegung sollte der zukünftigen Laborausrichtung mit Orientierung an der Marktsituation gelten. Idealerweise sollte ein Zeitraum von fünf

bis zehn Jahren ins Auge gefasst werden. Weitere Parameter für die Auswahl eines passenden Konzeptes sind: \34\

- Erhebung der Analysenanzahlen und des Workflows
- welche Systeme und Diagnostikanbieter in Betracht kommen
- IT-Steuerung der Automatenstraßen und deren Einbindung in ein bestehendes IT-Konzept

Elementarer Bestandteil der Überlegungen ist neben dem Budget die Kenntnis der zu automatisierenden Prozesse und deren hard- und softwareseitigen Automatisierungsmöglichkeiten. Die Prozessidentifizierung erfordert ein hohes Maß an interdisziplinären Kenntnissen (siehe Kapitel 2.5 und 5.3.2) und sollte anhand der folgenden vier Grundregeln erfolgen:\54\

- Aufteilung des Gesamtprozesses in konkrete Einzelkomponenten
- Entkopplung der Einzelprozesse für die Parallelisierung langsamer und schneller Teilaufgaben
- Optimierung der langsamen Prozesse
- Weitesgehende Vereinfachung der Teilprozesse (KISS)

Bei diesen Überlegungen kristallisieren sich zwei Konzepte heraus. Bei eindeutig identifizierbaren, konstanten und klar abgrenzbaren Laborprozessen kann ein starr für spezielle Anwendungen entworfenes starres Anlagenkonzept aus Kostengründen



Abbildung 2-6 Ausbaustufen in der Laborautomatisierung

und auf Grund der einfachen Konfigurierbarkeit greifen. \56,57,58\ Meist kommen sogenannte Inselautomaten für besonders aufwändige, sich wiederholende oder

zeitintensive Prozesse im Laborablauf zum Einsatz (siehe Abbildung 2-6). Prozesse in der Probenvorbereitung (alle Arten der Pipettierung) oder der Probenidentifizierung (Barcodes oder RFID) lassen sich z.B. oft ohne aufwändige Vorplanungen umsetzen, da auf bereits existierende, kommerziell erwerbliche Systeme zurückgegriffen werden kann.

Wenn jedoch einer der folgenden Gründe in Betracht gezogen werden muss, sollte ein modularer Ansatz verfolgt werden. \48\

- Kennzeichnung des Produktionsfelds durch starke Marktschwankungen
- perspektivisches Zusammenlegen von Laboren
- Anstieg des Probenaufkommens
- Durchführen neuer Tests/Methoden
- Steigerung der Effizienz durch Geräteneuentwicklungen auf dem Gebiet
- Industrielle Fertigung mehrerer Produkte in kleineren Chargen

Dieser Ansatz macht durch ein offenes PLS und eine klare Kapselung sowohl der Hardware als auch der Softwaremodule einen unkomplizierten Austausch und die Erweiterung der Systemkomponenten möglich. Es hat sich gezeigt, dass ein tiefgehendes Verständnis des Workflows gepaart mit einem vorerst minimalen, aber erweiterbaren Automationseinsatz der beste Weg ist, gerade Labore mit kleinerem Budget schrittweise zu automatisieren. \59,60,61\ Weiterhin gewährleistet ein modulares Automatisierungskonzept ein maximales Maß an kunden- und prozessspezifischer Anpassung. \5,62,63,64\

Erreicht ein derartiges System einen Komplexitätsgrad, der es erlaubt, komplette Methoden von der Synthese bis zur Analyse einschließlich der Stoff- und Informationsflüsse ohne manuellen Eingriff zu automatisieren, spricht man von vollautomatischen Anlagen oder auch von einer Totalautomation. \1,65\

Die Steuerungskonzepte beider Ansätze unterscheiden sich ebenfalls gravierend. Ausgehend von dem allgemeinen Aufbau einer Prozessautomatisierung (Abbildung 2-7) lässt sich der Hauptunterschied einer meist geschlossenen Inselautomationslösung gegenüber einer in der Regel offenen vollautomatischen Struktur auf der Prozesssteuerungs- und der Feldebene ausmachen. In einer offenen Automatisierung werden die Laborgeräte dezentral angesteuert. Sie verfügen neben ihrer Aktorik/Sensorik beispielsweise über Mikrocontroller, die den Ablauf der

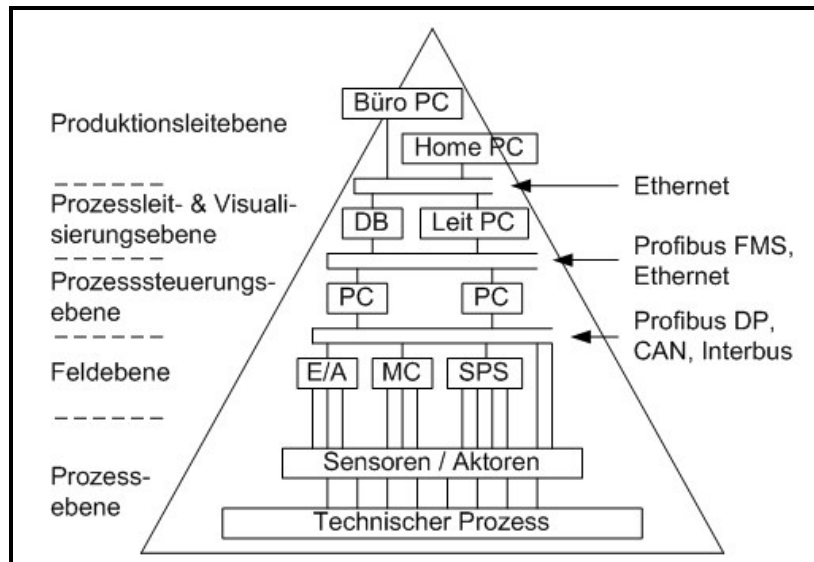


Abbildung 2-7 Ebenenmodell für die Prozessautomatisierung

Teilprozesse steuern. Eine Parallelisierung, Synchronisierung und unabhängige Abarbeitung der Prozesse wird durch geeignete Software auf der Prozesssteuerungsebene hauptsächlich durch intelligente Scheduleralgorithmen ermöglicht.

An das Kommunikationsmittel im Feldbereich werden auch im Labor unterschiedliche Anforderungen wie niedrige Verkabelungskosten, Erweiterbarkeit durch offene, herstellerunabhängige Schnittstellen, elektromagnetische Verträglichkeit, sichere Informationsübertragung und kurze Reaktionszeiten gestellt. Die bekanntesten Vertreter sind der PROFIBUS, Interbus und CAN-Bus, wobei gerade im Laborbereich

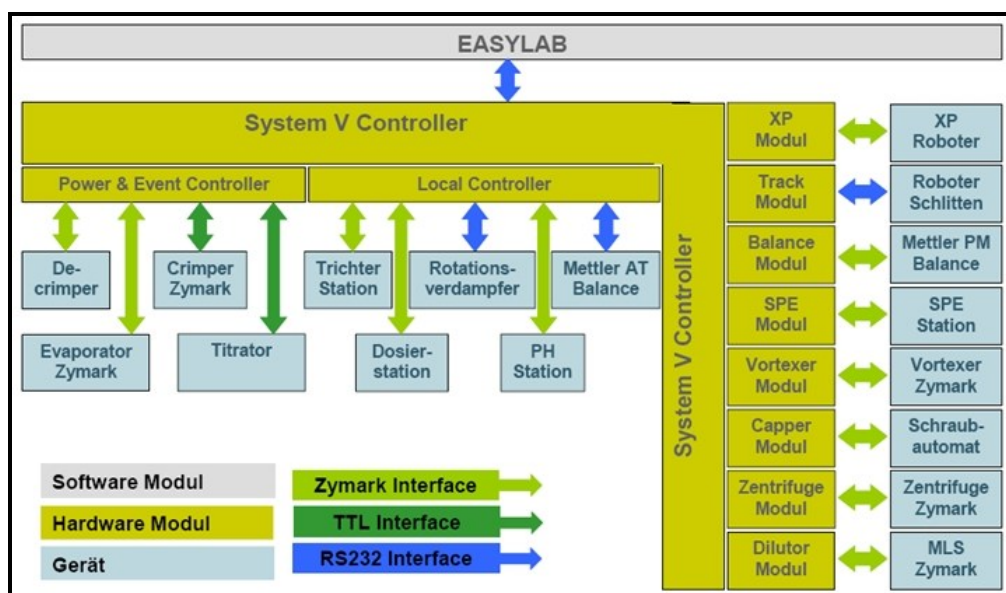


Abbildung 2-8 Zentrale Zymark-Architektur

USB und Ethernet aufkommende Schnittstellen-Spezifikationen sind. Ein zweites Konzept, Laborgeräte dezentral einzubinden, basiert auf der Verwendung von Anschlussmodulen oder Eingabe-/Ausgabe-Knoten. Diese besitzen meist mehrere analoge und digitale Ein- und Ausgabeports und einen Feldbusanschluss. \66\

Bei zentralen geschlossenen Inselautomationslösungen verfügen Teilkomponenten des Systems nicht über eigene Intelligenz, sodass ein zentraler Rechner mit der Steuerungshardware (I/O-Ports) ausgestattet sein muss, um die gesamte Ablaufsteuerung zu übernehmen. Die *Zymark*-Architektur (Abbildung 2-8), in der der SystemVController die zentrale Recheneinheit darstellt, ist der in Abbildung 2-9

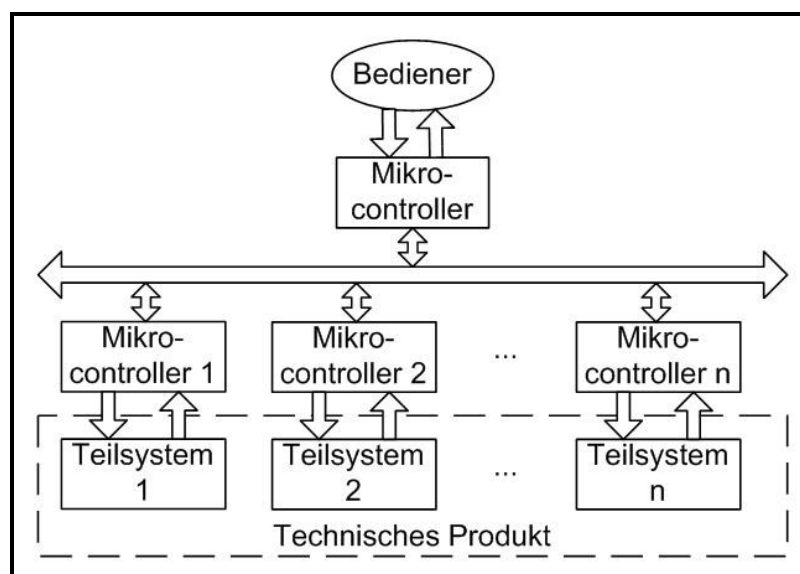


Abbildung 2-9 Dezentrale Anlagenstruktur

dargestellten dezentralen Anlagenarchitektur gegenübergestellt. Zu den wichtigsten Vorteilen einer verteilten dezentralen Ablaufsteuerung zählen:

- die Verringerung des Datenaufkommens auf den Kommunikationsleitungen
- das Erzielen höherer Durchsätze durch eine parallele Prozessabarbeitung
- die gesteigerte Wartbarkeit und Teilverfügbarkeit der Anlage
- eine bessere Erweiterbarkeit und Anpassbarkeit der Plattform durch eine flexible und modulare Anlagenstruktur

Dezentrale Anlagen sind jedoch mit einem höheren finanziellen und programmiertechnischen Aufwand verbunden, denn während die *Zymark*-Komponenten z.B. über Plug and Play angeschlossen werden können, ist

die Geräteintegration bei dezentralen Anlagen auf Grund der Vielfalt der Schnittstellen- und Softwarestandards aufwändiger.

Das meist proprietäre Kommunikationsprotokoll zentraler Anlagen ist auf der anderen Seite für ein unflexibles Geräte-Setup verantwortlich und kann deshalb den heutigen Anforderungen an eine anwenderfreundliche und frei skalierbare Laborroboterplattform nicht gerecht werden. \67,68\

Über die Entschlüsselung der herstellerspezifischen Schnittstellenstandards ist eine Dezentralisierung zentraler Strukturen möglich, jedoch sehr aufwändig. Teilkomponenten der geschlossenen *Zymark*-Architektur beispielsweise lassen sich anschließend über standardisierte Protokolle/Schnittstellen in eine Automationsanlage einbinden und eigenständig über ein offenes Leitsystem, wie z.B. Labview, direkt durch einen PC steuern. \6,69,70\

2.3 Geschichtliche Entwicklung der Laborroboter

Ein Roboter wird gemäß dem *Robot Institute of America (RIA)* definiert als: "... ein frei programmierbares, multifunktionales Handhabungsgerät für das Bewegen von Material, Werkstücken, Werkzeugen oder Spezialgeräten." Die ersten Roboter, die diesen Kriterien nahe kamen, wurden für Anwendungen im Bereich der Industrie entwickelt. Sie werden bis heute als **Industrieroboter** bezeichnet. Angetrieben vom Technologie-Boom während des Zweiten Weltkrieges und danach, besonders im Bereich der Halbleiterelektronik (Transistoren, ICs, Mikroprozessoren, etc.), nahm neben der Hardwareentwicklung auch die Softwareentwicklung einen ungeahnten Aufschwung.

Davon profitierend gründeten George Dovel und Joe Engelberger die Firma *Unimation* und brachten 1961 den ersten im Handel erhältlichen industriell nutzbaren Roboter, den *Unimate*, auf den Markt (Abbildung 2-10). *General Motors* setzte diesen sphärischen Roboter für sich häufig wiederholende oder potenziell gefährliche Fließbandtätigkeiten ein. \71\ Zu den weiteren Meilensteinen zählen die erstmals 1978 von *Unimation* hergestellten vertikalen Gelenkarmroboter der *PUMA*-Serie (Abbildung 2-11) und die 1982 produzierte Serie 160 der Firma *KUKA*. Sie erreichten durch steife, vorgespannte Hauptachsen höchste Wiederholgenauigkeiten und kamen durch ein integriertes statisches Gewichtsausgleichssystem mit einer

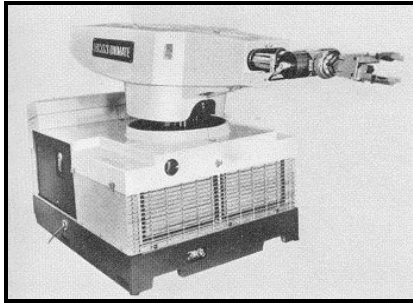


Abbildung 2-10 *Unimate* der Firma *Unimation*



Abbildung 2-11 *Unimate Puma 200*

minimalen Antriebsleistung aus. Diese Vertreter der zweiten Robotergeneration verfügten über taktile Sensoren zur Positions-, Orientierungs- und Formerkennung eines Greifobjekts, wodurch sie der heutigen Definition eines Industrieroboters gemäß der VDI Richtlinie 2860 entsprachen. Diese beschreibt sie als "universell einsetzbare Bewegungsautomaten mit mehreren Achsen, deren Bewegungen hinsichtlich Bewegungsfolge und -wegen bzw. -winkel frei (d. h. ohne mechanischen Eingriff) programmierbar und ggf. sensorgeführt sind. Sie sind mit Greifern, Werkzeugen oder anderen Fertigungsmitteln ausrüstbar und können Handhabungs- und/oder Fertigungsaufgaben ausführen." ¹⁷¹

Der Siegeszug der Industrieroboter hat sich neben der Automobilbranche (Abbildung 2-12) in einer Vielzahl von anderen Industriezweigen fortgesetzt. So verzeichnen die sogenannten Serviceroboter den größten Marktanteil. Sie werden unter anderem für schwer erreichbare Handhabungsaufgaben, wie zum Beispiel als Putzmanipulator im Flugwesen, eingesetzt (Abbildung 2-13). Als Industrieroboter der dritten Generation



Abbildung 2-12 Schweißroboter in einem VW-Werk



Abbildung 2-13 *Skywash* Serviceroboter der Firma *Putzmeister*

3 www.localhistory.scit.wlv.ac.uk/Museum/OtherTrades/BCN/BJB.htm

4 www.prsrobots.com

5 www.manager-magazin.de

6 www.putzmeister.de

werden Roboter bezeichnet, die eine sensorunterstützte Prozessanpassung ermöglichen und somit zu einer Steigerung der Prozessqualität führen. Sie verfügen über eine leistungsfähige Robotersteuerung, die anhand eines kleinen Systemtakts adaptiv auf Unregelmäßigkeiten im Fertigungsprozess reagieren kann und daher eine optimale Qualität und Zuverlässigkeit sicherstellt. \72\

Ende 2007 verrichten laut einer Studie des IFR Statistical Department ca. eine Million Industrieroboter und 5,5 Millionen Serviceroboter zuverlässig und unauffällig ihren Dienst in Unternehmen rund um den Erdball. Für 2011 wurde ein weiterer Anstieg auf 1,2 Millionen Industrieroboter und 17 Millionen Serviceroboter prognostiziert. \73\

Die **Entwicklung der Laborroboter** nahm mit der Gründung der Firma *Zymark Corporation* im Jahre 1981 ihren Anfang. Deren Roboter verfügen über einen patentierten Roboterarm mit austauschbaren Händen und sind in der Lage, programmierbare sequenzielle Einzelprobenhandlungsschritte durchzuführen. Diese Roboter setzten sich rasch im Bereich der Probenvorbereitung und innerhalb von Wirksamkeits- und Stabilitätstests durch. Naturwissenschaftler, die sich die Grundlagen der *Zymark*-Programmierung aneigneten, konnten komplexe Assays (z.B. Östrogen Rezeptor Assay) automatisieren, die, bis dahin manuell ausgeführt, einen hohen Aufwand an Laborpersonal erforderten. \1\

Erst Ende der 80er Jahre stellten *Perkin-Elmer* das *Masterlab*-System und *Fischer Scientific* das *MAXX5* vor, in welchem der *RM501-Movemaster* von *Mitsubishi* als Systemintegrator Anwendung fand. Die anfängliche Begeisterung wich jedoch auf Grund des hohen Programmieraufwands für die Anlagenerrichtung und Methodenentwicklung bald einer Skepsis hinsichtlich der Effizienz dieser Anlagen. \74,75\ Weitere Generationen vollautomatischer *Zymark*-Roboteranlagen kamen bis 1991 auf den Markt. \76,77\ Sie waren für die damaligen Verhältnisse relativ flexibel konfigurierbar und zudem um spezialisierte Peripheriegeräte erweiterbar. Dadurch waren sie für vielfältige Anwendungen innerhalb der automatisierten Synthese prädestiniert. \25,78,79,80,81,82,83,84\

Die Anforderung, stetig steigende Probenzahlen zu pipettieren, führte in den 90er Jahren zu Anlagenentwicklungen, deren Probentransfer über Mikrotiterplatten, und nicht mehr im Einzelgefäß-Handling, erfolgte. \85,86\ Insbesondere in der Biotechnologie und der Wirkstoffentwicklung fanden diese Systeme zunehmend Anwendung, um immer größere Zahlen an Proben in immer kürzerer Zeit zu untersuchen. Der erste Systemintegrator, der im MTP-Handling innerhalb eines

vollautomatischen integrierten Labors arbeitete, war der von *HP* entwickelte *ORCA*. Die 1981 gegründete und 2002 mit Thermo fusionierte Firma *CRS - Robotics* hat als weitere Firma der ersten Stunde mit verschiedenen Knickarmrobotern (F3, CataLyst 3 & 5, A255) das Bild der Labore geprägt. \16,25\

Auch Industrieroboter werden auf Grund kompakter werdender Bauformen und höherer Präzision und Wiederholgenauigkeit zunehmend interessanter für die Laborautomatisierung. Im Jahr 2000 stellte die *KUKA Roboter GmbH* in Zusammenarbeit mit *CRS* den *KR3*-Miniroboter mit einer Maximallast von 3kg für flexible Automatisierungsstrecken vor. \6\ Ein weiteres Beispiel ist die *RX*-Roboterfamilie von *Stäubli*. Dieses heute als Marktführer geltende Unternehmen profitierte bis zur Firmenübernahme 1988 von der langjährigen Zusammenarbeit mit *Unimation*. \87\

Neben den oben genannten vollautomatischen Anlagen mit Systemintegrator wurden in den 80er Jahren auch Workstations wie die *Benchmate* oder *Rapid Trace* von *Zymark* entwickelt, die auf einen definierten Funktionsumfang (Filtration, Vermischen, Befüllen und Einwiegen von Substanzen) spezialisiert, dadurch aber auch nur begrenzt einsetzbar waren. \88,89,90,91\ Die derzeit zur Anwendung kommenden Workstations und vollautomatischen Laboranlagen werden auf den folgenden Seiten dargestellt.

2.4 Automatisierte Laboranlagen und deren Einsatz

Eine klare Unterscheidung zwischen den in der Vergangenheit meist spezialisierten Teilautomationsanlagen und einem voll automatischen modularen Laborrobotersystem wird zunehmend schwieriger. \64\ Ein Differenzierungsversuch wurde bereits im Kapitel 2.2 vorgenommen. Die folgenden Seiten geben darauf aufbauend eine Übersicht über die gebräuchlichsten Workstations und über repräsentative, auf dem Markt befindliche Anlagen zur Totalautomation.

2.4.1 Workstations

Die Definition einer Workstation bezieht sich in der Literatur recht einheitlich auf ein unabhängiges System, welches hoch spezialisiert für die optimale Abarbeitung

einzelner Aufgaben geeignet ist. \54,64\ Demzufolge lässt sich der Begriff der Workstation mit dem eines Inselautomaten vergleichen.

Das Liquid Handling nimmt in den meisten Laborautomatisierungsanlagen einen zentralen Platz ein. Deshalb sollen zunächst die **Synthese und Pipettierautomaten** im Fokus stehen. Die Anforderungen an ein effektives Handling und eine hohe Genauigkeit bei der Positionierung der Proben innerhalb dieser Systeme sind in den letzten Jahren durch eine steigende Anzahl der zu untersuchenden Proben pro Zeiteinheit (Verwendung von MTP 96 - MTP1536), komplexe Ansätze bei der Wirkstoffsuche und der Assayumsetzung sowie das Verringern des Ansatzvolumens bis in den Nanoliter-Bereich, enorm gestiegen.

Um diesen Ansprüchen zu genügen, verfügen diese Workstations über ein bis drei kartesisch konfigurierte Roboter in der Portalausführung, die das parallele Befüllen und Transportieren von Mikrotiterplatten übernehmen. \64\

Beispielsweise realisiert die *Tecan* Genesis Plattform Aufgaben wie das Verdünnen und Normalisieren von DNA sowie die Verteilung der genomischen DNA von MTP 96 DNA Lagerplatten auf MTP 384 PCR-Platten für eine SNP Genotypisierung im Hochdurchsatz. \7\ Um der Komplexität der Anwendungen gerecht zu werden, sind diese Stationen des Weiteren mit variabel einstellbaren Pipettierkanälen, die mit einer Auflösung von bis zu 500 pl (*PicoRAPTR* von *Beckman Coulter*) dispensieren können, ausgestattet. Dazu stehen sowohl Einfachpipettierköpfe als auch Multikanalköpfe mit bis zu 384 Nadeln zur Verfügung.

Außerdem können diese Workstations, wie die in Abbildung 2-14 dargestellte *Tecan Freedom Evo*, mit vielfältigen Modulen aufgerüstet werden, die Prozesse wie das Wiegen, Schütteln, Waschen, Auslesen, Filtrieren, Verdünnen und Aufkonzentrieren,



Abbildung 2-14 *Tecan Freedom Evo* Workstation



Abbildung 2-15 *Biomek Nx*

oder das Heizen und Kühlen der Proben ermöglichen. Ein Anwendungsbeispiel im Bereich der Probenvorbereitung wäre die vollautomatische DNA-Extraktion aus Pflanzen im 96-Well Format. \92\ Als eine weitere konfigurierbare Workstation hat sich der *Biomek Nx* etabliert (Abbildung 2-15). Neben einer Vielzahl an Pipettier-Optionen lassen sich neben den geräteeigenen Modulen auch weitere Peripheriegeräte auf sogenannten ALPs (Automated Labware Positioner) integrieren. Diese Systemintegration ist an eine offene Softwarearchitektur (Biomek Software) gebunden und kann den Funktionsumfang der Anlage um Füllstandsmessung, Waschstationen, Flüssigkeitsreservoire, heiz- und kühlbare Probenträger erweitern. \64\

Die **Autosampler** lassen sich auf Grund einer meist geschlossenen Softwarearchitektur ebenfalls den Inselautomaten zuordnen. Drei typische Vertreter sind der LCPAL von *Agilent*, die PAL-Serie von *CTC ANALYTICS* und der Multi-Purpose-Sampler MPS2 von *GERSTEL* (Abbildung 2-16). Sie besitzen einen XYZ-Roboterarm, der mit einem Pipettierkopf ausgestattet ist. An diesem können



Abbildung 2-16 Multi-Purpose-Sampler
MPS2 von GERSTEL



Abbildung 2-17 CRS Catalyst
Express Workstation

verschiedene Spritzen montiert werden, die sich jedoch nicht automatisch durch den Roboterarm wechseln lassen. Eine herausragende Fähigkeit dieser Anlagen vor dem Hintergrund der Systemintegration ist die Möglichkeit, den XYZ-Roboter nach der Probenvorbereitung, z.B. einer Derivatisierung, direkt zum Beschicken der Analytik, wie z.B. eines Gaschromatographen, zu nutzen. \93,95\

Eine weitere Kategorie bilden die **Workstations mit eingebettetem Systemintegrator**. Beispielhaft sei die CRS Catalyst Express Workstation von *Thermo* vorgestellt, deren Probenhandling im MTP-Format über den vertikalen Knickarmroboter *Catalyst* erfolgt (Abbildung 2-17). Die Anlage lässt sich über die drei Stapelvorrichtungen für die Lagerung um weitere Peripheriegeräte erweitern und

bietet damit einen relativ einfachen und flexiblen Einstieg in die Laborautomation. \94,96\ Eine Übersicht über die am häufigsten eingesetzten Workstations ist in Tabelle 2-1 dargestellt. \6,97,98\

Tabelle 2-1 Übersicht Workstations mit eingebettetem Systemintegrator

Anbieter/ Hersteller	Modell- bezeichnung	Lab-ware- positionen	Pipettoren / MTP-Formate	Software	Schnitt- stellen
Beckman Coulter	Biomek 2000	12	1/8	Bioworks SAMI	RS232
	Biomek Nx	12	8/96/384	Biomek Software SAMI	RS232 CAN - Bus
Caliper	Sciclone	15	96/384/ 1536	Sciclone 3.0	RS232 USB
Eppendorf	EpMotion 5075	Stellfläche 1,40x 0,75m	96/384/ 1536	epBlue	RS232 USB
Hamilton	Microlab 4200	38	4/8/12/96	Eclipse	RS232 USB
CTC Analytics	CombiPAL	24	1	Cycle Composer	RS232 TTL-I/O
Tecan	Genesis Freedom EVO	Stellfläche 2 x 0,87m	4/8	Gemini	RS232
Zinsser Analytic	Lissy2002	Stellfläche 2 x 0,7m	4/8/16	WinLissy	RS232

2.4.2 Anlagen für die totale Laborautomatisierung

Manche Inselautomaten bieten auf Grund einer offenen Automatisierungsstruktur neben dem Einsatz als stand-alone Gerät die Möglichkeit zur schrittweisen Laborautomatisierung bis hin zur Vollautomation.

Die Funktionalität eines Synthese- und Pipettierautomaten, wie z.B. des *Biomek Nx*, kann mit Hilfe der Prozessleitsoftware *SAMI/SILAS* und eines Probentransfersystems (Linearportal) durch die Integration eines Barcode-Reader, eines Inkubators, eines Cell Counter oder diverser Hotels zur Lagerung der Mikrotiterplatten erweitert werden. \36,99\ Auch komplexe Reaktionssysteme, wie der Hochdruck-Multiparallelreaktor *HPMR 50-96*, lassen sich über den MTP-basierten Probentransfer, z.B. über einen *ORCA*, integrieren. \100\ Der Power Processor von *Beckman Coulter* nutzt ebenfalls einen Laborroboter für die Systemintegration. Der

modulare Aufbau des Systems ermöglicht die oben erwähnte schrittweise Laborautomatisierung. \101,102\

Die *Cybio*-Tochter *Accelab* konzipierte für die Umsetzung der *Slonomics*TM-Technologie ebenso eine vollautomatische Anlage. Die Methoden beruhen auf der Verwendung einer definierten Anzahl an patentierten Doppelstrang-DNA-Bausteinen, wobei sich die Synthesestrategie in konvergente, gut kontrollierbare Teilschritte gliedern lässt. Diese lassen sich über kleine, spezialisierte Roboterstationen automatisieren, bevor die Teilsysteme anschließend über eine Linearschiene miteinander verbunden werden (Abbildung 2-18). \46\

Auf der Anlage werden verschiedenste Genkonstrukte, bestehend aus hochkomplexen Molekülen, in hohem Durchsatz vollsynthetisch hergestellt. Durch die daraus resultierende hohe Wirtschaftlichkeit für die vollautomatische Genproduktion wurden neue Möglichkeiten für die Routineverwendung synthetischer Genkonstrukte

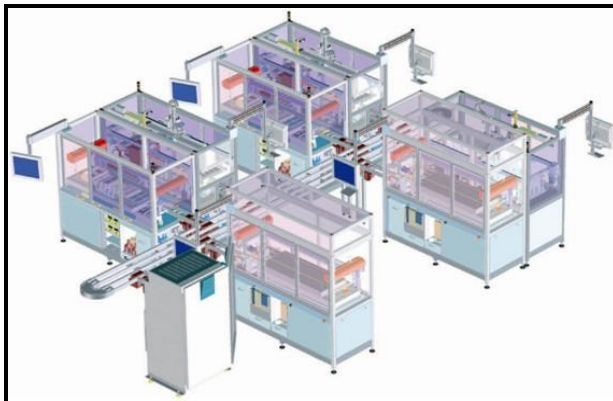


Abbildung 2-18 Vollautomatische Genproduktionsanlage

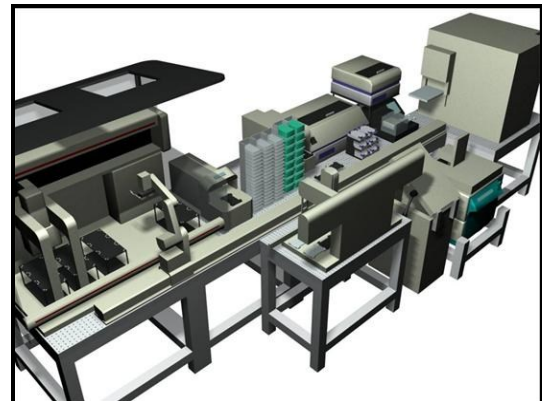


Abbildung 2-19 Vollautomatische ORCA-basierte Laborplattform

in allen Bereichen der Genomforschung eröffnet. \46\ Weiterhin können vollautomatisierte verteilte Systeme für die Entwicklung und Umsetzung von Verfahren der kombinatorischen Chemie aber auch zur Durchführung von biologischen Test- und Screeningverfahren, wie z.B. für Aktivitätsuntersuchungen mit Enzyminhibitor-Tests eingesetzt werden. \103\

Bei der in der Abbildung 2-19 dargestellten vollautomatischen Anlage wurde die Inselautomation (Liquid Handler *BIOMEK* Fx) um einen Fluoreszenzreader (FLUOStar, BMG), einen Zellwasher (Bio-Tek), einen Inkubator (Cytomat 6001, Kendro) und eine Zentrifuge (Rotanta, Hettich) sowie verschiedene Hotels erweitert. Als zentraler Systemintegrator fungiert ein *ORCA*-Roboter. Durch diese

Erweiterungen lassen sich neben den eigentlichen Test- und Screeningverfahren auch zeitaufwändige Arbeitsschritte zum Identifizieren und Versiegeln der Proben automatisieren. \98\ Die dargelegten vollautomatischen Automatisierungslösungen mit zentralem Systemintegrator werden hauptsächlich unter Atmosphärenbedingungen betrieben. Es gibt jedoch auch vermehrt Anstrengungen, diese Anlagen unter Reaktionsbedingungen, angefangen von verschiedenen Drücken, unterschiedlichen Temperaturen bis hin zur Gewährleistung von Inertbedingungen, zu betreiben. Dadurch können beispielsweise Hochdurchsatzfermentationen durchgeführt werden. \104\

Eine weitere vollautomatische Anlage wird von der *BASF* Pflanzenschutzforschung eingesetzt. Zentraler Bestandteil ist ein Leaf Cutter, welcher täglich hunderte kleiner Blattstückchen für Wirkstofftests mit einem Laser ausstanzt. Ein anderer Roboter am Standort in Antwerpen verarbeitet rund 30.000 Wasserproben jährlich und liefert über 140.000 Analysenergebnisse. \53\ In Ludwigshafen hat *BASF* eine Anlage errichtet, die mit zwei Robotern und bis zu zwanzig Peripheriestationen präzise Formulierungen von Flüssigkeiten und Feststoffen ermöglicht. \50\ Weitere Anwendungsgebiete liegen auf dem biologischen Sektor im Bereich der Antikörpergewinnung oder Proteingewinnung oder generell auf dem Gebiet der Qualitätskontrolle.

2.4.2.1 Laborroboter als Systemintegratoren

Sowohl bei der Teilautomation durch Workstations, bei der vorrangig kartesische XYZ-Portale zur Anwendung kommen, als auch bei vollautomatischen verteilten Systemen erfolgt der Stofftransport und somit die Verbindung der einzelnen Geräte über Roboter, die gemäß ihrer Funktion auch als Systemintegratoren bezeichnet werden.

Das markanteste Unterscheidungskriterium dieser Roboter ist deren Hauptachsenkonfiguration. Durch die direkte Aneinanderreihung von rotatorischen und translatorischen Gelenken spricht man bei deren Aufbau auch von kinematischen Ketten. Aus der Vielzahl an Kombinationsmöglichkeiten haben sich die in Abbildung 2-20 dargestellten fünf Hauptkategorien herauskristallisiert. Kartesische, zylindrische, sphärische, horizontale und vertikale Knickarmroboter werden, bezogen auf die unterschiedlichen Anforderungen an Geschwindigkeit,

Wiederholgenauigkeit, Präzision, Arbeitsraum und Traglast, für die entsprechenden Handhabungsaufgaben eingesetzt. Betrachtet man die Eigenschaften der

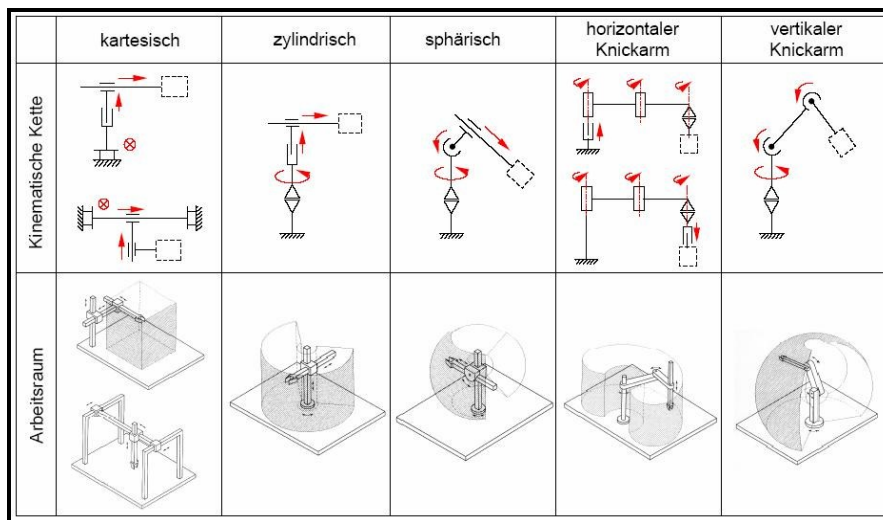


Abbildung 2-20 Übersicht kinematische Ketten

Laborroboter im Allgemeinen, so sind sie mit Traglasten von einem bis zwölf Kilogramm, Reichweiten von mehreren Metern bei Geschwindigkeiten von bis zu 6.000 mm/s und einer hohen Wiederholgenauigkeit im Bereich von bis zu +/- 0,02 mm für Anwendungen in der Laborautomation prädestiniert.

Tragkraft vs. Wiederholgenauigkeit, aber auch der zu erreichende Arbeitsraum, kombiniert mit den typenabhängigen Bewegungsabläufen (Freiheitsgrade), das Kommunikationsprotokoll und die vorhandenen Greiferoptionen sind Überlegungen, die vor dem Erwerb eines auf die Anwendungen zugeschnittenen Laborroboters anzustellen sind.

Auf dem Gebiet der **vertikalen Knickarmroboter** werden in den letzten Jahren Industrieroboterserien gefertigt, die jedoch nicht nur in der Industrie, sondern auch in den Laboren Einsatz finden. Mitsubishi und auch *Kawasaki* stellen sehr kompakte, hochpräzise Roboter her, die über eine Vielzahl an taktilen Sensoren verfügen. Diese erlauben z.B. eine Kraft- bzw. Momentenmessung, wie sie unter anderem für die Kollisionserkennung notwendig ist. Weiterhin können durch die Steuersoftware lineare oder auch geschleifte Roboterabläufe realisiert werden, um harmonische Kopf- aber auch toolstabile Bewegungen zu ermöglichen. Weitere Vertreter dieser Hauptkategorie sind zum Beispiel der *F3* von *Thermo Fisher Scientific* und der *TX 40* der Firma *Stäubli* (Abbildung 3-21 / Seite 84), der z.B. für die Bestimmung rheologischer Eigenschaften im Bereich der Qualitätskontrolle eingesetzt wird. \106\

Der *Kuka KR 16* und der von *Adept* produzierte *Viper s850* sind für den Einsatz im Reinraum konzipiert, da sie durch die Verwendung veredelter und leicht zu reinigender Oberflächen sowie von speziellen Gelenkdichtungen den strengen Reinheitsbestimmungen genügen.

Ein weiterer weit verbreiteter vertikaler Knickarmroboter ist der *ORCA*, welcher von der Firma *Beckman Coulter* für die Systemintegration eingesetzt wurde (Abbildung 2-21). Zukünftig soll der Probentransport jedoch durch den *Motoman HP3JC* (Abbildung 3-19 / Seite 67) realisiert werden. Vorkonfiguriert für die Trackmontage, soll dieser vor allem eine höhere Präzision im Liquid Handling im UHTS ermöglichen. Viele Laborroboter, so auch diese beiden, lassen sich anhand einer vielfältigen Auswahl an pneumatischen und elektrischen Händen an die entsprechenden



Abbildung 2-21
ORCA



Abbildung 2-22
*Kuka KR 5 SCARA
R350*

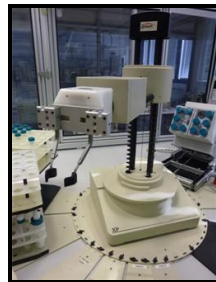


Abbildung 2-23
Zymark XP-Robot



Abbildung 2-24 Kartesischer
Roboter in vollautomatischer
Anlage *BASF*

Aufgaben im Labor anpassen. Neben Transportaufgaben können durch den Einsatz spezifischer Köpfe auch Prozesse wie das Dispensieren oder Vereinzeln von Proben vorgenommen werden. Stellvertretend für den Marktsektor, der sich in den letzten Jahren im Bereich der Entwicklung von Endeffektoren ausgebildet hat, sei die Firma *ATI-Industrial Automation* genannt.

Neben den vertikalen finden auch die **horizontalen Knickarmroboter** weite Verwendung in der Industrie wie auch im Labor. So eignen sich die auch als SCARA-Roboter bezeichneten Systemintegratoren hervorragend für den Transport von Mikrotiterplatten, wie zum Beispiel im *BioCel-Automation-System* von *Agilent Automation Solutions - Velocity11*. \108\ Der *RS60* von *Stäubli* und der *KR 5 SCARA R350* der Firma *KUKA* (Abbildung 2-22) sind Mitglieder dieser Roboterfamilie. In der industriellen Fertigung werden diese Roboter wegen ihrer schnellen und exakten

Positionierung zum Bestücken und Montieren von Klein- und Kleinstteilen in fast beliebiger Orientierung verwandt. \109\

Während die **sphärischen Roboter** in der Großindustrie sowie im Labor kaum zum Einsatz kommen, sind die **zylindrischen Roboter** ebenfalls weit verbreitet. Zwei typische Vertreter sind der *Zymark XP-Robot* der Firma *Caliper LS* (Abbildung 2-23) und der *R19 (Athena)* der Firma *ST Robotics*.

Sie zeichnen sich durch eine sehr steife Geometrie des Roboterarms aus, wodurch große Probenmassen bewegt werden können. Auch der *XP-Robot* verfügt über eine Vielzahl an Händen, die automatisch montiert werden können. Neben der Sensorik für die Positionsbestimmung erfolgt die Detektion der Hand- und Labwareaufnahme über Sensoren zur Kraft- bzw. Momentenmessung. Einige Autosampler für das Probenhandling an einem Analysegerät, sowie viele MTP-Stapelförderer, die den Mikrotiterplattentransport zwischen Pipettierautomaten und Hotels übernehmen, sind ebenfalls in zylindrischer Bauweise entwickelt worden. \6\

Ein weiterer genereller Vorteil der bisher vorgestellten Roboter ist die vielfältige, den räumlichen Gegebenheiten anpassbare, Montage. So können sie vertikal, seitlich, über Kopf, aber auch auf einem Linearantrieb angeordnet werden. Durch die Erreichbarkeit von Peripheriegeräten beiderseits der Schiene können sehr flexible und großflächige Aufbauten von Automatisierungszellen realisiert werden.

Als letzte Hauptkategorie seien die **kartesischen Roboter** vorgestellt. Sie bestehen durch eine hohe Positioniergenauigkeit, da translatorische Achsen steuerungs- und messtechnisch einfacher zu handhaben sind als rotatorische Achsen. Ihr großer Vorteil besteht in der Gewährleistung dieser Präzision an jedem Punkt eines sehr ausgedehnten Arbeitsraumes. \3\ Abbildung 2-24 veranschaulicht eine derartige Anlage zur Qualitätskontrolle von Carotinoid-Produkten. \107\ Des Weiteren zählt der *t15050* von *aeb-robotics* zu dieser Kategorie (Abbildung 3-19 / Seite 67).

Ein weiterer innovativer Ansatz, einzelne Laborgeräte zu einem vollautomatischen System zu integrieren, wurde am Fraunhofer Institut für Produktionstechnik und Automatisierung in Stuttgart verfolgt. Unter dem Namen *m:Pal* wurde eine Anlage konzipiert, deren Probentransport zwischen den peripher angeordneten Geräten über planarmotorgesteuerte XY-Schlitten erfolgt (Abbildung 2-25). Neben den Systemintegratoren werden heute auch Kleinroboter für die unmittelbare Zusammenarbeit mit dem Menschen entwickelt. Auf Grund der geringen Drehmomente können diese

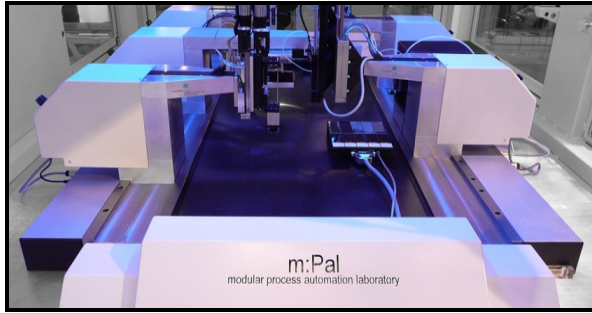


Abbildung 2-25 Planarmotorgesteuerter Probentransport mittels *m:Pal*



Abbildung 2-26 *Katana* von *Neuronics*



Abbildung 2-27 Assistenzroboter *LISA*

Handhabungsroboter ohne Housing platz- und kostensparend eingesetzt werden. Der von Neuronics vertriebene *Katana* (Abbildung 2-26) oder auch der vom Fraunhofer Institut entwickelte mobile Assistenzroboter *LISA* (Abbildung 2-27) sind Repräsentanten dieser Manipulatoren. Manche dieser Roboter verfügen sogar über dämpfende Schützhüllen und Kontakterkennung über kapazitive Abstandsmessung.

Tabelle 2-2 Übersicht Systemintegratoren

Roboter	Anbieter/ Hersteller	Freiheits- grad	Gewicht (kg)	Traglast (kg)	Wiederhol- Genauig- keit (mm)	Schnitt- stellen	Software
XP- Robot	Zymark	4	39	1,4	+/-1	RS422	EasyLab
ORCA	Beckman Coulter	5	8	2,5	+/-0,25	RS232	SAMI
HP3JC	Motoman	6	27	3	+/-0,03	Ethernet Profibus DP	INFORM III
F3	CRS	6	53	3	+/-0,05	Polar Rapl-3	16dig. Output RS232
RX 60	Stäubli	6	44	2,5	+/-0,02	Ethernet Profibus DP	VAL 3
Katana	Neuronics	6	4,8	0,4	+/-0,1	Ethernet USB	Katana 4D
RV- 1AJ	Mitsubishi	6	19	1	+/-0,02	Cosimir Cosirop	Ethernet RS232

9 www.m-pal.de

10 www.neuronics.ch

11 www.iff.fraunhofer.de

Eine Übersicht über die eingesetzten Systemintegratoren und deren wichtigste Eigenschaften sind in der Tabelle 2-2 aufgeführt. Der *ORCA* besitzt ab Werk eine Laufschiene, wodurch der Roboter über alle drei translatorischen Freiheitsgrade verfügt. Die restlichen Roboter lassen sich auf einen externen Track montieren, was im Falle des *XP-Robot* neben der Arbeitsraumerweiterung auch in einem weiteren Freiheitsgrad resultiert. Während der *XP-Robot* zur Gruppe der zylindrischen Roboter gehört, handelt es sich bei den anderen Aufgeführten um vertikale Knickarmroboter.

2.5 Software für die Laborautomatisierung

In der industriellen Anlagentechnik werden die Soft- und Hardwarekomponenten, die für die Steuerung und Regelung, das Überwachen, Anzeigen und Bedienen und die Protokollierung eingesetzt werden, als Prozessleitsystem (PLS) bezeichnet. Laut Definition handelt es sich weiterhin um verteilte, über Bussysteme verbundene, spezielle Rechnersysteme für große technische Anlagen der Verfahrens- und Energietechnik. Es werden vorkonfektionierte, vom Hersteller des Prozessleitsystems entwickelte, universelle Programmbausteine bereitgestellt, die vom Anwender in zweckdienlicher Weise verbunden werden, was als Konfigurierung bezeichnet wird. Da die bereits aufgeführten Prozesse in der Laborautomation ebenfalls eine Rolle spielen, spricht man auch hier von Prozessleitsystemen.

Eine Softwarearchitektur lässt sich auf der Basis sogenannter **Middleware** errichten und über **Softwaremodule** und **Scriptbausteine** an zweckgebundene Bedürfnisse anpassen. Manche Hersteller liefern jedoch auch komplette Leitsysteme mit ihren automatisierten Laboranlagen aus. Sie gewährleisten zwar eine vereinfachte Handhabung, beschränken aber in der Regel auch die Flexibilität. In jedem Fall ist die Software ausschlaggebend für den zuverlässigen Betrieb der Anlage.

Probleme bei der softwareseitigen Konzeptionierung sind der hohe Grad an Komplexität, die verteilte Struktur und die rasante Entwicklung auf den beteiligten Wissenschaftsgebieten. – Softwaretechnologien (Schnittstellen, Systemarchitekturen, Bussysteme), Hardwareentwicklungen (Peripheriegeräte, Sensoren, Aktoren, Computerhardware) – Die Programmierung der Softwaremodule und der Einsatz intelligenter Scheduler, die den parallelen und synchronisierten Prozessablauf ermöglichen, sind dabei besonders hervorzuheben. Die größte Herausforderung für den Systemingenieur ist die Prozess- und Anlagenabbildung für den Operator, da ein

hohes Maß an interdisziplinären Kenntnissen erforderlich ist. Beschreibt man die Softwarearchitektur abstrakt (Abbildung 2-28), finden sich die Programme zur Methodenentwicklung auf der **Leitebene** wieder.

Die gestrichelte Linie verdeutlicht die angesprochene Schnittstelle zwischen den Natur- und Ingenieurwissenschaften. Die zentrale Frage lautet: "Welche Anlagenparameter und Konfigurationsmöglichkeiten sind dem Anwender für eine flexible, vielschichtige und intuitive Methodenentwicklung zur Verfügung zu stellen, und welche sollen für einen verbesserten Überblick hinter der Steuerungsebene verborgen bleiben?"

Diese Frage lässt sich nur mit einer klaren Abgrenzung des Applikationsfeldes und der dafür notwendigen Kommunikation zwischen den beteiligten Wissenschaftsgebieten beantworten. Des Weiteren spielt die Gestaltung dieses Mensch-Maschine-Interfaces eine entscheidende Rolle für die Leistungsfähigkeit und

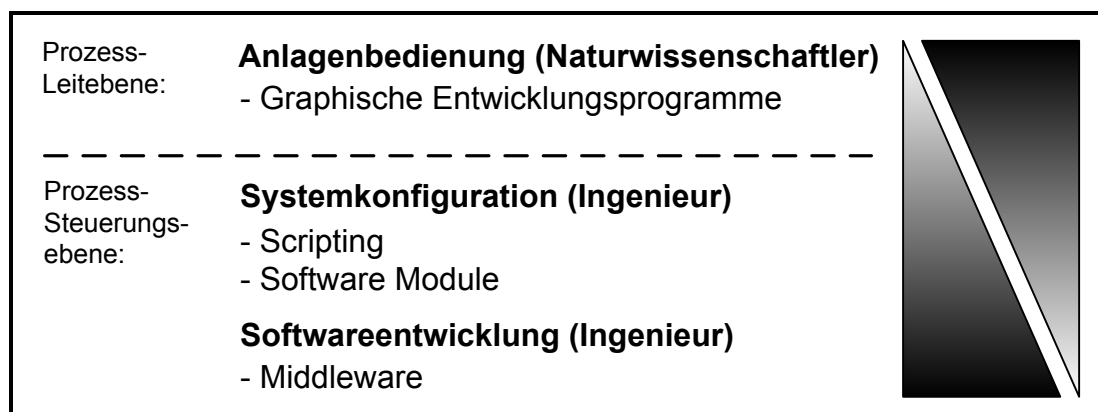


Abbildung 2-28 Programmiererebenen

die Stressanfälligkeit der Anlagenbediener. \111\ Die **Steuerungsebene** ist in der Grafik zweigeteilt. Das Fundament bildet die bereits angesprochene Middleware, die einen Großteil der notwendigen Softwarefunktionalität für die Anlagenerrichtung kapselt. Sie stellt unter anderem Systemdienste, z.B. zur Kommunikation über unterschiedliche Schnittstellen oder zur Simulation von Methodenabläufen, zur Verfügung. \112\

Die Hauptaufgabe für den Systemkonfigurator ist die bedarfsgerechte Adaption der Middleware an die konkrete Anlage. Dies umfasst hauptsächlich das Schreiben von Softwaremodulen für die einzusetzende Hardware und den Einsatz von Scripttechnologien für die Anpassung der Softwaremodule.

2.5.1 Middleware

Middleware ist als off-the-shelf Software verfügbar und somit nicht Teil eines Betriebssystems. Sie lässt sich als Softwareschicht veranschaulichen, welche Methoden für die Kommunikation und die Systemintegration verteilter Anwendungen zur Verfügung stellt. Dafür stehen standardisierte Schnittstellen und Protokolle bereit. \113\ Die auf dem Markt etablierten Produkte lassen sich in drei Kategorien unterteilen.

Bei der **kommunikationsorientierten** Middleware liegt der Schwerpunkt auf der Abstraktion der Netzwerkprogrammierung. RPC, Java RMI sind zwei Vertreter dieser Kategorie.

Die Klasse der **anwendungsorientierten** Middleware unterstützt durch umfangreiche Kommunikationsstandards vor allem die Entwicklung verteilter Anwendungen. J2EE oder .NET zählen zu dieser Kategorie. Eine ebenfalls weit verbreitete objektorientierte Middleware-Spezifikation ist CORBA, deren Kern ein sogenannter Object Request Broker (ORB) bildet. Der ORB stellt eine Infrastruktur zur Verfügung, die einen weitgehend transparenten Informationsaustausch zwischen Clients und Serverobjekten ermöglicht, unabhängig von spezifischen Plattformen und Techniken der Objektimplementierung. \114\ Auf dem Gebiet der mobilen Robotik wird CORBA verstärkt eingesetzt und weiterhin optimiert (Abbildung 2-29).

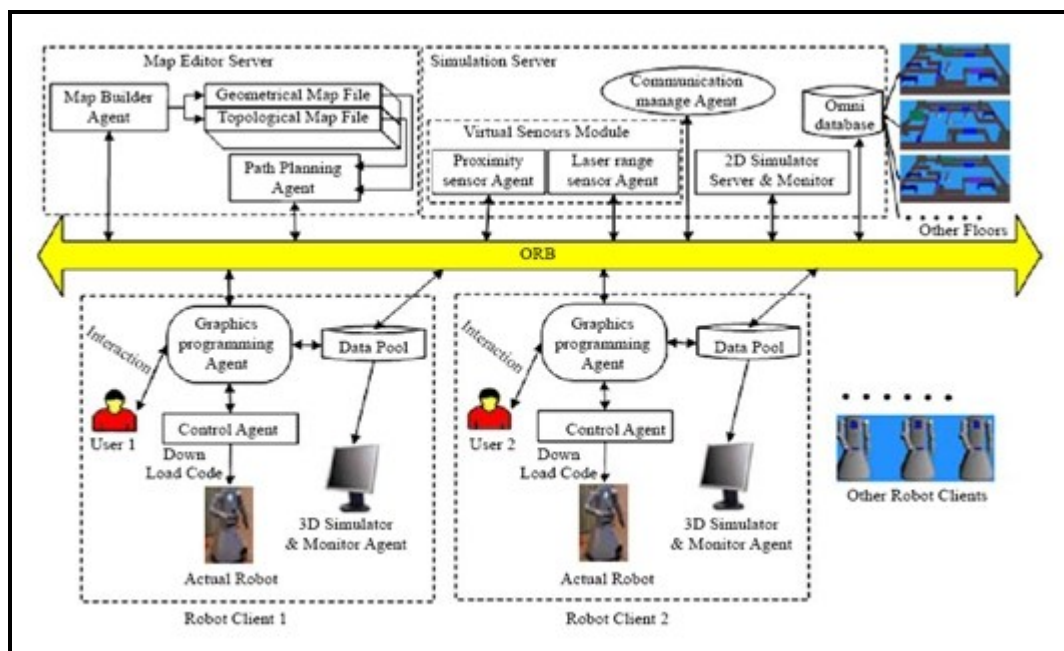


Abbildung 2-29 CORBA-basierte Ansteuerung mobiler Roboter

Die Grafik veranschaulicht die einzelnen Clients (Graphics programming Agent), die die auf den Servern abgelegten Services zur Routenplanung (Laufzeit) oder zur Simulation (Entwicklungszeit) über den ORB nutzen. \115\ Für die Geräteintegration innerhalb der Laborautomatisierung konnte sich CORBA jedoch bislang nicht durchsetzen. Eine dritte Klasse bilden die **nachrichtenorientierten** Middlewarekonzepte. Diese arbeiten nicht mit Methoden- oder Funktionsaufrufen, sondern über den Austausch von Nachrichten. Das Nachrichtenformat wird von der eingesetzten Middleware vorgegeben. Eine nachrichtenorientierte Middleware kann sowohl synchron als auch asynchron arbeiten. Asynchron erfolgt die Nachrichtenübermittlung über eine Warteschlange. Vorteile sind u.a. die vollständige Entkopplung von Nachrichtensender und -empfänger, was die unabhängige Programm- bzw. Komponentenentwicklung in einer heterogenen und verteilten Umgebung ermöglicht. Außerdem steigt die Teilverfügbarkeit einzelner Module, und auch die Erweiterbarkeit und die leichtere Wartung einer Roboteranlage sind als Vorteile des Einsatzes einer nachrichtenorientierten Middleware zu nennen.

Neben der Möglichkeit, ein bestehendes Produkt zu nutzen und anzupassen sind auf dem Markt auch Entwicklungsumgebungen wie YARP erhältlich, die den Entwurf von eigenen Middlewarekonzepten ermöglichen. Weitere Middlewareprodukte für die Laborautomatisierung sind Player und ALE von SAP. \112\

Viele Middlewarekonzepte basieren auf der **ActiveX-Technologie**. Dabei handelt es sich um einen Begriff, der ursprünglich mit internetspezifischen Technologien und Anwendungen verbunden war. Heute steht er für Technologien, die eine Kommunikation zwischen unterschiedlichen Anwendungen über die OLE-Schnittstelle von Windows ermöglichen. Das zu Grunde gelegte COM-Interface stellt dessen Nutzung unabhängig von der eingesetzten Programmiersprache und der genauen Kenntnis der ActiveX-Komponente sicher. \116\ Mit dieser Technologie lassen sich sogenannte ActiveX-Controls programmieren, die sich als Objekte innerhalb anderer Anwendungen einbinden lassen. Das Silas.ocx z.B. kapselt die Funktionalität, die zur Kommunikation der SAMI/SILAS-Systemkomponenten notwendig ist. Im Kapitel 2.5.4.1 auf Seite 35 wird die Funktionsweise dieser Architektur dargelegt.

2.5.2 Softwaremodule

Unter Softwaremodulen versteht man wiederverwendbare und unabhängige Softwarekomponenten mit einer klar spezifizierten Funktion. Man spricht auch von einer definierten Kapselung der Funktionalität über Schnittstellen, die durch Übergabeparameter definiert sind. Ein Softwaremodul kann z.B. als Funktion oder Unterprogramm aufgerufen werden, führt anhand von Übergabeparametern eine Reihe von Verarbeitungsschritten durch und liefert als Ergebnis Rückgabeparameter an das aufrufende Programm. Ein Modul kann selbst weitere Module aufrufen, wodurch eine Hierarchie von Programmaufrufen ermöglicht wird. \117\

Innerhalb von Automatisierungsstrukturen verbirgt sich hinter dem recht allgemein gehaltenen Begriff eines Softwaremoduls folgende Funktionalität:

- Simulation der Hardwarefunktionalität
- Dialog für die Konfiguration des Hardwareverhaltens während der Methodenentwicklung
- Ankopplung an eine Middleware durch die Kommunikation mit anderen Architekturkomponenten
- Einbindung gerätespezifischer Software
- Abbilden der Schnittstellen/Protokolle für die Hardwareansteuerung

Einen entscheidenden Vorteil bieten Systemarchitekturen, die die freie Auswahl der Programmiersprache für den Entwurf der Softwaremodule erlauben. Bei der nachrichtenbasierten Middleware *SILAS* z.B. lässt sich die Funktionalität für die Kommunikation über ActiveX-Objekte einbinden, was die Programmierung in einer beliebigen Programmiersprache zulässt. Dadurch lässt sich eine bestehende Anlagenarchitektur um Module erweitern, die in einer moderneren Sprache programmiert sind, ohne dass die restlichen Anlagenkomponenten angepasst werden müssen. Vorstellbar ist z.B. der Einsatz der .NET Programmierung, um die Programmierung neuer Interfaces zu erleichtern und damit Zeit und Kosten während des Softwareentwurfs einzusparen.

2.5.3 Scripting

Neben der Verwendung einer geeigneten Middleware und dem Schreiben von gerätespezifischen Softwaremodulen hat sich eine dritte Technologie für die Konzipierung von Roboterplattformen etabliert, das Scripting.

Es handelt sich dabei um Hochsprachen, deren Anweisungen eine größere Menge an ausgeführten Instruktionen auslösen als z.B. in C, C++ oder Java. Dadurch können sehr komplexe Aufgaben, wie z.B. das Erzeugen einer Instanz eines ActiveX-Objektes in nur wenigen Zeilen, ausgeführt werden. Ein weiterer Vorteil ist das Fehlen von Typenbezeichnern bei der Variablendeklaration. Weiterhin müssen die Programme nicht kompiliert werden, da die Script Engines den Code zur Laufzeit interpretieren. Fehler im Script lassen sich dadurch erst zur Laufzeit feststellen, jedoch wird nach dem Ändern von Codesegmenten kein erneutes Kompilieren notwendig.

Durch diese Vorteile sind Scripting-Technologien für das unkomplizierte Verbinden von Softwarepaketen und damit für die Rekonfiguration bzw. die Anpassung bestehender Softwarepakete an spezifische Bedürfnisse im Labor prädestiniert. \118\ In vielen Laborautomationslösungen kommt das Scripting auch auf höheren Ebenen zum Einsatz. So kann unter Verwendung des Microsoft - ActiveXTM-Scripting die Steuerungsebene eines PLS umgesetzt werden. Über die einfache Implementierung der OLE Automation-Schnittstelle ist die unkomplizierte Einbindung weiterer Geräte und Komponenten zur Erweiterung des Gesamtsystems möglich.

Ein Mangel, der in der Laborautomation eine eher untergeordnete Rolle spielt, ist der Laufzeitnachteil gegenüber Compiler-basierten Programmiersprachen. \119,120\ Ein weit verbreiteter Vertreter der Scriptsprachen ist VB-Script.

2.5.4 Softwareprodukte und Standards für die Geräteintegration

Bevor der Fokus auf die Laborautomatisierung gerichtet wird, soll ein Standard aus der Softwareentwicklung für die industrielle Geräteintegration vorgestellt werden. Es handelt sich hierbei um die in Abbildung 2-30 dargestellte FDT / DTM – Technologie (Field Device Tool / Device Type Manager), deren modulare Kommunikations- und

Konfigurationsschnittstelle dazu dient, die Geräteintegration zu erleichtern und zu vereinheitlichen. FDT unterstützt als Rahmenapplikation z.B. eine Vielzahl von Feldbussen wie den Profibus, organisiert das Datenmanagement und die Benutzerverwaltung, aber vor

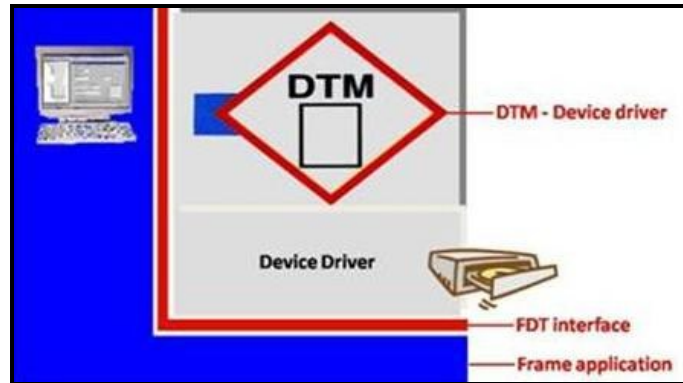


Abbildung 2-30 FDT/DTM Schnittstellenkonzept

allem die Ansteuerung der DTM-Module. \121\ Diese bilden die Gerätefunktionalität in eine Bediensoftware ab und ermöglichen die Parametrierung des Gerätes über ein standardisiertes Befehlsprotokoll. *Siemens* setzte diese Technologie beispielsweise bei den Kommunikationsprozessor-Baugruppen CP5511, CP5512 und CP5611 ein. Bezogen auf die heute bei Feldinstrumenten übliche Anbindung über GSD/EDD (textbasiert) ist FDT/DTM (COM-Technologie) deutlich komplexer und erzeugt neue, in diesem Zusammenhang bisher unbekannte, Abhängigkeiten und Kosten. Aufgrund der damit verbundenen nachteiligen Auswirkungen auf die Total Cost of Ownership ist diese Technologie aus *Siemens*-Sicht für die überwiegende Mehrheit von Feldgeräten in der Prozess- und Fertigungsautomatisierung nicht geeignet und sollte der Integration von Geräten mit sehr hoher Komplexität vorbehalten bleiben. \122\

Ein weiterer Ansatz, der den Aufwand zur Vereinheitlichung der Geräteintegration bestätigt, ist Universal Plug and Play (UPnP). Dieser Standard findet im Bereich der Haus- und HIFI-Technik Anwendung, basiert auf dem Austausch von standardisierten Netzwerkprotokollen und Datenformaten (z.B. XML) und setzt komplexe Hard- und Software zur IP-basierten Kommunikation voraus. \123\

Für die Laborautomation wurde bereits Ende der 90er Jahre ein Projekt von der NCCLS (National Committee on Clinical Laboratory Standards) ins Leben gerufen, um Standards für die Kommunikation und die Entwicklung von Laborgeräten zu definieren. Der Kunde sollte die Möglichkeit erhalten, seine Anlagen modular aus Einzelkomponenten unterschiedlicher Hersteller zu errichten. Man versprach sich davon sowohl eine Belebung des Marktes als auch eine Forcierung der Technologieentwicklung. \124\

Bis heute haben sich jedoch gerade für die Kommunikation der Einzelkomponenten und die damit verbundene flexible Anlagenerrichtung keine Standards durchgesetzt, woraus sich einer der Hauptgründe für die fehlende Akzeptanz der Laborautomatisierung ableitet. \1,2\ Lediglich vereinzelt werden einheitliche Lösungsansätze verfolgt, wie z.B. bei der *BASF* für die Ansteuerung und Auswertung aller Analysengeräte in einem Labor. \125\

Die Strategie der Geräte- und Softwarehersteller zur Kundenbindung ist größtenteils durch proprietäre Software bestimmt. Viele Systemlösungen bieten keine klar gekapselten Module, die der Kunde nach eigenen Auswahlkriterien zusammenstellen kann. So bietet die Robotiksparte der Firma *Kawasaki* den FS03N-Roboter mit einem eigenen PLS zur Integration der Peripheriegeräte an. Diese Kombination ist jedoch nicht wünschenswert, wenn der Kunde den Roboter lediglich in eine ihm vertraute Systemarchitektur über dessen Kommunikationsprotokoll integrieren will.

Im Folgenden sollen zwei Softwarepakete vorgestellt werden, die durch ihre modulare Architektur für die flexible Laborautomatisierung im Einzelgefäß-Handling von besonderem Interesse sind.

2.5.4.1 SAMI/SILAS

Die *SAMI/SILAS*-Architektur der Firma *Beckman Coulter* basiert auf dem **SAGIAN Core System**, welches zur Vereinfachung und Standardisierung der Automatisierung von komplexen Robotersystemen entwickelt wurde. Durch den modularen Aufbau über voneinander unabhängig entwickelbare Einzelkomponenten mit klar gekapseltem Funktionsumfang steht diese Architektur für eine unkomplizierte Erweiterbarkeit und die schnelle Implementierung neuer Komponenten. Die Zuverlässigkeit der Software sorgte darüber hinaus für eine breite Anwendung innerhalb der Automation von Laborprozessen im Mikrotiterplattenhandling. \36,99\

Das Softwarepaket ist zweigeteilt. Hinter dem Namen **SAMI** verbergen sich drei Hauptkomponenten:

- ein graphischer und intuitiv zu bedienender Methodeneditor
- ein teildynamischer Scheduler für die Berechnung der Ablaufsteuerung
- eine Laufzeitumgebung zur Prozessdurchführung und -überwachung

Diese Komponenten werden auf der Prozessleit- & Visualisierungsebene eines PLS eingeordnet (Abbildung 2-7). Die Methodenentwicklung erfolgt seit der neuesten

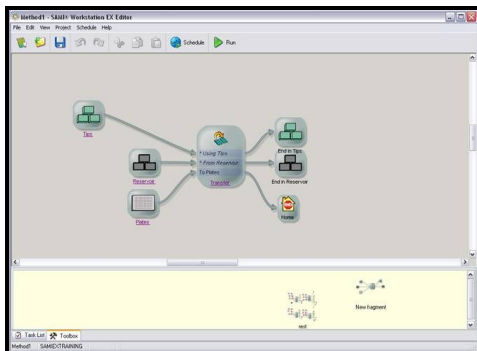


Abbildung 2-31 SAMI EX-Methodeneditor



Abbildung 2-32 SAMI EX-Schedule

Version, genannt *SAMI EX*, prozess- und nicht, wie bisher, geräteorientiert. Zu Beginn einer Methode wird eine Labware definiert, die sequenziell die erforderlichen Laborprozesse durchläuft. Diese werden auf den Laborgeräten ausgeführt und durch Icons repräsentiert (Flüssigkeitstransferschritt in der Abbildung 2-31). Die Prozessschritte, zu denen auch das Inkubieren oder Barcode-Einlesen gehören, lassen sich anhand von Dialogfeldern parametrisieren. Weiterhin können in *SAMI EX* Zeitbeschränkungen für Prozesse definiert werden, die beispielsweise die maximale Zeit, die ein befülltes Gefäß unverschlossen bleiben darf, festlegen.

Darüber hinaus stehen Icons für die Programmierung von Entscheidungsstrukturen anhand von Variablen (Messergebnisse wie Füllstände oder Trübung, Verfügbarkeit von Labware), ähnlich einer Programmiersprache, zur Verfügung. Alle Teilprozesse werden über Pfeile verbunden, welche die Transportschritte zwischen den Stationen abstrahieren.

Im Anschluss an die Methodenentwicklung berechnet der teildynamische Scheduler automatisch den Ablaufplan nach folgenden Kriterien:

- Minimierung der Bewegungen des Roboters durch Verschachtelungen von Lade- und Entladeoperationen und Optimierung der Ressourcenauswahl
- Organisation der Komponenten und Prozesse der Methode, so dass Konflikte vermieden werden und die Effizienz erhöht wird

Unter teildynamisch versteht man, dass an definierten Punkten innerhalb des Methodenablaufs Rescheduling-Schritte angeordnet werden können, die eine Neuorganisation der restlichen Methodenprozesse zur Folge haben. Weiterhin

berücksichtigt der Scheduler bei der Planung die notwendige Reihenfolge der Zugriffe auf Positionen einer Station, die einander blockieren könnten, und er führt ein „tip tracking“ für die jeweiligen Stationen durch.

Stehen mehrere Geräte für einen Teilprozess, wie z.B. das Inkubieren, zur Verfügung, können diese in *SAMI* als Pool definiert werden, und der Scheduler errechnet die Ressourcenzuteilung für minimale Transportwege. Abbildung 2-32 veranschaulicht die parallele Verarbeitung mehrerer Probendurchläufe, deren Anzahl, auch „Families“ genannt, zum Zeitpunkt des Scheduling konfiguriert werden kann (die unterschiedlichen Farben stellen die Transport- und Verarbeitungsprozesse dar). Alle Zeitangaben, die für den zeitoptimalen Ablauf benötigt werden, müssen in den Prozessdialogen konfiguriert werden. Angaben über die Dauer von Bewegungsabläufen entnimmt der Scheduler der Konfigurationsdatenbank. Zu Beginn der Berechnungen (Scheduling) werden die Konfigurationen der einzelnen Bearbeitungsschritte und die Kausalität des Ablaufes überprüft.

Neben dem eigentlichen Bearbeitungsablauf können sogenannte Consumer Module für das Loggen und anschließende Auswerten der Daten konfiguriert werden. Diese Module haben keine physischen Interaktionen mit den Proben durchzuführen, weswegen sie für die Berechnung der Probentransporte auch nicht berücksichtigt werden.

Für die Ausführung und Überwachung des Methodenablaufs stellt die *SAMI/SILAS*-Systemarchitektur die Laufzeitumgebung **SAMI-Run Time** zur Verfügung (Abbildung 2-33). Die Methode kann gestartet, beliebig angehalten und weitergeführt werden.

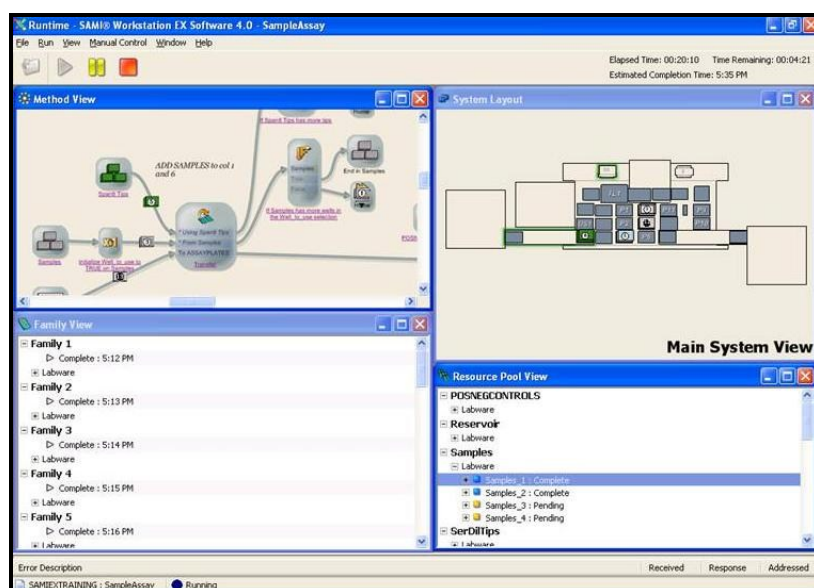


Abbildung 2-33 SAMI EX-Run Time

Zusätzlich lassen sich weitere Abläufe anhängen. Des Weiteren sind die Methodenabläufe simulierbar, um eine Kontrolle des Ablaufes in kurzen Zeiträumen und, wenn nötig, eine effiziente Fehlerdiagnose ohne Materialverbrauch bzw. Hardwareschäden zu ermöglichen.

Auf der Prozesssteuerungsebene (vgl. Abbildung 2-7) verfügt das Softwarepaket über die offene und modulare nachrichtenbasierten Middleware, genannt **SILAS**.

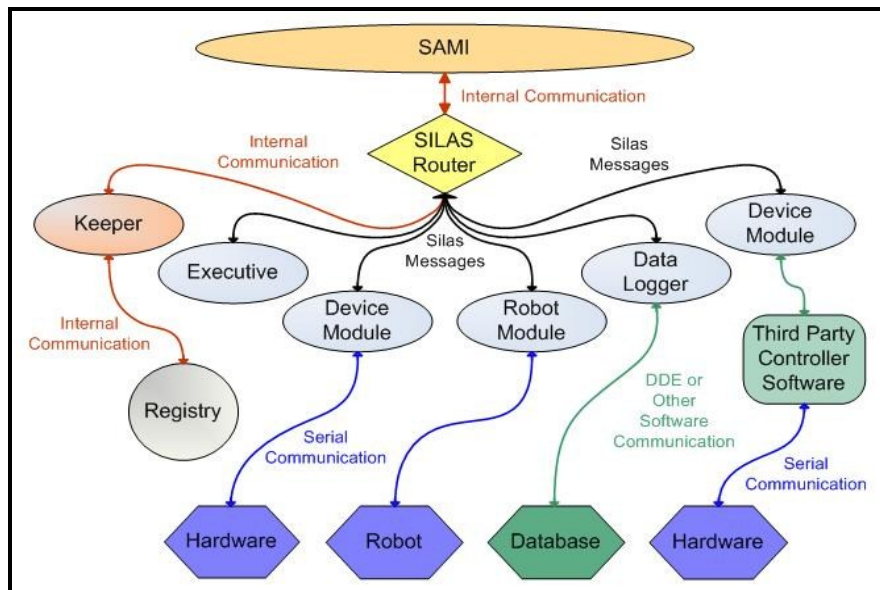


Abbildung 2-34 SILAS-Architektur

Die Softwarekomponenten (Abbildung 2-34) basieren auf einer hierarchischen, String-basierten Inter-Prozess Kommunikation, welche einige fundamentale Konzepte von Betriebssystemen vereint. Es verfügt über einen Router, der mit jedem angeschlossenen Gerät über dessen Device Module (DM) verbunden ist. Die Kommunikationsfunktionen sind in dem ActiveX-Control MsgCtrl.ocx gekapselt. Es befähigt jede Anwendung (Module.exe), die eine Instanz dieses Controls implementiert, mit den anderen Systemkomponenten zu kommunizieren (siehe Abbildung 2-35). Dies ist mit dem Windows Messaging vergleichbar. Der Keeper kommuniziert mit der Registry, welche ähnlich der Windows Registry einer Datenbank entspricht. Darin sind nutzungsrelevante Informationen über die Geräte abgelegt. Zudem nutzen die Integrationsmodule den Keeper, um sich anzumelden und ihre aktuellen Konfigurationsinformationen zu erhalten. Über zeitlich präzise Statusinformationen und prozessgetreu definierte Timeouts lässt sich eine Echtzeitkommunikation mit den Peripheriegeräten erzielen, die gleichzeitig die Grundlage für Fehlererkennungs- und behebungsroutinen bildet. \126\

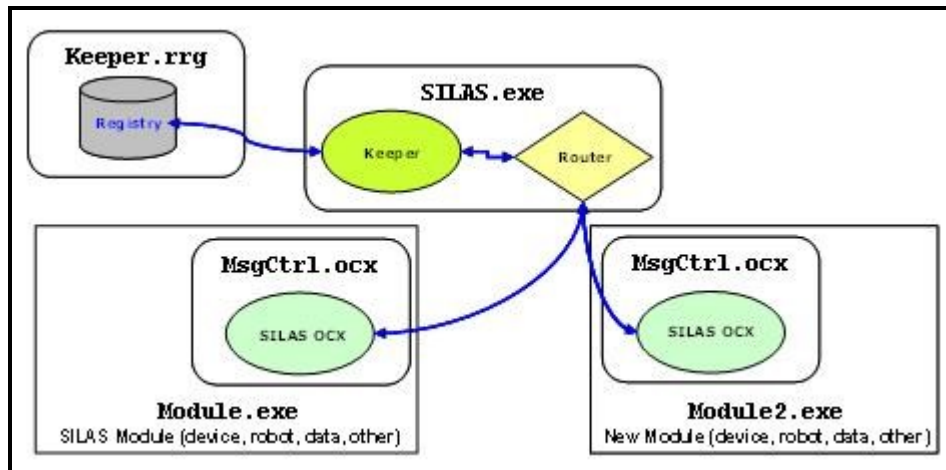


Abbildung 2-35 SILAS-Kommunikation über das MsgCtrl.ocx

Des Weiteren verfügt *SILAS* über ein Framework aus ActiveX-Controls zur Konfiguration der **Device Module**. Diese stellen die Schnittstelle zwischen der Hardware und der Prozessleitebene dar (siehe Abbildung 2-34). Deshalb werden sie

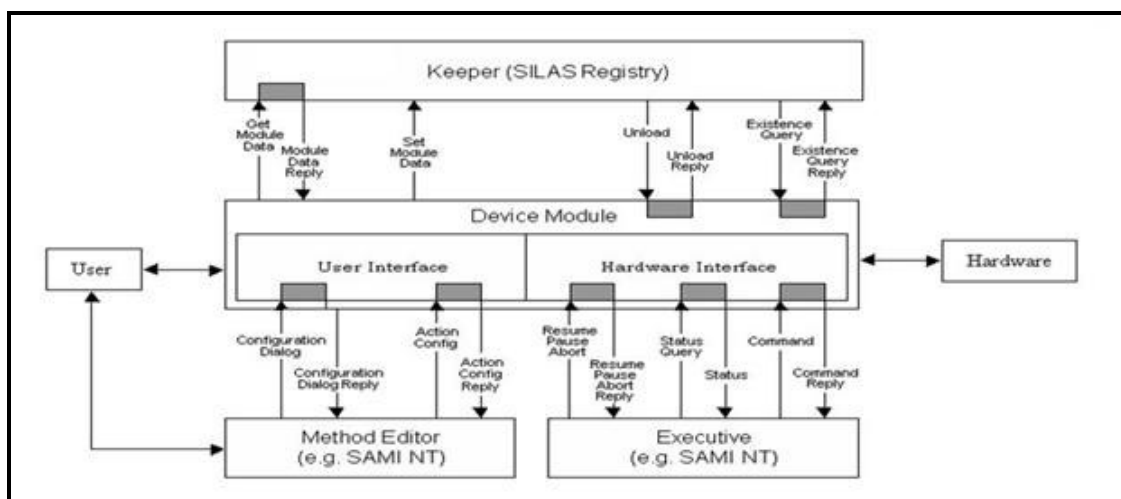


Abbildung 2-36 Grundfunktionalität eines SILAS-Device Module

auch als Integrationsmodule oder Hardwaretreiber bezeichnet. Es handelt sich um dialogfeldbasierte Anwendungen, die über folgende Funktionalität verfügen (siehe Abbildung 2-36):

- Kommunikation mit anderen *SILAS*-Komponenten über das Silas.ocx u.a. für den Empfang von Kommandos der Executive (Temperiere mit 37°C!), für das Senden von Keeperanfragen, zur Routeranmeldung oder zur Dialogdarstellung innerhalb des Methoden Editors von *SAMI EX*

- Konfigurationsdialog (Abbildung 2-37) für die Parametrierung der durchzuführenden Prozesse auf den Geräten (hier *FLUOstar* MTP-Reader)
- Abbilden des Kommunikationsprotokolls für die tatsächliche Hardwareansteuerung (TEMP0037)
- Hardwaresimulation

Durch die ActiveX-Technologie ist man bei der Programmierung der Hardwaretreiber nicht an eine festgelegte Sprache gebunden. Weiterhin lassen sich alle Schnittstellen zur Gerätekommunikation

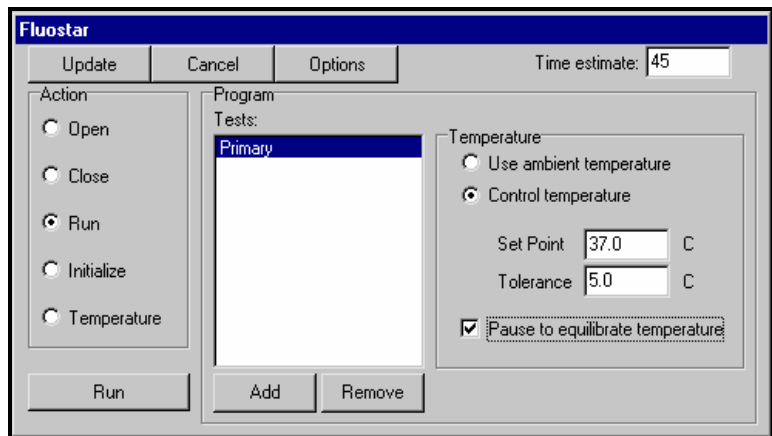


Abbildung 2-37 Action Config Dialog

(RS232, USB, Ethernet,

etc.) abbilden. Für die leichte Integration neuer Komponenten in ein *SILAS*-System stehen vorbereitete Softwaregerüste inklusive ausführlicher Dokumentation und Beispielen als *SILAS*-Development Kit zur Verfügung.

Dadurch, dass die Einzelkomponenten lediglich über ein einheitliches Nachrichtenformat miteinander kommunizieren, führen Modifikationen an einzelnen Modulen nicht zwangsläufig zu Änderungen in anderen Teilen des Systems. Abbildung 2-38 zeigt die Kommunikation während der Methodenentwicklung. Der Nachrichtenaustausch zur Laufzeit ist hingegen in Abbildung 2-39 visualisiert. Die Methode umfasst das Einlesen einer Mikrotiterplatte durch das MTP-Lesegerät

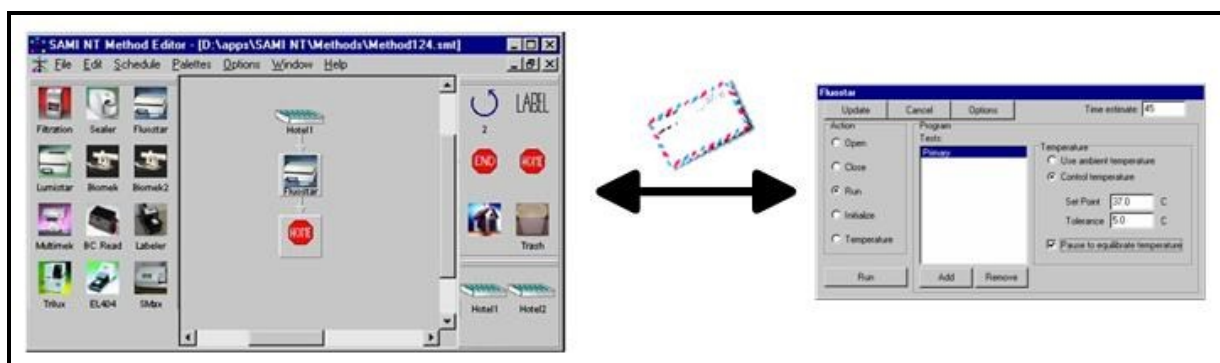


Abbildung 2-38 Kommunikation während der Methodenentwicklung

FLUOstar. Während der Methodenentwicklung wird das Device Module über eine Nachricht veranlasst, den Konfigurationsdialog anzuzeigen. Es lassen sich sowohl der Leseprozess für den automatischen Ablauf parametrisieren, als auch Einzelkommandos unmittelbar ausführen. Nach dem Scheduling der Methode wird sie, wie beschrieben, über das *SAMI-Runtime* ausgeführt. Die *SILAS-Executive* sendet gemäß der geschuldeten Methode die Kommandos an das Device Module.

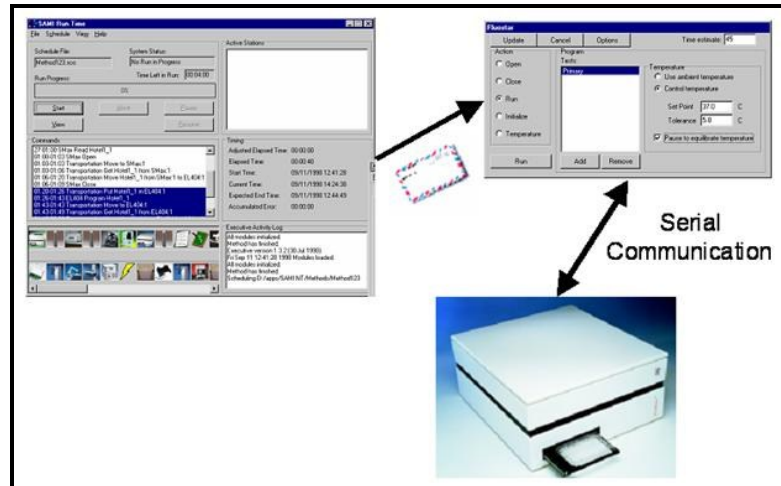


Abbildung 2-39 Kommunikation während der Methodenausführung

2.5.4.2 Overlord

Die Steuersoftware *Overlord 2* für die Laborautomation wird von der in Hampshire (UK) angesiedelten Firma Process Analysis & Automation (PAA) vertrieben und fußt ebenfalls auf einer ActiveX-basierten Middleware. 200 Treibermodule sind für kommerziell erwerbliche Laborgeräte aller Art, wie z.B. Systemintegratoren, Liquid Handler oder Inkubatoren erhältlich, wodurch eine schnelle Rekonfiguration der Laborautomatisierung möglich wird. Außerdem verfügt die Software über eine Entwicklungsumgebung für das Schreiben eigener Integrationsmodule. Die Integration von zusätzlicher Gerätesoftware wird genauso unterstützt wie das Verwenden von Gerätepools. Anders als die Vorgängerversion *Overlord*, die über einen statischen oder präemptiven Scheduler verfügte, erfolgt der Methodenablauf bei *Overlord 2* eventgesteuert. Des Weiteren enthält die Software ausgereifte Fehlererkennungs- und behandlungsmethoden, die in reduzierten Stillstandszeiten resultieren. Die Firma *AVIOR systems GmbH* verwendet für ihre integrierten Lösungen *Overlord* als PLS, liefert ihre Anlagen aber auch mit einer Eigenentwicklung, der *Zyklop Control Software*, aus. Dieses Paket enthält jedoch keinen Scheduler für die Parallelisierung von Teilprozessen.

3 Konzept einer modularen Laborautomationsanlage im Einzelgefäß-Handling

Die Konzeptionierung (türkis unterlegt) erfolgt, wie auch die später beschriebene Anlagenrealisierung und –validierung, auf der Basis des V-Modells (Abbildung 3-1). Es handelt sich dabei um ein standardisiertes Vorgehensmodell (ISO 9000) zur strukturierten Entwicklung komplexer Softwarearchitekturen. Es kommt ebenso für

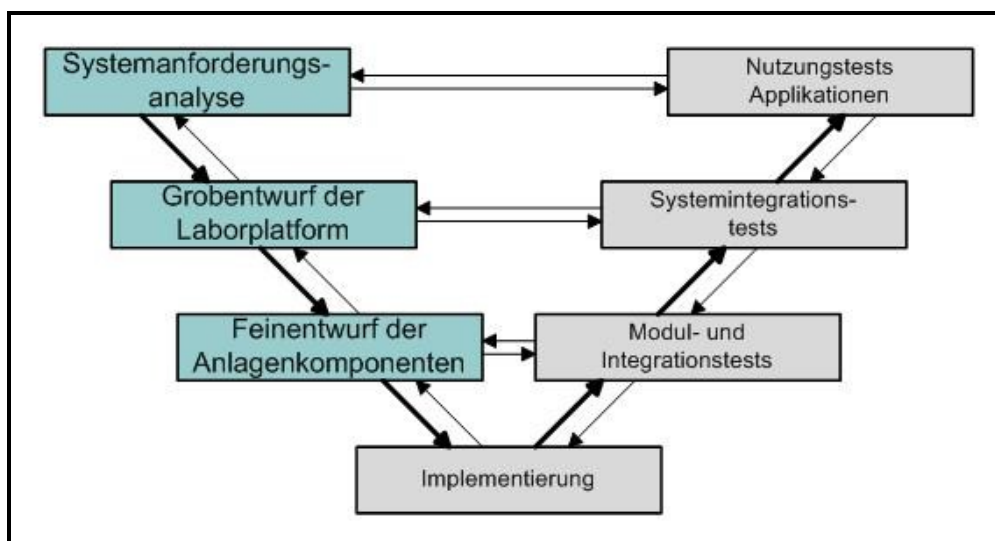


Abbildung 3-1 V-Modell Konzeptionierung

die Projektierung kompletter automatisierter Anlagen zum Einsatz und wird den jeweiligen Schwerpunkten angepasst. \127\ Die Doppelpfeile verdeutlichen den iterativen Charakter des Entwicklungsprozesses. Dieser ist am Stärksten in der Querverbindung beider Hauptstränge ausgeprägt, da bspw. die schrittweise Präzisierung des aufgestellten Grobkonzepts stets an die Validierung von Teilmodulen gebunden ist. Bei der Entwicklung einer flexiblen Automationslösung für ein breites Anwendungsgebiet steigt die Wahrscheinlichkeit der applikativen Konzeptverifizierung (1.Ebene).

Im Folgenden wird die **Systemanforderungsanalyse** in Kombination mit dem **Grobentwurf der Anlage** dargestellt. Basierend auf einer dezentralen Anlagenphilosophie, die den parallelen anstelle des sequenziellen Workflows für hohe Durchsätze verfolgt, bildet die Entwicklung eines universell einsetzbaren Robotermoduls den Kern der Arbeiten. In Kombination mit einem flexiblen Teach-Konzept ist eine unkomplizierte Rekonfiguration der Roboterplattform umzusetzen.

Die Flexibilität soll sich jedoch nicht nur auf den unkomplizierten Austausch des Laborroboters beschränken. Die Philosophie schließt ebenso eine beliebige Anordnung der Peripheriegeräte im Arbeitsraum des Systemintegrators mit ein, selbst wenn die Notwendigkeit besteht, diesen durch die Montage des Roboters auf einem Track zu erweitern.

Weitere Schwerpunkte sind der Einsatz eines geeigneten Prozessleitsystems (PLS) und die Entwicklung von abstrakten Gerätetreibern zur Verringerung des Integrationsaufwands und somit der Kosten.

Die Flexibilität der Anlage soll auch die Verarbeitung unterschiedlicher Gefäßgrößen im ml-Bereich zur Methodenlaufzeit einschließen. Dafür sind die komplexen Anforderungen an den Systemintegrator und an die eingesetzten Peripheriegeräte zu erarbeiten, um ein initiales Geräte-Setup für erste Anwendungen im biologischen Bereich zu realisieren. Durch die Skalierbarkeit der Systemphilosophie, lässt sich eine schrittweise Laborautomatisierung in vielen Bereichen der Life Sciences umsetzen. Das Systemkonzept greift generell für Laboranlagen, die einem häufigen Wechsel des Geräte-Setup und einer hohen Methodenvielfalt gerecht werden müssen. Forschungs- aber auch Industrieunternehmen, die bisher manuell durchgeführte Arbeiten schrittweise, jedoch mit der Perspektive des 24/7-Dauerbetriebes, automatisieren wollen, zählen zu dieser Zielgruppe. \128\ Die

Tabelle 3-1 Schwerpunkte der groben Konzeptionierung

Anforderung	Realisierung
1. Methodenvielfalt / -umfang (kleine Testreihen mit minimalem Geräteaufwand / umfangreiche Methoden im 24/7-Dauerbetrieb für hohe Durchsätze)	<ul style="list-style-type: none"> • Intuitives PLS für eine bedienerfreundliche und zuverlässige Methodenentwicklung bzw. -überwachung • Flexibles Teach-Konzept für die schnelle Um- bzw. Neukonfiguration des Geräte-Setups • Paralleler statt sequenzieller Workflow (PLS)
2. Verarbeitung unterschiedlicher Labware im ml-Bereich zur Methodenlaufzeit	<ul style="list-style-type: none"> • Einsatz eines geeigneten Systemintegrators • Konzept für den Transport unterschiedlicher Labware • Auswahl und Entwicklung adaptierbarer Laborgeräte

<p>3. Schnelle Umkonfiguration der gesamten Roboterplattform</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Implementierung/Unterstützung von Soft- bzw. Hardwareschnittstellen (PLS)
<p>4. Herstellerunabhängiger Geräteeinsatz</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Entwurf abstrakter Peripheriegerätetreiber • Programmierung eines adaptierbaren Transport-Moduls • Flexibles Teach-Konzept

Schwerpunkte des dargelegten Grobentwurfs sind in der Tabelle 3-1 zusammengefasst. Der **Feinentwurf der Anlagenkomponenten** zerfällt in fünf Untergliederungen (siehe Abbildung 3-2). Diese orientieren sich an den aufgelisteten Realisierungsschwerpunkten. Sie werden in den anschließenden Kapiteln im Vergleich zur Handhabung von Mikrotiterplatten diskutiert. Für die Umsetzung einer **dezentralen Anlagenarchitektur** soll das Softwarepaket SAMI/SILAS zur Anwendung kommen. Es wird seit Jahren für die Automatisierung MTP-basierter Methoden erfolgreich eingesetzt. Es handelt sich um eine offene und adaptierbare Softwarearchitektur (ActiveX & Script-Technologien), sodaß sie sich für die Anpassung an das EGH eignet. Der implementierte Scheduler ist eine Komponente der dezentralen Architektur, die den parallelen anstelle des sequenziellen Workflows

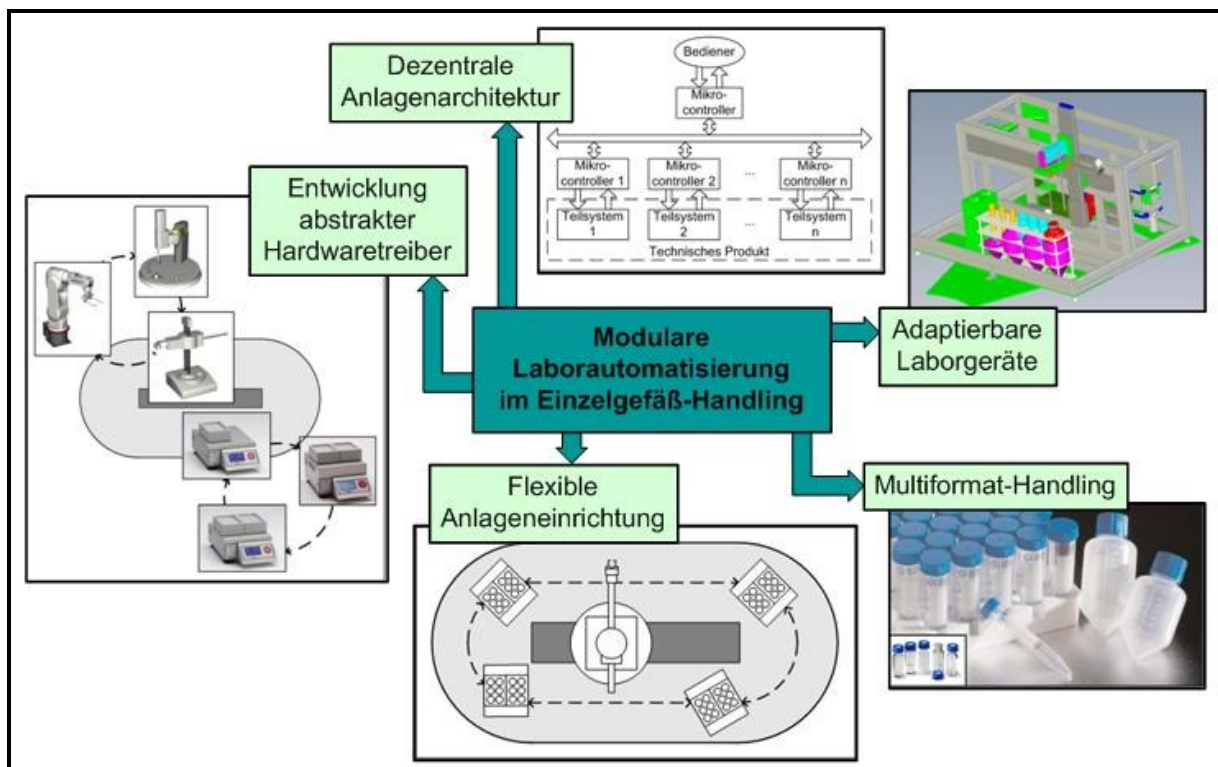


Abbildung 3-2 Schwerpunkte für die flexible Laborautomatisierung im EGH

bestimmt. In die Softwarearchitektur gliedert sich die **Entwicklung abstrakter Hardwaretreiber** für die Geräteansteuerung. Im Mittelpunkt der Arbeiten steht die Programmierung eines universellen Transportation Module für den Systemintegrator. Eine generische Abarbeitungsschleife soll unabhängig vom eingesetzten Laborroboter und dessen Positionsobjekten sichere Transportwege zwischen den Peripheriegeräten zusammensetzen. Die Gerätetreiber werden über eine klare Trennung der Hardware-Schnittstelle vom PLS-Interface auch an die Verwendung anderer Steuersoftware adaptierbar sein.

In Kombination mit dem Robot-Framework wird ein Teach-Tool die **flexible Anlageneinrichtung** gewährleisten. Es soll sich ebenfalls durch eine klar gekapselte Objekthierarchie an die Handhabung unterschiedlicher Roboter adaptieren lassen. Die Übergabe der Positionsdaten zwischen dem Teach-Tool und dem Transportation Module erfolgt über XML-Files. Die Anordnung der Peripheriegeräte in willkürlicher Orientierung im Arbeitsraum eines zylindrischen Systemintegrators inklusive dessen Trackmontage wird über Koordinatentransformationen realisiert.

Hinter dem Begriff **Multiformat-Handling** verbirgt sich der angestrebte Transport mehrerer Plattenformate und Gefäßgrößen zur Methodenlaufzeit durch den automatischen Wechsel der Roboterköpfe. Dieser wird der Verwendung eines einheitlichen Plattenformats und dem Einsatz von Multifunktionsgreifern gegenübergestellt.

Der fünfte Schwerpunkt beinhaltet die Verwendung von **adaptierbaren Laborgeräten**. Es werden kommerziell erwerbliche USB-gesteuerte Kühlthermoschüttler der Firma *HLC BioTech*, die über eine Vielzahl an Gefäßadaptern verfügen, für die Durchführung der Reaktionen zum Einsatz kommen. Demgegenüber bewältigt die bewährte *Zymark Fully Automated Capping Station Z410* das komplexe Problem des Auf bzw. Zuschraubens der Gefäße. Weiterhin ist ein multifunktionaler Liquid Handler (Abbildung 3-2) zu konzipieren und zu realisieren. Dessen flexibler Einsatz soll durch drei Fördertechnologien (Peristaltik- und Spritzenpumpe, Vakuumabsaugung), mehrere Förderkanäle und die Verwendung einer breiten Tube-Palette bestimmt sein. Das Gerät wird, wie die gesamte Anlage, als Funktionsmuster / Demonstrator mit dem Ziel des Funktionsnachweises entwickelt. Dennoch erfolgen bereits umfangreiche Tests zur Entwicklung eines Prototypen, der im Langzeitbetrieb zuverlässig einsetzbar sein soll.

Gefäßaufnahmen, die über das Rapid Prototyping (RPT)¹³ schnell und kostengünstig anzufertigen sind, werden die Anpassung der Geräte an die Verwendung unterschiedlicher Tubes ermöglichen.

Zur Programmierung der Teach-Software, der Softwaremodule und aller zur Konfiguration notwendigen Scripte sind die Möglichkeiten der objektorientierten Programmierung (Funktionskapselung, Objektübergabe und -identifizierung, etc.) zu nutzen, um einen schlanken Programmcode zu entwickeln und eine Wiederverwendung von Softwaremodulen zu gewährleisten. Um diese Prinzipien zu verdeutlichen, werden die Objektklassen der Software Module anhand von UML-Diagrammen dargestellt. \129,130\

3.1 Dezentrale Anlagenarchitektur

3.1.1 Abstrakte Softwarestruktur für die Laborautomation

Die Abbildung 3-3 enthält eine Übersicht über die elementaren Softwarekomponenten einer Laborautomation. Für die Methodenentwicklung bedarf es eines Editors, für die zeitoptimale Anordnung der Teilprozesse eines Schedulers und für die Ausführung und Visualisierung der geschedulten Methode einer Laufzeitumgebung (Method Runtime-Tool). Weiterhin sind Hardwaretreiber

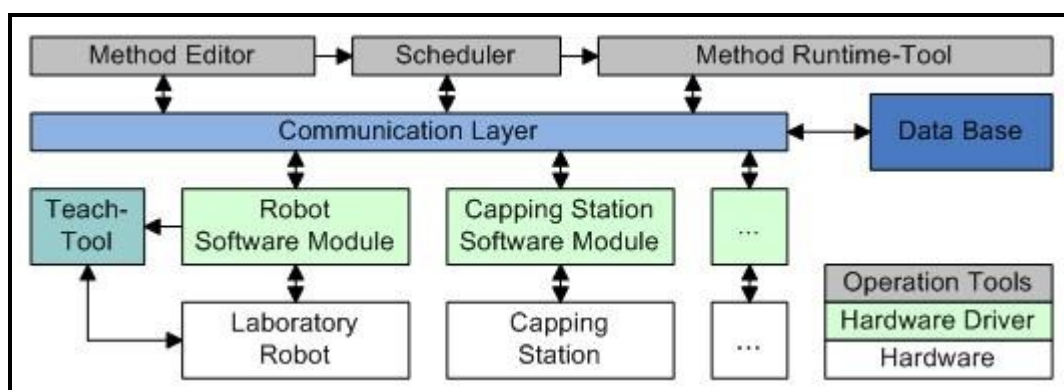


Abbildung 3-3 Abstrakte Struktur einer modularen Laboranlage

¹³ 13 Fertigungsverfahren, welches aus vorhandenen dreidimensionalen CAD-Daten einen Prototypen im Schichtbauverfahren erzeugt

(Software Module) elementar, die primär drei Aufgaben erfüllen. Einerseits werden für die Methodenentwicklung Dialoge zur Parametrierung der Laborprozesse zur Verfügung gestellt, andererseits bilden diese Module den Befehlssatz für die Hardwareansteuerung ab.

Der dritte Schwerpunkt ist die Realisierung der Kommunikation innerhalb der Softwarearchitektur. Client-Server-Modelle auf der Basis einer objektorientierten Middleware (z.B. CORBA siehe Abbildung 2-29 / Seite 30) kommen bspw. auf dem Gebiet der mobilen Robotik zum Einsatz. In der Laborautomation sind hingegen Konzepte weit verbreitet, die auf einer nachrichtenorientierten Inter-Prozess-Kommunikation mittels ActiveX-Technologien basieren (siehe Kapitel 2.5).

Für die Integration der Laborgeräte gibt es derzeit keine einheitliche Schnittstellen-Spezifikation (siehe Kapitel 2.5.4). Die vorliegende Arbeit definiert ebenso wenig ein einheitliches Interface, sie zeigt jedoch auf der Grundlage einer nachrichtenbasierten Middleware-Spezifikation Möglichkeiten auf, eine modulare Anlage bedienerfreundlich und mit einem geringen Integrationssaufwand zu errichten.

Es bedarf ferner einer Teach-Software zur Ablage der Positionsdaten des Laborroboters für den späteren automatischen Ablauf. Dabei müssen abstrakte Oberflächen zur Verfügung gestellt werden, die eine anwenderfreundliche Anlageneinrichtung ermöglichen.

Die zentrale Komponente bildet eine Datenbank, über deren Zugriff hardware- und methodenrelevante Parameter, wie der Bereich der Schüttelfrequenz eines Kühlthermomixers, ausgelesen und editiert werden können.

3.1.2 Einsatz und Anpassung der Leitsoftware *SAMI* auf Basis der nachrichtenorientierten Middleware *SILAS*

Für die Kommunikation der Einzelkomponenten (vgl. Abbildung 3-3) wird die nachrichtenbasierte Middleware ***SILAS*** eingesetzt, welche sich in erster Linie durch eine einfache Konfiguration gegenüber objektorientierten Ansätzen, wie z.B. CORBA auszeichnet. Das *SILAS*-Framework stellt eine Vielzahl an ActiveX-Controls zur Verfügung, die u.a. die schnelle Konfiguration von Treiberoberflächen ermöglichen. Des Weiteren wird eine klare Kapselung der Softwaremodule erreicht, die den Austausch oder die Bearbeitung einzelner Treiber ohne die Beeinflussung der übrigen Module erlaubt. Außerdem lassen sich durch *SILAS* und die Verwendung

einer objektorientierten Programmiersprache grundlegende Anforderungen an konzeptionelle IT-Architekturen für die Komponentenentwicklung, wie Verständlichkeit, Erweiterbarkeit, Konsistenz und Abstraktion, umsetzen. \129\

Die Objektorientierung (Kapselung, Vererbung, Polymorphie, etc.) vereinfacht das Programmieren in Ebenen, wodurch nicht nur die Übersichtlichkeit, sondern auch der Austausch und die Wiederverwendung einzelner Softwarepakete optimiert werden. So lässt sich die Hardwareschnittstelle (in der Abbildung 3-4 blau unterlegt) weitgehend unabhängig von der SILAS-Funktionalität umsetzen (vgl. Abbildung 2-36 / Seite 39). Dadurch können die programmierten Gerätetreiber relativ leicht an

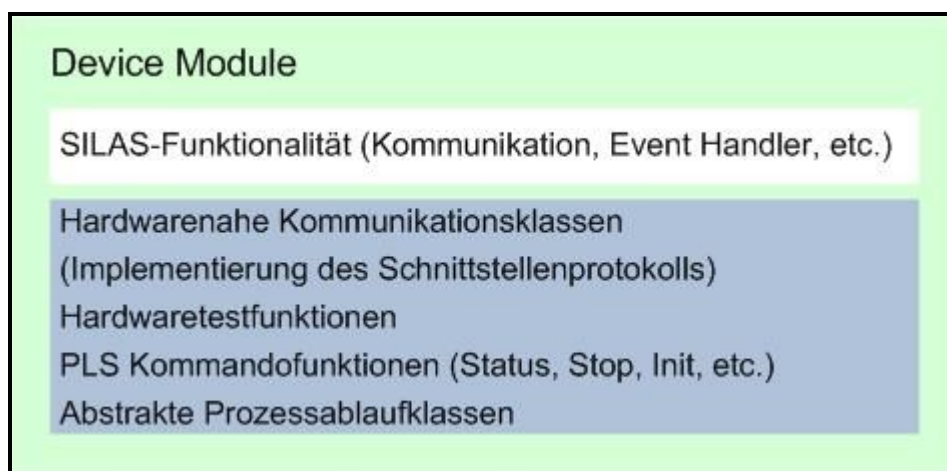


Abbildung 3-4 Funktionalität eines Device Module

die Verwendung einer anderen Middleware angepasst werden. Die offene Struktur (ActiveX-Technologie) erlaubt außerdem das Schreiben der Softwaretreiber in verschiedenen Programmiersprachen. Dadurch ist die Anpassung der initial in C++ zu schreibenden Treiber beispielsweise auf .Net möglich.

Überdies lassen sich alle Geräteschnittstellen (DDE, USB, RS232, Ethernet, I2C, etc.) innerhalb der zu entwickelnden Hardwaretreiber abbilden. Meist stellen die Laborgeräte bzw. die für den Anschluss notwendigen Interfacekarten die Kommunikationsfunktionalität über ActiveX-Controls oder DLLs bereit.

Der Vereinheitlichung der Geräteintegration im Labor mit dem Wunsch, ähnlich wie zum PC-Bereich das Plug & Play (PnP) zu ermöglichen, scheitert hauptsächlich aus zwei Gründen:

- Kundenbindung über proprietäre Schnittstellen

- Hoher Komplexitätsgrad und hohe Kosten für die Umsetzung universeller Kommunikationsschnittstellen im Verhältnis zu den Gesamtkosten der Geräteentwicklung (siehe Kapitel 2.5.4)

Auf Grund der Hardwareunterstützung durch das Betriebssystem für USB kann man jedoch die automatische Erkennung eines Laborgerätes als ersten Schritt zum PnP werten. Ausgerüstet mit einem FTDI-Chip, der sich mit einer eindeutigen Erkennungs-ID konfigurieren lässt, kann parallel zur Installation der FTDI-Treiber ein Anwendungs- und PLS- spezifischer Gerätetreiber geladen werden. Weitere Vorzüge der Geräteintegration über USB lassen sich Kapitel 3.1.2.1 entnehmen.

Für die in Abbildung 3-3 aufgeführten Komponenten zur Methodenentwicklung und -durchführung kommt das **SAMI-Softwarepaket** zum Einsatz (Abbildung 2-31 / Seite 36 ff.). Es wird von der Firma *Beckman Coulter* seit Jahren im MTP-Handling erfolgreich eingesetzt. \17,104\ Bezug nehmend auf das Kapitel 2.5.4.1, zählen die folgenden Punkte zu den wichtigsten Entscheidungskriterien für das SAMI-PLS:

- Intuitive Methodenentwicklung/bedienerfreundliche Anlagenüberwachung
- Verfolgbarkeit der Einzelproben für eine anschließende eindeutige Auswertung der Ergebnisse
- Möglichkeit der Simulation der Methoden für eine Fehlererkennung während der Methodenentwicklung und damit zur Vermeidung von Hardwaredefekten
- Gerätepoolbildung zur Vermeidung von Bottlenecks, wie beim Prozess des Auf- und Zuschraubens der Gefäße
- Einsatzmöglichkeit für einen zweiten Systemintegrator
- Parallele Prozessabarbeitung (z.B. Device Command "Open" & Robot Command "Prepare") auf der Grundlage eines teildynamischen Schedulers

Außerdem verfügt der SAMI-Methodeneditor über umfangreiche Konfigurationsmöglichkeiten wie z.B. programmiersprachenähnliche Verzweigungs- bzw. Entscheidungsstrukturen. Diese spielen gerade für die Handhabung einzelner Gefäße eine besondere Rolle. Prozesse wie die regelmäßige Aliquotierung (Zeit), das Spülen von Einzelkanälen (Families/Durchläufe) oder die Nutzung eines zweiten vollen Tubes nach der Entleerung des ersten (Volumen) belegen die Notwendigkeit der Parametrierung.

Überdies sind die Funktionen des PLS nicht an spezielle Applikationen oder den Einsatz spezifischer Hardware gebunden. Die Identifizierbarkeit und Vergleichbarkeit der Proben lässt sich außerdem jederzeit sicherstellen.

Abbildung 3-5 zeigt die Einordnung der SAMI/SILAS-Softwarearchitektur in das allgemeine Ebenenmodell der Prozessautomatisierung (Abbildung 2-7 / Seite 13). Die zu entwickelnden Hardwaretreiber sind auf der Prozesssteuerungsschicht grün

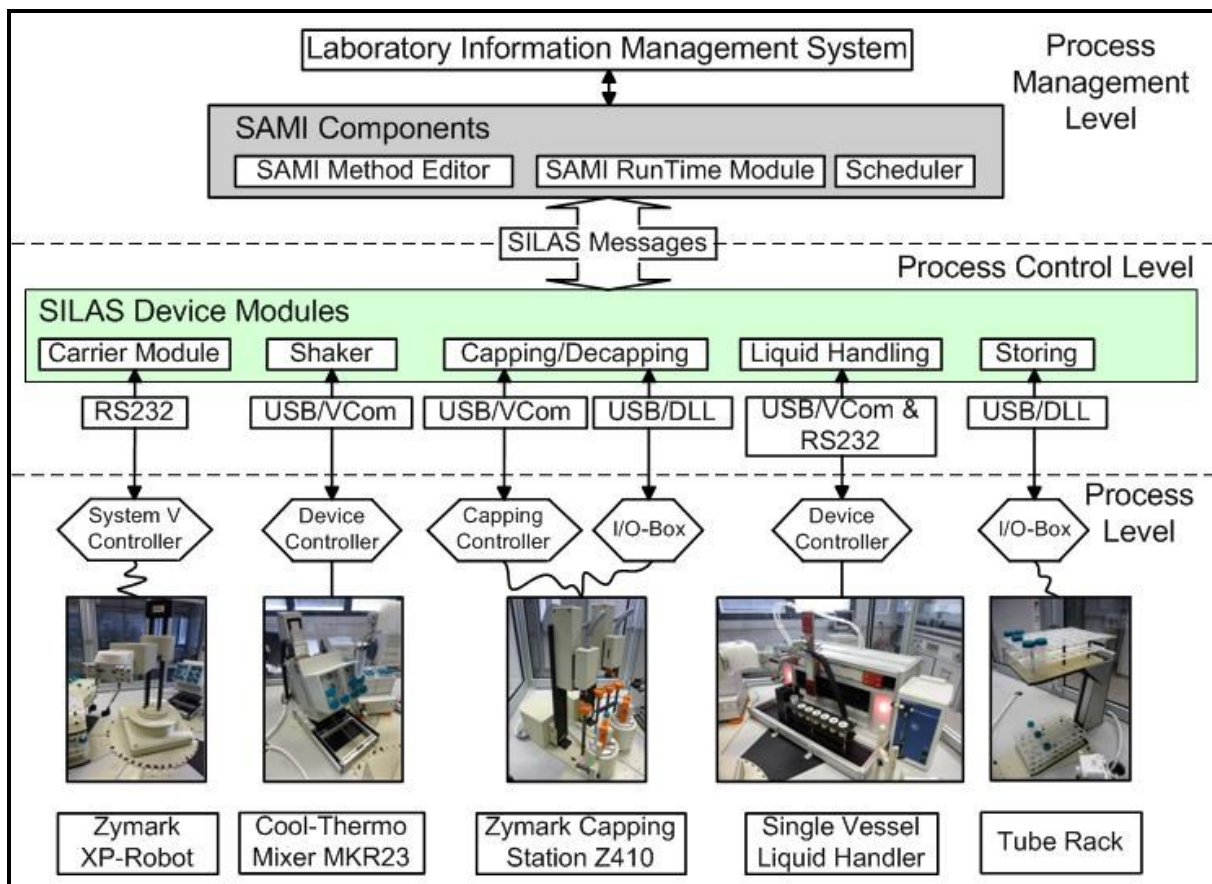


Abbildung 3-5 Hardware-Setup für das EGH in der SAMI/SILAS-Architektur

unterlegt. Das Schema enthält außerdem die Abbildungen der zum Einsatz kommenden Hardware und deren Elemente zur Prozesssteuerung. Die Auswahl bzw. Konzeptionierung aller Geräte der Laborplattform wird auf den nächsten Seiten dargelegt. Die einzusetzenden Tube Racks für die Bereitstellung der Gefäße werden im Folgenden allerdings nicht weiter präzisiert. Sie fungieren lediglich als passive Stationen ohne eigenen Prozessablauf. Perspektivisch gesehen können die eingebauten SMC-Pneumatiktriebe jedoch für das Anfahren einer zweiten Liftposition und damit zur Verdopplung der Lagerkapazität genutzt werden.

Die **Adaption der SAMI-Software an das Einzelgefäß-Handling** betrifft in erster Linie die Anpassung der Oberflächen zur Methodenentwicklung und -überwachung. Abbildung 3-6 zeigt auf der linken Seite das Deck des *Biomek FX*, dessen Konfiguration ausschließlich die Positionierung von Mikrotiterplatten erlaubt. Demgegenüber ist das Abbild einer robozentrischen Laborplattform im EGH für die Verwendung von Tubes unterschiedlicher Größe zu entwerfen. Dargestellt werden lediglich die logischen Positionen zur Platzierung der Gefäße während des Methodenentwurfs. Die tatsächlichen Raumpunkte werden separat über ein Teach-Tool abgelegt und den logischen Positionen zur Laufzeit zugeordnet. Die Schemata der einzelnen Geräte inklusive des zentralen Systemintegrators lassen sich über die Konfiguration des *SILAS-Keeper* erzeugen. Die Parameter (Geräte- und

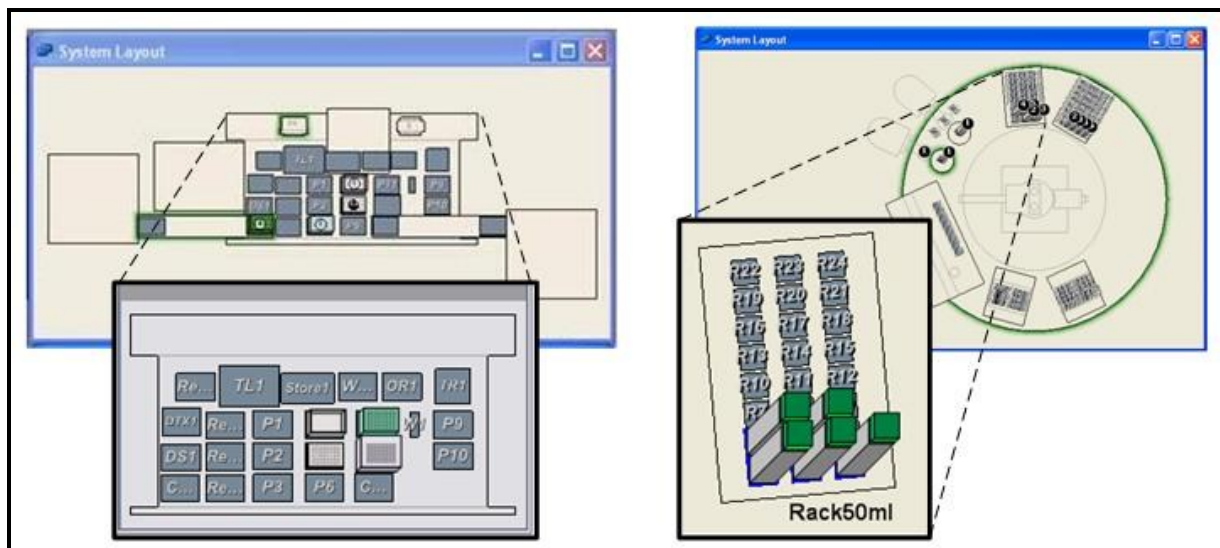


Abbildung 3-6 Anpassungen des Systemlayouts vom MTP- zum EG-Handling

Positionsabmessungen, Indizes, akzeptierte Labware, etc.) werden beim Start der *SAMI-Software* ausgelesen und angezeigt. Da die Grafik einschließlich der Gefäßpositionen aus einer Vielzahl von Einzelpunkten besteht, deren separate Konfiguration per Hand mühsam und zeitraubend wäre, lässt sich der Keeper auch über das Ausführen von Scripten editieren (siehe Kapitel 2.5.3). Die Scripte kommunizieren mit dem Keeper ebenfalls über das *Silas.ocx*.

Neben den Geräteoberflächen müssen die Labware-Icons an die Verwendung einzelner Gefäße mit Hilfe des Labware Type Editors angepasst werden. Dieses Programm ist Teil der *Biomek Software (Beckman Coulter)*. Wie *SAMI* greift sie auf eine gemeinsame SQL-Datenbank zu, wodurch die konfigurierten Labware-

Spezifikationen auch innerhalb von SAMI zur Verfügung stehen. Eine Methode, in der vier verschiedene Tubes zum Einsatz kommen, ist in der Abbildung 4-18 auf Seite 120 dargestellt.

Die Konfiguration der einzelnen Gefäße während der Methodenentwicklung erfolgt hingegen wie die einer MTP. Der Name der enthaltenen Flüssigkeit, dessen Volumen und die Tatsache, ob sich ein Deckel auf dem Gefäß befindet oder nicht, lassen sich

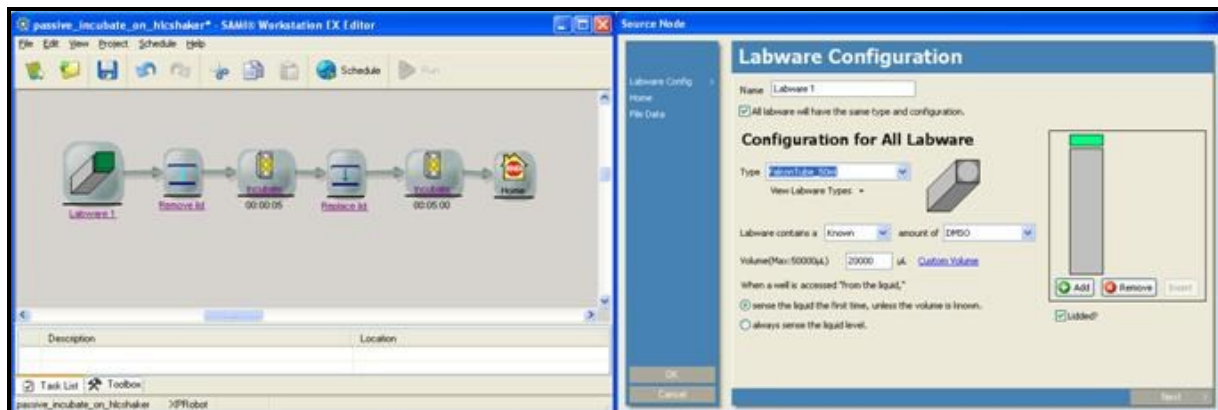


Abbildung 3-7 SAMI-Methodenentwicklung mit Einzelgefäßen

konfigurieren (siehe Abbildung 3-7). Die rechte Abbildung veranschaulicht die Optionen des eingesetzten 50 ml Tubes. Eine weitere gravierende, jedoch nicht die SAMI-Oberflächen betreffende, Adaption muss für den Labwaretransport zwischen den Geräten vorgenommen werden. Dieser, falls nötig, verbirgt sich hinter den Pfeilen zwischen den konfigurierten Laborprozessen. Sollen unterschiedliche, an die Labware adaptierte Roboterköpfe eingesetzt werden (siehe Kapitel 3.5), muss der Robotertreiber den automatischen Kopfwechsel ermöglichen (siehe Kapitel 3.3).

3.1.2.1 USB als Schnittstellenstandard für die Laborautomatisierung

Der USB 2.0 - Schnittstellenstandard setzt sich nicht nur im PC-Bereich, sondern zunehmend auch im Laborbereich durch. Er ist schnell (480 MBit/s) und robust, verfügt über eine integrierte Spannungsversorgung und lässt sich über vier Stufen kaskadieren. Die Geräte und Verteiler werden über einen Hub sternförmig angeschlossen, wobei jede Verbindung (Host-Hub, Hub-Hub, Hub - Gerät) eine Punkt-zu-Punkt Verbindung darstellt. Im gesamten System gibt es nur einen Host, der den Anschluss von bis zu 127 Hub bzw. Geräten erlaubt. Abbildung 3-8 zeigt

eine generische Struktur zur Ansteuerung von Geräten und den darauf ablaufenden Teilprozessen. Außerdem sind Anschlussmodule (AM) dargestellt, die zur direkten Einbindung von Stellgliedern, Aktoren und Sensoren notwendig sind. In der Laborautomatisierung sind sie in der Regel entweder in den Geräten oder in den

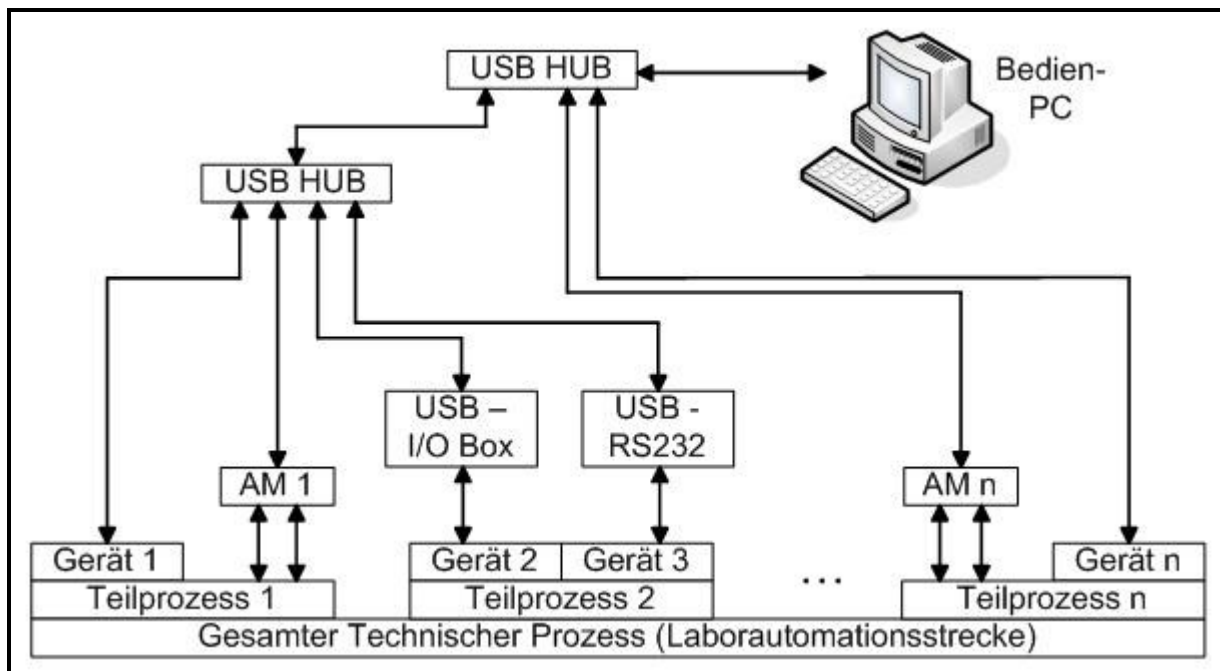


Abbildung 3-8 Automatisierung über USB im Feldbereich

zugehörigen Steuermodulen implementiert. Die Capping Station wird z.B. mit einem USB-Interfaceboard ausgestattet, um deren Ventile für die Pneumatikzylinder anzusteuern und die entsprechenden Endlagen auszulesen. Die eingesetzte Karte USBOPTOREL8 (Abbildung 3-9) der Firma QUANCOM verfügt dazu über acht digitale Ein- und Ausgänge. Es besteht die Möglichkeit, die Karte mit Hilfe der mitgelieferten DLL von beliebigen Softwareprogrammiersoberflächen aus zu integrieren.

Dem Zustand, dass viele Laborgeräte derzeit noch über RS232 kommunizieren, Rechner aber heutzutage immer seltener über diesen Schnittstellenstandard verfügen, kann man mit sogenannten Konverterkarten begegnen. Abbildung 3-10 zeigt einen 4-fach USB zu RS232 Adapter. Eine weitere Integrationsmöglichkeit über USB besteht in der Nutzung von USB-Programmiermodulen (Abbildung 4-22 / Seite 123). Der Capping Controller wird z.B. mit einer derartigen Karte ausgerüstet, um das proprietäre Zymark-Interface zu ersetzen. Die softwareseitige Abbildung der

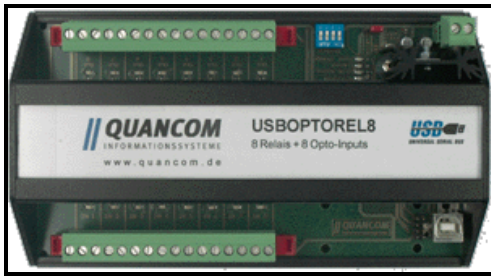


Abbildung 3-9 USB Interface Board



Abbildung 3-10 USB-RS232 Konverterkarte

USB-Verbindung über einen FTDI-Treiber erfolgt initial als virtueller COM-Port (USB/VCom). Somit lassen sich die Funktionen der WinApi für die Kommunikation mit einer COM-Schnittstelle nutzen.

Außerdem ist die Einbindung über eine DLL (USB/DLL) möglich. Das Modul erhält eine eigenständige Adresse und einen Namen, wodurch die Hardware eindeutig und ohne die Zuordnung eines virtuellen COM-Port identifiziert werden kann.

Viele Geräte, so auch der integrierte Schüttler *MKR23*, implementieren die FTDI-Chips für die USB-Kommunikation.

3.1.3 Workflow im Einzelgefäß-Handling - Implementierung des zeitoptimalen Ansatzes

Sollen Laborprozesse im Einzelgefäß-Handling (EGH) automatisiert werden, wird derzeit oftmals der **Ansatz mit minimalem Geräteaufwand** verfolgt. Der verwendete Aktuator verfügt durch eine Vielzahl an Endeffektoren über viele Freiheitsgrade und kann sehr komplexe Bewegungen und Arbeitsschritte ausführen. Die peripher angeordneten Laborgeräte besitzen demgegenüber nur sehr wenige Freiheitsgrade und können die vormals manuell ausgeführten Prozesse nicht eigenständig ausführen. Dieses Szenario kommt dem menschlichen Arbeitsverhalten am nächsten und findet durch diese Ähnlichkeit und die damit verbundene Nachvollziehbarkeit in der Methodenabarbeitung eine weite Verbreitung.

Derartigen Anlagen liegt meistens ein zentrales Softwarekonzept zugrunde, indem ein Controller die Ansteuerung aller Komponenten, einschließlich des Roboters, übernimmt. Ein Beispiel für diese Anlagenphilosophie stellt die *SYNTHESIZER SLT* Workstation von *Chemspeed* dar, bei der ein XYZ-Portal neben dem Probentransport sämtliche Teilprozesse ausführt.

Über eine umfangreiche Handauswahl werden Prozesse wie das Aspirieren, Dispensieren, Cappen oder, wie in Abbildung 3-11 dargestellt, das Crimpen, Feststoffdosieren und das Homogenisieren realisiert. Durch die Beteiligung des



Abbildung 3-11 Endeffektoren der Firma Chemspeed

Roboters an jedem Verarbeitungsschritt gestattet dieses Konzept lediglich eine sequenzielle Prozessabarbeitung. Die damit einhergehenden geringen Probenzahlen, vor allem aber die Tatsache, dass der Anwender bei jeder Änderung oder Erweiterung an den Hersteller der Plattform gebunden ist, sind als entscheidende Nachteile anzusehen. *Stäubli*-Roboter eignen sich durch eine große Auswahl an Endeffektoren ebenfalls für diese Anlagenphilosophie.

Die vorliegende Arbeit hingegen verfolgt für das Einzelgefäß-Handling den **zeitoptimalen Ansatz**, der die Verarbeitung aller Proben in kürzester Zeit zum Ziel hat. Denn anders als das MTP-Handling, welches die gleichzeitige Verarbeitung mehrerer Proben auf Grund der Parallelität des Plattenformats erreicht, kann eine parallele Prozessausführung im EGH nur durch die Verschachtelung der Einzelprozesse durch den Scheduler des PLS erreicht werden. Das setzt die Verlagerung der Freiheitsgrade der Roboteranlage auf die Peripherie voraus. Dafür ist es nicht zwingend erforderlich, dass jedes Laborgerät über eigene Intelligenz in Form eines eigenen Controllers zur Abarbeitung seines Prozessablaufs verfügt, sofern die Software Module für die Geräteansteuerung in separaten Threads abgearbeitet werden. Für diesen Fall erfolgt die Abarbeitung der Teilprozesse quasiparallel über das preemptive Multithreading. Die Verzögerungszeiten einer nicht echtzeitfähigen Windows-Kommunikation spielen keine Rolle, da die meisten

Laborprozesse, wie z.B. die Transportprozesse der Deckelablage auf der Capping Station, nicht in einer zeitkritischen Abfolge zueinander stehen. Sollen jedoch streng echtzeitfähige Vorgänge auf den Geräten durchgeführt werden, wie z.B. ein Transportprozess auf einem Linear Track, muss die Prozesssteuerung auf dem Gerät erfolgen, da auslösende Endlagen in der Regel das unverzögerte Stoppen der Motoren bewirken sollen. Die Verzögerungszeit durch die Kommunikation über die Windows API könnte Hardwarefehler bedingen.

Der angestrebte parallele Workflow wird des Weiteren durch die im Folgenden erläuterten Faktoren bestimmt. Das Problem der Nachvollziehbarkeit der verschachtelten Prozessschritte wurde bei der Auswahl des PLS berücksichtigt. Das Programm *SAMI-Runtime* bietet umfangreiche aber intuitiv zu bedienende Visualisierungsmöglichkeiten für die Methodenausführung und -überwachung.

Das **initiale Anlagenslayout** (siehe Abbildung 3-12) sieht einen Roboter im Zentrum der Anlage vor, der durch den Probentransport zwischen den peripher angeordneten Geräten als Systemintegrator fungiert. Für die Handhabung verschiedener Gefäßgrößen stehen lediglich unterschiedliche Köpfe für deren Aufnahme zur

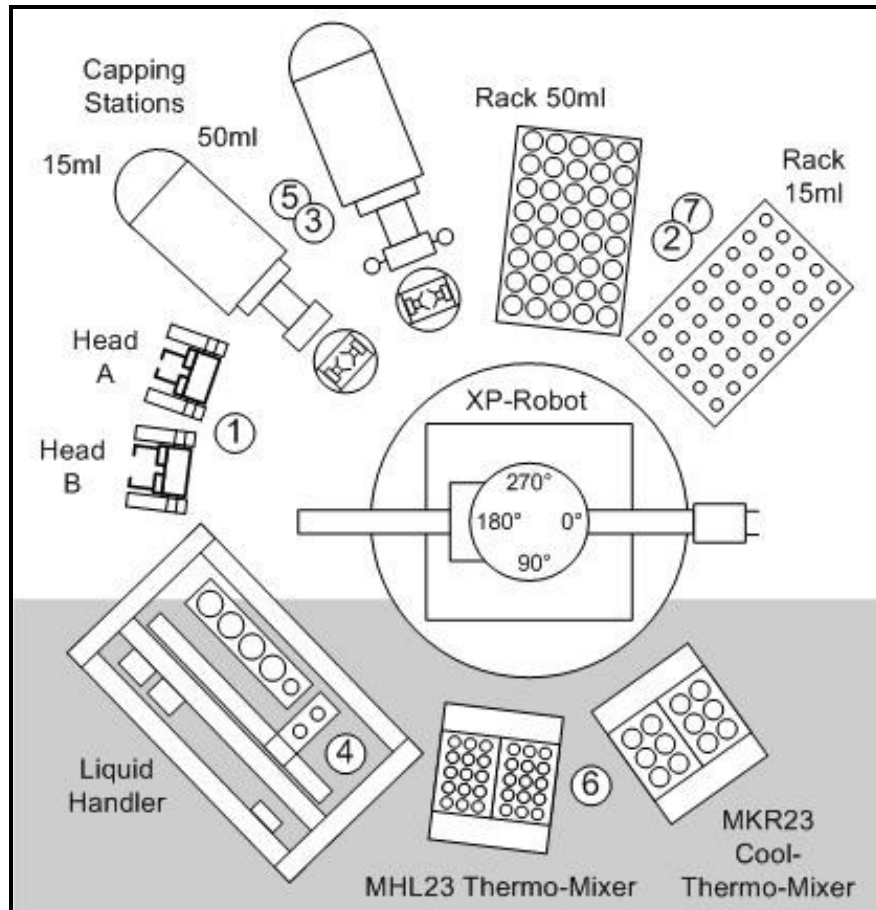


Abbildung 3-12 Initiales Anlagenschema mit zylindrischem *XP-Robot*

Verfügung, wodurch der Roboter als reiner Transporteur fungiert und nicht mit anderen Funktionen durch weitere Endeffektoren, z.B. zum Dispensieren, überladen wird. Durch das Auslagern aller übrigen Laborprozesse auf die Peripheriegeräte wird die Voraussetzung für eine maximale Parallelisierung der Prozesse und damit für einen maximalen Probendurchsatz geschaffen.

Um einen maximalen Grad an Flexibilität zu garantieren, werden nicht nur der Roboter, sondern auch die Peripheriegeräte als klar gekapselte Einzelkomponenten ausgelegt. Neben den Racks zur Lagerung und den Capping Stationen zum Öffnen und Verschließen der Gefäße stehen temperierbare Mixer als kommerziell erwerbliche Geräte zur Verfügung, auf denen die Synthesereaktionen unter definierten Reaktionsbedingungen (Temperatur/Schüttelfrequenz) ablaufen. Es handelt sich um sogenannte Multipositionsgeräte, auf denen gleichzeitig mehrere Proben mit identischen Prozessparametern verarbeitet werden können, was in einer deutlichen Durchsatzsteigerung resultiert. \131\

Des Weiteren wird ein Liquid Handler entworfen, der über zwei Pumpentechnologien und eine Vakuumbsaugung eine breite Palette an Dispensier- und Aspirierparametern zur Verfügung stellt.

Eine Arbeitsplatzenerweiterung durch die Roboteranmontage auf einem Track ist initial nicht vorgesehen, wird jedoch bei der Programmierung der Robotermodule berücksichtigt.

Die **Gefäß- bzw. Substanzbereitstellung** ist ebenfalls initialer Bestandteil einer Anlagenkonzipierung. Unterhalb der Anlage befinden sich die elektrisch relevanten Komponenten wie z.B. der Robotercontroller oder die Spannungsversorgungsleisten im weiß- und die methodenrelevanten Substanzen im grau unterlegten Bereich. Die klare Separation der Medienversorgung hilft, Gerätezerstörungen (z.B. durch Kurzschlüsse) zu vermeiden, und hat außerdem Einfluss auf die Anordnung der Geräte.

Das Bereitstellen der Gefäße erfolgt per Hand durch das Befüllen der Racks. Die Medienzufuhr zum Liquid Handler kann aus unterhalb der Anlage befindlichen Reservoirs, aber auch über Gefäße auf Positionen der Anlagenoberfläche erfolgen, da der Liquid Handler über eine *Hamilton*-Spritzenpumpe für den Flüssigkeitstransfer verfügt.

Bei der **Anordnung der Stationen** wurden in erster Linie methodenspezifische Gesichtspunkte berücksichtigt. Die Prozessablaufsteuerung der meisten umgesetzten Methoden entspricht der folgenden Reihenfolge:

1. Kopfaufnahme
2. Gefäßentnahme
3. Aufschrauben des Gefäßes
4. Dispensier- und Aspirierschritte
5. Verschrauben des Gefäßes
6. Reaktionsdurchführung
7. Gefäßablage

Außerdem bestimmt der Hardwareanschlag bei 370° des initial eingesetzten *XP-Robot* die Anordnung der Peripheriegeräte. Die Kopfstationen wurden zwischen den Capping-Stationen und dem Liquid Handler angeordnet, um kurze Wege und eine damit verbundene Zeitersparnis für die häufigen Kopfwechsel zu realisieren. Die Entscheidung, mehrere Köpfe für die Verarbeitung unterschiedlicher Gefäße zu nutzen, und deren softwareseitige Implementierung werden in Kapitel 3.5 bzw. Kapitel 3.3 dargelegt.

Des Weiteren beeinflussen die Fähigkeiten der eingesetzten **Prozessleitsoftware** den Workflow entscheidend. Beispielsweise ordnet der teildynamische Scheduler der *SAMI*-Architektur die Teilprozesse auf Grund ihrer Dauer und der benötigten Ressourcen und verschachtelt sie für einen möglichst parallelen Ablauf.

Zudem liefert der Scheduler Informationen über die Ausnutzung der vorhandenen Ressourcen, sodaß sich Engpässe innerhalb der Anlage ablesen, und durch bspw. Änderungen der Geräteanordnung oder deren Konfigurationen vermeiden lassen.

Für einen optimalen Probendurchsatz muss darüber hinaus das sogenannte **Bottleneck** einer Anlage anhand einer detaillierten Prozessbeschreibung identifiziert werden. \4\ Meistens lässt sich die Analyse nach der Probenvorbereitung und der anschließenden Synthese als Engpass charakterisieren. \132\

Doch auch die preanalytischen Schritte wie das Dosieren oder Cappen können bei einer stets methodenspezifischen Betrachtung das Bottleneck darstellen. Sieht die Anwendung bspw. das Umpipettieren einer Substanz aus einem 50 ml Tube in fünf 15 ml Tubes vor, kann dieser Methodenschritt erst gestartet werden, wenn alle Gefäße aufgeschraubt im Liquid Handler bereitstehen. Der Einsatz mehrerer Deckelstationen gleichen Typs oder die Implementierung der Fähigkeit eines

Cappers, gleichzeitig mehrere Gefäße aufzuschrauben und deren Deckel tubespezifisch abzulegen, wären die Konsequenz für die Behebung dieses Defizits. Zwei elementare Teilprozesse im EGH haben entscheidenden Einfluss auf den Workflow: der Kopfwechsel und das Öffnen bzw. Verschließen der Gefäße

Der **Wechsel des Roboterkopfes** stellt sich als Prozess dar, der im eigentlichen Sinne keine Methodenrelevanz besitzt. Die Konfiguration ist während der Methodenentwicklung durch den Naturwissenschaftler nicht erforderlich, sondern nur hinderlich. Die Entscheidung, welcher Roboterkopf für welche Gefäßgröße nötig ist, wird deshalb vom Hardwaretreiber des Systemintegrators übernommen und entzieht sich vollkommen dem Blickwinkel des Bedieners (siehe Kapitel 3.3). Die gesteigerte Abstraktion von technischen Details hat die Erleichterung der Anlagenbedienung zur Folge.

Anders verhält es sich beim **Öffnen bzw. Verschließen** der Gefäße. Diese Prozesse sind eng an die Methodenentwicklung gebunden und werden deshalb nicht automatisch, sondern über einen eigenen Prozessschritt durchgeführt. Genau wie beim MTP-Handling erfordern Assay-Schritte den expliziten Gefäßtransport ohne bzw. mit Deckel. Deswegen können die *SAMI*-Befehle *Delid* bzw. *Lid* (2. und 4. Prozess in der Abbildung 3-7) für das Auf- und Zuschrauben genutzt werden. Des Weiteren lässt sich die *SAMI*-Option "Lid Tracking" nutzen, um die oben skizzierte Montage eines Linear-Tracks für die Capping Station zu ermöglichen.

Verglichen mit dem MTP-Handling offenbaren die Schraubprozesse jedoch sowohl einen erheblich höheren gerätekonstruktiven als auch softwareseitigen Aufwand (siehe Kapitel 3.4.4).

3.2 Flexible Anlageneinrichtung

Da die Handhabung einer Roboterplattform eine entscheidende Rolle für die Akzeptanz und Durchsetzung der Laborautomation spielt, kommt der unkomplizierten Anlageneinrichtung eine besondere Bedeutung zu. Die üblichen Teach-Verfahren zur Programmierung von Laborrobotern sind Online-Verfahren. Das sogenannte Teach-In-Verfahren, bei dem Roboterpositionen angefahren und für den späteren Ablauf abgelegt werden, ist weit verbreitet. Demgegenüber findet das Playback-Verfahren, welches durch das manuelle Abfahren einer Bahn gekennzeichnet ist, im Laborbereich kaum Anwendung.

Um eine schnelle und anwenderfreundliche Rekonfiguration der Anlage zu ermöglichen, sieht dieses Konzept ein Teach-In-Verfahren für die Ablage von gerätespezifischen Roboterbewegungen anstelle von kompletten fest geteachten Bewegungen zwischen den Geräten vor. Diese Bewegungssequenzen an den Geräten werden erst zur Methodenlaufzeit durch das Roboter-Softwaremodul zusammengesetzt und ergänzt. Der Teach-Aufwand verringert sich und eine flexible

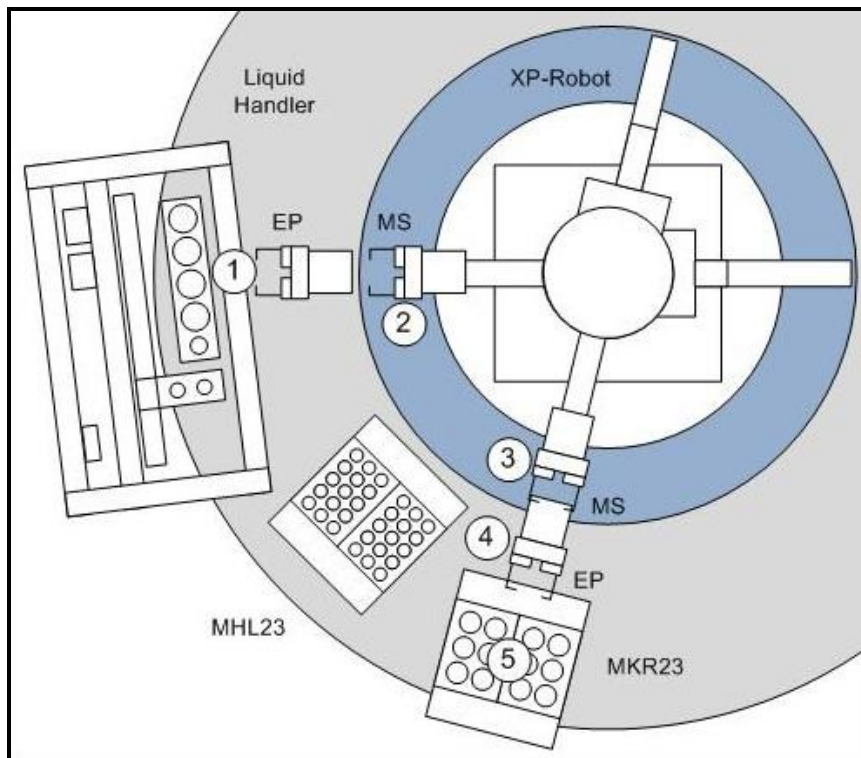


Abbildung 3-13 Zusammensetzen der Bewegungssequenzen

Methodenentwicklung wird möglich. Die Abbildung 3-13 veranschaulicht diese Zusammenhänge anhand eines Tube-Transfers vom Liquid Handler zum Kühlthermomixer *MKR23*. Die beiden gerätespezifischen Bewegungen einer jeden Station sind die Put- bzw. die Get-Bewegung für das Abstellen und Entnehmen eines Gefäßes. Sie setzen sich aus Einzelpositionen zusammen. Außerdem beginnen und enden sie immer im Entrypoint (EP). Der Transportvorgang setzt sich aus den folgenden Einzelprozessen zusammen, wobei die Schritte zwei bis vier abhängig vom Quell- und Zielgerät durch das Robotermodul generiert werden:

1. Entnahme des Tubes
2. Kopfspezifisches Zurückziehen (Move Safe) des Roboters in den sicheren Arbeitsraum

3. Kollisionsfreie Rotation der Labware zum Zielgerät
4. Anfahren des Entrypoints
5. Abstellen des Tubes

Ist vor der Get-Bewegung ein Roboterkopfwechsel erforderlich, werden auch diese Bewegungen dynamisch aus geteachten Teilbewegungen zusammengesetzt. Das Teach-Konzept ist demnach eng an die Entwicklung des Robotermoduls gekoppelt.

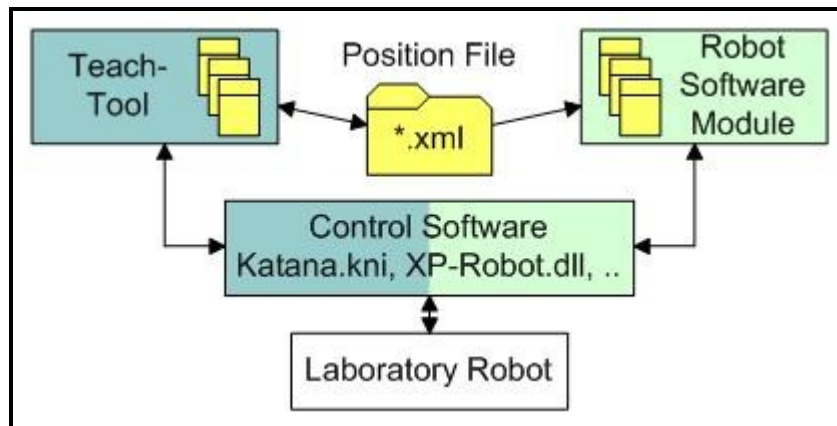


Abbildung 3-14 Positionsablage und -zugriff über den XML-Standard

Abbildung 3-14 visualisiert die Zusammenhänge zwischen den Prozessen der Positionsdatengenerierung und des -zugriffs. Für das Teachen wird ein Teach-Tool programmiert. Über dessen Oberfläche wird der Roboter über seine Steuersoftware positioniert, bevor im Anschluss die Positionsdaten in einem Anlagenobjekt (Abbildung 3-15) zwischengespeichert werden. Am Ende des Teach-Vorgangs erfolgt die Ablage der Datenstruktur in einem XML-File (siehe Kapitel 3.2.1).

Bei der Initialisierung der Anlage zu Beginn einer jeden Methode wird das Software Module des Roboters geladen. Dieses erzeugt ebenfalls ein Anlagenobjekt, welches die Positionsdaten aus dem XML-File ausliest. Damit stehen dem Software Module sämtliche Positionsdaten für die Roboterpositionierung zur Verfügung. Auf der Grundlage dieser Daten werden kommandospezifische Bewegungssequenzen zwischen den Geräten zusammengesetzt und im Anschluss ebenfalls unter Verwendung der Control Software des Roboters automatisch angefahren.

Das hierarchisch aufgebaute Anlagenobjekt verfügt neben den Positionsdaten über Funktionalität, wie z.B. zur Verrechnung der einzelnen Positionen gegen einen Geräte-Frame. Außerdem steht es für einen überschaubaren und gut lesbaren Softwarecode.

Die Objektstruktur sieht das Anlagenobjekt "Plattform" (Abbildung 3-15) vor, welches über eine variable Anzahl an Geräten verfügt. Diesen Geräten ist wiederum eine beliebige Anzahl an Bewegungen zugeordnet, die über eine Liste aus Positionsobjekten verfügen. In diesen Positionsobjekten sind die tatsächlichen Koordinaten für die Roboteransteuerung abgelegt. Die zum Einsatz kommenden Roboter unterscheiden sich innerhalb der gesamten Softwarearchitektur lediglich über diese roboterspezifischen Positions- bzw. Bewegungsobjekte (Listen aus Einzelpositionen). Neben den bereits angesprochenen Put- und Get-Sequenzen, die jeweils aus ca. fünf Einzelpositionen bestehen, muss eine Sequenz für den Zugang zum Gerät geteacht werden. Diese erhält den Namen Entrypoint und besteht aus lediglich einer Position.

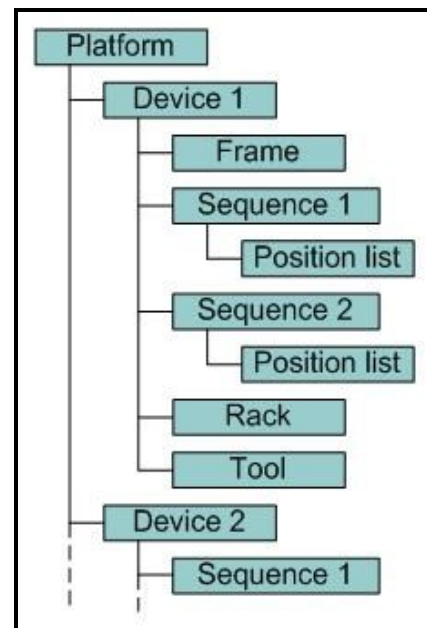


Abbildung 3-15 Schema Objektstruktur Anlagenabbild

Jedes Gerät verfügt zudem immer über ein Frame-Objekt, auf welches die Sequenzen Bezug nehmen und wodurch die Positionsobjekte relativ geteacht werden. Im Falle eines Multipositionsgerätes besteht der Frame aus drei Positionsobjekten, besitzt das Gerät lediglich eine Position, besteht er aus einem Positionsobjekt. Es ist auch möglich, dass ein Gerät über mehrere Frames verfügt, wenn es bereits an unterschiedlichen Positionen des Arbeitsraums zum Einsatz kam. Deswegen besitzen nicht die Sequenzen, die für beide Frames gleich sein können, den Frame-Bezug, sondern das Gerät selber. Außerdem ist es vorstellbar, dass ein Gerät, unabhängig von dessen Umplatzierung, zwei Frames besitzt. Ein aktives Rack zur Gefäßablage bspw. besitzt, angetrieben über eine Pneumatik, zwei Rack-Ebenen für die Bestückung. Beide Ebenen werden durch separate Frames repräsentiert, wohingegen die Bewegungssequenzen identisch sind.

Im Tool-Objekt ist der Offset des Teach-Kopfes gegenüber dem Tool Center Point abgelegt. Dieser lässt sich zur Laufzeit gegenüber dem aktuell eingesetzten Kopf verrechnen.

Sind auf einem Gerät mehrere äquidistante, zweidimensional verteilte Positionen zu teachen, wie es bei dem Kühl-Thermo-Mixer MKR23 (Abbildung 3-48) der Fall ist,

lassen sich ein oder mehrere Rack-Objekte pro Gerät und äquidistantem Positionsareal definieren. Auf der Grundlage der oben genannten drei Eckpunkte kapseln diese Klassen die Funktionalität, um die restlichen Koordinaten einer jeden Position auf dem Gerät zu berechnen.

Die Teach-Oberfläche ist ebenfalls modular gestaltet, sodaß eine Anpassung an unterschiedliche Systemintegratoren mit minimalem Aufwand realisierbar ist. Neben unterschiedlichen Controls für die roboterspezifischen Teach-Verfahren betrifft dies in erster Linie die Verarbeitung und Visualisierung unterschiedlicher Positionsobjekte. Diese variieren bei Systemintegratoren verschiedener Gelenkachsenkonfigurationen.

3.2.1 Strukturierte Ablage der Positionsdaten im XML-Format

Für die Ablage der Positionsdaten stehen mehrere Formate zur Auswahl. Die einfachste und schnellste Form sieht die Speicherung von ASCII-Code in Textdateien, die systemübergreifend gelesen werden können, vor. Sie gewährleisten jedoch keinen einheitlichen und strukturierten Datenzugriff. Die zweite Möglichkeit besteht in der Datenablage in Binärdateien, die sich schneller laden und speichern lassen und darüber hinaus weniger Speicherplatz benötigen.

Verschiedene Objekttypen lassen sich relativ einfach ablegen, und die generierten Binärformate werden beim Austausch über verschiedene Plattformen hinweg nicht beschädigt, da die jeweiligen Softwarekomponenten nicht versuchen, die Dateien für die Zielplattform zu konvertieren. Die Spezifikation des Dateiformats einer Binärdatei zeigt eindeutig, wie mit der Datei zu verfahren ist. Der entscheidende Nachteil liegt jedoch im Lesen, Bearbeiten und Speichern binärer Datenformate, da spezielle Editoren erforderlich sind.

Eine dritte Möglichkeit stellen relationale Datenbanken dar. Die abgelegten Daten lassen sich mit unterschiedlichsten Suchanfragen schnell finden und zusammenhängend darstellen. Diese Flexibilität im Datenzugriff geht mit einer höheren Komplexität einher, und ist im Fall der Ablage der Roboterpositionsdaten unnötig.

Zur Erfolg versprechenden Anwendung kommt daher mit XML ein einheitlicher, strukturierter und vom Menschen gut lesbarer Internetstandard für die Daten- und Objektkommunikation. \133\ Bei dieser, dem HTML ähnlichen Beschreibungssprache, lassen sich die Tags zur Datenbeschreibung jedoch frei

definieren und an die Objekte der Roboterplattform anpassen. Abbildung 3-16 veranschaulicht diesen Sachverhalt für die Datenablage von Laborproben. \134\ Die hierarchisch organisierten Positionsobjekte lassen sich im ebenfalls hierarchisch

```
<?xml version='1.0' ?>
<experiment>
  <plate barcode='10001' type='shallow well plate'>
    <well row='1' column='1'>
      <compound id='AAA10001' />
      <compound id='AAA10002' />
      <measurement test='T2001'>45.3</measurement>
    </well>
    <well row='2' column='1'>
      <compound id='AAA10003' />
      <measurement test='T2001'>45.9</measurement>
      <measurement test='T2002'>61.4</measurement>
    </well>
  </plate>
</experiment>
```

Abbildung 3-16 Datenablage einer Laborprobe im XML-File

strukturierten XML File strukturidentisch ablegen und wieder auslesen. Durch die freie Definition der Attribute kann das XML-File ebenso leicht aus der Teach-Software heraus an den Einsatz unterschiedlicher Systemintegratoren adaptiert werden.

Für den Zugriff auf die XML Dateien können einfache Parser genutzt werden, die die Baumstruktur darstellen. Für die Lese- und Schreibzugriffe auf die Positionsdaten des Robotermoduls kommt jedoch die Schnittstellen-Spezifikation DOM zur Anwendung, dessen Klassenbibliothek als DLL leicht in Softwaremodule integrierbar ist.

Vorerst wird das XML-File nicht gegen ein DTD - File validiert, da derzeit kein Zugriff Dritter auf die Files vorgesehen ist. Sollten im weiteren Verlauf XML-Files zwischen Anlagen ausgetauscht und somit von unterschiedlichen Entwicklern erstellt werden, wäre eine Validierung auf eine konsistente Struktur, gekennzeichnet durch einheitliche Attribute, sinnvoll.

3.2.2 Unkomplizierte Rekonfiguration des Anlagen-Setup durch den Einsatz von Geräte-Frames und -Racks

Jede Bewegungssequenz für ein Gerät, wie das Abstellen oder Entnehmen eines Gefäßes, ist gerätespezifisch durch den Bezug auf einen Geräte-Frame abgelegt. Abbildung 3-17 veranschaulicht das Frame-Konzept. Ein beliebiges Gerät, durch das Koordinatensystem X_2, Y_2, Z_2 repräsentiert, wird auf den globalen Frame des Systemintegrators bezogen. Der Frame stellt demzufolge einen Offset zu den Roboterkoordinaten dar. Der globale Frame besitzt ebenfalls einen Frame-Bezug auf den Null-Frame, um eine einfache Kalibrierung des Roboters zu ermöglichen. Abweichungen der Robotermechaniken können bspw. über einen angepassten Null-

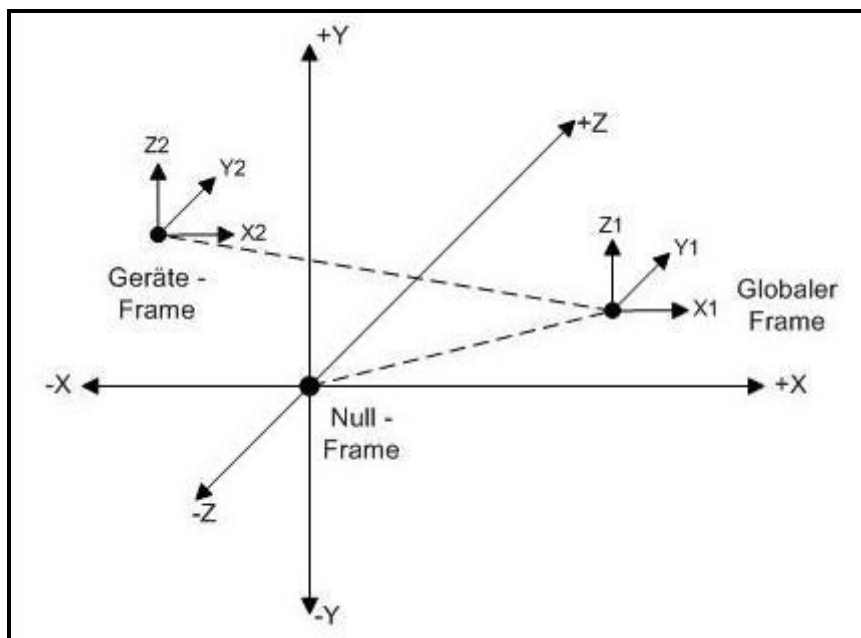


Abbildung 3-17 Gerätepositionierung über Frames

Frame ausgeglichen werden. Dieser Ansatz gestattet eine unkomplizierte Rekonfiguration der Anlage, da für das Umstellen einzelner Geräte lediglich ein neuer Frame geteacht werden muss. Sämtliche relativ abgelegten Bewegungen lassen sich unverändert weiterverwenden. Ein zweiter Vorteil liegt in der mehrfachen Nutzbarkeit geteachter Sequenzen für den Einsatz identischer Geräte.

Das Konzept sieht zwei Kategorien vor: den Ein-Punkt-Frame für Geräte mit nur einer zu beschickenden Position und den Drei-Punkt-Frame für Geräte mit äquidistant, zweidimensional verteilten Positionen

Die Verringerung des Aufwandes während der Anlageneinrichtung wird bei Multipositionsgeräten, wie einem Rack (Abbildung 3-6) am deutlichsten. Die 24 Positionen erfordern kein erneutes Teachen der Einzelsequenzen Get, Put und Entrypoint und des Rack-Objektes (20 Positionierungen), sondern lediglich der drei Punkte des Geräte-Frames.

Das Teachen von Multipositionsgeräten anhand weniger Punkte wird durch die Verwendung von Rack-Objekten ermöglicht. Sie berechnen auf der Grundlage zweier Eckpunkte die restlichen Positionen automatisch. Die zugrunde liegenden Koordinatentransformationen für eine beliebige Orientierung des Gerätes im Arbeitsraum des Roboters sind in der Abbildung 3-18 veranschaulicht. Dargestellt

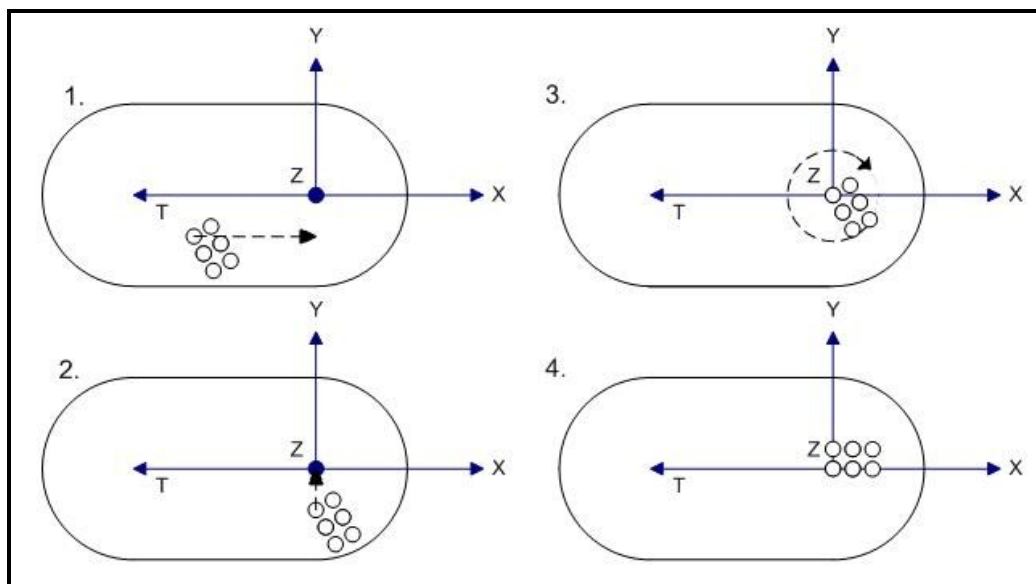


Abbildung 3-18 Koordinatentransformation eines Racks beliebiger Orientierung

ist der Arbeitsraum eines beliebigen Systemintegrators (X,Y,Z) mit Trackmontage (T) in der Draufsicht (Abbildung 3-18). Ein Gerät wie der Kühlthermomixer MKR13 (Abbildung 3-48) besitzt sechs Positionen und kann mit beliebiger Orientierung im Arbeitsraum angeordnet sein. Durch zwei translatorische und eine rotatorische lineare Transformation lassen sich die beiden Eckpunkte des Rack-Objektes des Mixers auf der Grundlage ihres Frame-Objektes in den ersten Quadranten verschieben. Sie dienen dort als Berechnungsgrundlage für die Koordinaten einer beliebigen Position auf dem Gerät durch einfache Addition der Positionsabstände in X- bzw. Y-Richtung. Anschließend werden die errechneten Koordinaten wieder in den ursprünglichen Quadranten zurück transformiert.

Die Teach-Software ermöglicht die Konfiguration von zwei oder mehr Rack-Objekten für ein Gerät, was im Falle des *MKR23* auf Grund des abweichenden Abstandes zwischen den Gefäßaufnahmen verglichen mit dem Lochabstand in X-Richtung notwendig wird. Für jede Aufnahme wird ein Rack definiert, wobei sich beide Racks auf Grund ihrer parallelen Anordnung über ein Frame-Objekt transformieren lassen. Ein Ausgleich der horizontalen Neigung des Gerätes ist nicht erforderlich, da die parallele Anordnung zur Roboterplattform vorausgesetzt wird.

Soll der Systemintegrator gegen einen anderen Roboter mit gleichen Steuerparametern ausgetauscht werden, ist keine Anpassung der in den Rack-Objekten gekapselten Funktionalität zur Transformation nötig. Soll statt eines zylindrischen Roboters (*XP-Robot* mit x,y,ϕ) ein vertikaler Knickarmroboter (*Katana* mit x,y,z,ϕ,ψ,κ) zum Einsatz kommen, muss das Rack-Objekt ausgetauscht bzw. angepasst werden.

3.3 Entwurf eines Robot-Framework für den Einsatz beliebiger Systemintegratoren

Die Entwicklung eines Roboter Software Moduls, welches den unkomplizierten Austausch des Systemintegrators ermöglicht (siehe Abbildung 3-19), ist eine weitere

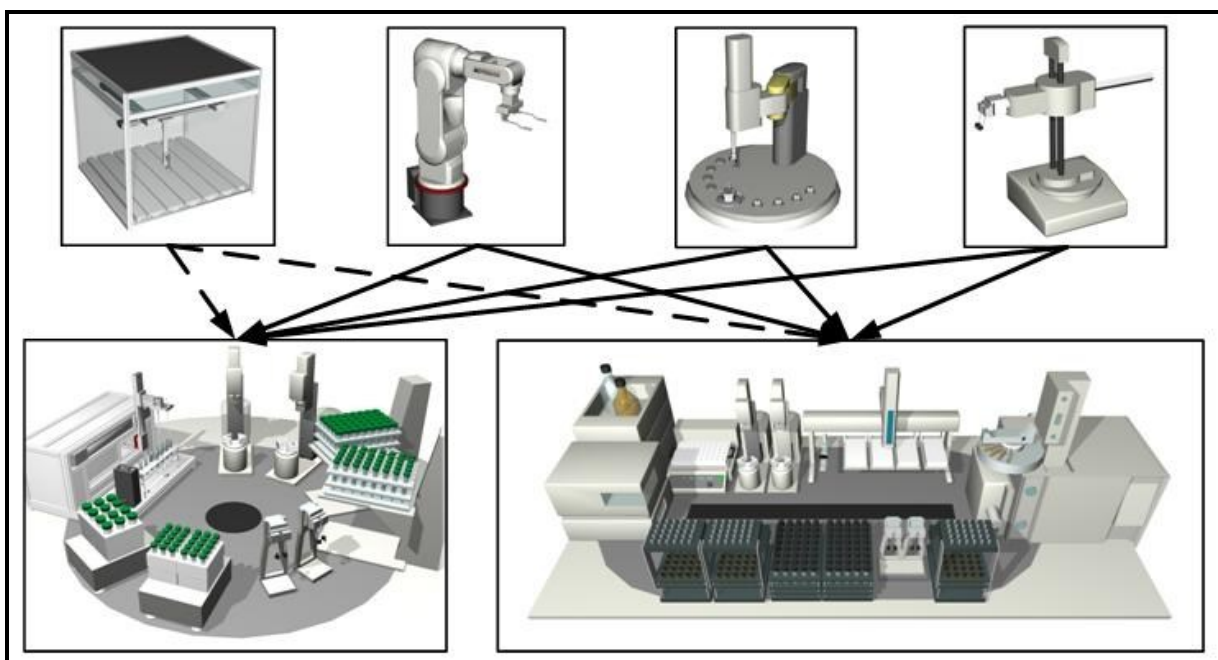


Abbildung 3-19 Einsatz beliebiger Systemintegratoren plus Trackmontage

Kernaufgabe dieser Arbeit. In der Abbildung werden - von links nach rechts - mögliche Aktuatoren gezeigt: *Hirata AR-S270AE*¹⁶ als Scara-Roboter, *Motoman HP3JC*¹⁷ als vertikaler Knickarmroboter, *Zymark XP-Robot* als zylindrischer Roboter und der *tl5050* als XYZ-Portal¹⁸

Das Konzept kann für Labore greifen, deren Betätigungsfeld nicht klar abzugrenzen oder starken Marktschwankungen unterworfen ist. Als mögliche Gründe für einen Austausch sind z.B. die Erweiterung des Arbeitsraumes (XYZ – Portal), anwendungsbezogene Beschickungsaufgaben (Scara-Roboter) oder das Zusammenlegen von Laboren zu nennen. Zudem offeriert der Einsatz eines flexiblen Roboter-Moduls in Kombination mit einer flexiblen Teach-Philosophie das Potenzial für neue Wirtschaftsmodelle im Bereich der Laborrobotik. Firmen, die eine schrittweise oder temporäre Automatisierung ihrer Laborprozesse anstreben, könnten auf Grund des verringerten Integrationsaufwands den Laborroboter möglicherweise leasen, anstatt diese zentrale und kostenintensivste Komponente der Laborautomatisierung zu kaufen. Die Arbeitsplatzenerweiterung durch die Montage des Roboters auf einem Track ist ebenfalls vorgesehen (siehe Abbildung 3-19), sodass neben synthetischen Prozessen auch platzintensive Analysegeräte zum Einsatz kommen können. \6,135\

Für die Entwicklung komplexer Software-Module stehen vier bekannte Konzepte zur Verfügung: Software-Muster, Referenzarchitekturen, Software-Produktlinien und Framework-Entwürfe

Diese Systeme sind aus zahlreichen Bausteinen aufgebaut. Die Architektur eines Software-Systems besteht im Wesentlichen in der Festlegung und Beschreibung der Beziehungen, die zwischen diesen Bausteinen bestehen. Die Wahl einer bestimmten Architektur ist eine grundlegende Entscheidung im Entwicklungsprozess und hat großen Einfluss auf die Qualität des späteren Systems. Für die Realisierung eines abstrakten, aber zugleich konkret an den jeweiligen Roboter adaptierbaren Software Moduls, eignet sich ein Framework am besten. Es bildet eine Rahmenstruktur, die laut Definition Grundbausteine für die Entwicklung einer Softwarearchitektur zur Verfügung stellt. Diese Basisbausteine existieren in Form von abstrakten Klassen klar gekapselter Funktionalität für das Erstellen komplexer Applikationen. Sie stellen

16 www.hirata.de/produkte/d_scara_ars.htm

17 www.motoman.com/products/robots/models/HP3JC.htm

18 www.aeb-robotics.com/products/robots-1/tl5050

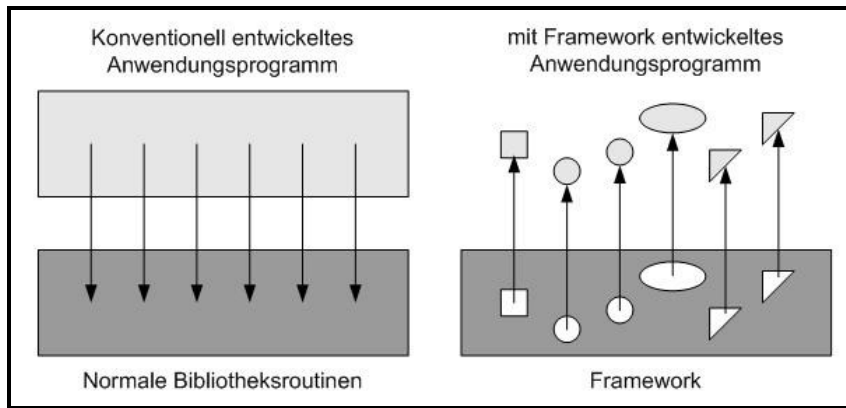


Abbildung 3-20 Call-down and Call-back Principle

typischerweise halfertige Architekturgerüste für komplexe Anwendungsbereiche dar (siehe Abbildung 3-20), die sich auf die Bedürfnisse und Anforderungen einer konkreten Anwendung aus diesem Anwendungsbereich anpassen lassen. Im Vergleich zu konventionell entwickelten Anwendungsprogrammen, die eine Reihe von Klassenbibliotheken für die Realisierung eigener Funktionalität nutzen und den Kontrollfluss selber steuern (Call-down-Principle), invertiert ein Framework den Kontrollfluss einer Anwendung. Sie beinhalten die zentralen Softwarebestandteile und steuern die Programmabarbeitung, wobei lediglich Softwaremodule zur Anpassung an die jeweilige Anwendung zu erstellen sind (Call-back-Principle). \129\ Im Bereich der Robotik beginnen sich derartige Framework-Konzepte durchzusetzen. So wurde auf dem Gebiet der mobilen autonomen Roboter ein einheitliches Framework, das Unified Behavior Framework for Reactive Robot Control, entwickelt, um die Wiederverwendbarkeit, Kombination und Austauschbarkeit einzelner Software Module sicherzustellen. \136\ Auf demselben Gebiet wurde mit PADI ein Framework zur Geräteabstraktion und -simulation geschaffen, das auf Basis der Open Source Software Player/Stage den Austausch einzelner Elemente der Sensorik und Aktorik ermöglicht. Die PADI-Routinen laufen unverändert und erlauben das aus dem PC bekannte Plug and Play einzelner Roboter-Hardware. \137\ Das entwickelte Robot-Framework gliedert sich als ein Bestandteil des dreigeteilten Device Module (DM) in die SAM//SILAS-Architektur (siehe Abbildung 3-21). Durch die klare Kapselung der DM-Funktionalität (vgl. Abbildung 3-4), lässt sich das Robot-Framework jedoch unabhängig von dem eingesetzten PLS einsetzen. Es beinhaltet die roboterspezifischen Codesegmente für die Bewegungsabläufe zwischen zwei Geräten, wie z.B. das Zurückziehen auf eine sichere Transportposition (vgl. Abbildung 3-13).

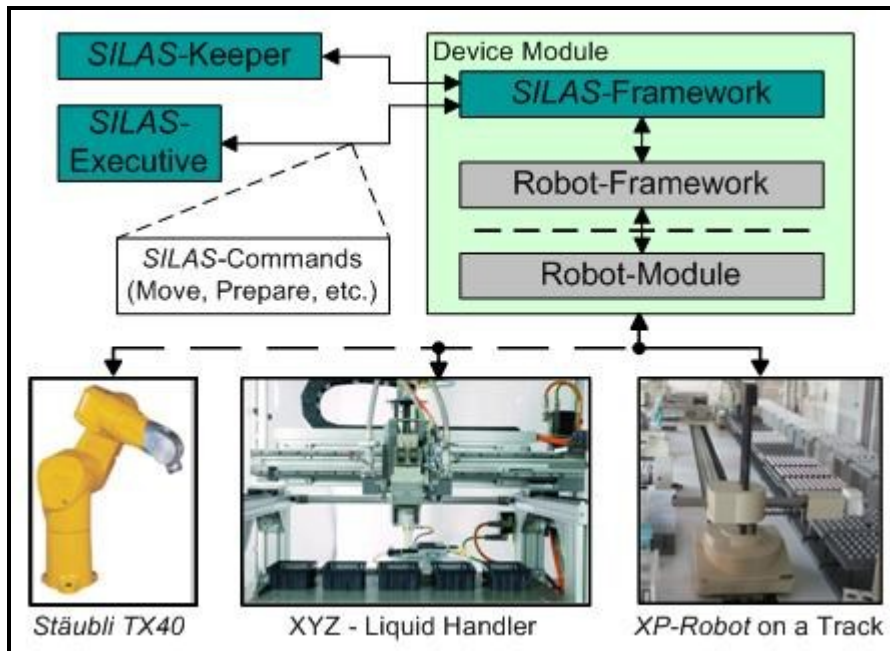


Abbildung 3-21 Device Module des Systemintegrators

Das Robot Modul hingegen umfasst die individuellen Funktionen, die bspw. für das Anfahren eines Raumpunktes erforderlich sind. Durch diese strikte Aufteilung lässt sich der Systemintegrator mit minimalem softwareseitigem Aufwand durch den Austausch des kompakten Robot-Module, ersetzen. Die Tabelle 3-2 listet die Funktionen der drei Software-Blöcke auf.

Tabelle 3-2 Funktionalität des Robot Device Module

SILAS-Framework	<ul style="list-style-type: none"> • Entwicklung des User Interface • Kommunikation mit den Systemkomponenten über das Silas.ocx
Robot-Framework	<ul style="list-style-type: none"> • Generieren von abstrakten Bewegungssequenzen zwischen den Geräten aus den gerätespezifischen Sequenzen (Teach-Tool) und roboterspezifischen Zusatzbewegungen auf der Grundlage der PLS-Kommandos • Routinen für die sequenzielle Abarbeitung von Positionslisten mit der Möglichkeit des sofortigen Stoppens, Weiterführens oder Abbrechens der Roboterbewegungen • Implementieren des Roboterkopfwechsels für die Verarbeitung unterschiedlicher Gefäßformate (Kapitel 3.5)

	<ul style="list-style-type: none"> • Ablage der Zeiten der Bewegungssequenzen als Grundlage für die Berechnungen der Ablaufsteuerung durch den Scheduler • Einlesen der Geräte- und Roboterinformationen (Grips/Zeiten) aus dem Keeper für die Generierung der abstrakten Bewegungssequenzen • Implementierung von Sicherheitsabfragen, wie z.B. der Greifkraftkontrolle nach dem Get-Kommando, für die sichere Gefäß-Handhabung • Einlesen von Labwareeigenschaften, wie der maximal zulässigen Transportgeschwindigkeit für die Tubes
Robot-Module	<ul style="list-style-type: none"> • Einlesen der geteachten Bewegungssequenzen (XML-File) • Abbilden der Kommunikationsklassen/Robotersteuerfunktionalität • Ausfüllen der, vom Framework generierten, abstrakten Bewegungssequenzen mit den real geteachten Roboterpositionen

Ein Labware-Transportschritt in der *SILAS*-Architektur, welcher sich für den Bediener lediglich durch einen Pfeil zwischen zwei Prozessschritten darstellt, ist durch die vier Roboterbefehle – **Prepare, Get, Move und Put** – in fester Reihenfolge gekennzeichnet (siehe Abbildung 3-22).

Der Prepare-Befehl stellt sicher, dass sich der Roboter im Entry point der Quell-Station befindet. Der anschließende Get-Befehl dient der Entnahme des Gefäßes.

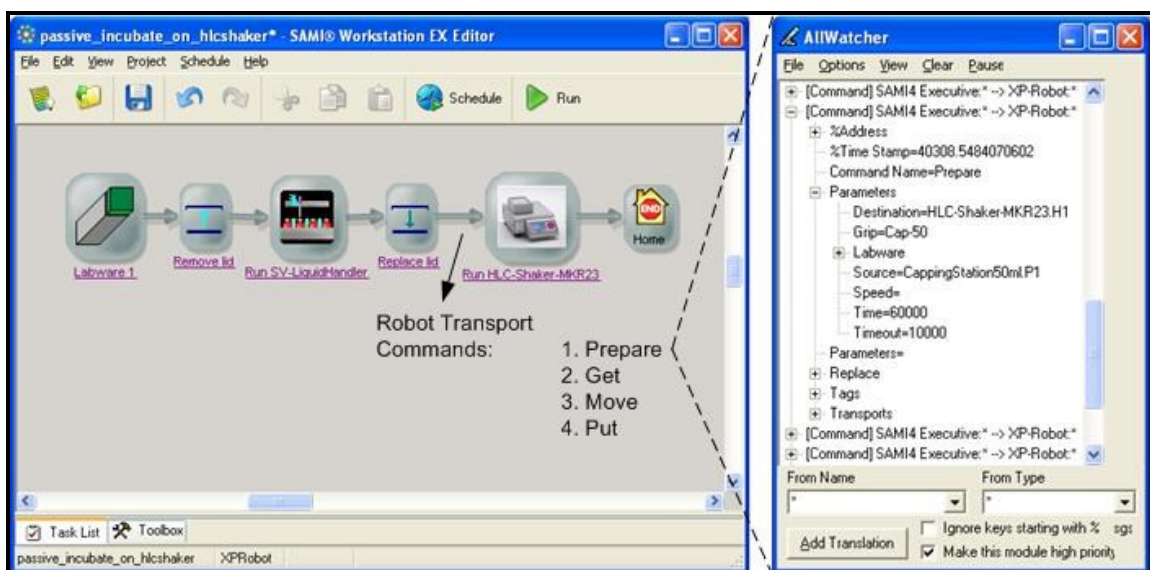


Abbildung 3-22 Transport-Kommandos des PLS

Durch den anschließenden Move-Befehl erfolgt der eigentliche Transport vom Entrypoint der Quell-Station zum Entrypoint der Ziel-Station, gefolgt von der Ablage der Labware (Put-Befehl). Jedes Kommando enthält neben der Quelle (Gerät & Position) und dem Ziel (Gerät & Position) auch Informationen über den anzuwendenden Grip an der jeweiligen Position. Der hinter dem Grip stehende, geteachte Greif-Prozess kann in Greifhöhe oder –weite variieren, wodurch verschiedene Labware, aber auch gleiche Gefäße an unterschiedlichen Gefäßpunkten gehandhabt werden können.

An der Quell- und Zielposition muss der gleiche Grip im Keeper definiert sein, damit ein Transportschritt ohne das Anfahren einer Zwischenposition, an der Quell- und Ziel-Grip definiert sind, erfolgt. Ob ein Transportschritt auf Grund der konfigurierten Grips für die Positionen logisch möglich ist, überprüft SAMI bereits während der Methodenentwicklung anhand der Transporter-Zweige (Keepereinträge) aller konfigurierten Laborroboter.

Um diese Funktionalität des PLS weiterhin zu gewährleisten, schreibt das Framework diesen Transporter-Zweig für den eingesetzten Systemintegrator auf der Grundlage der Grip-Einträge für die Geräteposition. Das Robotermodul muss jedoch zusätzlich die Zuordnung der Roboterköpfe zu den Grips aus dem Keeper entnehmen, um die Aufnahme des richtigen Kopfes für den anzuwendenden Grip zu initiieren.

Ein Prepare-Kommando innerhalb einer Methode, in der zwei unterschiedliche Gefäße anhand der Grips mit verschiedenen Köpfen gehandhabt werden müssen, ist durch die folgenden Prozessschritte gekennzeichnet, wenn in dem Transport-Schritt ein Roboterkopfwechsel erforderlich ist (vgl. Abbildung 5-2 / Seite 129):

1. Nimm die kopfspezifische Sicherheitsposition ein
2. Rotiere zum Entrypoint der Station des derzeitigen Kopfes
3. Lege den Kopf ab
4. Rotiere zum Entrypoint der Station des zu montierenden Kopfes
5. Nimm den Kopf auf
6. Setze die Systemparameter für den neuen Kopf
7. Nimm die kopfspezifische Sicherheitsposition ein
8. Rotiere zum Entrypoint des Zielgeräts
9. Fahre in den Entrypoint des Zielgerätes

Diese abstrakte Bewegungsliste, im weiteren Verlauf auch als Robot Command Sequence (RCS) bezeichnet, wird durch das Framework generiert und abgearbeitet.

Neben den zusammenhängend geteachten Punktlisten für das Aufnehmen und Ablegen der entsprechenden Köpfe (3. & 5.) werden die restlichen Bewegungen auf Grund einzelner Punkte (Entrypoint) oder kopfspezifischer Positionen generiert (1. & 7.).

Die mit dem Teach-Tool abgelegten gerätespezifischen Sequenzen (vgl. Kapitel 3.2) werden in Bewegungen für den sicheren Transport zwischen den Stationen eingebettet. Der Labware-Transport erfolgt methodenspezifisch anhand der PLS-Kommandos und nicht über starr geteachte Punktlisten zwischen den Geräten.

Die Bewegungslisten der Get- und Put-Befehle enthalten zusätzlich für Multipositionsgeräte einen Rack-Eintrag. Dieser gewährleistet vor der tatsächlich geteachten Put- oder Get- Sequenz das sichere Positionieren der Roboterhand oberhalb der Zielposition.

Für die Abarbeitung der RCS enthält das Framework neben einer allgemeingültigen Klasse für die Nutzerdialoge (AC & CD) und die *SILAS*-Kommunikationsfunktionalität eine ebenso generische Roboterklasse für die Listenabarbeitung. Beide verwenden als Template-Klassen einen un spezifizierten Datentypen. Zur Laufzeit wird der Datentyp der Roboterklasse durch das roboterspezifische Bewegungsobjekt (siehe Kapitel 3.2) ersetzt. Die Framework-Funktionen, bspw. zur Initialisierung des Roboters nach dessen Initialize-Kommando, werden durch roboterspezifische

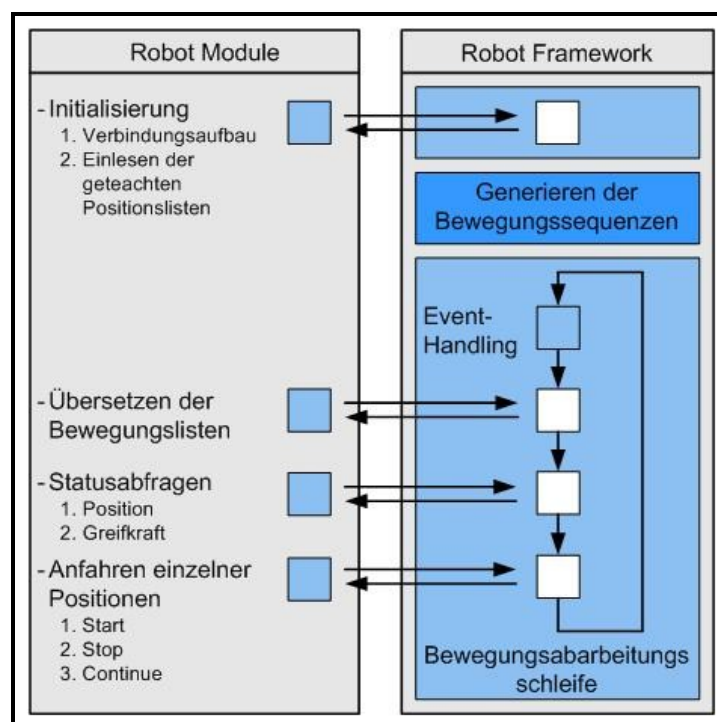


Abbildung 3-23 Call-back Principle des Robot-Framework

Routinen überschrieben, wobei der Kontrollfluss durch das Framework vorgegeben bleibt. Abbildung 3-23 veranschaulicht die Bewegungsabarbeitungsschleife innerhalb des eingangs dargelegten Call-back Principle.

Die Schleife wird in einem eigenen Thread abgearbeitet und durchläuft initial, aber auch während der Abarbeitung der Positionslisten (eigener Thread im Robot-Module), die Eventabfrage zur Robotersteuerung. Dadurch können jederzeit PLS-Kommandos verarbeitet werden. Hervorzuheben ist dabei das unverzögerte Stoppen der Abarbeitung und dessen Weiterführung. Wurde auf Grund eines *SILAS*-Kommandos eine RCS generiert, schließt sich das Übersetzen der ersten Bewegung der generischen Bewegungsliste und deren unmittelbare Abarbeitung durch das Anfahren des ersten Listenpunktes an. Beim nächsten Durchlauf wird der Roboter- und der Abarbeitungsstatus abgefragt. Im fehlerfreien ungestörten Ablauf werden die Bewegungslisten der RCS nacheinander übersetzt und abgearbeitet, bevor das Framework das jeweilige PLS-Kommando mit einer erfolgreichen Antwort quittiert. Verarbeitungsfehler (synchrone und asynchrone Kommunikationsfehler, Übersetzungsfehler der RCS, etc.) oder abgelaufene Timeouts des PLS für die Roboterbewegung unterbrechen den Ablauf und werden über aussagekräftige Fehlermeldungen angezeigt.

Der Keeperzweig für den Roboter muss die folgenden Einträge beinhalten:

- Konfigurationen der zu sendenden Kommandos und deren Parameter (Move, etc.)*
- Keeperzweig mit der Zuordnung, auf welchen Gerätepositionen welche Grips angewendet werden können
- Informationen über die initialen Transportzeiten für die einzelnen Kommandos zwischen allen Stationen*
- Informationen über die tatsächlichen Transportzeiten für die einzelnen Kommandos zwischen allen Stationen
- Initialisierungs- und Prozessparameter wie der Kommunikationsport oder der Schwellwert für die Greifkraftregelung*
- Roboterkopf-Grip-Zuordnungen*
- Definition der Namen für die Roboterbewegungen an den Köpfen*

Die mit einem Sternchen gekennzeichneten Einträge können vom Systemingenieur bedienerfreundlich über den Configuration Dialog vorgenommen werden. Die

restlichen Einträge generiert das Robot-Framework auf der Grundlage entsprechender Befehle. Der Refresh - Befehl editiert bspw. den Transporterzweig für die Prüfung auf logische Erreichbarkeit der Position durch das PLS.

Das PLS *SAMI* kann des Weiteren für das Versenden des Finalize-Command nach Ablauf einer Methode konfiguriert werden. Das Robot-Framework implementiert für diesen Befehl die Ablage der Transportzeiten in den Keeper und das Anfahren der initialen Roboterposition.

Die Namensgebung für die Roboterbewegungen ist entscheidend für die erfolgreiche Generierung und Abarbeitung der Bewegungssequenzen. Dazu unterliegen die Bewegungsnamen im Roboterzweig eines jeden Gerätes den gleichen Regeln, wie die geteachten Sequenzen.

Durch den Einsatz des Robot-Framework wird die **Beschränkung des Integrationsaufwandes** für einen Systemintegrator in einer flexiblen Anlagenarchitektur auf die folgenden Arbeiten erreicht:

1. Programmieren der hardwarenahen Kommunikationsklassen zur Implementierung der Steuerfunktionalität/Schnittstellenkonfiguration
2. Identifizieren des Roboterpositionsobjektes und anschließendes Teachen der gerätespezifischen Roboterbewegungen
3. Schreiben der Roboterklasse für die Ankopplung an das Framework
4. Konfiguration der Keeperzweige für die Geräte und für den Roboter

Um die Funktionen des Robot-Framework zu verifizieren, wird initial der *Zymark XP-Robot* integriert. Sein Positionsobjekt (siehe Kapitel 4.1) ist durch die zylindrischen Koordinaten x, y und Φ , die Rotation der Greifhand (Roll), die Greifklauenöffnung und durch die Robotergeschwindigkeit charakterisiert. Demgegenüber besitzt das Objekt des vertikalen Knickarmroboters *Katana* acht Parameter (siehe Kapitel 4.1).

Der Austausch der Roboter beschränkt sich jedoch auf die Punkte eins, zwei und drei, da das Framework die notwendigen Keepereinträge und die Bewegungssequenzen unabhängig vom eingesetzten Roboter und dessen Positionsobjekt erzeugt und abarbeitet.

Die Trackmontage zur Ausdehnung des Arbeitsraums einer dieser Roboter zieht lediglich die Erweiterung des Positionsobjektes um den Parameter Rail im Teach-Tool nach sich.

Weitere Roboterspezifika wie die Bestimmung des Bewegungsstatus befindet sich im Robot-Module. Das Framework implementiert die Statusabfrage, wobei es unerheblich ist, ob der eingesetzte Roboter das Erreichen einer Position quittiert (*XP-Robot*) oder die Statuserhebung die Abfrage der Roboterposition erfordert. (*Katana*)

3.4 Einsatz adaptierbarer Hardware

3.4.1 Kriterien für den Einsatz und die Auswahl eines geeigneten Systemintegrators

Durch den Probentransport wird der Systemintegrator zum zentralen Bestandteil einer jeden vollautomatischen Laboranlage. Im Kapitel 2.4.2.1 sind die gebräuchlichsten Systemintegratoren für die Laborautomation vorgestellt. Für den zeitoptimalen Ansatz im EGH unter Verwendung eines flexiblen Teach-Konzepts und des Robot-Framework bestehen weiterführend folgende Anforderungen an einen Laborroboter: \3\

1. Besitz von wenigen Freiheitsgraden / einer starren Bauform für hohe Geschwindigkeiten und Präzisionen
2. Tragkraft > 1Kg für den sicheren Transport von bis zu 500 ml-Gefäßen, die Verwendung wässriger Lösungen vorausgesetzt
3. Wiederholgenauigkeit < 1 mm für eine sichere Positionierung der Einzelgefäße in den Aufnahmen der Peripheriegeräte
4. Übertragungsgeschwindigkeit > 57600 kbit/s für ein möglichst kontinuierliches Anfahren der erst zur Laufzeit dynamisch zusammengesetzten Positionenlisten (Robot-Framework)
5. Vollständiges Kommunikationsprotokoll als Grundlage für eine präzise Ablaufsteuerung des Roboters (z.B. Befehl verstanden / ausgeführt)
6. Mehrfachkopfauswahl für das Greifen unterschiedlicher Gefäßgrößen
7. Möglichkeit der Trackmontage zur Erweiterung des Arbeitsraums
8. Umfangreiche Sensorik zur Messung der Kräfte (erfolgreiche Gefäßaufnahme), Drehmomente, Roboterpositionen und -zustände (erfolgreiche Handaufnahme)
9. Möglichkeit der relativen anschlagslosen Rotation

Bis auf die Punkte vier und neun genügt der **Zymark XP-Robot** diesen Kriterien. Die nicht anschlagslose Rotation schränkt die Anordnung der Peripheriegeräte ein (siehe Kapitel 3.1.3), und die geringere Übertragungsrate von 57600 Baud ist für Wartezeiten von bis zu 500 ms zwischen den Bahnpunkten verantwortlich. Diese

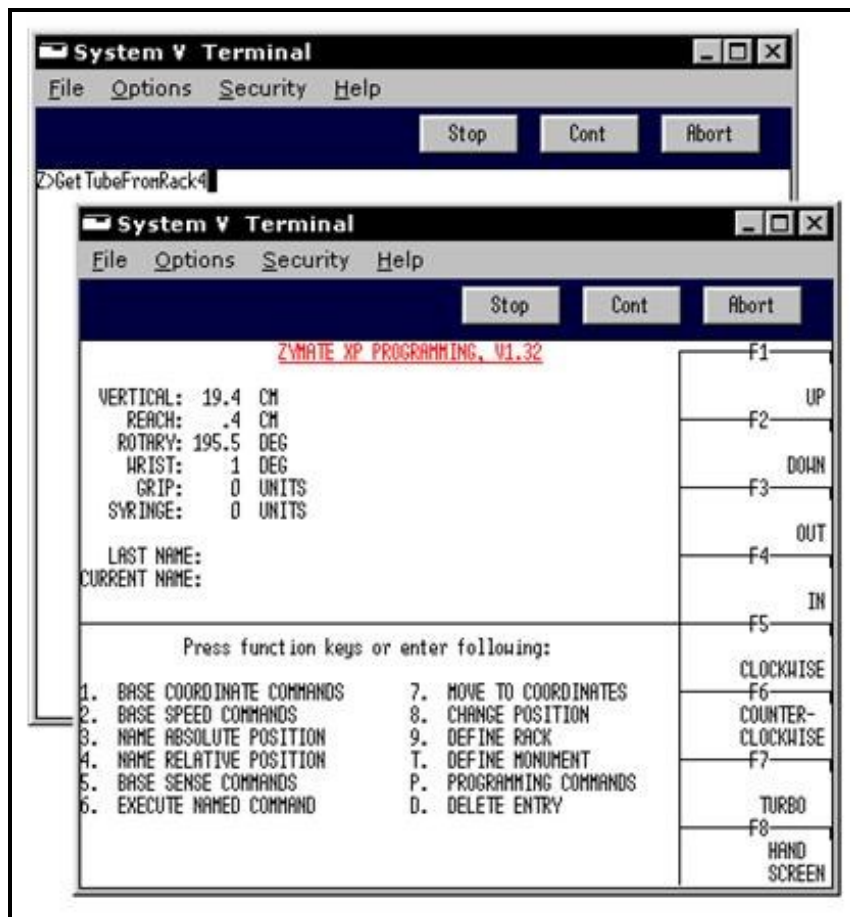


Abbildung 3-24 Zymark Steuer-und Teach-Screen

Restriktionen wirken sich allerdings nicht auf die Entwicklung einer flexiblen Laborplattform über ein modulares Teach-Konzept in Verbindung mit dem entwickelten Robot-Framework aus. Ein Nachteil besteht jedoch in der Notwendigkeit, das *Zymark*-Kommunikationsprotokoll zu entschlüsseln, um den Roboter losgelöst von der *Zymark*-Steuersoftware (Abbildung 3-24) weiterhin über den SystemVController sowohl zu teachen als auch anzusteuern. Abbildung 3-25 veranschaulicht die originale *Zymark*-Ansteuerung (blau unterlegt) im Vergleich zu dem in dieser Arbeit vorgeschlagenen modularen Steuerungskonzept.

In der *Zymark*-Architektur werden jede geschriebene Methode, die System- und Programmvariablen und die getachten Punkte auf dem SystemVController in dem Flash-Speicher "Dictionary" abgelegt. Über den Control Screen werden die

Programme lediglich zur Ausführung gebracht. Zudem lässt sich der Roboter über die Angabe von Einzelkoordinaten anstelle der gespeicherten Punkte bewegen. Dies bildet die Grundlage für die Roboterpositionierung innerhalb der neuen Anlagenphilosophie. Geteachte Punkte können in Einzelkoordinaten auf dem Steuerrechner abgelegt und für die automatische Ansteuerung des Roboters während einer Methode geladen und angefahren werden. Voraussetzung ist das Schreiben eines Teach-Tools, das sowohl die *Zymark*-Kommunikation zum Teachen als auch zum Anfahren einzelner Koordinaten emuliert. Das flexible Teach-Konzept in Kombination mit dem entwickelten Robot-Framework wird in Kapitel 3.2

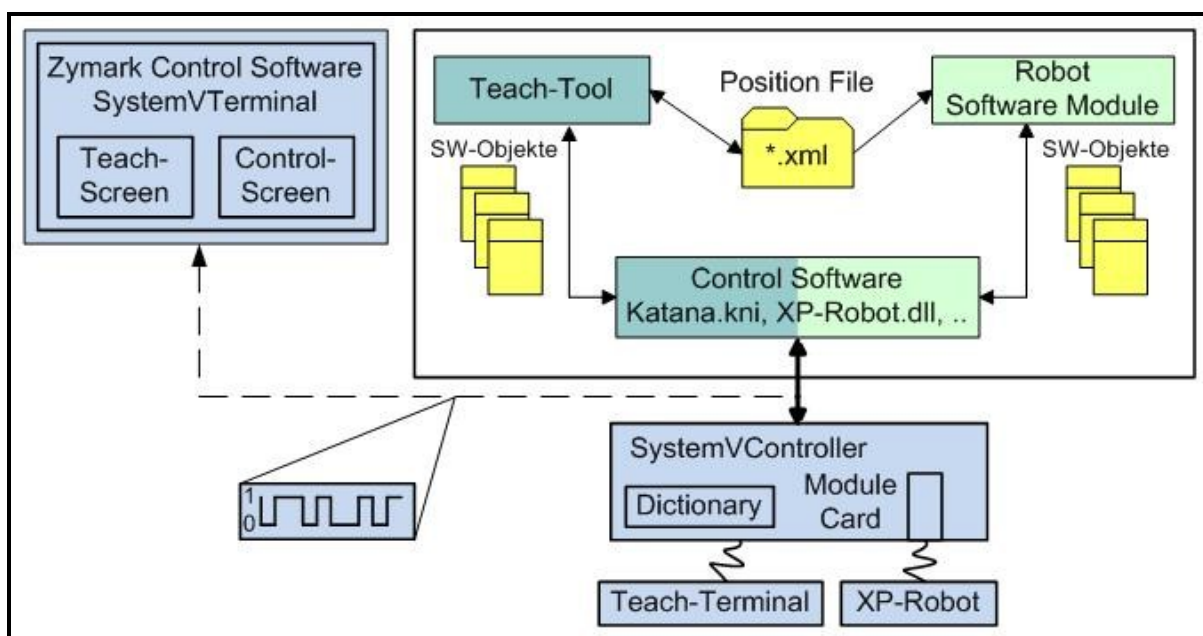


Abbildung 3-25 Ansteuerung des *XP-Robot* in der originalen *Zymark*- und der entwickelten modularen Anlagenphilosophie

näher erläutert. Die Wiederholgenauigkeit von 1 mm des *XP-Robot* ist für das EGH bis hinunter zum GC-Vial ausreichend, erlaubt jedoch keine hohen Gefäßdichten auf den Racks, da die Klauenbewegung die fehlende Genauigkeit kompensieren muss. Ein weiterer Vorteil des Roboters ist die nachweisbar robuste und zuverlässige Arbeitsweise in der Laborautomation in den vergangenen 20 Jahren. \80,138\ Außerdem sprechen die Anschaffungskosten für den *XP-Robot*. Diese sind bezogen auf Roboter mit vergleichbarer Funktionalität, mit ca. 10.000,- € sehr gering. Alternativen wie der *Motoman HP3JC*, inklusive Controller *NXC 100* (ca. 150000,- €), der *CRS F3* von *Thermo CRS* (60000,- € Euro), der *ORCA* von *Beckman Coulter* einschließlich Track (60000,- €) oder der *FS03N* von *Kawasaki* (34000,-€) liegen deutlich über diesem Preis.

Zudem erfordert die Integration des Roboters auf Grund der geringen Drehmomente nicht zwingend eine Montage in einem Housing.

Aus den genannten Gründen wird der *XP-Robot* initial in der Anlagenarchitektur eingesetzt. Zur Entwicklung generischer Softwaremodule (Teach-Tool und Robot-Framework) wird der vertikale Knickarmroboter *Katana* der Firma *Neuronics* als zweiter Roboter in die Betrachtungen einbezogen. Durch seinen schlanken Aufbau und die sechs Freiheitsgrade lässt sich dieser für diffizilere Transportaufgaben auf engem Raum einsetzen. Anders als der *Zymark XP-Robot* verfügt er über alle sechs Freiheitsgrade der Translation bzw. Rotation. Die Ansteuerung seiner Gelenke erfolgt somit nicht über zylindrische, sondern über kartesische Koordinaten für den Raumpunkt des Endeffektors und die Winkelangaben für dessen Orientierung. Er wird nicht über die serielle Kommunikation (*XP-Robot*), sondern über Ethernet angesteuert.

3.4.2 Anforderungen an die Peripheriegeräte

Für die Integration in automatisierte Plattformen gelten die folgenden Anforderungen für Laborgeräte:

1. Implementierung einer zuverlässigen Kommunikationsschnittstelle für die Remote-Steuerung der kompletten Gerätefunktionalität
2. Gewährleistung der Positionierwiederholgenauigkeit für Geräte mit bewegten Gefäßaufnahmen
3. Sensorik für eine präzise Zustandsabfrage des Gerätes

Der erste Punkt wird derzeit oftmals noch vernachlässigt. Laborgeräte, die manuell bedienbar über umfangreiche Funktionen verfügen, implementieren lediglich ein unvollständiges Kommunikationsmodul. Folgende Punkte können im Einzelnen eine zuverlässige Geräteeinbindung verhindern:

- Fehlende Prüfsummen oder Antwortstrings
- Unspezifische Fehlermeldungen
- Falsche oder fehlende Angaben zu Kommunikationsparametern wie z.B. den Pausenzeiten zwischen den Kommandos
- Unvollständiges Abbilden nützlicher Gerätefeatures durch die fehlende Abfrage und Ansteuerung von Prozessparametern

Hinter dem zweiten Punkt, der Positionierwiederholgenauigkeit, verbirgt sich die Eigenschaft, vor und nach der Beschickung durch den Systemintegrator dieselbe Position einzunehmen. Dieser Aspekt wird bspw. bei der Entwicklung von Schüttlern oft vernachlässigt, da der Einsatz innerhalb automatisierter Plattformen nicht im Vordergrund steht.

3.4.3 Entwicklung eines flexiblen Synthese- und Pipettierautomaten

Für die Prozesse des Aspirierens bzw. Dispensierens werden in der Laborautomation sogenannte **Synthese- und Pipettierautomaten** (vgl. Kapitel 2.4.1) eingesetzt. Für die flexible Laborautomation im EGH muss ein auch als Liquid Handler bezeichneter Automat folgenden Ansprüchen genügen:

- Adaptierbarkeit an Gefäße für einen breiten Volumenbereich
- Präzise und hochvoluminöse Dosiertechnologien für das Dispensieren und Aspirieren
- Schnelle Dekontamination der Flüssigkeitskanäle für einen hohen Probendurchsatz und die Verhinderung von Kreuzkontaminationen
- Offene und transparente Komponentenansteuerung für einen maximalen Durchgriff aus einer übergeordneten Leitsoftware

Der Markt bietet Geräte, die einzelne Kriterien erfüllen. So verfügt der Liquid Handler *Xantus* der Firma *Sias* über 50 ml Spritzenpumpen für die Handhabung großer Volumina. \139\ Auch der Autosampler *MPS 2* von *GERSTEL* deckt mit einer großen Palette an temperierbaren Gefäßaufnahmen, Waschstationen und verschiedenen Nadelköpfen einen Teilbereich der Anforderungen ab (vgl. Kapitel 2.4.1). Der entscheidende Nachteil nahezu aller Geräte ist jedoch die fehlende Transparenz bzw. Offenheit der Steuerungssoftware. So müssen die Methodenabläufe auf einem *CTC Pal* separat mit dem Cycle Composer (CTC-Steuerungssoftware) geschrieben werden, bevor sie aus einer übergeordneten Leitebene lediglich ausgeführt werden können.

Um die Methodenentwicklung für den Naturwissenschaftler bedienerfreundlich und über eine einzige graphisch zu konfigurierende Oberfläche zu gestalten, wird ein Liquid Handler aus Einzelkomponenten entwickelt. Der direkte Zugriff auf deren

Steuerbefehle und Kommunikationsprotokolle ermöglicht einen maximalen Funktionsumfang.

Für den Entwicklungsprozess ist das Festlegen von Systemparametern und Schnittstellen elementar. Der erste Rahmenparameter, **die einsetzbare Labware**, wurde dahingehend auf das, in Abbildung 3-26 dargestellte, Gefäßsortiment begrenzt. GC-Vials (1 ml) decken zusammen mit den Falcon Zentrifugengefäßen (15, 50 und 225 ml) den methodenrelevanten ml-Bereich ab. Sie sind durch ihre breite Anwendung sowohl für biologische als auch für che-



Abbildung 3-26 Gefäßpalette des Liquid Handler

mische Anwendungen repräsentativ für das EGH. Der Pipettierautomat wird zudem aus zwei Hauptkomponenten bestehen, der Pumpeneinheit für den Flüssigkeitstransfer und einem XYZ-Portal für den Probentransport zwischen den Beschickungspositionen.

Für den **Flüssigkeitstransport** stehen verschiedene Pumpentechnologien zur Auswahl. Schlauch-, Kolben-, Membran-, Taumelkolben-, Piezo- oder Zahnrادpumpen, aber auch mit Druckluft beaufschlagte Behälter lassen sich einsetzen. Für die Entwicklung eines flexiblen Single Vessel-Liquid Handler (SV-LH), der die gleichzeitige Handhabung kleiner Volumina (< 1 ml) mit einer hohen Präzision und Wiederholgenauigkeit von $< 1\%$ und großer Flüssigkeitsmengen im Bereich von 10-1000 ml ermöglichen soll, sind zwei verschiedene Pumpentechnologien vorgesehen.

Für den μ l-Bereich wird eine pulsationsarme Spritzenpumpe eingesetzt und im ml-Bereich gewährleistet eine Peristaltikpumpe hohe Durchsätze. Die Kombination beider Technologien ermöglicht die Realisierung anspruchsvoller Anwendungen, bspw. auf dem biologischen Sektor. So kann sowohl das Dispensieren empfindlicher und oft nur in geringen Mengen zur Verfügung stehender Zellen (< 1 ml) als auch die Zugabe von Nährmedien im Bereich einiger 10 ml mit hoher Präzision und Effizienz gehandhabt werden.

Für die Umsetzung der Spritzenpumpe kommen zwei grundsätzliche Herangehensweisen in Frage: die Realisierung über OEM-Module (Abbildung 3-27) oder über ein Kompaktgerät (Abbildung 3-28)

Dem großen Vorteil, OEM-Module zu kaskadieren, um jeder Flüssigkeit einen eigenen Kanal zur Verfügung zu stellen und somit Waschschriffe einzusparen, steht der Nachteil der Geräteentwicklung (Gehäuse, Hardwareschnittstellen, Spannungsversorgung) gegenüber. Beiden Varianten gemein ist die Austauschbarkeit der Spritzen, um entweder größere Volumina zu handhaben oder mit erhöhter Präzision zu befüllen.

Da für das erste Funktionsmuster ein Spritzenpumpen-Befüllkanal vorgesehen ist, wird dem *Hamilton Diluter Microlab 511C* der Vorzug gegeben. Das Gerät verfügt über eine Wiederholgenauigkeit von 1 % und eine Präzision von 0.2 % bezogen auf das Volumen der Spritzen. Die Durchflussrate entspricht dem Spritzenvolumen pro Sekunde. Für hohe Durchflussraten von bis zu 3000 ml/min wird die Peristaltikpumpe *BVP MCP Standard* (Abbildung 3-29) von *Ismatec* eingesetzt. Sie zeichnet sich

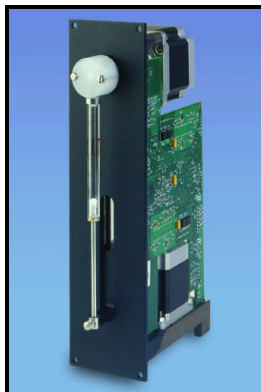


Abbildung 3-27 Tecan
Cavro XLP 6000



Abbildung 3-28 Hamilton
Diluter Microlab511C



Abbildung 3-29
Ismatec BVP-
Peristaltikpumpe

weiterhin durch eine hervorragende Autoklavierbarkeit (Pumpenantrieb ohne Medienkontakt) und durch hohe Genauigkeiten ($f < 1\%$) bei regelmäßiger Kalibrierung aus. Die Auswahl erfolgte in erster Linie auf Grund der zuverlässigen Schnittstellenprogrammierung zur Remote-Ansteuerung. Die Masterflex-Serie der Firma *Cole Parmer* bietet qualitativ gleichwertige Geräte.

21 www.hamiltoncompany.com/Diluters/

22 www.ismatec.com

Das theoretische Verdrängungsvolumen V_U pro Umdrehung kann mit dem inneren Schlauchquerschnitt A , der mittleren Schlauchkrümmung D , der Rollenzahl z und dem Eintauchvolumen der Rollen über die Formel 3-1 ermittelt werden

$$V_u = A * \Pi * D - z * V_R \quad (3-1)$$

Das reale Verdrängungsvolumen ist jedoch von der effektiven Schlauchverformung abhängig, die auch bei niedrigen Drücken nicht konstant ist und einer Einlaufphase unterliegt. Die Ansteuerung beider zum Einsatz kommender Geräte erfolgt über die serielle Schnittstelle RS232 unter Einsatz eines USB zu RS232 Schnittstellenadapters.

Des Weiteren wird der Liquid Handler mit einer **Vakuumpumpe** ausgestattet, wodurch das Gerät auch für das Abnehmen von Flüssigkeitsüberständen, bspw. für Flüssigkeit-Flüssigkeit Extraktionen, zur Verfügung stehen kann.

Um diese drei Technologien möglichst frei von Kontaminationen in einem Gerät zu vereinen, müssen drei separate Kanäle für den Flüssigkeitstransfer oberhalb der Gefäße über einem XYZ-Portal positioniert werden. Außerdem soll eine Erweiterung auf 4-8 Kanäle möglich sein (siehe Abbildung 3-30), um weitere Medien ohne

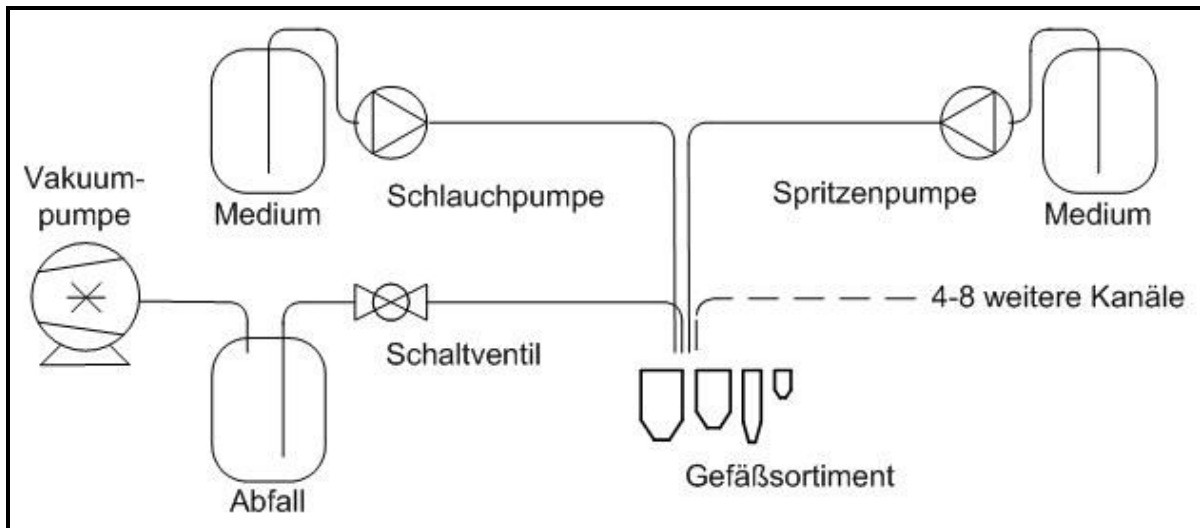


Abbildung 3-30 Flüssigkeitstransfer des SV-LH

zusätzliche Reinigungsschritte zu befüllen. Eng mit den eingesetzten Pumpen und der **Befülltechnologie** ist das Problem der **Kontamination der Förderkanäle** verbunden. Da der Schlauchpumpenkanal unidirektional für das hochvolumige Befüllen der Gefäße genutzt wird, besteht die Gefahr der Kontamination durch das Fördern eines weiteren Mediums nicht.

Die Spritzenpumpe hingegen bewirkt durch das bidirektionale Fördern Transferschritte, bei denen der Befüllkanal regelmäßig mit unterschiedlichen Medien kontaminiert wird. Das allgemeine Befüllprinzip ist in der Abbildung 3-31 schematisch dargestellt. Die Pumpe nimmt über eine Systemflüssigkeit ein Reagenz auf und gibt es auf einer anderen Position nach dem Umschalten des Spritzenventils wieder ab. Ein Luftpolster (Air Gap) soll die Vermischung beider Medien verhindern.

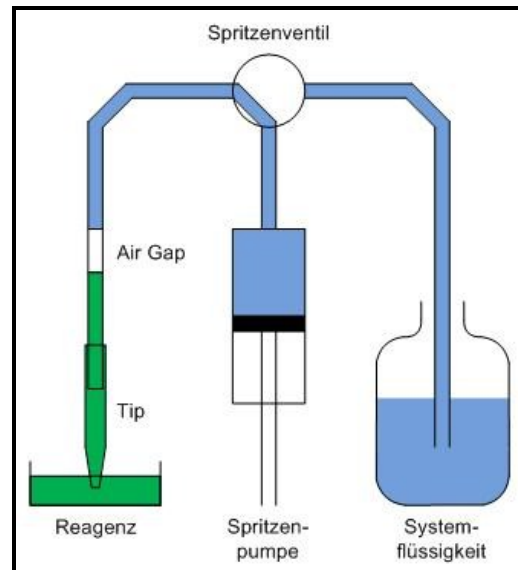


Abbildung 3-31 Liquid Handling unter Verwendung einer Spritzenpumpe

Um die Kreuzkontamination zwischen zwei aufeinander folgenden Methodenschritten zur Methodenlaufzeit zu vermeiden, können zwei Prinzipien verfolgt werden. Der erste Weg sieht den Austausch der kontaminierten Anteile des Befüllkanals durch den Einsatz sogenannter Disposables / Tips vor, die automatisch aufgenommen werden können. Nur wenn das Dosiervolumen kleiner ist als das Tip-Volumen ($< 2\text{ml}$), kann das System nach dem automatischen Abwerfen der Disposables als kontaminationsfrei angesehen werden.

Um auch größere Volumina (50 ml) über Tips zu handhaben, kann das EDOS 5222 System der Firma *Eppendorf* zum Einsatz kommen (Abbildung 3-32). Durch die unmittelbare Positionierung der Spritze über den Gefäßen entfallen lange Leitungswege, was zu einer Steigerung der Präzision führt.



Abbildung 3-32 Eppendorf EDOS 5222²³

So erreicht bspw. der GC-PAL mit fest installierten Spritzen eine Genauigkeit von 1 % des Spritzenvolumens. Die kleinste erhältliche Spritze fasst ein Volumen von $0,5\ \mu\text{l}$.

Einen Nachteil stellt jedoch der große Platzbedarf für die Spritzenaufnahme und die Batterie an Wegwerfspritzen dar. Außerdem wirft die Realisierung weiterer Kanäle für

²³ www.hellopro.fr

die Vakuumabsaugung, das Befüllen aus Reservoiren und die Umsetzung der automatischen Tip-Aufnahme besonders hinsichtlich der Konstruktion zusätzliche Probleme auf. Das Aufbringen höherer Druckmomente für die Aufnahme der Spritzen über den Schnappverschluss sei als ein Beispiel angeführt.

Aus diesen Gründen fällt die **Entscheidung zugunsten eines kompakten Multinadelkopfes** (Abbildung 3-33). Die Anzahl der Nadeln richtet sich nach der Anzahl der zu handhabenden Medien und der eingesetzten Gefäße. Die Länge hingegen wird durch die Gefäßhöhe bestimmt, welche maßgebend ist für den Hub der Vertikalbewegung des XYZ-Portals. Die Entnahme vom Boden der Gefäße, aber auch die sichere Verfahrensbewegung von Gefäß zu Gefäß, muss gewährleistet sein. Die Nadelbelegung richtet sich nach den jeweiligen Methodenanforderungen. Soll auch die untere Phase bei einer Flüssigkeit-Flüssigkeit Extraktion entnommen werden, muss die längste Nadel in der Mitte angeordnet und mit Vakuum beaufschlagt werden. Den konstruktiven Vorteilen gegenüber dem Konzept mit Tips steht der Nachteil der Dekontamination der Befüllkanäle durch einen separaten Waschschriff entgegen. Dieser Medienverschleppung wird durch den Einsatz von gefilterter Luft als Systemmedium entgegengewirkt. Denn ein Air Gap im Befüllkanal kann nur bedingt die Verhinderung der Kontamination der Systemflüssigkeit über die Kanalwände sicherstellen. Luft ist jedoch ein kompressibles Medium, wodurch die Befüllgenauigkeit abnimmt. Durch den Einsatz der im Folgenden aufgeführten und in der Abbildung 3-34 dargestellten Technologien,

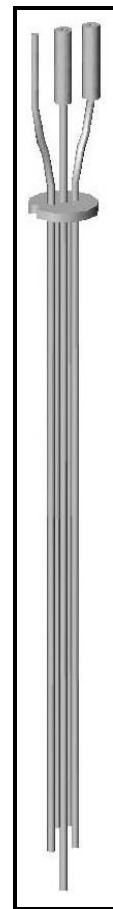


Abbildung 3-33 3-fach 3-fach Multinadelkopf

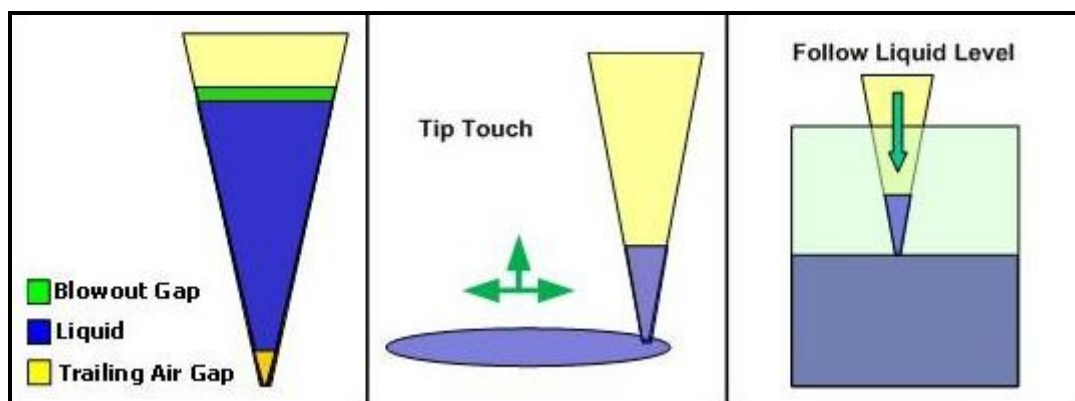


Abbildung 3-34 Liquid Handling Technologien

sinken die Präzisionseinbußen im Allgemeinen und bei der Verwendung von Luft als kompressiblem Medium im Speziellen (Punkt 1) auf unter 1 % für den Volumenbereich 100 µl – 1000 µl:

1. Verrechnung einer Regressionskurve über den gesamten Befüllbereich
2. Aufnahme eines „Blow Out“- und eines „Trailing Air Gap“ für die komplette Abgabe und den tropfenfreien Transport des aufgenommenen Volumens
3. „Tip Touch“ (bzw. Needle Touch) und „Follow Liquid Level“ zur Vermeidung der Tröpfchenanhaftung beim Aspirieren und Dispensieren

Durch die separaten Transferkanäle ist der Nadelkopf die einzige Quelle für Kreuzkontaminationen. Abbildung 3-35 stellt die Verunreinigung des Schlauchpumpenkanals (1) während eines Befüllschrittes mit der Spritzenpumpe (3) dar. Nach dem Absenken der Nadel erfolgt der Dosierschritt, der die Kreuzkontamination des ersten Kanals, die Verunreinigung des Vakuumkanals (2) und die des Spritzenpumpendosierkanals zur Folge hat. Auch wenn der Nadelkopf nicht wie in der Abbildung

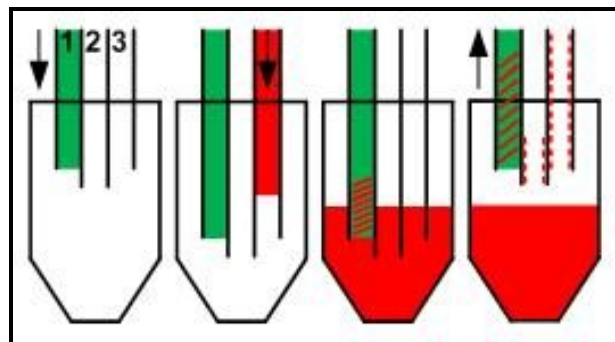


Abbildung 3-35 Kontamination des Nadelkopfes

entlang der Nadeloberfläche zur aufgezeigten Medienverschleppung. Dieser wird durch einen Nadelwaschprozess entgegengewirkt. Dazu wird ein Waschblock unmittelbar neben der Gefäßaufnahme montiert. Er verfügt, wie die Schnittdarstellung in Abbildung 3-36 zeigt, über einen Waschzylinder (rechts) und einen Trocknungszylinder (links) pro Nadelkopf. In den rechten Zylinder kann von unten eine Waschflüssigkeit eingeleitet werden, die in den linken Zylinder überläuft. Dieser wird zusätzlich

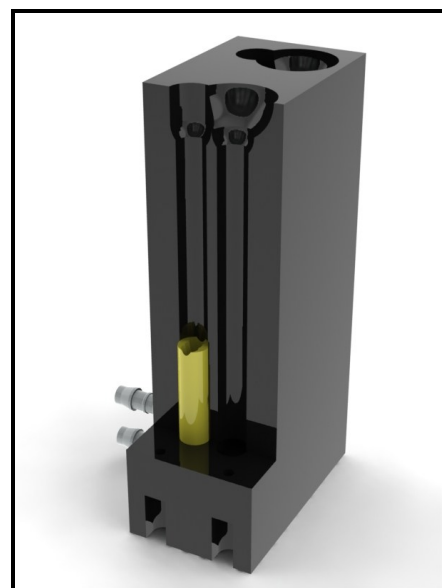


Abbildung 3-36 Waschblock des SV-LH

mit Unterdruck beaufschlagt. Der Waschvorgang besteht aus drei Teilprozessen:

1. - Eintauchen und Umspülen der Nadeln im Waschzylinder
 - Aspirieren eines Waschmediums in die kontaminierte Kanallänge der *Hamilton-Spritze*
 - Ansaugen des Waschmediums durch die Vakuumnadel
2. - Eintauchen des Nadelkopfes in den Trocknungszyylinder
 - Dispensieren der aufgenommenen Waschsubstanz
 - Medienabgabe über die Schlauchpumpe
3. - Verhinderung der Verschleppung der Waschsubstanz durch das Trocknen der Nadeln im Trocknungszyylinder (Vakuumbaugung)
 - Abgabe von gefilterter Luft für die Trocknung des Spritzenkanals

Falls es die Methode erfordert, können die Schritte eins und zwei wiederholt durchgeführt werden, bevor Schritt drei den Waschvorgang abschließt. Die ausführliche Validierung des Waschvorgangs erfolgt im Kapitel 5.

In Abbildung 3-36 wird zugleich ein hier gelber Adapter dargestellt, der, angepasst an den initial eingesetzten 3-fach Nadelkopf, eine Verjüngung des Trocknungskanals bewirkt. Die durch den Venturi-Effekt bedingte Erhöhung der Flussgeschwindigkeit hat eine verbesserte Trocknung der Nadelspitzen zur Folge. Präzise strömungsdynamische Untersuchungen wurden für dieses erste Funktionsmuster nicht vorgenommen, sie offenbaren jedoch Potential für eine weitere Optimierung des Trocknungsprozesses.

Durch die Möglichkeit der anschließenden Aufreinigung des Waschmediums ist das Waschen der Nadeln gegenüber dem materialaufwendigen Austauschen der Tips aus ökonomischer Sicht zu favorisieren.

Der Nadelkopf wird durch ein **XYZ-Portal** positioniert. Der in der Abbildung 3-37 dargestellte Entwurf des Liquid Handler weist für die vertikale Bewegung in das Gefäß und die horizontale Positionierung über dem Gefäß zwei Linearschienen auf. Deren Schlitten werden von zwei Schrittmotoren über Zahnriemen angetrieben. Die Vorteile gegenüber einem Spindeltrieb offenbaren sich primär in höheren Verfahrensgeschwindigkeiten sowie in geringeren Anschaffungskosten. Dem Nachteil des Absinkens der Nadelspitzen bei Stromausfall kann dadurch begegnet werden, dass ein Hubmagnet stromlos sperrend auf die Riemenscheibe wirkt.

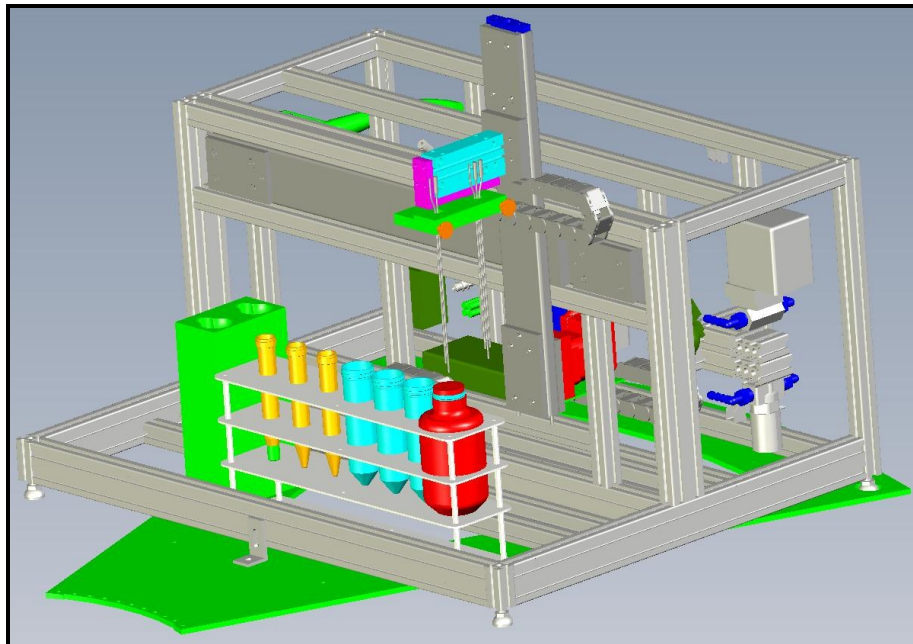


Abbildung 3-37 CAD-Model des Single Vessel -Liquid Handler

Als Antriebe kommen zwei Schrittmotoren mit integrierter Steuerung der *MDrive*-Serie von *KocoMotion* zum Einsatz, die mit einer Präzision von $< 0,01^\circ$ (200 Vollschritte mit 256 Mikroschritten/Vollschritt) eine maximale Positioniergenauigkeit von 0.003 mm über den Gefäßen erlauben. Sie lassen sich direkt über einen vorgefertigten Flansch an die Linearschienen montieren. Wegen der Möglichkeit zur direkten Motormontage und der sehr kompakten Bauform mit integrierten Endlagenschaltern fiel die Entscheidung für die *MINIMODULE* der Firma *Schneeberger*.

Die eingesetzten Motoren verfügen über umfangreiche I/O Funktionalität, welche u.a. für das Schalten der Medienflüsse, die Überwachung der Verfahrbewegung und die Zustandsanzeige des SV-LH genutzt werden. Beide Motoren lassen sich anhand eines USB/RS485-Konverters über eine USB-Schnittstelle im Mehrachsbetrieb ansteuern.

Die dritte Verfahrachse bildet ein Pneumatikschlitten, der über ein monostabiles 5/2 Wegeventil betrieben wird. Sie ermöglicht die Positionierung von zwei Mehrfachnadelköpfen oberhalb der initial linear angeordneten Gefäße. Alle drei Achsen sind mit elektronischen Signalgebern für die Kalibrierung und Überwachung der Verfahrbewegung ausgestattet. Die Abbildung 3-38 zeigt die Frontalansicht des SV-LH. Die dargestellte **Gefäßaufnahme**, auch als Rack bezeichnet, ist für drei 15 ml und vier 50 ml Falcon Tubes ausgelegt. Sie lässt sich über RPT-Adapter¹³ an

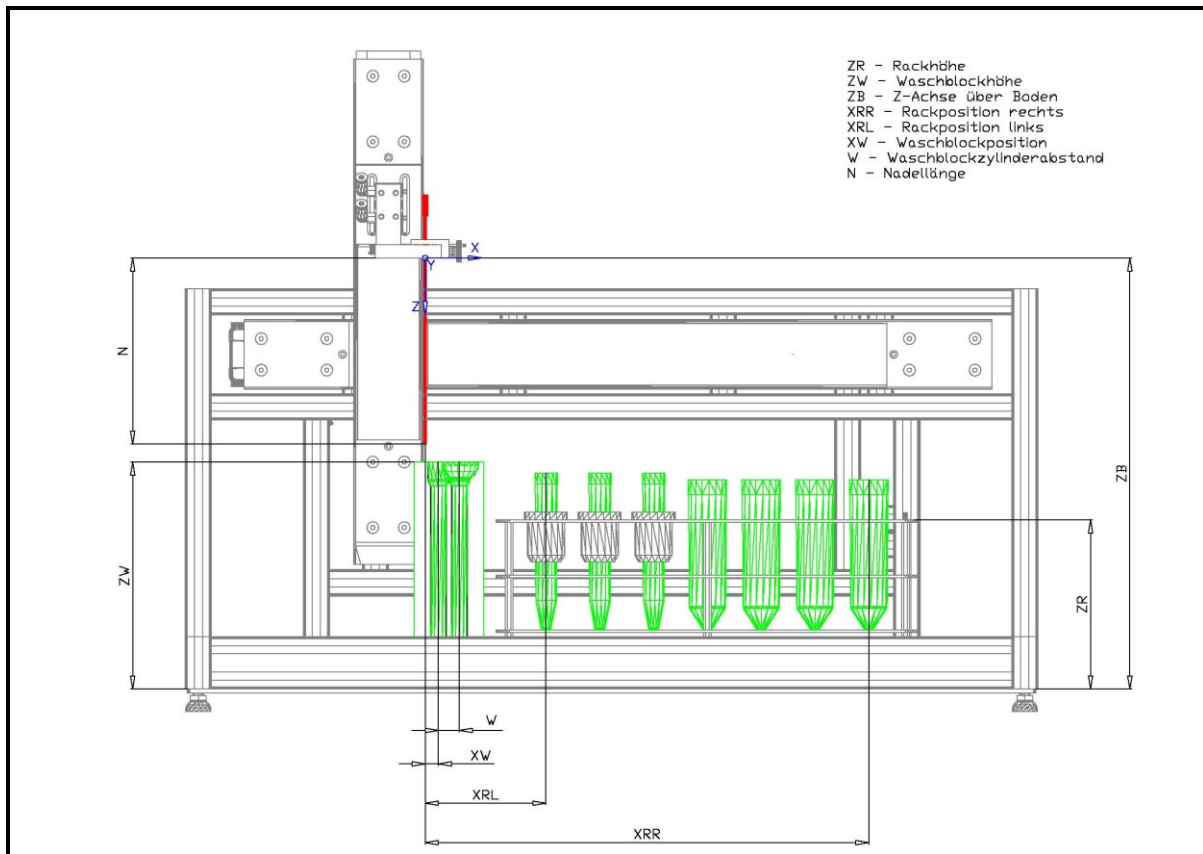


Abbildung 3-38 Technische Zeichnung der Frontansicht des SV-LH

unterschiedliche Gefäßformate anpassen. Die Racklänge und damit auch die maximale Anzahl der Gefäße sind durch den Hub des Horizontalschlittens begrenzt. Folgende Arbeiten sind durchzuführen, um den Liquid Handler und den Integrationsroboter für die Verwendung eines modifizierten Racks zu konfigurieren:

- Editieren der Rackpositionen über den *Configuration Dialog* des Device Module für den SV-LH
- Teachen des Racks inklusive der Get- und Put-Bewegung für jede Gefäßgröße über das Teach-Tool zur Roboterpositionierung

Das DM des SV-LH konfiguriert auf Grund der Rackinformationen die Keepereinträge für den Roboter automatisch. Damit ist festgelegt, welcher Grip respektive welcher Roboterkopf an den jeweiligen Positionen zum Einsatz kommt. Außerdem werden die Positionseinträge zur Darstellung der Liquid Handler-Positionen für die Konfiguration der Home Positionen während der Methodenentwicklung automatisch vorgenommen. Durch diese Funktionalität und die komfortablen Möglichkeiten des Teach-Tools, neben Einzelpositionen auch linien- und flächenhafte Racks zu teachen, nimmt die Anpassung des SV-LH an die Handhabung unterschiedlicher Gefäßformate wenige

Minuten in Anspruch. Aus Sicherheitsgründen und zur Steigerung der Bedienerfreundlichkeit kann die Montage der richtigen Gefäßaufnahmen über 3-polige Mikroschalter detektiert werden. Die Verwendung der richtigen Nadeln bis hin zur Gefäßauswahl während der Methodenentwicklung lässt sich überwachen bzw. eingrenzen.

Für das **Schalten der Medienflüsse** kommen zwei Technologien zur Anwendung. Für das unmittelbare Beaufschlagen des Vakuums zur Abnahme des Überstandes dient ein Kugelhahn. Er ist medientauglich und gewährleistet das augenblickliche Ausschalten, wodurch der Nadelkopf sofort wieder für das Liquid Handling zur Verfügung steht. Demgegenüber wird die Absaugung der Waschstation über ein unkompliziert anzusteuernes Vakuumventil realisiert. Die Montage vor dem Abfallbehälter verhindert den Medienkontakt. Die damit verbundene Verzögerung des Druckabfalls durch den Behälter spielt für die Waschblockabsaugung keine Rolle. Die Schaltelemente werden im Sinne einer sehr kompakten Bauform innerhalb des Liquid Handler (Abbildung 3-37) montiert. Neben den beschriebenen Schaltelementen weist die Abbildung 3-39 den kompletten Medienfluss des entwickelten Liquid Handler aus. Die Waschposition besteht aus zwei Doppelzylindern für zwei mögliche Mehrfachnadelköpfe, auch wenn initial nur ein Kopf montiert wurde. Die Abbildung 3-40 vermittelt einen Überblick über den Informationsfluss. Neben den bisher angesprochenen Elementen wird auch ein Vakuumsensor (SV) ausgewiesen. Es garantiert das Absaugen der Waschflüssigkeit und verhindert somit ein Überlaufen der Medien auf der Waschstation. Zudem ist die Spannungsversorgung dargestellt.

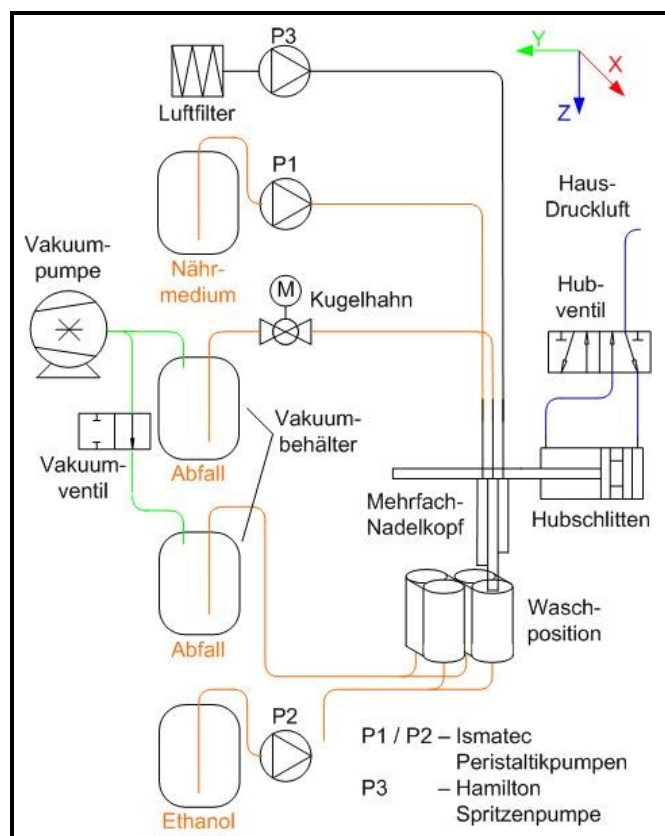


Abbildung 3-39 Medienfluss des Liquid Handler

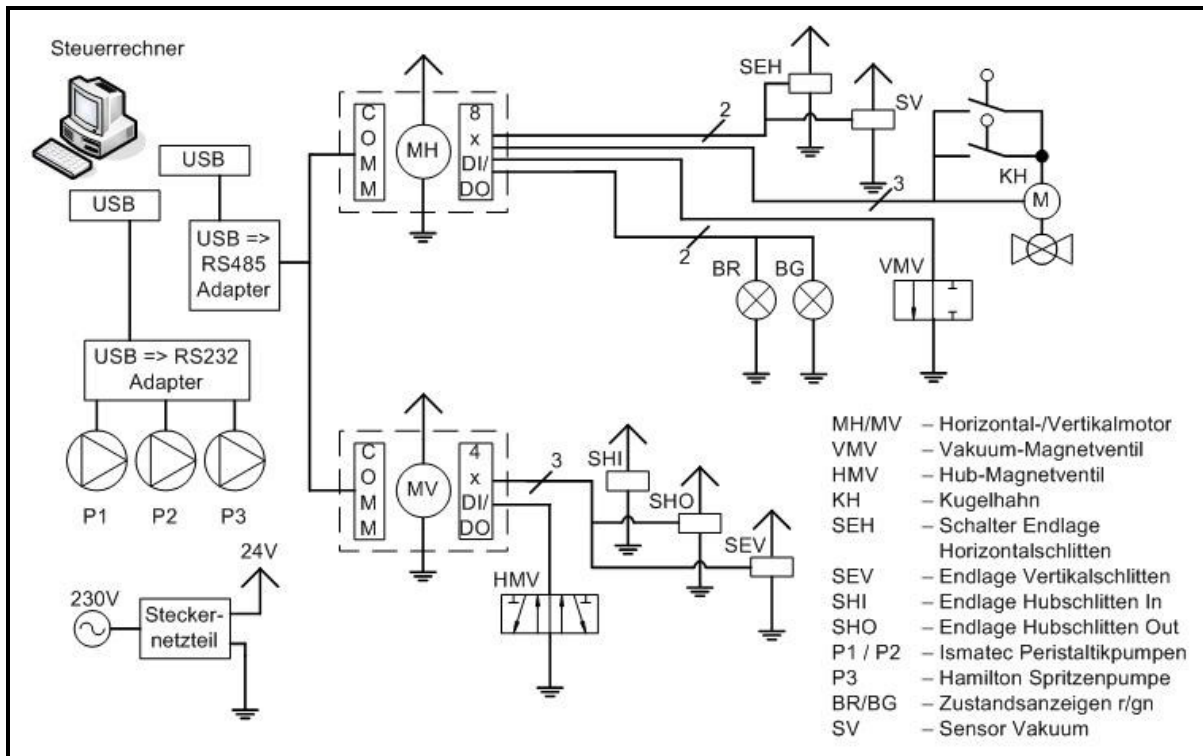


Abbildung 3-40 Informationsfluss des Liquid Handler

Die Motoren nehmen einzeln eine maximale Stromstärke von 2 A auf. Auch wenn sie nicht parallel angesteuert werden, kommt es zu einer höheren Stromaufnahme, da auch die jeweils nicht bewegte Achse für deren Ruheposition bestromt werden muss. Die maximale Leistung wird während der Horizontalfahrt aufgenommen, da das Halten der vertikalen Achse auf Grund der Angriffsrichtung der Gewichtskraft des Endeffektors (0 ° bzw. 180 ° zur Verfahrrichtung) eine höhere Leistung erfordert. Dieser Ruhestrom beträgt 10 % der maximalen Stromstärke gegenüber 5 % für das Halten des Horizontalschlittens.

Damit liegt die maximale Stromaufnahme der Motoren bei 2200 mA. Die weiteren Verbraucher des SV-LH nehmen geringe Ströme im Bereich weniger 10 mA auf, wodurch ein 60 W Steckernetzteil (24 V/2,5 A) zur Anwendung kommt.

Um die absolute Präzision bis in den nl-Bereich zu erhöhen, könnte perspektivisch das Befüllprinzip nach *Innovadyne* (Abbildung 3-41) zur Anwendung kommen. Das in der Skizze dargestellte Aspirieren erfolgt weiterhin über eine Spritzenpumpe. Zur Medienabgabe wird jedoch ein Mikromagnetventil genutzt. Durch die Druckbeaufschlagung des Reservoirs und unter Einsatz von entgaster Systemflüssigkeit kann das zuvor aufgenommene Reagenz mit Genauigkeiten < 100 nl ausgeblasen werden. \140\

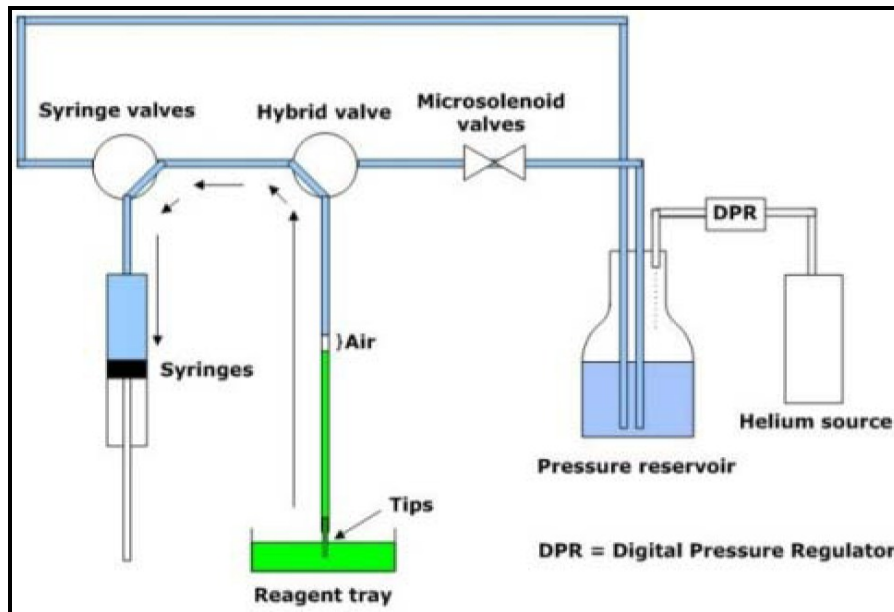


Abbildung 3-41 Isolierter Liquid Transfer nach *Innovadyne*

Die **Integration des Liquid Handler** auf der Roboterplattform erfolgt über den Medientransport durch den Systemintegrator. Für das kollisionsfreie Beschicken der Rackpositionen wird das XYZ-Portal über den Waschblock gefahren. Das Teachen der notwendigen Roboterpositionen wird in Kapitel 3.2 erläutert.

Das Integrationsmodul des Liquid Handler ermöglicht die Konfiguration der folgenden Prozessschritte innerhalb eines Methodenschrittes:

- Separates Dispensieren und Aspirieren von Flüssigkeiten (Geschwindigkeit und Präzision sind abhängig von der eingesetzten Spritze)
- Komplette Transferschritte für das Umdosieren / die Probennahme
- Entnahme einer Flüssigkeitsphase
- Separate und an Befüllschritte gekoppelte Dekontaminationsschritte
- Mixschritte

Sämtliche Befüll- bzw. Entnahmeschritte lassen sich in Bezug auf den Tubeboden oder die Tubehöhe konfigurieren. Besonders interessant ist jedoch die Möglichkeit, dem steigenden bzw. fallenden Flüssigkeitspegel mit dem Nadelkopf zu folgen, da dadurch Flüssigkeitsphasen ohne Verwirbelungen zügig abgenommen werden können.

Um die Volumeninformationen der einzelnen Tubes für Entscheidungsstrukturen innerhalb der Methodenentwicklung zu nutzen, wird das DM so konfiguriert, sie vor einem Befüllschritt anzufordern, das dosierte Volumen zu verrechnen und anschließend in die Datenbank zurückzuschreiben. Außerdem dienen die

Informationen als Grundlage für die gefäß- und volumenabhängige Geschwindigkeitsanpassung. Ein gefülltes unverschlossenes Gefäß wird gegenüber einem leeren oder verschlossenen mit verminderter Geschwindigkeit transportiert.

Für die Berechnungen der Verfahrbewegungen stehen intuitiv zu konfigurierende Dialoge für die Eingabe der Gefäßparameter und der Geräteabmessungen (Abbildung 3-38) zur Verfügung. Alle variablen Abmessungen (Nadellänge, Rackhöhe, etc.) gehen in die Berechnungen ein, wodurch die Software einfach und flexibel an unterschiedliche Geräteparameter angepasst werden kann. Die Erweiterbarkeit schließt ebenfalls die Verwendung weiterer Pumpenkanäle über einen modifizierten oder einen zweiten Nadelkopf ein. Dazu werden alle bisherigen Objekte bereits über erweiterbare Listen in der Software abgebildet.

Des Weiteren erfolgen die Pumpenansteuerungen in Extra-Threads. Die resultierende parallele Ansteuerung beschleunigt sowohl das Initialisieren als auch den Nadelwaschvorgang.

In einer weiteren Ausbaustufe könnte das Device Module mit einem Listenfeld ausgestattet werden, um die Ausführung mehrerer Prozesse pro Methodenschritt zu ermöglichen. Das Befüllen mehrerer 15 ml Tubes aus einem 225 ml Tube wäre ein realisierbarer Methodenschritt.

3.4.4 Konzept der Deckelstation

Im Umgang mit einzelnen Tubes trifft man im Labor unterschiedliche Verschlusstechnologien an. Die gebräuchlichsten sind der Schraub-, der Crimp- und



Abbildung 3-42 Verschlusstechnologien für Einzelgefäße

24 www.restek.com/catalog

25 www.bdbiosciences.com/cellculture/tubes/

der Klickverschluss, wie in Abbildung 3-42 dargestellt. Die Applikation bestimmt die Tube-Auswahl. Während GC-Vials mit aufgedrimptem Septum unmittelbar für die automatisierte Analyse durch einen GC verwendet werden können, lassen sich die dargestellten 50 ml Falcon Tubes mit Schraubverschluss für Zentrifugierschritte zur Flüssig- oder Festphasenextraktion einsetzen. Der rechts abgebildete Schnappverschluss hingegen kommt durch seinen im Deckel integrierten Zellfilter besonders für Methoden in der Molekularbiologie in Betracht.

Die initialen Methoden zur Zellaufzucht und die Anlagenanforderung, einen möglichst hohen Volumenbereich abzudecken, erfordern jedoch den Einsatz der Falcon Tube Serie (Polypropylene Gefäße der Abbildung 3-26). Um die Prozesse des Auf- bzw. Zuschraubens dieser Gefäße zu automatisieren, wird das folgende Konzept für eine **Capping Station** vorgeschlagen.

Damit der Roboter in seiner Funktion als reiner Transporteur von der Beteiligung an den Schraubprozessen befreit wird, sollte die Deckelstation aus zwei Teilen, dem Greif- & Drehteller und der Halte- & Transporteinheit, bestehen. Da der Automation im Einzelgefäß-Handling derzeit noch ein recht geringer Stellenwert beigemessen wird, sind auf dem Markt keine vollständigen Capping-Automaten im Angebot. Einzelne Greif- und Schraubmodule sind jedoch erhältlich, um eine Capping Station ähnlich der *Fully Automated Capping Station Z410 (FACS)* aus der *Zymark*-Architektur zu konzipieren (Abbildung 3-45). Einzelkomponenten der Firmen



Abbildung 3-43
Greifautomat der
Firma *ESS Automation*



Abbildung 3-44 Greif-
Tool der Firma *Festo*



Abbildung 3-45 *Zymark*
FACS Z410

26 www.ess-gmbh.com

27 www.festo.com

Applied Robotics, Frei - Technik+Systeme, Schunk, ESS-Automation (Abbildung 3-43) oder *Festo* (Abbildung 3-44) kommen für den Einsatz in Frage. Die Nutzung von Pneumatik- anstelle von elektrischen Antrieben oder gar eines Roboters ist naheliegend. Einerseits handelt es sich bei dem Deckeltransport um lediglich zwei Positionen, und andererseits ist die Lösung kostengünstiger. Die Prozessabarbeitung lässt sich ebenfalls mit minimalem Aufwand über die Auswertung von Endlagenschaltern überwachen. \141\

Aus diesen Gründen wurde die *Zymark FACS* für das Öffnen und Verschließen der Gefäße verwandt. Sie setzt sich aus zwei Bestandteilen zusammen: einem geregelten Drehautomaten, dem Capper, und der pneumatisch betriebenen Cap Transport Station für den Deckeltransport

Sowohl der Dreh- als auch der Greifantrieb des Cappers verfügen über Drehmomenten- bzw. Kraftmessungen für einen geregelten Prozessablauf. Um dem Deckelhub während des Abschraubprozesses keine Kraft entgegenzubringen, ist der Zylinder für die vertikale Deckelbewegung über ein Langloch an die Cap-Greifer angeflanscht.

Für den Einsatz unterschiedlicher Gefäße müssen die Stationen jedoch mit Hilfe des Rapid Prototyping¹³ an die differenzierte Handhabung adaptiert werden. Die Auswahl der Gefäße ist durch die folgenden Geräteparameter begrenzt:

- $\varnothing_{\text{Deckel}} < \text{Kolbenhub}_{\text{Horizontal}}$
- $\text{Höhe}_{\text{Deckel}} < \text{Kolbenhub}_{\text{Vertikal}}$
- $\varnothing_{\text{Tube}} < \text{Klauenöffnung}_{\text{Max}}$
- $\text{Höhe}_{\text{Tube}} < \text{Deckelklauenhöhe}_{\text{Max}} - \text{Hub}_{\text{Vertikal}} - \text{Höhe}_{\text{Capper}}$

Während der horizontale (80 mm) und der vertikale Kolbenhub (50 mm) für nahezu alle verfügbaren Gefäße im EGH genügen, schränkt die maximale Klauenöffnung von 48 mm die Gefäßauswahl²⁸ ein. Die maximal zu realisierende Tubehöhe von 160 mm ist hingegen wieder ausreichend für den Zielbereich.

Eine Möglichkeit, um auch das 225 ml Tube zu nutzen, bestünde in der Fertigung längerer Gefäßklauen. Deren Zahnstangen sind derzeit der limitierende Faktor. Die Hauptkriterien bei der Konzeptionierung der Gefäßadapter sind:

- Verhindern der Verformung von Gefäß und Gefäßdeckel

²⁸ Abmaße Falcon-Tube 225 ml: $\varnothing_{\text{Deckel}} = 35 \text{ mm}$ / $\text{Höhe}_{\text{Deckel}} = 26 \text{ mm}$ / $\varnothing_{\text{Vial}} = 61 \text{ mm}$ / $\text{Höhe}_{\text{Vial}} = 137 \text{ mm}$

- Gewährleistung einer Positioniergenauigkeit kleiner als 1 mm, um trotz der Drehbewegung des Cappers das sichere Beschicken der Station durch den Roboter zu gewährleisten

Für die Verarbeitung der 15 ml- und 50 ml - Falcon Tubes innerhalb der Anlage werden zwei *FACS* adaptiert und integriert. Neben den Hardwareanpassungen bildet die Modifizierung der Ansteuerung einen weiteren Schwerpunkt. Sie erfolgt nicht wie bisher über die Steuersoftware SystemVTerminal, den SystemVController und die beiden Modulkarten innerhalb der *Zymark*-Architektur, sondern sie wird über standardisierte Schnittstellen umgesetzt. Eine Gegenüberstellung beider Architekturen wird in der Abbildung 3-46 dargestellt. Die Ansteuerung der Pneumatikventile und das Einlesen der Endlagen wird auf Grund der Vorteile der USB-Kommunikation über das I/O-Regelmodul USBOPTOREL8 (Abbildung 3-9) realisiert. Eine Alternative wären ADAM Module, die auf Grund ihrer kompakten Bauform direkt in das Gehäuse der Capping Station eingebaut werden könnten. Sie werden über Ethernet und ein ActiveX-Control integriert.

Der Drehteller der *FACS* wird weiterhin über dessen Control Unit angesteuert, um die implementierte Greifkraft- und die Drehmomentregelung zu nutzen. Deren Ansteuerung über eine RS232-Verbindung erfolgt jedoch nicht mehr über die

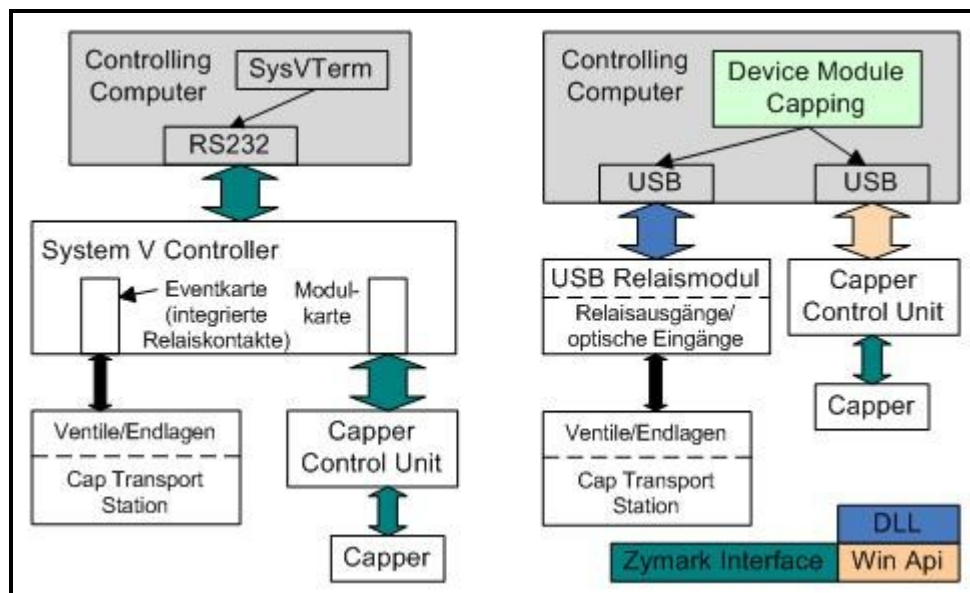


Abbildung 3-46 Gegenüberstellung der *Zymark*- und der USB-Ansteuerung

Modulkarte, sondern über das USB-Programmiermodul (Abbildung 4-22 / Seite 123), unter der Voraussetzung der Identifizierung des *Zymark*-Protokolls. Dadurch lassen

sich die in Kapitel 3.1.2.1 beschriebenen Vorteile der USB-Kommunikation im Labor nutzen.

Da das Auf- und Zuschrauben der Gefäße in der Regel ein Bottleneck im Arbeitsablauf einer Laborautomation im Einzelgefäß-Handling darstellt, könnte die Capping Station perspektivisch mit einer Linearschiene ausgerüstet werden, um mehrere Deckel zu handhaben. Dann bestünde die Möglichkeit, mehrere aufgeschraubte Gefäße einer Größe gleichzeitig auf der Anlage zu verarbeiten. *SAMI* vergibt für jede Labware und jeden Deckel eine eindeutige ID, die für die sichere Zuordnung von Deckel und Tube genutzt werden kann.

3.4.5 Auswahl geeigneter Inkubatoren

Für das automatisierte MTP-Handling werden Cytomaten mit 150 oder mehr Stellplätzen eingesetzt, in denen die MTPs unter speziellen atmosphärischen Bedingungen gleichzeitig inkubiert werden können. Für die kurzzeitige Inkubation einzelner Platten kommen Geräte, wie

der Inheco MP (Abbildung 3-47) zum Einsatz. Durch das Plattenformat eignen sich diese Geräte jedoch nicht für den Einsatz im EGH. Um dennoch Versuchsreaktionen mit definierten Reaktionsparametern durchführen zu können, kommen Thermoschüttler zum Einsatz. Es stehen Geräte der Ika® Werke GmbH & Co. KG oder der Adolf



Abbildung 3-47 Inheco MP

Kühner AG zur Auswahl. Aus folgenden Gründen fiel die Entscheidung jedoch für die Schüttler *MRK 23* und *MHL 23* der Firma *HLC BioTech*:

- Möglichkeit zu heizen und zu kühlen während des Schüttelprozesses
- Adaptierbarkeit an unterschiedliche Labware (Gefäßadapter im Bereich von 2-50 ml) und Temperaturbereiche

Des Weiteren wird anhand der Integration zweier Schüttler mit unterschiedlichen Parametern die Möglichkeit der universellen Treiberentwicklung für eine ganze

Gerätefamilie (siehe Abbildung 3-48 - von links nach rechts - *TH 26*, *MHR 13*, *MHL 23* und *MKR 23*) veranschaulicht. Grundlegendes Prinzip ist dabei die Trennung der



Abbildung 3-48 *HLC BioTech*-Gerätefamilie

allgemeinen Funktionalität von der gerätespezifischen. Der erzeugte kompakte, nicht redundante Code ist die Voraussetzung für die Treiberanpassung an das tatsächlich eingesetzte Gerät. Die Gerätespezifik zeigt sich bspw. in den verschiedenen Temperaturverläufen. Der Kühlthermomixer *MKR23* kann die Temperatur in einem Prozessschritt in kürzester Zeit absenken, während der Thermomixer *MHL23* lediglich heizen kann und somit keine dynamischen Temperaturkurven zulässt.

Das Abbilden der Gerätefeatures (Temperaturbereich, Schüttelparameter, etc.) innerhalb eines PLS wie *SAMI* lässt sich automatisieren, wenn das Kommunikationsprotokoll der Schüttler eine Parameterabfrage zulässt. In der Methodenentwicklung kann dann eine erste Kommunikation mit dem Laborgerät aufgebaut werden, was die automatische Anpassung der Nutzerdialoge und der Keepereinträge ermöglicht.

Die *HLC BioTech*-Schüttler sehen diese Möglichkeit jedoch nicht vor, sodass sowohl die Gerätevorauswahl als auch die aufgeschraubten Labwareadapter vom Benutzer konfiguriert werden müssen. Auf Grund der getroffenen Vorauswahl werden die jeweiligen Prozessabläufe und die Wertebereiche der Parameter im Keeper automatisch konfiguriert und somit an das eingesetzte Gerät angepasst.

Um die Positionierwiederholgenauigkeit der Schüttler zu gewährleisten, werden Gabellichtschranken nachgerüstet.

3.5 Multiformat-Handling

Die Flexibilität der zu entwickelnden Laborplattform wird neben der leichten Rekonfiguration des Geräte-Setup, über die Handhabung unterschiedlicher Labware-Formate zur Methodenlaufzeit bestimmt.

Es sollen sich Methoden automatisieren lassen, die Flüssigkeitsmengen von wenigen Mikrolitern (MTP96) bis zu einigen hundert Millilitern (Erlenmeyerkolben) verarbeiten. Umpipettierstationen können zum Einsatz kommen, auf denen neben einzelnen Tubes auch Mikrotiterplatten verarbeitet werden können, was gerade im Bereich der Up- bzw Downscalebarkeit von chemischen und biologischen Prozessen von besonderem Interesse ist. \10,142\ Ein erster möglicher Lösungsansatz basiert auf dem Greifen eines **einheitlichen Grundformats** der Mikrotiterplatte (Abbildung 3-49). Für dessen Handhabung kann die Greifhand des Roboters einfach

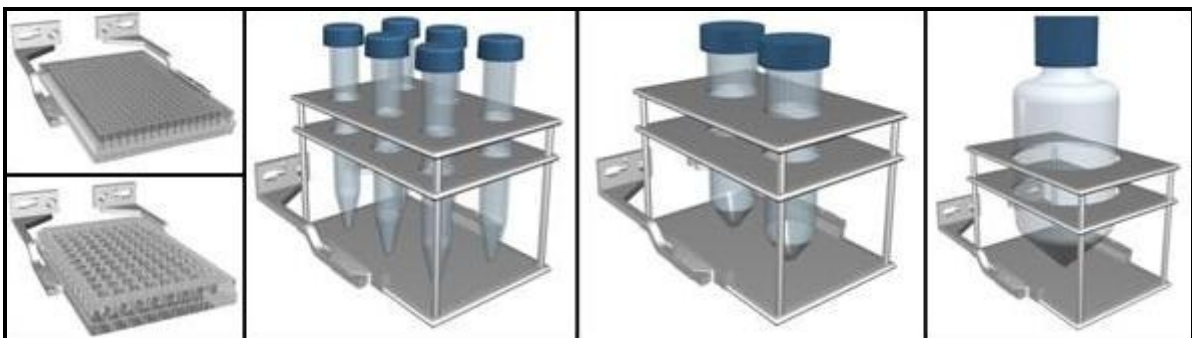


Abbildung 3-49 Einfachgreifhand auf Basis des einheitlichen MTP-Formats

aufgebaut sein. Die fest montierten *ORCA*-Greiffinger lassen sich bspw. für diese Herangehensweise nutzen. Um nicht nur MTPs, sondern auch unterschiedliche Tubes transportieren zu können, müssen verschiedene Gefäßaufnahmen zur Verfügung stehen. Der entscheidende Nachteil dieser Philosophie ist, dass die Peripheriegeräte dieses Plattenformat mit einer variablen Anzahl an Tubes unterstützen müssen. Eine besondere Herausforderung stellt dabei eine zu konzipierende Capping Station dar, die das Klemmen der Gefäße und Abschrauben der Deckel auf einer Vielzahl von möglichen Gerätepositionen realisieren muss.

Der Teach-Aufwand für den Roboter wird zwar geringer, dafür müssen aber die Peripheriegeräte mit einer höheren Anzahl an Freiheitsgraden ausgestattet werden. Ein weiterer Nachteil ist ein größerer Platzaufwand für die Lagerung der Tubes.

Demgegenüber ermöglichen **Multigreifhände** (Abbildung 3-50) den Einsatz von Laborgeräten mit geringer Komplexität. Der Greifkopf (Bildmitte) bspw. kann für



Abbildung 3-50 Multigreifhände

die horizontale Beschickung eines Cappers genutzt werden, wenn dieser keine Mechaniken zum Zurückziehen seiner Deckelgreifer für die typische vertikale Tube-Bereitstellung besitzt. In diesem Fall bestimmt die eingesetzte Hardware die Greiftechnologie. Der gleiche Greifer kann über das hintere Greifgestänge und einer anderen Orientierung der Roboterhand (Gierbewegung um 90°) für das vertikale Beschicken eines Racks genutzt werden.

Die in der rechten Abbildung dargestellten Greiffinger dokumentieren, dass auch mit dieser Technologie großvolumige Tubes und MTPs gleichzeitig gehandhabt werden können. Generell muss für diese Art des Labwaretransports der Roboter mit einer hohen Anzahl an Freiheitsgraden ausgestattet sein. Außerdem muss eine Wiederholgenauigkeit von mindestens 0.1 mm gewährleistet werden. Nur dann ist es möglich, sehr komplexe Greiffinger (linke Abbildung) für Tubes, Deckel und sogar unterschiedliche Disposables einzusetzen. Nachteile dieser Technologie sind der erhöhte Teach-Aufwand, da für jede Labware unterschiedliche Greifbewegungen abgelegt werden müssen und die Elastizität der Greifer. Diese verhindert gerade bei einem langen Greifgestänge ein langzeitstabiles wiederholgenaues Handling der Labware.

Der Einsatz und die Fertigung der Greifhände basieren in diesem Beispiel ebenfalls auf der Verwendung des ORCA-Systemintegrators.

Die dritte Philosophie sieht den **Einsatz mehrerer Spezialköpfe** für jede Labware - unter der Voraussetzung des automatischen Greifkopfwechsels zur Laufzeit der



Abbildung 3-51 Gefäßsortiment



Abbildung 3-52 Zymark-Greifköpfe

Methode - vor. Die Abbildung 3-52 zeigt eine Auswahl an Endeffektoren, die das Verarbeiten von Gefäßen unterschiedlicher Volumina (Abbildung 3-51) ermöglichen. Während mit der mittleren und der rechten Hand Einzelgefäße (GC-Vials / Falcon-Zentrifugiergefäße) gegriffen werden können, erlaubt die Montage der linken Hand den Transport von MTPs. Dadurch wird der Einsatz von Geräten ermöglicht, die sowohl einzelne Gefäße als auch Mikrotiterplatten, bspw. mit dem Ziel des Umpipettierens, verarbeiten. Der *Zymark*-Servokopf mit *ORCA*-MTP-Fingern erfüllt die beiden wichtigen Kriterien für die Handhabung von Mikrotiterplatten. Der Transport ist in X- und in Y-Orientierung möglich, und der Kopf selber stellt kein Hindernis für die Horizontalbewegung während der Ablage in einem Hotel dar.

Der Nachteil dieser dritten Philosophie ist der erhöhte Aufwand für die softwareseitige Implementierung. Dennoch wurde bei der Errichtung der Laborplattform der Einsatz von mehreren spezialisierten Roboterköpfen gegenüber den erstgenannten Philosophien bevorzugt. Es können, verglichen mit dem ersten Ansatz, Laborgeräte geringerer Komplexität zum Einsatz kommen. Zum Beispiel lässt sich das Auf- und Zuschrauben der Gefäße über die bewährte Deckelstation *FACS* realisieren (siehe Kapitel 3.4.4).

Von der Verwendung einer Multigreifhand wurde auf Grund des fehlenden Freiheitsgrads zum Gieren und wegen der geringen Roboterpräzision abgesehen.

31 biotektanamam.files.wordpress.com/2009/06/502px-falcon_tubes1.jpg

32 www.zchl.uni-sb.de/zchl/onlineshop/703110.jpg

33 www.environmental-expert.com/files/8995/images/vials1.jpg

Außerdem erschwert bzw. verhindert eine komplexe raumgreifende Roboterhand den schnellen Zugriff auf alle Laborgeräte.

Initial kommen zwei Köpfe für die Handhabung von 15 ml und 50 ml Falcon Tubes zur Anwendung. Die softwareseitige Implementierung des automatischen Handwechsels zur Methodenlaufzeit, aber auch die Erweiterung um einen Kopf zum Transport von Mikrotiterplatten, wurde im Kapitel 3.3 dargelegt.

4 Technische Realisierung der Roboterplattform

Abbildung 4-1 veranschaulicht das Geräte-Setup der Laborplattform. Die Anordnung, die Funktionsweise und die Hintergründe für den Einsatz der eingesetzten Hardware



Abbildung 4-1 Robot Plattform für das SV-Handling

wurden bereits im Kapitel 3.1.3 erörtert. Auf der dargestellten Anlage wird eine typische Methode innerhalb der Probenvorbereitung durchgeführt. Zwei Gefäße mit unterschiedlichen Substanzen befinden sich in den 15 ml bzw. 50 ml Tubes. Nachdem diese aufgeschraubt wurden, erfolgen mehrere Syntheseschritte auf dem Single Vessel Liquid Handler (Bildmitte), bevor die Gefäße wieder verschlossen werden und die Reaktionen unter definierten Bedingungen auf den Thermoschüttlern *MKR23* und *MHL23* ablaufen.

4.1 Teach-Software für den Einsatz eines beliebigen Laborroboters

Das Anfahren der Roboterpositionen, wie es Abbildung 4-2 veranschaulicht, erfolgt unter Zuhilfenahme zweier Teach-Spitzen. Die eine ist fest auf dem Teach-Tube montiert, welches sich in der zu teachenden Geräteposition befindet. Das Gegenstück wird vom Roboterarm so positioniert, dass sich beide Spitzen berühren. Die eingenommene Roboterposition ist eindeutig und wird als Frame-Punkt im XML-File abgelegt. Alle weiteren Punkte, bspw. die für die Get-Bewegung, werden relativ zu diesem Punkt mit dem tatsächlich zum Einsatz kommenden Kopf für die Gefäßgröße geteacht. Voraussetzungen für einen erfolgreichen Teach-Vorgang sind:



Abbildung 4-2 Teach-Vorgang für den Capper

- die Gewährleistung der Zylindersymmetrie des Teach-Gefäßes und dessen Teach-Spitze
- die orthogonale Montage der Gefäßaufnahmen (besonders wichtig bei rotierenden Halterungen wie der abgebildeten)
- die Einhaltung eines Rotationswinkels von Null Grad für den Roboterkopf

Die Teach-Software folgt, wie auch das Robot-Framework, einem generischen, klar gekapselten Aufbau und lässt sich somit an die verschiedenen Systemintegratoren anpassen. Der Dialog wird anhand der Oberfläche für den *XP-Robot* (Abbildung 4-3) vorgestellt. Er gliedert sich in vier Hauptbereiche. Den ersten Bereich bildet die Baumstruktur, in der die gerätespezifischen Bewegungen aufgelistet sind. Gut erkennbar ist die Widerspiegelung der Objektstruktur, die bereits in Kapitel 3.2 vorgestellt wurde. Das Gerät "HLC-Shaker-MHL23" ist Bestandteil der Geräteliste der "SV-Robot-Plattform", welche über eine Sequenzliste verfügt, zu der die hervorgehobene Bewegung "GetVial-15" zählt. Diese besteht aus einer Liste von Roboterpositionen, die im zweiten Bereich in einer Tabellenstruktur editiert werden

kann. Zu diesem Bereich zählen auch die darunter liegenden Button zum Anfahren der Einzelpositionen bzw. zum Abfahren der gesamten Gerätesequenz. Zudem ist die Funktionalität für das Kalibrieren (Referenzfahrt), Booten und Zurücksetzen des Roboters steuerbar. Die Koordinaten während des Teach-Vorgangs werden im dritten Bereich, genannt "Current Position", dargestellt. Der vierte Bereich der Robot Options dient dem Verbindungsaufbau. Während die Baumstruktur und die

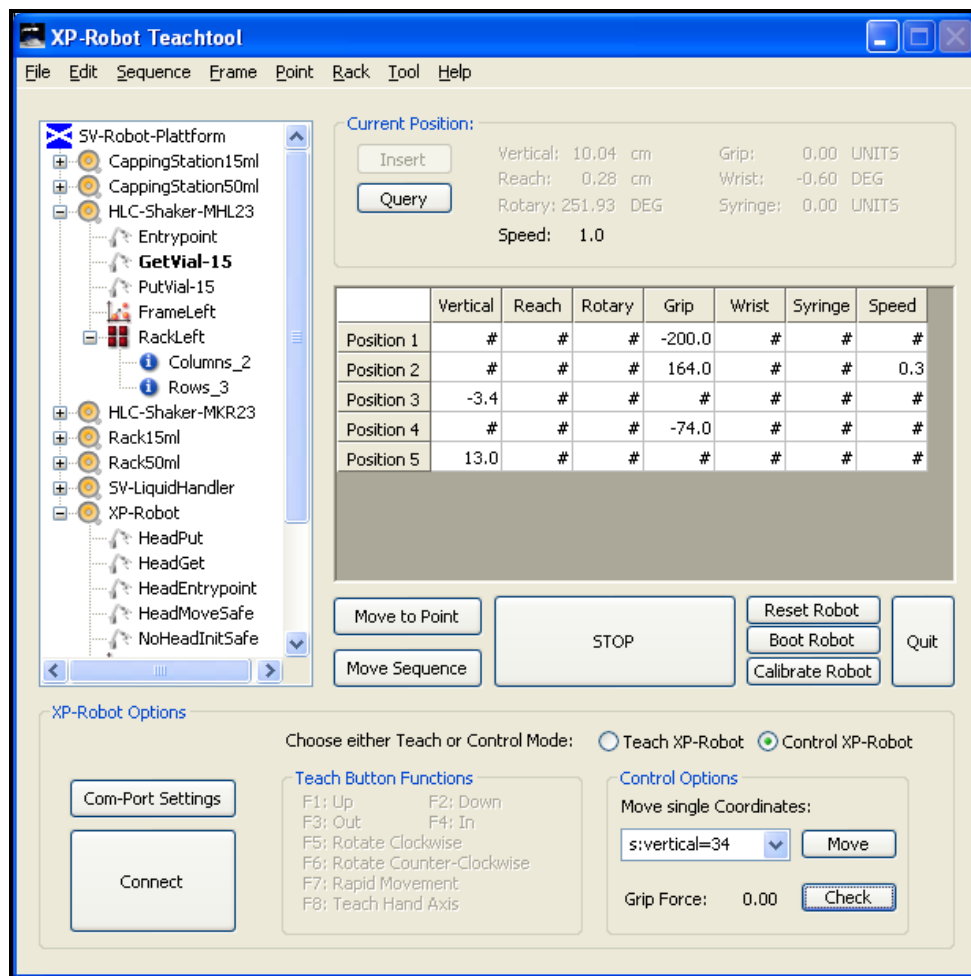


Abbildung 4-3 XP-Robot Teach-Tool

Visualisierung der Positionen für jeden Roboter nahezu identisch sind, muss die Tabelle wegen der unterschiedlichen Positionsobjekte an die Steuerparameter des jeweiligen Systemintegrators angepasst werden. Dafür sind die Grid-Klassen ebenfalls bedienerfreundlich zu parametrisieren. Hauptsächlich sind die Anpassungen jedoch im Bereich der Robot Options vorzunehmen. So ist für die Verwendung des *XP-Robot* über den SystemVController ein Umschalten zwischen der Teach- und der Steuerfunktionalität vorzusehen. Die notwendigen Strings zur Emulation der *Zymark-Teach-Oberfläche* sind in der Klasse *CXPRobotCom*

gekapselt. Sie enthält weiterhin die Codierung der *Zymark*-Roboterkommunikation und die Abbildung der RS232 Schnittstelle.

Die Teach-Software kam ebenfalls für den *Katana*-Roboter zur Anwendung (siehe Abbildung 4-4). Dieser Roboter wird über das Stromlosschalten einzelner Motoren bzw. über das Inkrementieren der Roboterparameter positioniert, wozu die Teach-Software über Cursortasten und einzelne Checkboxen für die Motoren verfügt. Die Ansteuerung erfolgt über eine Ethernetverbindung (Katana.kni). Des Weiteren ist aus der Abbildung ersichtlich, dass die Steuerparameter des Roboters im Vergleich zum *XP-Robot* variieren ($X, Y, Z \Rightarrow X, Y, Z, \Psi, \Theta, \Phi$). Darüber hinaus kommt ein

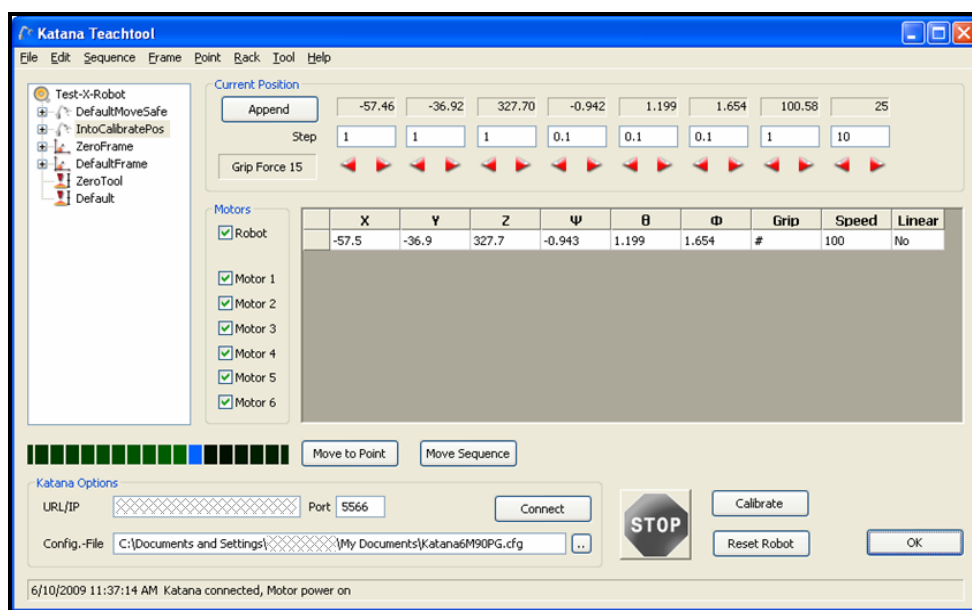


Abbildung 4-4 *Katana*-Teach-Tool

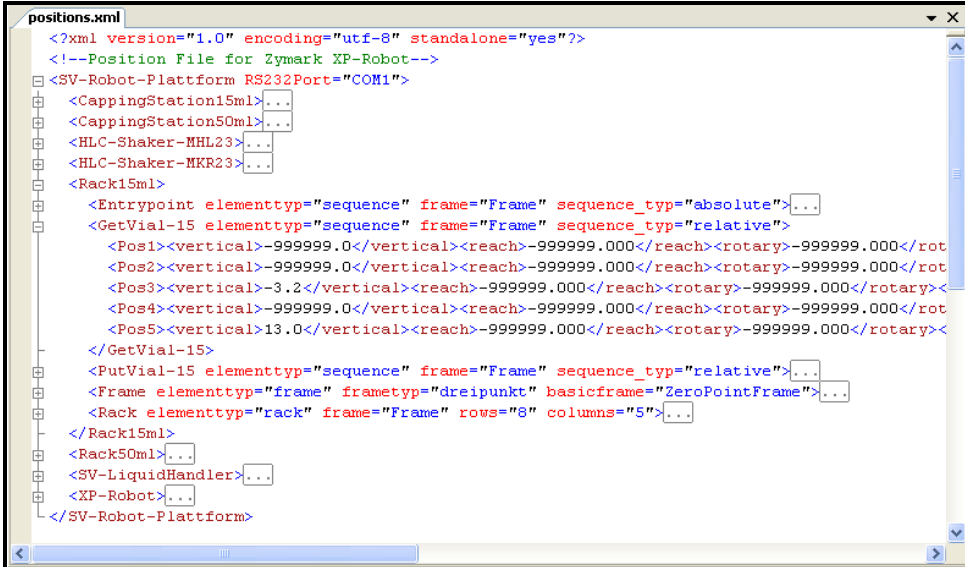
Parameter für die Ausführung linearer Bewegungen hinzu, da der *Katana* auf Grund seiner Gelenkanschlüsse für eine Punkt-zu-Punkt Bewegung die Gelenkstellungen neu berechnen muss. Auf Grund seiner sechs Freiheitsgrade gibt es mehrere Gelenkkonfigurationen, um einen Raumpunkt anzufahren.

Zur generischen Funktionalität der Teach-Software hingegen zählt das Ablegen der Roboterpositionen im XML-File. Abbildung 4-5 veranschaulicht neben der Baumstruktur auf der Teach-Oberfläche ein weiteres Mal die Objektstruktur der Teach-Philosophie. Dargestellt ist die relative Sequenz zum Entnehmen eines 15 ml Tubes aus dem Gerät "Rack15ml". Die Attribute ermöglichen die Identifizierung des Elementes als relative Sequenz mit dem zugrunde liegenden Frame "Frame". Nachdem der vorhergehende Rack-Befehl den Roboterkopf über dem Gefäß

positioniert hat (vgl. Kapitel 3.3), werden die folgenden Aktionen durch das Anfahren der Positionen “Pos 1“ – “Pos 5“ ausgelöst:

1. Definiertes Schließen der Roboterkopffinger
2. Öffnen der Finger entsprechend der Gefäßdeckelbreite
3. Absenken des Roboterkopfes
4. Schließen der Finger entsprechend der Gefäßdeckelbreite
5. Anheben des Roboterkopfes

In der Konfiguration der kompletten Get-Sequenz für das Gerät schließt sich dann das Anfahren des Entrypoints an. Für das Öffnen und Schließen der Finger ist der Grip-Parameter entscheidend. Er ist in der Abbildung nicht erfasst. Die Zahl -999999 ist ein Identifier, der sich dem Bediener als „#“-Zeichen darstellt und softwareseitig als „Do not Change“ für den jeweiligen Parameter interpretiert wird. Die schematisch



```
<?xml version="1.0" encoding="utf-8" standalone="yes"?>
<!--Position File for Zymark XP-Robot-->
<SV-Robot-Plattform RS232Port="COM1">
  <CappingStation15ml>...
  <CappingStation50ml>...
  <HLC-Shaker-MHL23>...
  <HLC-Shaker-MKR23>...
  <Rack15ml>
    <Entrypoint elementtyp="sequence" frame="Frame" sequence_typ="absolute">...
    <GetVial-15 elementtyp="sequence" frame="Frame" sequence_typ="relative">
      <Pos1><vertical>-999999.0</vertical><reach>-999999.000</reach><rotary>-999999.000</rot
      <Pos2><vertical>-999999.0</vertical><reach>-999999.000</reach><rotary>-999999.000</rot
      <Pos3><vertical>-3.2</vertical><reach>-999999.000</reach><rotary>-999999.000</rotary><
      <Pos4><vertical>-999999.0</vertical><reach>-999999.000</reach><rotary>-999999.000</rot
      <Pos5><vertical>13.0</vertical><reach>-999999.000</reach><rotary>-999999.000</rotary><
    </GetVial-15>
    <PutVial-15 elementtyp="sequence" frame="Frame" sequence_typ="relative">...
    <Frame elementtyp="frame" frametyp="dreipunkt" basicframe="ZeroPointFrame">...
    <Rack elementtyp="rack" frame="Frame" rows="8" columns="5">...
  </Rack15ml>
  <Rack50ml>...
  <SV-LiquidHandler>...
  <XP-Robot>...
</SV-Robot-Plattform>
```

Abbildung 4-5 Anlagenstrukturabbild im XML-File

dargestellte Objektstruktur in der Abbildung 3-15 auf Seite 62 lässt sich anhand der tatsächlich programmierten Objektklassen, visualisiert durch das UML-Diagramm (Abbildung 8-1 / Seite 155), nachvollziehen. Die Klassenstruktur des Teach-Tool (Abbildung 8-2 / Seite 156) veranschaulicht den Zugriff auf die Objektstruktur über das Anlagenobjekt und die Integration der Robotersteuerfunktionalität über dessen Kommunikationsklasse.

Alle Software-Objekte sind von der Basisklasse CCore abgeleitet. Dadurch steht allen Objekten die DOM-Funktionalität für den Zugriff auf die XML-Files zur

Verfügung. Ein weiterer Vorteil der hierarchischen Klassenstruktur ist die Nutzung einfacher Methoden zur Objektidentifizierung (Polymorphie).

Der Teach-Vorgang eines aufwändigen Multipositionsgerätes wie des Racks "Rack50ml" umfasst folgende Aktionen:

- Anfahren der Eckpositionen, um den Frame zu definieren
- Definieren der Eckpunkte für das Rack
- Festlegen des Entrypoints für den sicheren und möglichst kurzen Zugang zum Rack, ohne und vor allem mit Gefäß zwischen den Fingern
- Definieren der Get- und der Put- Sequenz als relative Bewegungen

Das Umstellen eines Racks im Arbeitsraum des Roboters erfordert jedoch lediglich die Ablage der neuen Frame-Koordinaten. Ein Teach-Wizard mit Bedienungsanweisungen nach dem Motto: „Fahren Sie die linke obere Position des Racks an und drücken Sie Enter!“ wäre als Erweiterung der Software zur Steigerung der Bedienerfreundlichkeit sinnvoll.

Nach dem Anfahren der drei Eckpunkte (LL, UL und UR)³⁴ und der automatischen Ablage der Positionen als Frame sind die Punkte LL und UR erneut anzufahren und unter dem Rack-Objekt abzulegen (siehe Abbildung 4-6). Es werden die bereits in

	Vertical	Reach	Rotary	Grip	Wrist	Syringe	Speed
Position 1	23.0	4.400	251.200	#	#	#	0.5
Position 2	23.0	30.500	255.900	#	#	#	0.5
Position 3	23.0	30.600	269.800	#	#	#	0.5

	Vertical	Reach	Rotary	Grip	Wrist	Syringe	Speed
Position 1	0.0	0.000	0.000	#	#	#	0.5
Position 2	0.0	31.051	31.177	#	#	#	0.5

Columns_3
Rows_8

Abbildung 4-6 Frame- und Rack-Positionen eines Racks

den ersten Quadranten transformierten Positionen dargestellt. Auf Grundlage dieses Eckpunktes im ersten Quadranten lassen sich alle weiteren Positionen anhand ihrer Indizes bei einer intern festgelegten Reihenfolge berechnen, in den ursprünglichen Quadranten zurückrechnen und anfahren.

³⁴ LL - Lower Left, UL - Upper Left, UR - Upper Right

Den bereits in Kapitel 3.2.2 vorgestellten Koordinatentransformationen liegen die Formeln 5-1 zur Translation und 5-2 zur Rotation zugrunde. Der Rotationswinkel φ wird aus 5-3 bestimmt. \143\

$$x = x'+a; \quad y = y'+b \quad (5-1)$$

$$x = x' \cos \varphi - y' \sin \varphi; \quad y = x' \sin \varphi + y' \cos \varphi \quad (5-2)$$

$$\varphi = \arctan \frac{\Delta y}{\Delta x} + \pi \quad \text{für } \Delta x < 0 \quad (5-3)$$

$$= \arctan \frac{\Delta y}{\Delta x} \quad \text{für } \Delta x > 0$$

$$= \frac{\pi}{2} \quad \text{für } \Delta x = 0 \text{ und } \Delta y > 0$$

$$= -\frac{\pi}{2} \quad \text{für } \Delta x = 0 \text{ und } \Delta y < 0$$

$$\text{mit } \Delta x = x_{UL} - x_{LL} \text{ und } \Delta y = y_{UL} - y_{LL} \quad (5-4)$$

Die notwendigen Umrechnungen von Zylinderkoordinaten in kartesische Koordinaten und umgekehrt ergeben sich nach den Formeln 5-3 und 5-5 bzw. 5-6.

$$r = \sqrt{x^2 + y^2} \quad (5-5)$$

$$x = r \cos \varphi; \quad y = r \sin \varphi \quad (5-6)$$

Die Transformationen zwischen Polar- und kartesischen Koordinaten, wie sie auf Grund der polaren Steuerparameter des zylindrischen Roboters *XP-Robot* notwendig sind, entfallen für den vertikalen Knickarmroboter *Katana*, da dieser bereits über kartesische Koordinaten angesteuert wird.

Grundvoraussetzung für die Berechnungen während des Teachens äquidistant, zweidimensional verteilter Positionen auf einem Gerät ist die Orthogonalität der Positionachsen in x- und y-Richtung. Leichte Abweichungen haben gerade bei einer sehr hohen Anzahl an Positionen, verteilt auf einer großen Fläche unter Einsatz eines Roboters mit einer geringen Wiederholgenauigkeit von nur 1 mm, große Ungenauigkeiten zur Folge.

Für Einzelpositionsgeräte ist keine Koordinatentransformation, sondern lediglich der Frame-Bezug sämtlicher Sequenzen und Positionen erforderlich.

4.2 Implementierung des Systemintegrators *XP-Robot*

Die Entscheidung für den *XP-Robot* wurde im Zusammenhang mit den Anforderungen an einen Systemintegrator für das EGH im Kapitel 3.4.1 begründet. Bevor der Einsatz des Roboters über das Framework zum Gegenstand dieses Kapitels wird, soll die zuvor notwendige Identifizierung des Kommunikationsprotokolls umrissen werden.

4.2.1 Identifizierung des *Zymark*-Kommunikationsprotokolls

Der Systemintegrator wird, wie in der *Zymark*-Anlage, über den SystemVController gesteuert, da die Echtzeitanforderungen an die Roboterkommunikation nicht unbedingt den Einsatz eines schnelleren Controllers und die damit verbundene aufwändigere Schnittstellenidentifikation zwischen Roboter und SystemVController rechtfertigen.

Die Protokollidentifizierung zwischen der *Zymark*-Steuersoftware und dem SystemVController erfolgte über zwei Y-Verteiler, die den bidirektionalen Datenstrom auf zwei serielle Eingänge des Steuerrechners leiten. Über ein Terminalprogramm werden die Kommunikationsstrings zur Anzeige gebracht.

Die Variablen zur Positionierung (S:SPEED oder S:VERTICAL) oder zur Greifkraftabfrage (S:GRIPFORCE) werden im SystemVController abgelegt und zur Laufzeit aus der Teach-Software bzw. dem Device Module gesetzt. Die RS232 - Kommunikation ist durch die Parameter Baudrate = 56000, Databits = 8, Stopbits = 1, Parity = false und Hardware-Handshake = true gekennzeichnet.

Das Kommunikationsprotokoll ist beispielhaft für das Versenden des Geschwindigkeitsbefehls in der Tabelle 4-1 unter der Voraussetzung dargestellt, dass der Befehlszähler auf Null steht.

Die Zeichencodierung für Byte eins, zwei und vier ist identisch. Byte drei beinhaltet den Befehlszähler und Byte fünf das zu sendende Zeichen im ASCII-Code. Byte sechs berechnet sich aus der Differenz FFh - Byte drei - Byte fünf. Zu den nicht über das Dictionary zu konfigurierenden Befehlen zählt z.B. das STOP-Kommando. 15h gefolgt von 11h und 15h im bereits dargestellten Kommunikationsrahmen, mit der Einschränkung, dass Byte vier dem Wert 02 entspricht, bewirkt das augenblickliche

Tabelle 4-1 Auszug aus dem Zymark-Protokoll

Byte1	Byte2	Byte3	Byte4	Byte5	Byte6	ASCII-Zeichen
FE	01	01	01	73	8B	S
FE	01	02	01	3A	C3	:
FE	01	03	01	73	89	S
FE	01	04	01	50	AB	P
FE	01	05	01	45	B5	E
FE	01	06	01	45	B4	E
FE	01	07	01	44	B4	D
FE	01	08	01	3D	BA	=
FE	01	09	01	31	C5	1
FE	01	0A	01	0D	E8	CR

Stoppen des Roboters einschließlich der Möglichkeit zur unmittelbaren Fortsetzung der Bewegung. Der Roboter quittiert die Kommandos mit individuellen Antwortstrings, die für eine fehlerfreie Kommunikation interpretiert werden müssen.

Um die während des Teachens abgelegten Roboterpositionen (z.B. S:VERTICAL=12, S:REACH=4 & S:ROTARY=270) als einen Punkt und nicht in Einzelkoordinaten anzufahren, werden die ersten beiden Koordinaten durch die Addition von 1000 nur gesetzt und erst anschließend zusammen mit der dritten Koordinate verarbeitet. (S:VERTICAL=1012,S:REACH=1004,S:ROTARY=270)

Abbildung 4-7 veranschaulicht die Kommunikationszeiten. Gegenüber dem Teachen fester Raumpunkte und der Ablage im SystemVController verzögert sich die Abarbeitung um 360 ms (Acknowledge Time $t_a=120$ ms) durch das Versenden der

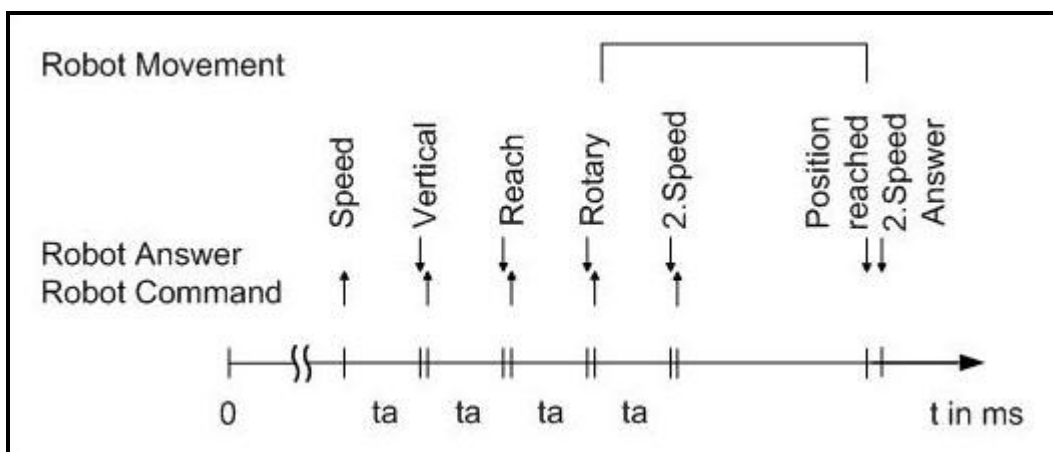


Abbildung 4-7 Kommunikationszeiten des XP-Robot

Befehle für die einzelnen Achsen. Außerdem wird erst nach der Signalisierung des Erreichens der Endposition das erste der zwischenzeitlich gesendeten Kommandos quittiert, wodurch das Senden von Koordinaten während der Roboterbewegung keine Zeitvorteile bringt.

Für eine lineare Bewegung zwischen zwei Raumpunkten können die Achsengeschwindigkeiten über das Setzen des Parameters `S:DIRECT.ON` synchronisiert werden.

4.2.2 Integration des Systemintegrators über das Robot-Framework

Für die **Integration des Laborroboters *XP-Robot*** über das Framework in die *SAMI*-Architektur wurden in Anbetracht der vier Realisierungspunkte aus dem Konzept (Seite 75) die nachfolgend aufgeführten Arbeitsschritte umgesetzt (siehe UML-Diagramm in Abbildung 8-3 auf Seite 157):

1. Die Programmierung der hardwarenahen Kommunikationsklassen zur Implementierung der Steuerfunktionalität erfolgte bereits für die Realisierung der Teach-Software (CXPRobotCom).
2. Die Identifizierung des Roboterpositionsobjektes und das anschließende Teachen der gerätespezifischen Roboterbewegungen wurden ebenfalls bereits im Kapitel 4.1 erörtert.
3. Das Programmieren der Roboterklasse für die Ankopplung an das Framework umfasst das Überschreiben der Framework-Funktionen Initialize-, IsActive-, RobotTick-, Continue-, Stop-, StartMotion-, und der TranslateMotionImplementation. Das Einlesen der realen Bewegungspunkte und damit das Erzeugen der Anlagenobjekte (CANlage) erfolgt in der Klasse CXPRobot durch die Funktion LoadMotions.
4. Die Konfiguration der Keepereinträge des Roboters und der Peripheriegeräte wird im Folgenden dargelegt.

Der Roboterzweig innerhalb eines jeden Gerätes definiert die möglichen Grips auf den Gerätepositionen (siehe Abbildung 4-8). Im Falle der "CappingStation15ml" sind die Grips (Cap-15 und Vial-15) auf beiden Positionen P1 & P2 erlaubt (Ordner Vial-15 enthält ebenfalls die Einträge eins und zwei für die Zugriffszeiten auf den Positionen).

Auf Grund dieser Grip-Definitionen der Geräte und der robotereigenen aus dem Settings-Zweig (Abbildung 4-9 links) schreibt das Roboter-DM die Positionseinträge für die Grips in den eigenen Transporterzweig (Abbildung 4-9 rechts). Sie bilden die Grundlage für den Test der logischen Erreichbarkeit der Positionen innerhalb eines Transferschrittes durch SAMI. Außerdem sind die Roboterbewegungen an den Stationen definiert. Auf Grund dieser Bewegungsnamen (XP-Robot.Head-Entrypoint / CappingStation15ml.-Entrypoint) werden die generischen Bewegungslisten für den Labwaretransport

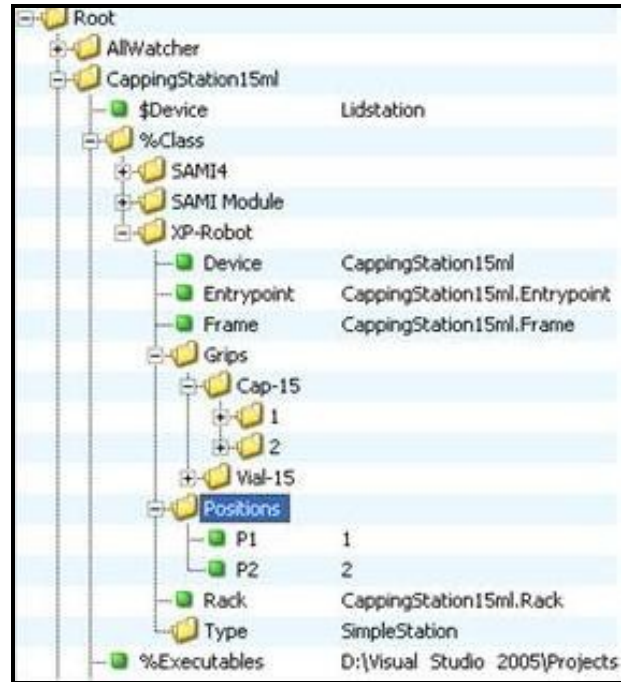


Abbildung 4-8 Robot Keeper Branch CappingStation15ml

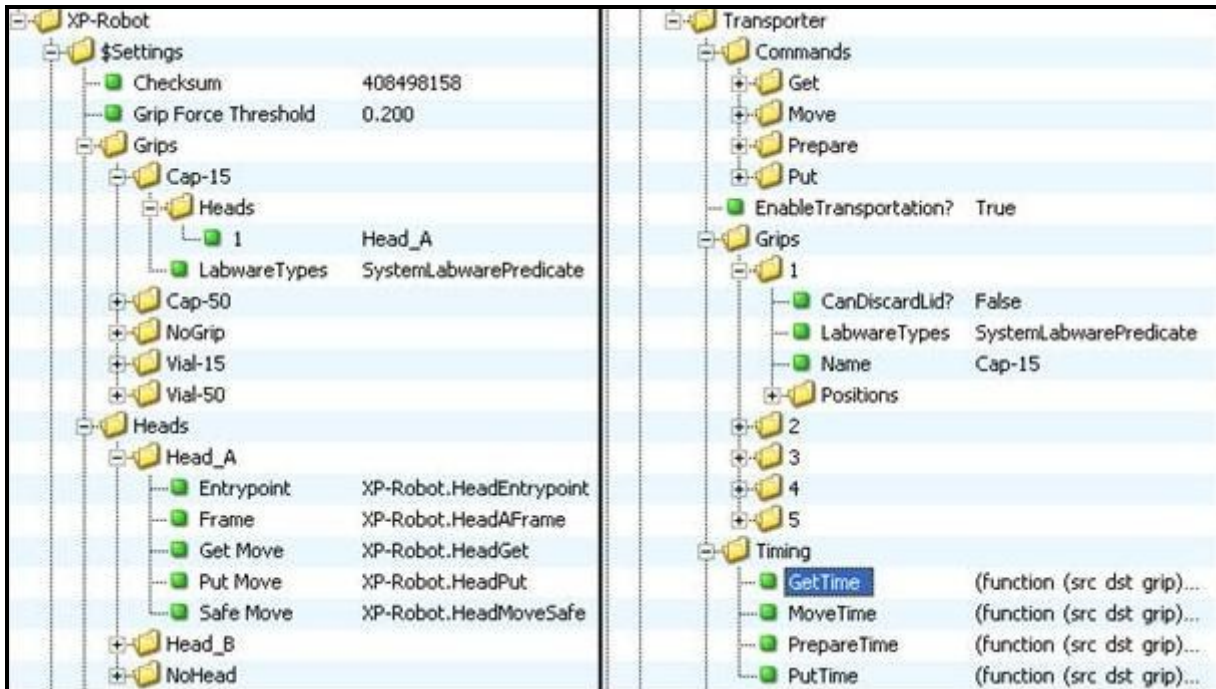


Abbildung 4-9 Robot Settings- & Transporter-Zweig

zwischen den Stationen erstellt. Der Transporterzweig enthält zudem die von SAMI zu versendenden Kommandos und den Timing-Zweig. Bei den Einträgen handelt es sich um Scripte, die die Zeiten für die Roboterbewegungen zwischen allen Stationen

enthalten. Sie sind die Grundlage für die Berechnungen des Schedulers und werden nach einem Methodendurchlauf aktualisiert.

Im UML-Diagramm lassen sich neben den Arbeiten für die Roboterintegration auch dessen generische Funktionen ablesen. So kapselt die Klasse CSamiModuleDialog die Routinen für die Kommunikation mit dem *SILAS*-Framework und die Nutzerdialoge.

Die Parameter für die Transportprozesse müssen in der *SAMI*-Architektur nicht während der Methodenentwicklung konfiguriert werden. Der Scheduler bestimmt sie auf Grund von Berechnungsalgorithmen. Dennoch verfügt das Robot-Module über die in Abbildung 4-10 dargestellten Nutzerschnittstellen, die sich über die *SAMI*-Laufzeitumgebung aufrufen lassen. Der Action Config stellt alle möglichen Befehle sowie die installierten Geräte als Quell- oder Zielstation und die definierten Grips zur Auswahl, um die Einzelbefehle eines Transportschrittes zu testen. Weiterhin können die Befehle Initialize, Refresh & Finalize ausgeführt werden. Der Configuration Dialog

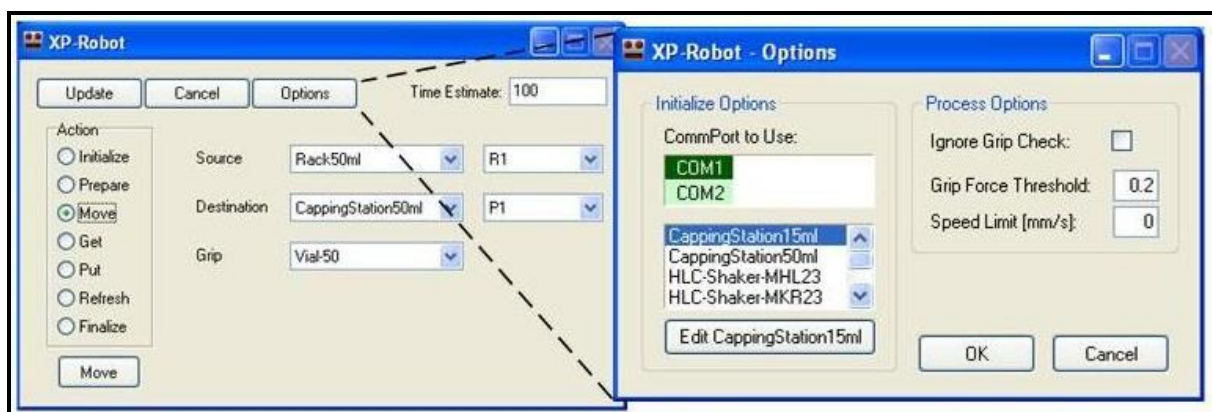


Abbildung 4-10 Action Config & Configuration Dialog des *XP-Robot*

dient allgemeinen Festlegungen, wie dem Konfigurieren des Schwellwertes für die Greifkrafterkennung, und soll perspektivisch auch für die Konfiguration der Keypereinträge der einzelnen Stationen genutzt werden (Edit CappingStation15ml).

Die **generische Abarbeitungsschleife** für die Bewegungslisten wird innerhalb der Routine CommandExecutionThread in der Klasse CSamiRobot ausgeführt.

Der Schleifendurchlauf erfolgt mit einem generischen Bewegungsobjekt RDI*, welchem in der Funktion TranslateMotionImplementation eine Bewegungsliste mit roboterspezifischen Positonsobjekten zugewiesen wird. An dieser Stelle erfolgt das Übersetzen der ersten generischen Bewegung der Robot Command Sequence (RCS) in die tatsächlich geteachte Punktliste. Das Positionsobjekt wird anschließend

durch die Funktionen RobotTickImplementation und StartMotionImplementation abgearbeitet.

Das Zusammensetzen der RCS erfolgt in der Klasse CRobotCommandSequence. Die Funktion CreatePrepareSequence generiert bspw. die im Konzept erläuterte und in der Validierung dargestellte Liste für das Preparekommando (Abbildung 5-2 / Seite 129).

4.3 Einbindung der Peripheriegeräte

4.3.1 Integration des Kühlthermomixers MKR23 und des Thermomixers MHL23

Die durchführbaren Prozessschritte auf dem Schüttler lassen sich über die Dialoge der Abbildung 4-11 konfigurieren. Sie sind universell für jedes Gerät der Schüttlerfamilie. Die softwareseitige Abbildung des aktuell zum Einsatz kommenden Gerätes erfolgt anhand der Parameter HLC-Type und Vial-Type. Daraufhin wird die Anpassung des Treibers (Prozessabläufe, -Parameterbereiche, etc.) auf Grund der

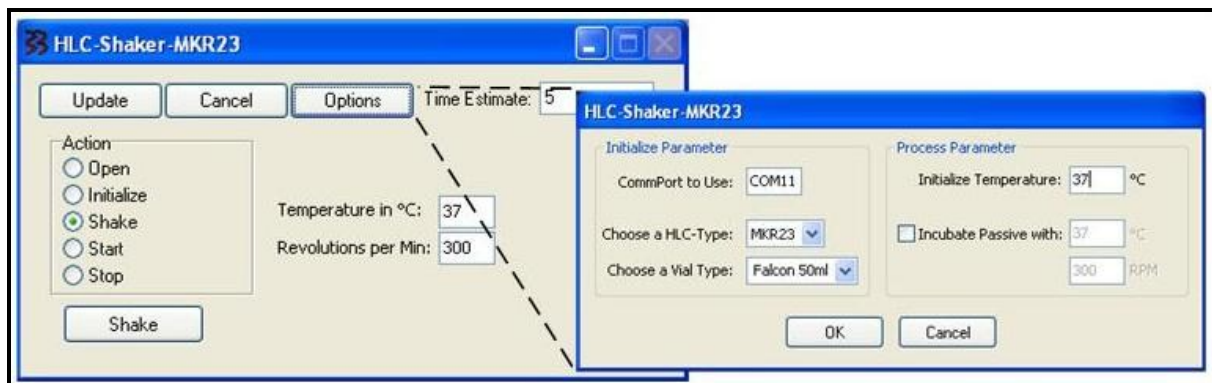


Abbildung 4-11 Action Config & Configuration Dialog des MKR23

vorkonfigurierten Keeper-Einstellungen vorgenommen. Neben der Konfiguration aktiver Action Config-Befehle können im SAMI-Methodeneditor auch passive Inkubationsschritte editiert werden. Das Starten und Stoppen des Schüttlers erfolgen dann nicht über die aktiven Befehle Shake (mit Zeitangabe), Stop und Start, sondern über die im Keeper konfigurierten Open- und Close- Kommandos vor dem Abstellen bzw. Entnehmen eines Gefäßes.

Der Inkubationsprozess wird für diese Prozesse unterbrochen und anschließend mit fest definierten Parametern weitergeführt, solange sich noch mindestens ein Tube im Schüttler befindet. Des Weiteren lässt sich der Kühl-Thermo-Mixer *MKR23* nach dem Beschicken pneumatisch in eine Schräglage von 63° bringen, um der Sedimentierung von in Suspension wachsenden Organismen während der Inkubation entgegenzuwirken (Abbildung 4-12). Die Ansteuerung und Signalerfassung erfolgen, wie für die Capping Stationen, über die Quancom USB Box USBOPTOREL8. Die kreisfö-



Abbildung 4-12 *MKR23* in Schräglage vor der Beschickung durch den *XP-Robot*

mige Auslenkung des Schütteltisches wird beim Thermomixer *MKR23* über einen Excenter realisiert, der auf Grund seiner Massenverteilung eine eindeutige Ruheposition gewährleisten soll. Dennoch kann nicht 100%ig sichergestellt werden, dass nach der Schüttelbewegung der gegenüber liegende Totpunkt eingenommen wird.

Deshalb wurde ein zusätzlicher Sensor für die Bestimmung der Tischposition integriert. Zur Anwendung kam die Gabellichtschranke PM-L44P³⁵, wobei die Detektion eines am Tisch montierten Zapfens Anschluss über die Plattenposition gibt. Um den Sensor auszulesen, sind keine zusätzlichen Signalleitungen bzw. Arbeiten an der Hardware notwendig. Vielmehr wird die Handshake-Leitung CTS der bestehenden USB-Steuerverbindung für die Informationsübermittlung genutzt.

Die Software-Routine sieht im Fehlerfall einen erneuten Schüttelbefehl vor, damit der Schüttler seine Ruheposition einnimmt. Da ein wiederholtes Auftreten dieses Fehlers zugleich auf die Abnutzung der Gummilager schließen lässt, kann der Sensor ebenfalls zur Generierung einer Wartungsaufforderung genutzt werden.

35 de.rs-online.com/web/

4.3.2 Entwicklung eines Liquid Handler für die Handhabung variabler Gefäßgrößen im ml-Bereich

Der umgesetzte Single Vessel Liquid Handler wird in der Abbildung 4-13 während eines Befüllschrittes dargestellt, wobei der Endeffektor separat hervorgehoben wurde. Der Mehrfachnadelkopf ist in der hinteren Aufnahme montiert, sodass der Pneumatikzylinder für den Dispensierschritt nach vorne und einen anschließenden Waschschrift nach hinten gefahren werden muss. Die Montage in der hinteren Aufnahme dient lediglich dem Funktionsnachweis des Hubzylinders. Wird der Nadelkopf in der vorderen Aufnahme gehalten, ist keine Verfahrbewegung notwendig, da der Waschblock und die Gefäßaufnahme fluchten.

Die horizontale Achse ist starr mit dem Gehäuse verbunden, während die vertikale Achse über den horizontalen Schlitten bewegt wird. Aus diesem Grund wurden die Zuleitungen (Druckluft, Steuer- und Versorgungsleitungen) über zwei Schleppketten geführt. Die zweite, äußerlich nicht erkennbare, ist direkt am Motor montiert, welcher durch Bürstenleisten in das Innere des Gerätes ragt. Aus Sicherheitsgründen wird der Bewegungszustand des XYZ-Portals über zwei rote (Verfahrbewegung) bzw.

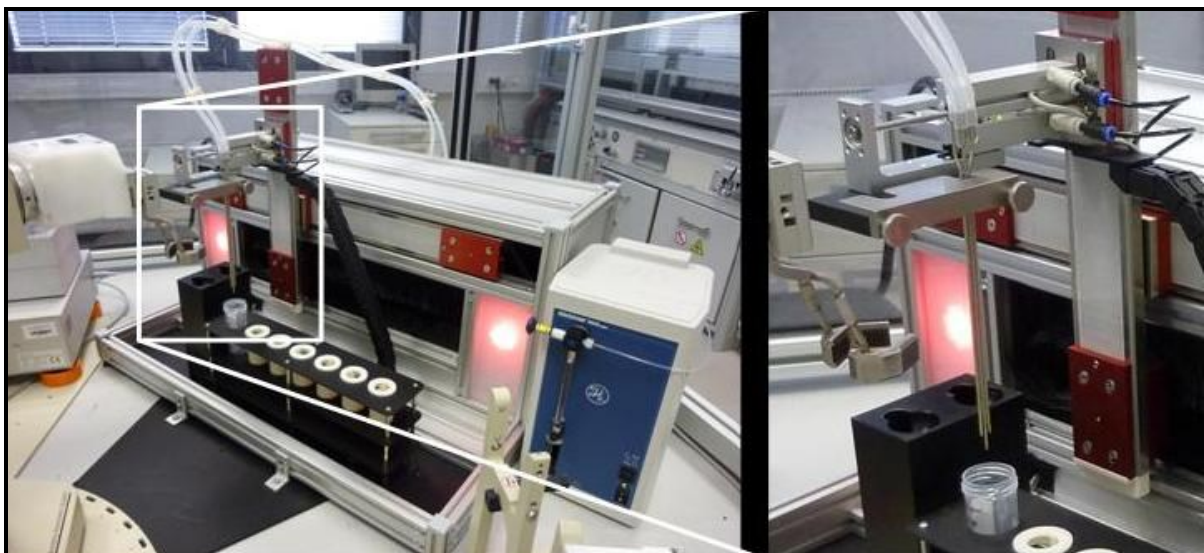


Abbildung 4-13 Single Vessel-Liquid Handler

zwei grüne LED-Leuchten (Ruhe) signalisiert. Unmittelbar neben der Station ist die *Hamilton* Spritzenpumpe *ML510B* positioniert. Durch die resultierenden kurzen Leitungswege werden, speziell bei der Verwendung von gefilterter Luft als kompressiblem Systemmedium, höhere Genauigkeiten erzielt. Die Schlauchpumpen

für das Dosieren im hohen ml-Maßstab und für das Waschen der Nadeln befinden sich hingegen unterhalb der Plattform (siehe Abbildung 4-14). Dort ist neben den Flüssigkeitsreservoiren auch die Vakuumpumpe angeordnet. Der Höhenunterschied wirkt sich für den Befüllprozess negativ aus, da der Flüssigkeitspegel der Schwerkraft unterliegt und daher medien- und schlauchspezifisch absinkt. Dem kann jedoch durch die Medienabgabe vor einem Befüllschritt entgegengewirkt werden. Des Weiteren muss die Kalibrierung der Schlauchpumpen exakt

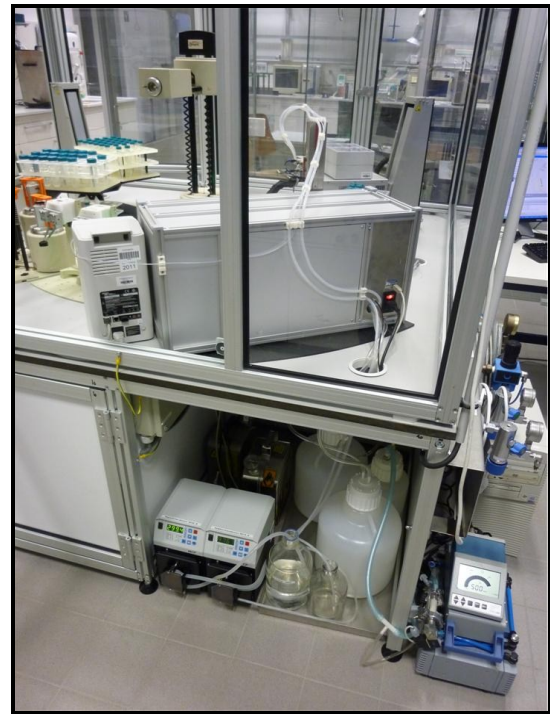


Abbildung 4-14 Rückansicht des SV-LH

in demselben Aufbau vorgenommen werden, in dem sie sich auch zur Methodenlaufzeit befinden, da sich neben den Leitungslängen auch die Höhenunterschiede auf die Genauigkeit auswirken. Die exakte Validierung der Pumpengenauigkeiten erfolgt im Kapitel 5. Die Prozesskonfiguration erfolgt anhand

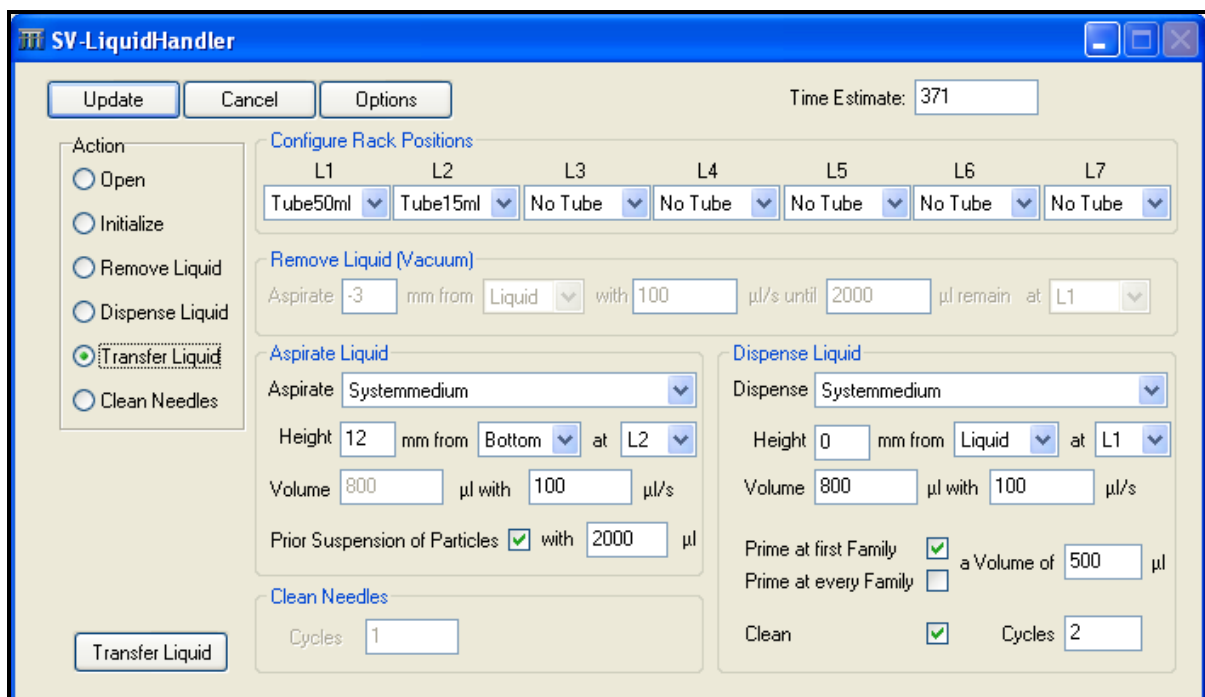


Abbildung 4-15 Action Config des SV-LH

der Dialoge in Abbildung 4-15 (Action Config) und in Abbildung 4-16 (Configuration Dialog). Dem Naturwissenschaftler stehen neben dem Kommando für das Initialisieren aller Komponenten (XYZ-Portal, Pumpen, Ventile, etc.) und dem Befehl zum Einnehmen der Parkposition (Open) vier Befehle für das Liquid Handling zur Verfügung.

Der abgebildete Transferschritt setzt sich aus einem Aspirier- und einem Dispensierschritt zusammen. Neben dem Medium kann die Position des Nadelkopfes im Gefäß starr vom Gefäßboden oder der Gefäßhöhe definiert oder dynamisch dem Flüssigkeitslevel folgend konfiguriert werden. Das Volumen und die Flußrate sind die pumpenrelevanten Parameter für den Befüllprozess. Das Kommando "Dispense Liquid" lässt weiterhin einen separaten Befüllschritt zu. Mit der Konfiguration des Befehls "Remove Liquid" innerhalb einer SAMI-Methode kann eine Flüssigkeitsphase entnommen werden, wobei ebenfalls die Möglichkeit besteht, dem Flüssigkeitslevel zu folgen.

Die Optionen "Prime at first Family" bzw. "Prime at every Family" für den Dispense-Schritt bewirken die Abgabe einer definierten Menge an Flüssigkeit in den Waschblock, um den Flüssigkeitskanal vor dem anschließenden Befüllschritt mit Medium zu füllen. Sind die Abstände aufeinanderfolgender Families einer Methode sehr eng, weicht die Flüssigkeit im Kanal nicht zurück, sodass die einmalige Vorabgabe im ersten Durchlauf (entspricht der ersten Family) ausreicht. Die Option "Prior Suspension of Particles" dient der Vermischung der Substanz vor dem anschließenden "Aspirate"-Schritt. Im Falle des Transfers von Zellen kann dem Sedimentieren dieser entgegengewirkt werden. Hinter dem Kommando "Clean Needles" verbirgt sich der umfangreiche Waschschrift zur Dekontamination der Befüllkanäle, um Kreuzkontaminationen zwischen zwei Befüllschritten zu vermeiden (siehe Kapitel 3.4.3). Über die Optionen werden die prozessrelevanten Werte der einzel-

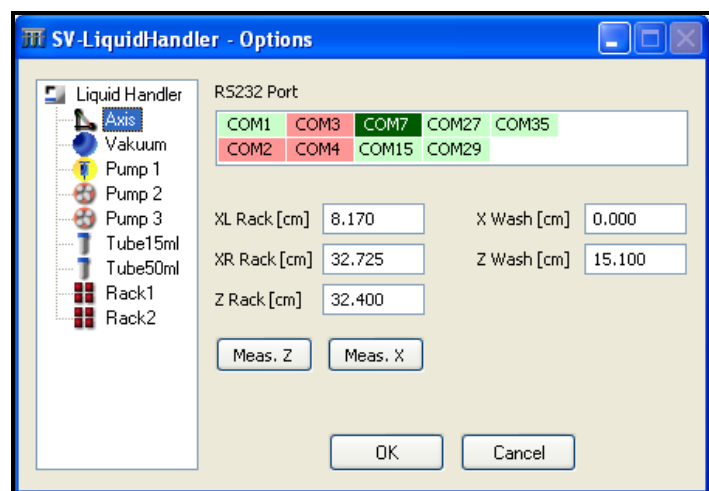


Abbildung 4-16 Configuration Dialog des SV-LH

nen Objekte des Liquid Handler als Grundlage für die Berechnungen und die Anlagenkonfiguration abgelegt. Die Positionierung des XYZ-Portals erfolgt u.a. anhand der Variablen für die Waschblockhöhe (Z Wasch), Rackhöhe (Z Rack) und die Ermittlung der größten Nadellänge. Die Nadellängen werden für den Vakuumkanal und die Pumpenkanäle separat angegeben. Weitere elementare Angaben sind die Tubeparameter.

Die Abbildung 4-17 zeigt - im Gegensatz zu der initial zur Anwendung gekommenen Gefäßaufnahme (1x 50 ml / 7x 15 ml) - ein Rack mit vier Positionen, das neben den 50 ml und den 15 ml Falcon Tubes

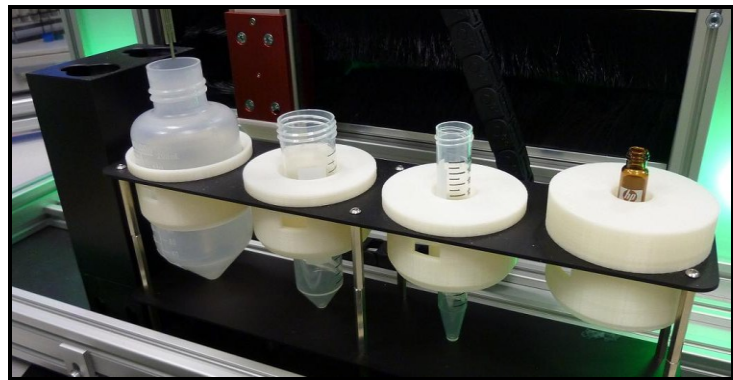


Abbildung 4-17 Rackadaption über das Rapid Prototyping

auch ein 225 ml Falcon Tube und ein GC-Vial enthält. Die Anpassung der Anlagensoftware erfolgt bedienerfreundlich durch wenige Arbeitsschritte. Abbildung 4-18 zeigt eine Methode, die die Verarbeitung aller vier Tubegrößen über zwei Transferschritte auf dem SV-LH vorsieht. Voraussetzung dafür sind der Einsatz weiterer Capping Stationen (2 ml / 225 ml) und die Verwendung eines dritten Roboterkopfes für die 225 ml Tubes.

Die Anpassung an das Vier-Positionen-Rack ("Rack3") erfolgt durch das Editieren

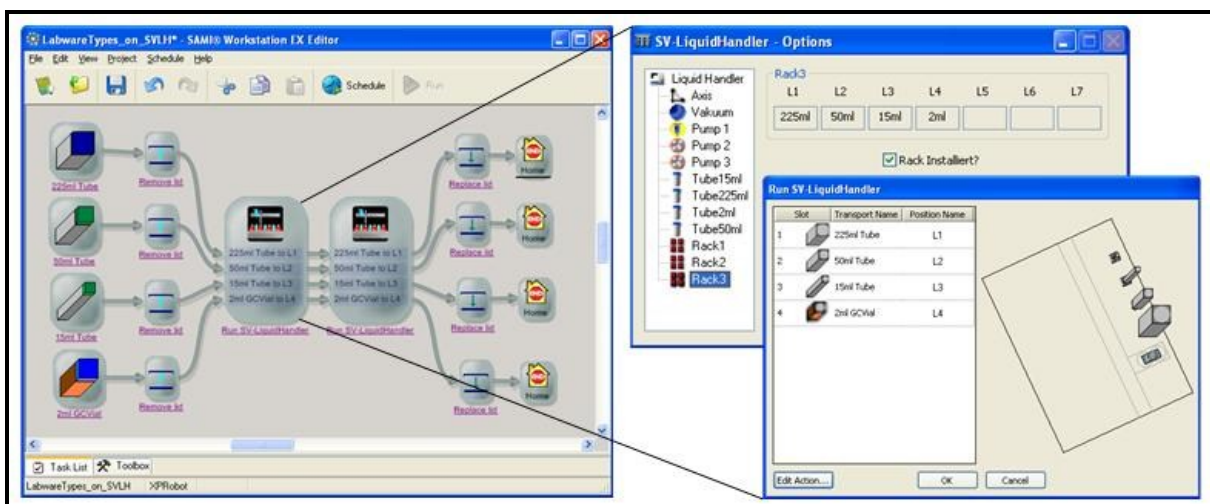


Abbildung 4-18 Liquid Handling unter Einsatz aller vier Gefäßtypen

der Gefäßaufnahme über den Options-Dialog. Auf der Registerkarte "Axis" sind außerdem die äußerste linke und die äußerste rechte Rackposition (X_R Rack/ X_L Rack) neu anzugeben (vgl. Abbildung 4-16).

Die Keepereinträge für die Darstellung der veränderten Positionen des Liquid Handler zur Platzierung der Gefäße werden nach einem Neustart automatisch adaptiert. Außerdem werden die notwendigen Grip-Informationen für den Systemintegrator in den Keeper geschrieben, sodass an den jeweiligen Gerätepositionen der richtige Roboterkopf zum Einsatz kommt (Abbildung 4-19 rechts). Lediglich die Bewegungssequenzen für das Entnehmen und Abstellen der Gefäße sind zusätzlich zu teachen, wenn diese noch nicht existieren (Abbildung 4-19 links). Zudem muss die Rackgröße (Rows / Columns) angepasst werden.

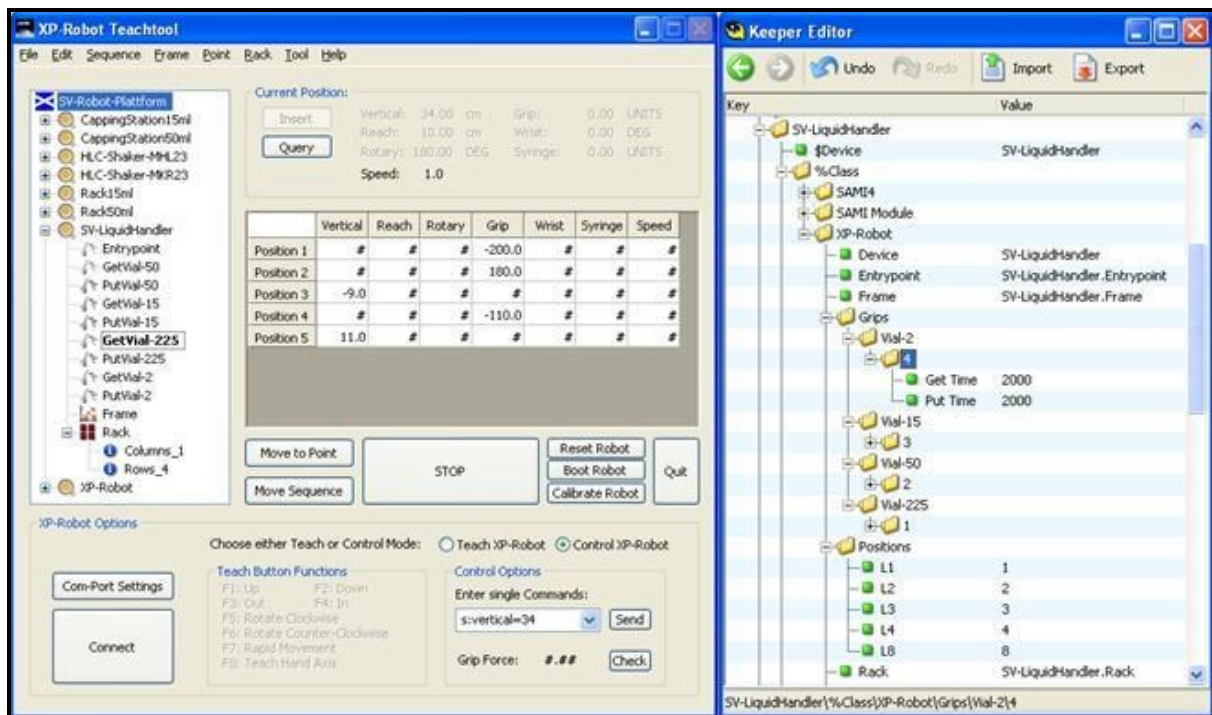


Abbildung 4-19 Integration einer neuen SV-LH Gefäßaufnahme

4.3.3 Einbindung der *Fully Automated Capping Station Z410*

Die Capping Station für das Öffnen bzw. Verschließen der 50 ml Falcon Tubes wird in der Abbildung 4-20 vorgestellt. Neben den originalen Höhenverstellmöglichkeiten, um die Cap Transport Station und den Capper zueinander zu positionieren, erfordert der Einsatz unterschiedlicher Gefäße die in Abbildung 4-21 dargestellten Adapter. Die Seitenadapter (1) bestimmen die Öffnung der Deckelklauen und dienen somit der

Anpassung an die Gefäßdeckelbreite. Der Niederhalter (2) liegt während der Greif- und Ablageprozesse auf dem Deckel auf und definiert somit die seitlichen Greifflächen am Deckel. Ein zu tiefes Greifen, das die Verformung des Deckels zur Folge hätte, lässt sich somit verhindern. Außerdem wird durch die Auflage gewährleistet, dass die Deckelklauen stets parallel zur Deckelebene zugreifen. Der Niederhalter ist auf zwei Stiften durch zwei Federn in der Mitte des zu greifenden Deckels gelagert. Die Deckelablagen (3) sind für einen gedämpften Transportprozess ebenfalls federnd gelagert.

Die Gefäßaufnahme (4) fixiert das Tube neben der unteren Fassung durch einen Steg nahe dem Gefäßdeckel in der senkrechten Lage. Die Steghöhe ist limitiert, da der Roboter in der Lage sein muss, das Gefäß sowohl am Deckel (Hineinstellen des



Abbildung 4-20 Vollautomatische Capping Station

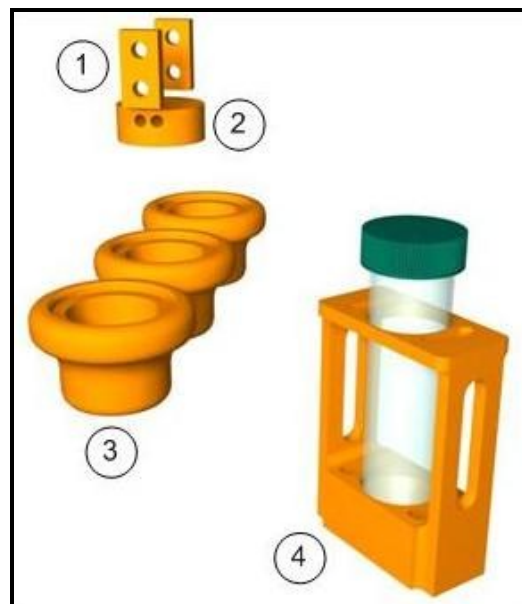


Abbildung 4-21 Gefäßadaptionen für die FACS

verschraubten Gefäßes) als auch unterhalb des Gewindes (Herausnehmen ohne Deckel) zu greifen. Das generelle Greifen der Gefäße am Deckel auf allen Positionen der Anlage wäre ebenso möglich, dabei würde sich jedoch die Positioniergenauigkeit des einzelnen Gefäßes verringern. Im Kapitel 3.3 wird aufgezeigt, wie sich zwei Grips für eine Position in Abhängigkeit von den Gefäßparametern zur Laufzeit definieren lassen.

Die Montage der Gefäßaufnahme erfolgt über eine Adapterscheibe mit Langloch (Δx). Da diese selbst über ein Langloch (Δy) verfügt, lässt sich ihre Mittelsenkrechte deckungsgleich zur Mittelsenkrechten des Drehtellers ausrichten.

Neben dem Ausschließen von Taumelbewegungen (RPT verhindert Abweichungen zur Senkrechten) kann so auch das Rotieren des Gefäßes um die Mittelsenkrechte des Drehtellers vermieden werden. Die Positionierung des Gefäßes auf dem Capper kann mit einer Genauigkeit von +/- 0,5 mm realisiert werden, um die Beschickung durch den Roboter, aber auch durch die Cap Transport Station, fehlerfrei zu ermöglichen.

Die SMC-Pneumatikventile werden durch die Relaiskontakte der USB-Box mit 24V beschaltet, wobei die maximale Stromaufnahme von 30 mA deutlich unterhalb des zulässigen Laststroms der Kartenausgänge (1 A) liegt. Die Endlagen beschalten die Optokopplereingänge der Box wiederum mit 24 V. Die Zustände der Interfacekarte werden über LEDs angezeigt. Die Ansteuerung der Kartenfunktionalität wird über die QLIB.DLL (Quancom Library) bereitgestellt.

Die Interfacekarten lassen sich per Hardware-Jumper konfigurieren und softwareseitig über die eingestellte ID eindeutig identifizieren. Dies ermöglicht die Kaskadierung mehrerer Karten, wobei außerdem die Möglichkeit besteht, dass mehrere Anwendungen auf eine Karte zugreifen können.

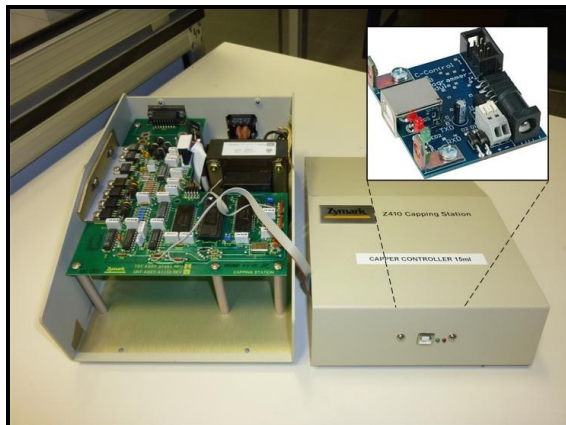


Abbildung 4-22 USB-Modul des Capping Controller

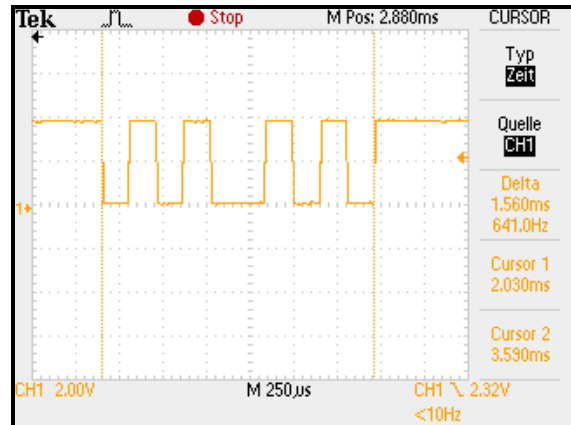


Abbildung 4-23 Diagramm der Capping Controller-Kommunikation

Der Capping Controller wird weiterhin über seine Kaltgerätesteckdose angeschlossen und gewährleistet intern die 5 V-Spannungsebene für die Versorgung der implementierten USB-Entwicklungs-karte. Diese befindet sich auf der Innenseite der Geräteabdeckung (siehe Abbildung 4-22). Zusätzlich zu den Datenleitungen (RXD und TXD) wird die Handshakeleitung "Request to Send" (RTS) genutzt, um ein RESET des Controllers während der Initialisierung zu ermöglichen. Weitere

Informationen können den Schaltplänen des Entwicklungsmoduls und der Control Unit entnommen werden (Kapitel 8).

Die Identifikation des *Zymark*-Protokolls offenbart die folgenden Parameter für die Kommunikation:

- Baudrate = 6410 1/s (Abbildung 4-23), Datenbits = 8, Parität = EVEN, Stopbit = 1

Der Befehlssatz für die Steuerung des Schraubautomaten lässt sich dem Capper-Protokoll (Tabelle 4-2) entnehmen.

Tabelle 4-2 Capper-Protokoll

Klemmbacken bewegen	
Totales Öffnen	A5h A5h 02h 00h FEh
Teilöffnen	A5h A5h 02h 02h FCh
Schließen	A5h A5h 02h 01h FDh
Zuschrauben	
¼ Drehmoment	A5h A5h 04h 03h 0Ah C0h 2Fh
½ Drehmoment	A5h A5h 04h 03h 12h C0h 27h
¾ Drehmoment	A5h A5h 04h 03h 21h D0h 08h
volles Drehmoment	A5h A5h 04h 03h 3Ch E0h DDh
Aufschrauben	
mit XX Umdrehungen	A5h A5h 03h 04h XXh F9h – XXh
Empfangsbestätigung	
einheitlich	A5h A5h 02h 07h F7h

Die Abbildung 4-24 zeigt die Teilprozesse für das Abschrauben des Deckels auf der Capping Station, eingebettet in die notwendigen, teilweise parallel ablaufenden Transportprozesse durch den Roboter. Um den sicheren Deckeltransport zu gewährleisten, werden die sechs Endlagen der Cap Transport Station geeignet justiert und ausgelesen. Der Deckelgreifprozess (Close) z.B. detektiert bei Erreichen der Endlage, dass kein Deckel auf dem Gefäß ist, und dem DeCap-Prozess ein

Anlagenfehler vorausgegangen sein muss. Die Tatsache, dass ein Druckluftverlust während dieses Teilprozesses unerkannt bleibt, ist nicht entscheidend, da die anschließende Aufwärtsbewegung über die Abfrage ihrer Endlage den gesamten DeCap-Vorgang unterbricht und eine aussagekräftige Fehlermeldung generiert. Außerdem erfolgt die Abfrage der Klauen-Endlage nicht nur unmittelbar nach dem Greifen, sondern auch nach der vertikalen Bewegung, um festzustellen, ob der

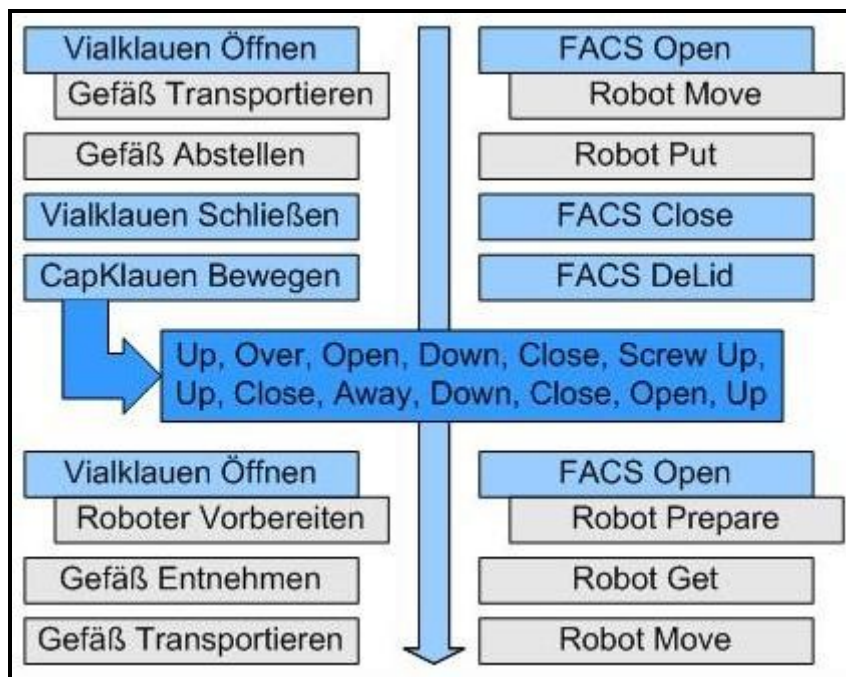


Abbildung 4-24 DeCap - Prozessablauf

Deckel erfolgreich abgeschraubt wurde. Ein möglicher Fehlerfall könnte das Verklemmen oder das zu feste Verschrauben des Gefäßes gewesen sein. Die dritte Abfrage ist vor der Ablage auf dem Deckelsockel angeordnet. Dadurch würde der Verlust des Deckels auf dem Transportweg registriert werden. Die Alternative zur Deckel-Detektion über die Endlage wäre die Greifkrafterkennung des Systemintegrators. Die dafür notwendige Einbeziehung des Roboters über den gesamten Zeitraum des Aufschraub-Prozesses hinweg wäre jedoch nachteilig für eine parallele Prozessabarbeitung.

Bis auf den Greifprozess werden alle Teilprozesse ausgehend vom Erreichen der vorherigen Endlage gestartet, was das erfolgreiche Ausführen des vorangegangenen Prozessschrittes und einen gleichmäßigen Deckeltransport gewährleistet. Für diesen lassen sich auch die gewünschten Verfahrensgeschwindigkeiten über Drosselrückschlagventile einstellen.

Das Device Module der Capping Station stellt für die Methodenentwicklung die in Abbildung 4-25 dargestellten Dialoge zur Verfügung. Auf der linken Seite befindet sich der Action Config zur Konfiguration der Prozessschritte, während mit dem Configuration Dialog die notwendigen Keepereinträge vorgenommen werden. Der Treiber enthält lediglich die allgemeingültige Funktionalität, wie beispielsweise die Prozessablaufsteuerung für den Befehl "DeCap". Die individuellen Optionen, wie die Umdrehungen für das Aufschrauben oder das maximale Drehmoment des

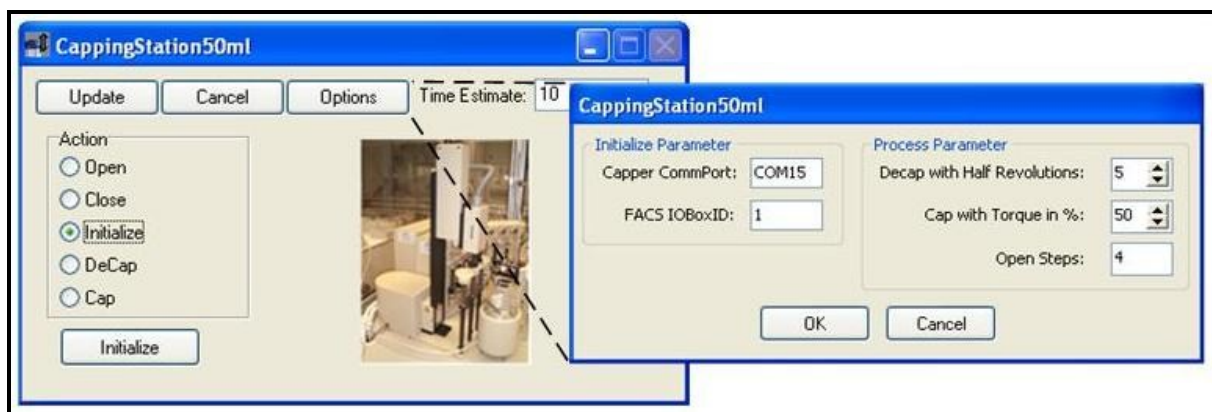


Abbildung 4-25 Action Config & Configuration Dialog der FACS

Zuschraubens, werden im Keeper abgelegt. Über die Konfiguration weiterer Keeperzweige und das Erzeugen entsprechender Instanzen des DM zur Laufzeit ist der softwareseitige Aufwand während der Integration weiterer Stationen ähnlich gering wie bei den bereits beschriebenen Hardwareanpassungen.

Über Labwareeinträge für die Gerätepositionen lassen sich Fehlkonfigurationen während der Methodenentwicklung ausschließen. Des Weiteren bietet die SAMI-Architektur über Keepereinträge die Möglichkeit, Grips für bestimmte Labwareeigenschaften zu definieren. So lässt sich ein Gefäß auf der Capper-Position in Abhängigkeit davon, ob es verschraubt oder geöffnet ist, am Deckel oder unterhalb des Gewindes greifen. Der anzuwendende Grip wird von SAMI automatisch als Kommando-Parameter ausgewählt und vom Robot Device Module in die entsprechenden Bewegungssequenzen umgesetzt. Der einheitliche Gefäßtransport unterhalb des Deckels ist wegen der unterschiedlichen Konstruktion der Gefäßaufnahmen vieler Laborgeräte nicht möglich.

Durch die Montage eines Linear Tracks für die Deckelablage könnte die Capping-Stationen optimiert werden. Dadurch ließen sich weitere Positionen für die Deckelablage, unabhängig vom Systemintegrator, anfahren, sodaß mehrere

geöffnete Gefäße einer Größe die Anlage durchlaufen könnten. Die *SAMI*-Software bietet durch die Option "Track Lid Option" während der Methodenentwicklung die entsprechende Funktionalität, um jedem Tube den dazugehörigen Deckel beim Zuschrauben wieder zuzuordnen. Unter Zuhilfenahme des Roboters ließen sich die drei derzeit zur Verfügung stehenden Positionen der *CappingStation50ml* bereits jetzt für die mehrfache Deckelablage nutzen.

5 Validierung der Anlage

Zu den entscheidendsten Kriterien bei der Errichtung einer Laborautomation gehört die Sicherstellung des zuverlässigen, unüberwachten Arbeitens im 24/7-Dauerbetrieb. Die Validierung (türkis unterlegt) wird, wie die zuvor präsentierte Konzeptionierung, in Bezug auf das V-Modell vorgenommen (Abbildung 5-1).

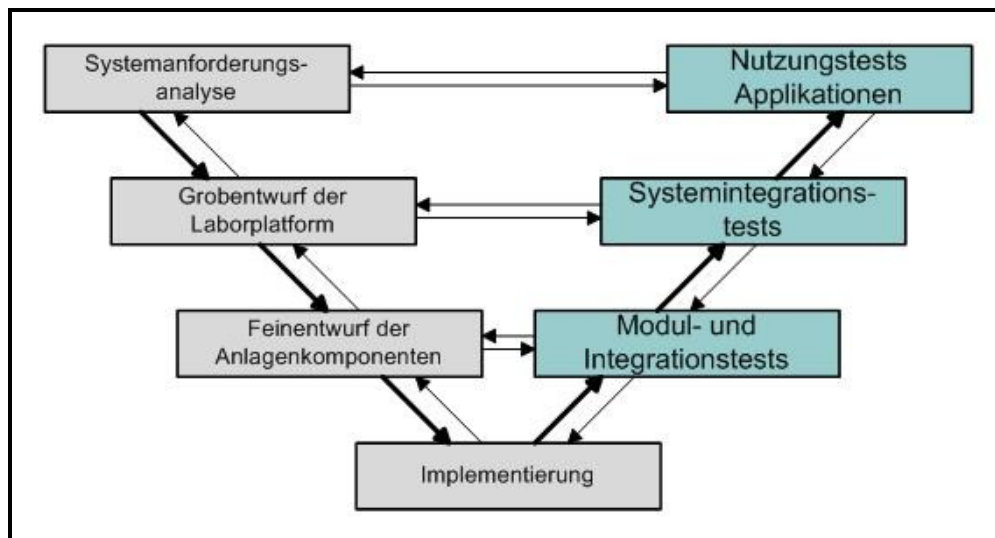


Abbildung 5-1 V-Modell Validierung

5.1 Modul- und Integrationstests

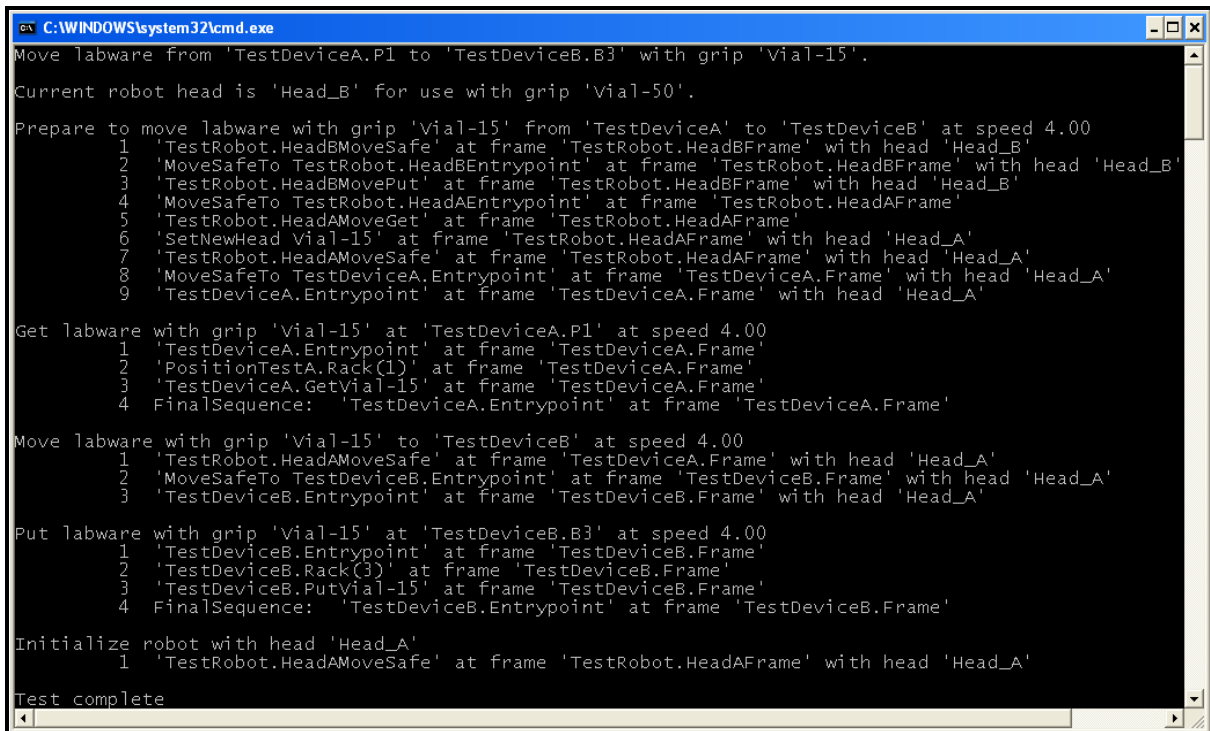
Die Modul- und Integrationstests erfolgen auf Grund des iterativen Charakters des Entwicklungsmodells bereits während der Konzeptionierung. Über Hard- und Softwaretests der Einzelstationen bilden sie den Anfang einer schrittweisen Validierung der Anlage, bevor die Systemintegrationstests und eine erste Applikation das zuverlässige Arbeiten der kompletten vollautomatischen Anlage bestätigen.

Unabhängig von der Integration des *XP-Robot* wurden die folgenden Funktionen des **Robot-Framework** einzeln getestet:

1. Generierung der Robot Command Sequence (RCS)
2. Tests der Abarbeitungsschleife für die Verarbeitung der RCS
3. Schreiben des Timing-Zweigs des Roboters mit den Transportzeiten zwischen den einzelnen Geräten als Grundlage für die Scheduler-Algorithmen

4. Ausführen der tatsächlich geteachten, gerätespezifischen Bewegungen (Teach-Software)

Dazu wurde der Keeper mit einem Testroboter “TestRobot“ und mit Testgeräten, wie z.B. “TestDeviceA“ und “TestDeviceB“, konfiguriert. Die korrekte Generierung der RCS wird in Abbildung 5-2 für den Transport-Prozess eines Gefäßes unter Verwendung des Grip “vial-15“ von der Position “TestDeviceA.P1“ zur Position “TestDeviceB.B3“ dargestellt. Da der derzeitig montierte Kopf “Head_B“ nicht für die Ausführung dieses Grip konfiguriert ist, erfolgt im Prepare-Kommando der automatische Roboterkopfwechsel (vgl. Kapitel 3.3). Die Prepare-RCS besteht aus neun Bewegungen, die ebenfalls, als Objekte definiert, über eine Sequenz “TestRobot.HeadBMovePut“, einen Geräte-Frame “TestRobot.HeadBFrame“ und den



```
C:\WINDOWS\system32\cmd.exe
Move labware from 'TestDeviceA.P1' to 'TestDeviceB.B3' with grip 'vial-15'.
Current robot head is 'Head_B' for use with grip 'vial-50'.

Prepare to move labware with grip 'vial-15' from 'TestDeviceA' to 'TestDeviceB' at speed 4.00
1 'TestRobot.HeadBMoveSafe' at frame 'TestRobot.HeadBFrame' with head 'Head_B'
2 'MoveSafeTo TestRobot.HeadBEntrypoint' at frame 'TestRobot.HeadBFrame' with head 'Head_B'
3 'TestRobot.HeadBMovePut' at frame 'TestRobot.HeadBFrame' with head 'Head_B'
4 'MoveSafeTo TestRobot.HeadAEntrypoint' at frame 'TestRobot.HeadAFrame'
5 'TestRobot.HeadAMoveGet' at frame 'TestRobot.HeadAFrame'
6 'SetNewHead vial-15' at frame 'TestRobot.HeadAFrame' with head 'Head_A'
7 'TestRobot.HeadAMoveSafe' at frame 'TestRobot.HeadAFrame' with head 'Head_A'
8 'MoveSafeTo TestDeviceA.Entrypoint' at frame 'TestDeviceA.Frame' with head 'Head_A'
9 'TestDeviceA.Entrypoint' at frame 'TestDeviceA.Frame' with head 'Head_A'

Get labware with grip 'vial-15' at 'TestDeviceA.P1' at speed 4.00
1 'TestDeviceA.Entrypoint' at frame 'TestDeviceA.Frame'
2 'PositionTestA.Rack(1)' at frame 'TestDeviceA.Frame'
3 'TestDeviceA.Getvial-15' at frame 'TestDeviceA.Frame'
4 FinalSequence: 'TestDeviceA.Entrypoint' at frame 'TestDeviceA.Frame'

Move labware with grip 'vial-15' to 'TestDeviceB' at speed 4.00
1 'TestRobot.HeadAMoveSafe' at frame 'TestDeviceA.Frame' with head 'Head_A'
2 'MoveSafeTo TestDeviceB.Entrypoint' at frame 'TestDeviceB.Frame' with head 'Head_A'
3 'TestDeviceB.Entrypoint' at frame 'TestDeviceB.Frame' with head 'Head_A'

Put labware with grip 'vial-15' at 'TestDeviceB.B3' at speed 4.00
1 'TestDeviceB.Entrypoint' at frame 'TestDeviceB.Frame'
2 'TestDeviceB.Rack(3)' at frame 'TestDeviceB.Frame'
3 'TestDeviceB.Putvial-15' at frame 'TestDeviceB.Frame'
4 FinalSequence: 'TestDeviceB.Entrypoint' at frame 'TestDeviceB.Frame'

Initialize robot with head 'Head_A'
1 'TestRobot.HeadAMoveSafe' at frame 'TestRobot.HeadAFrame' with head 'Head_A'

Test complete
```

Abbildung 5-2 Test für das Zusammensetzen einer Robot Command Sequence

Roboterkopf “Head_B“ verfügen (Kommando drei). Diese Angaben übersetzt das Robot Modul in der Funktion “TranslateMotionImplementation“ in die real geteachten Bewegungen. Außerdem wurde die Funktionalität der Hardware überprüft. Die Positionierung der Verfahreinheit des Liquid Handler wurde bspw. durch ein Testprogramm validiert, welches die Nadelkopfaufnahme an willkürlich gewählten Stellen, unabhängig von der Gefäßaufnahme und mit beliebigen Geschwindigkeiten (0 - 90 mm/s), positionierte. Da nach 24 Stunden alle Bewegungen ohne den Verlust

von Motorschritten angefahren werden konnten, wird von einer langzeitstabilen Positionierung des Nadelkopfes ausgegangen.

Weiterhin wurde der entwickelte Liquid Handler im Hinblick auf die erreichbaren Pumpengenauigkeiten und den Grad der Dekontamination der Befüllkanäle durch den Waschvorgang untersucht.

Die **Pumpengenauigkeiten** wurden über das Einmessen der tatsächlich befüllten Mengen mit einer Präzisionswaage validiert. Dazu befanden sich die Pumpen im finalen Aufbau seitlich bzw. unterhalb des Single Vessel-Liquid Handler. Für die *ISMATEC* – Schlauchpumpe wurde unmittelbar nach der Kalibrierung auf die mittlere Durchflussrate von 120 ml/min (1-240 ml/min bei einem Schlauch-ID von 3,2 und dem verwandten Pumpenkopf 360) und dem Befüllen von 120 ml ein Mittelwert von 120,256 ml bei einer Standardabweichung von 0,18 festgestellt (n=10). Damit liegt der absolute mittlere Messfehler bei 0,436 ml und der relative mittlere Fehler bei 0,36 %. Über den geforderten Befüllbereich von 10 -250 ml bleibt der absolute Fehler stets unter 0,5 ml (f = 5 bzw. 0,2 %) Diese Genauigkeiten werden jedoch nur durch regelmäßige Kalibrierung erreicht.

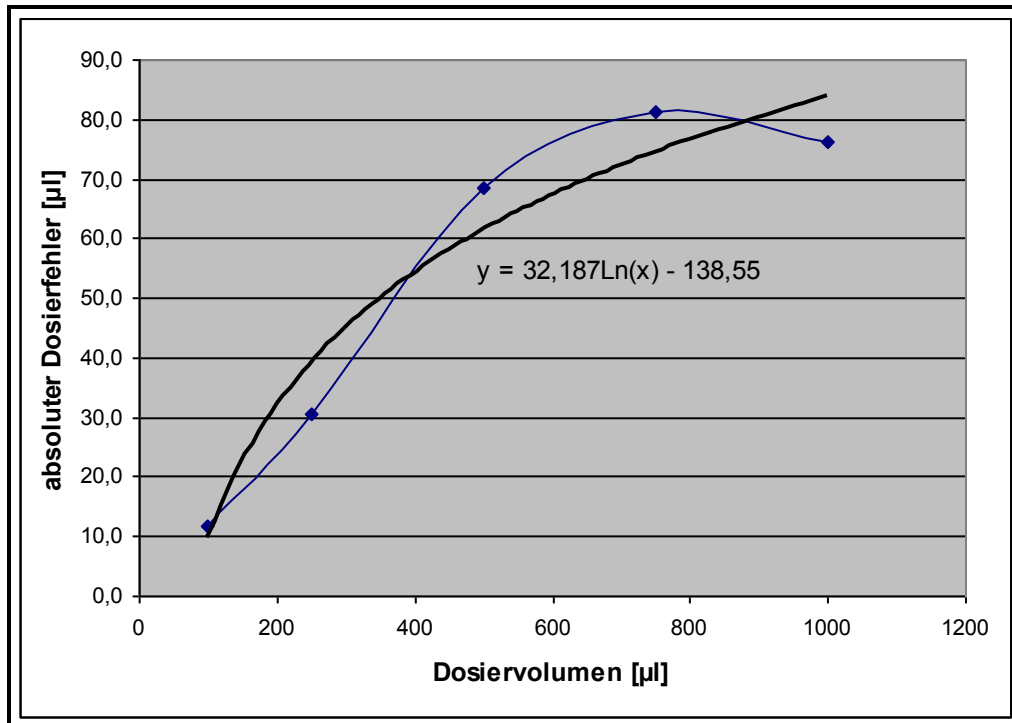


Abbildung 5-3 Logarithmische Regression des absoluten Dosierfehlers

Die *Hamilton*-Pumpe wird, unabhängig vom Aufbau des SV-LH, mit einer Wiederholgenauigkeit von 1% ab einer Volumenbewegung von mehr als 10% des

Spritzenvolumens angegeben. Das Einhalten dieser Werte konnte nachgewiesen werden. Durch die Anordnung der Pumpe neben dem Gerät, die damit verbundenen Schlauchlängen und den Einsatz von gefilterter Luft als kompressiblem Systemmedium steigt dieser Wert auf > 10 % bezogen auf das zu dosierende Volumen. Um dennoch Genauigkeiten von unter einem Prozent zu erreichen, wird das Dosiervolumen (blau hervorgehoben) über eine Regressionskurve (schwarz gekennzeichnet) kalibriert. Durch die Verrechnung einer logarithmischen Kurve bezogen auf den absoluten Dosierfehler reduzierte sich der relative Fehler auf unter 5 % (Abbildung 5-3).

Das angestrebte Ziel von 1 % konnte jedoch erst mit einer polynomischen Regression erreicht werden (Abbildung 5-4). Der Kurvenverlauf erklärt sich aus der Schlauchanordnung. Obwohl das kompressible Schlauchvolumen mit ansteigendem Dosiervolumen abnimmt, steigt der relative Fehler bis zu einem Wert von ca. 500 µl. Ursachen dafür sind der aufsteigende Befüllkanal und die Gravitationskraft der Flüssigkeit, die der Sogwirkung der Pumpe entgegenwirkt. Ist der höchste Schlauchpunkt überwunden, sinkt der relative Fehler erwartungsgemäß.

Für die Gültigkeit dieser quadratischen Kalibrierkurve müssen die Parameter Schlauchlänge (1540 mm), Schlauchdurchmesser (1 mm), Nadellänge (140 mm) und Nadeldurchmesser (1 mm) konstant bleiben. Die Genauigkeiten wurden unter der

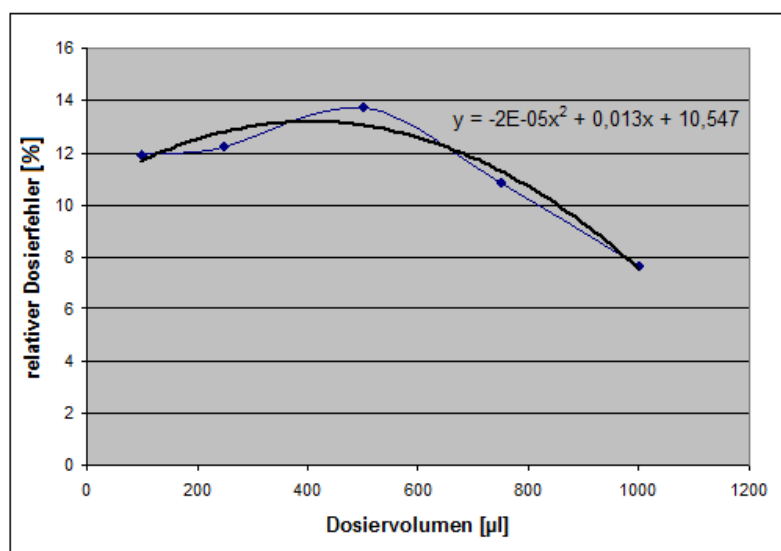


Abbildung 5-4 Polynomische Regression des relativen Dosierfehlers

Voraussetzung erzielt, dass nach dem Aspirieren innerhalb des Befüllschrittes kein Tropfen an der Nadel anhaftet. Dies kann durch einen "Needle Touch" erreicht

werden. Ohne diesen verschlechtert sich die absolute Genauigkeit um 20 µl (maximales Tropfenvolumen). Dies entspricht einem relativen Fehler von maximal 20 % beim Befüllen von 100 µl Medium. Dieser Wert ließe sich durch einen geringeren Nadelinnendurchmesser und eine Phase an der Nadelspitze minimieren. Außerdem wurde die **Substanzenverschleppung der Waschstation** untersucht. Eine Kontamination der Kanäle ist auch nach dem Waschen zu erwarten. Schlauchoberflächen, Ventile und Schlauchübergänge sind bspw. Systempunkte, die nicht durch einfaches Spülen mit einer Waschsubstanz dekontaminiert werden können. Diese Validierung hat zum Ziel, die Restkontamination des Liquid Handler zu detektieren und Methoden zur Dezimierung aufzuzeigen. Als Kontaminationsflüssigkeit kommt eine Koffeinlösung zum Einsatz, die sehr gut in Wasser und in Ethanol löslich ist. Dadurch wird einerseits eine gute Verschleppung, andererseits aber auch eine gute Dekontamination des Gerätes durch Ethanol als Waschsubstanz erreicht. Im Spezialfall sollte die Anlage unbedingt mit den methodenrelevanten Substanzen getestet werden. Um den Grad der Verschleppung zu testen, wurden die folgenden Schritte mit ansteigenden Koffein-Konzentrationen durchgeführt:

1. Transferschritt einer Koffeinlösung
2. Durchführen des Nadelwaschvorgangs
3. Befüllen von Millipore-Wasser über den Spritzenpumpenkanal
4. Einfüllen von Millipore-Wasser über den Schlauchpumpenkanal
5. Analytischer Nachweis (LC) des Koffeinrückstands im Millipore-Wasser

Der Verlauf des blau hervorgehobenen Graphen in der Abbildung 5-5 veranschaulicht die konzentrationsabhängige Verschleppung, die bei einer 1000 ppm-Koffeinlösung 0,6138 ppm bzw. mg/l beträgt. - Die Abbildung 8-9 auf der Seite 163 zeigt das Messprotokoll und die Abbildung 8-10 auf der Seite 164 das Spektrogramm für diesen Wert. –

Um dieser Restkontamination nach dem Waschen entgegenzuwirken, bietet der SV-LH folgende Optionen:

1. Wiederholen des Waschzyklus`
2. Verlängerung der Einwirkzeit des Waschmediums auf die Kontaminationsflüssigkeit

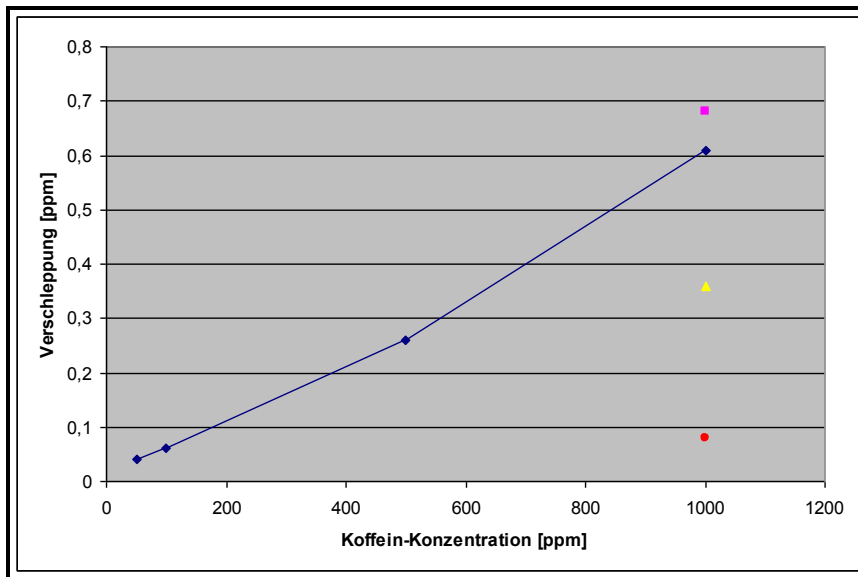


Abbildung 5-5 Validierung der Waschstation

Punkt eins führte bei einer Konzentration von 1000 ppm zu einer Minimierung der Verschleppung um ca. 0,3 ppm. Im obigen Diagramm ist das zweimalige Waschen gelb und das dreimalige Dekontaminieren rot dargestellt. Demgegenüber zeigt die Verdopplung der Einwirkzeit (lila markierter Messpunkt) keine Minimierung der Restkontamination. Der Erfolg dieser Maßnahmen hängt stark von der Kontaminations- und der Waschflüssigkeit und von den Medienschläuchen ab.

Es konnte jedoch aufgezeigt werden, dass im Falle der Dosierung einer Koffeinelösung ein dreifaches Waschen die Restkontamination auf unter 0,1 mg je Liter reduziert. Zudem konnte keine Restverschleppung des Schlauchpumpenkanals detektiert werden. Daran änderte auch das Vertauschen der Befüllschritte drei und vier nichts. Sollte diese Kreuzkontamination beim Einsatz anderer Medien auftreten, könnte eine konstruktive Änderung des Nadelkopfes (größere Nadellängendifferenz) eine Lösung des Problems darstellen.

Die Integrationstests der Einzelstationen wurden mit Hilfe der Biomek Software durchgeführt. Abbildung 5-6 veranschaulicht die Testmethode für die Validierung der "CappingStation15ml". Nach der Initialisierung wird eine Schleife durchlaufen, die das 100-fache Öffnen und Verschließen eines Gefäßes zur Folge hat. Die Tests validieren generell eine unnatürlich hohe Anzahl und Kombination an Kommunikationszyklen, um eine Aussage für den Langzeitbetrieb treffen zu können.

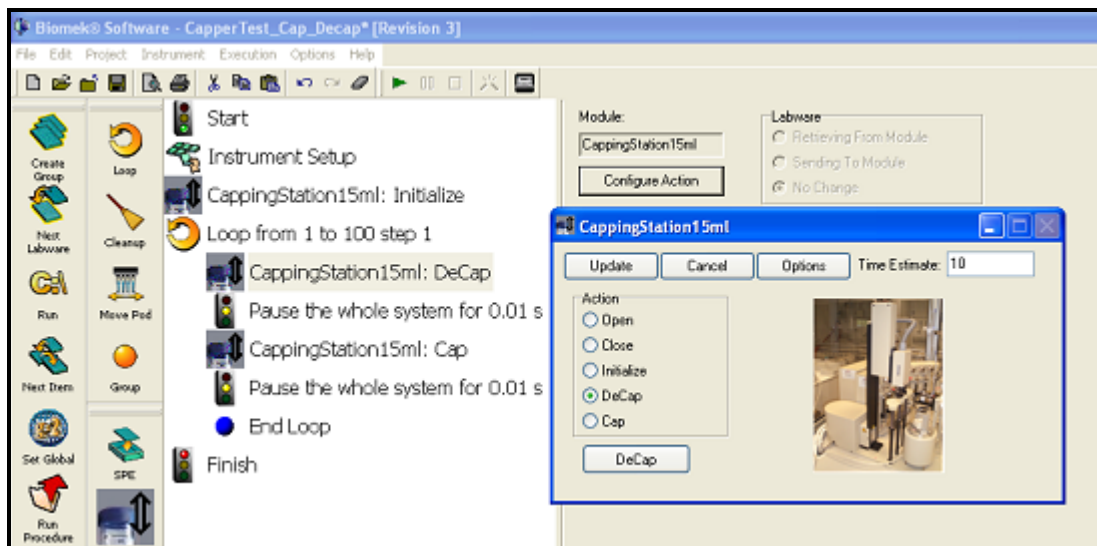


Abbildung 5-6 Capper-Test on *Biomek Software*

Aus der Tabelle 5-1 lassen sich die Testroutinen der einzelnen Stationen und die ermittelte Fehlerwahrscheinlichkeit P entnehmen. Die Capping Stationen offenbarten bspw. ein Rutschen des Cap-Greifers beim wiederholten Handling eines Tubes auf Grund der Abnutzung des Deckelprofils. Ein solcher Fehler wirkt sich jedoch nicht auf den zuverlässigen Verlauf einer Methode aus, da kein Assay das 400-fache Öffnen und Verschließen eines Gefäßes erfordert. Dennoch belegt der Fehler die Notwendigkeit, Gefäße einzusetzen, deren Deckel ein unabgenutztes Profil aufweisen. Sollte der Fehler dennoch auf Grund einer Unachtsamkeit auftreten, greift eine Fehleroutine. Für nur teilweise abgenutzte Deckel ist ein erneuter Abschraub-Vorgang nach einer Rotation des Tubes erfolgreich.

Die Thermomixer (*MKR23* und *MHL23*) zeigten bei drei bzw. sieben von 1000 Stop-Vorgängen, dass die Ruheposition des Schütteltisches nicht eingenommen wurde. Daraufhin wurde ein zusätzlicher Positionssensor nachgerüstet, um den Fehler zu detektieren und über eine Fehleroutine zu beheben (vgl. Kapitel 4.3.1). Fehlerrouinen können das Fortsetzen einer Methode garantieren. Trotzdem gibt die Fehlerhäufigkeit Aufschluss über den Verschleiß der Geräte und der eingesetzten Labware, sodass ein Austausch der Tubes oder der verschlissenen Bauteile (Gummisockel der Schüttler) vorgenommen werden kann. Die Schleife der Robotertests beinhaltet zwei Transportprozesse:

1. Source "Rack50ml" Destination "CappingStation50ml" (Head50ml)
2. Source "CappingStation50ml" Destination "Rack50ml" (Head50ml)

Tabelle 5-1 Validierung der Kommunikation mit den Anlagenkomponenten

Station	Prozessbeschreibung	Anzahl	P [%o]
Capping Station 50ml	Init, Loop (Aufschrauben, Zuschrauben)	10x100	1
Capping Station 15ml	Init, Loop (Aufschrauben, Zuschrauben)	10x100	2
MKR23	Init, Loop (Open, Active Shake, Stop)	10x100	7
MHL23	Init, Loop (Open, Active Shake, Stop)	10x100	3
<i>XP-Robot</i> (Head15ml)	Init, Loop 2x(Prepare, Get, Move, Put)	10x40	0
<i>XP-Robot</i> (Head50ml)	Init, Loop 2x(Prepare, Get, Move, Put)	10x24	0
SV-LH	Init, Loop (Dispense Liquid, Transfer Liquid, Remove Liquid, Clean Needles)	10x100	0

Der Schleifenindex bestimmt die Gefäßposition, wodurch die Tubes des jeweiligen Racks einmal zum jeweiligen Capper und zurück getragen werden. Die Generierung der RCS und deren Abarbeitung erwiesen sich als fehlerfrei. Die Positionierung deckte jedoch ein weiteres Defizit der eingesetzten Labware bzw. der Racks auf. Einzelne Gefäß-Chargen wiesen stärker ausgeprägte Fertigungsüberstände auf. Dem fehlerhaften Abstellen der Gefäße kann man entweder über das Aussortieren dieser Tubes oder über die Umkonfiguration der Gefäßaufnahmen (Röhren anstatt der Halterung über drei Ebenen) entgegenwirken.

Aufbauend auf den bereits erwähnten Positionierungstests des XYZ-Portals validieren die Integrationstests für den SV-LH ebenfalls die *SAMI*-Kommunikation und den Prozessablauf. Log-Dateien dokumentieren das korrekte Anfahren der Positionen über und in den Tubes und das Schalten der Medienflüsse, vorerst ohne den Einsatz von Medien. Des Weiteren wurden Tubeabsenktiefen generiert, die eine Deformation der Mechanik durch die Nadelberührung mit dem Tube-Boden zur Folge hätten. Dieser Fehler kann auch im Methodenablauf auf Grund fehlerhafter Volumeninformationen auftreten. Die Deformation kann jedoch durch eine Softwareroutine erfolgreich abgefangen werden. Die Flexibilität der Nadeln und die unterschiedlichen Gefäße erschweren die hardwareseitige Verhinderung dieses Fehlers. Die Validierung des Nadelwaschvorgangs und der Pumpengenauigkeiten erfolgt am Ende des Kapitels.

5.2 Systemintegrationstests

Um das zuverlässige Arbeiten der gesamten Plattform einschließlich aller Device Module sicherzustellen, wurden die Systemintegrationstests mit möglichst prozessnahen Parametern durchgeführt. Ein durch den Thermo-Mixer aufgeheiztes volles Gefäß offenbart im Hinblick auf den Transport und das Öffnen bzw. Verschließen ein höheres Fehlerpotential als ein leeres bzw. untemperiertes. Die Validierung erfolgte anhand von SAMI-Testmethoden. Die in Abbildung 5-7 dargestellte Methode umfasst folgende Prozesse:

- Handaufnahme
- Gefäßentnahme aus dem "Rack50ml"
- Transport zur "CappingStation50ml"
- Gefäß öffnen, Wartezeit auf Capper ("Incubate") und Gefäß verschließen
- Transport zum und Gefäßablage im Schüttler "HLC-Shaker-MKR23"
- Passiver Inkubationsschritt von 25 min auf dem Schüttler zur Konfiguration aller Schüttlerpositionen (siehe Abbildung 5-8)
- Gefäßrücktransport zu dessen Home-Position im "Rack50ml"

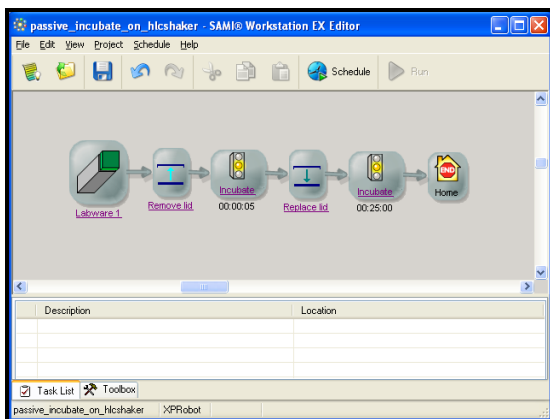


Abbildung 5-7 SAMI-Testmethode

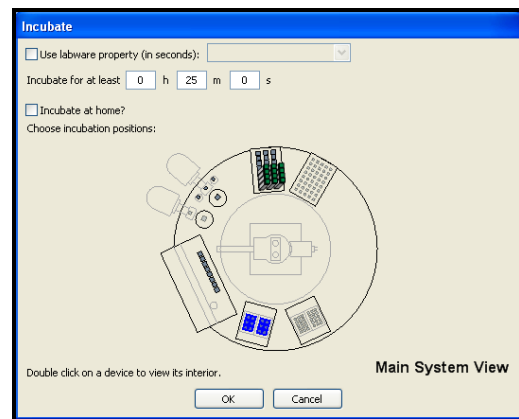


Abbildung 5-8 Position Setup

Die Methode wurde für zwölf Families mit einer Inkubationszeit von 25 min gescheduled, wobei zwölf Gefäße prozessiert und beide Gefäßaufnahmen des Schüttlers vollständig bestückt wurden. Die Methode validierte die erfolgreiche Integration der "CappingStation50ml", des "Rack50ml" und des Thermoschüttlers "HLC-Shaker-MKR23" über den Probentransport durch den *XP-Robot*.

Ein umfangreicherer Test umfasste die gleichzeitige Handhabung der 15 ml und 50 ml Tubes innerhalb einer Methode. Jeweils ein Tube wurde aus dem Rack entnommen, geöffnet, befüllt, verschlossen, inkubiert und anschließend wieder im Rack abgestellt. Damit konnten Teilprozesse aller Stationen inklusive des automatischen Handwechsels innerhalb einer Methode erfolgreich nachgewiesen werden.

Außerdem wurde der Probentransport voller, heißer Gefäße über eine Methode validiert, die mit Wasser gefüllte, auf 70° erhitzte Gefäße handhabt. Sowohl das Auf- und Zuschrauben (Capper) als auch der unverschlossene Transport durch den *XP-Robot* erfolgte fehlerfrei. Mit diesen beiden Testreihen wurde auch die labwarespezifische Geschwindigkeitsanpassung nachgewiesen.

Das 10-fache fehlerfreie Ausführen der Methoden dient als erster Beleg für den stabilen Langzeitbetrieb der Anlage. Eine erste applikative Validierung erfolgte über den Einsatz der Plattform für die automatische Aufzucht eines Bakterienstamms. Die Methodenspezifika stecken in sehr hohen Inkubationszeiten von bis zu 16h, die ebenfalls keine Einschränkung des fehlerfreien Methodendurchlaufs bewirkten. Trotz dieser erfolgreichen Tests können folgende Fehler, gerade im Hinblick auf den 24/7-Dauerbetrieb, einen Methodenabbruch hervorrufen:

- Geräteverschleiß
 - Verhinderung der Positionierwiederholgenauigkeit der Shaker durch abgenutzte Gummilager
 - Verschlissene Gummibeläge der Gefäßgreifer (Capper, *XP-Robot*) durch dynamische Temperaturänderungen und häufige Medieneinwirkung
- Abnutzung der Labware
- Soft- und Firmwarefehler
- Fehlerhaftes Platzieren der Gefäße in den Aufnahmen durch Produktionsmängel der Tubes (Grad am Gefäß)
- Druck- oder Stromausfall

Zur Fehlerdetektion verfügen die Stationen über entsprechende Sensoren (interner Encoder des SV-LH, Endlagen für jede Bewegung der *FACS*). Deren Auswertung stellt im Fehlerfall einen definierten Anlagenzustand sicher. Außerdem werden aussagekräftige Fehlermeldungen generiert, die neben dem Log-File Grundlage für

die Fehlersuche und –behebung sind. Der Einsatz einer Kamera zur Überwachung der Anlagenprozesse würde die Fehlersuche weiter erleichtern.

Zum einen versenden die programmierten Device Module Fehlermeldungen, die durch *SAMI* zur Anzeige gebracht werden (Abbildung 5-9). Zum anderen generiert *SAMI* Fehlerdialoge, wenn z.B. das DM auf Statusanfragen nicht reagiert bzw.

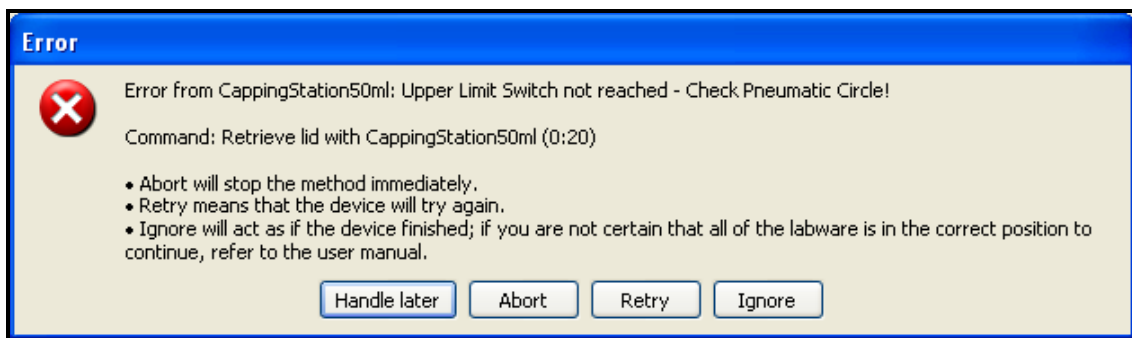


Abbildung 5-9 Fehlermeldung Druckluftausfall

Prozess-Timeouts überschritten werden. In der jetzigen Ausbaustufe enthält die Anlage keine Redundanz, weswegen der Ausfall einer Station das Erliegen der Methodenabarbeitung zur Folge hat. Einzelstationen wie der Capper können jedoch mehrfach ausgelegt und in *SAMI* als Pool definiert werden. Dadurch ist die automatische Weiterverarbeitung der Probe auf einer intakten redundanten Station möglich.

Ein weiterer Test dokumentiert weniger die Systemintegration als vielmehr den angestrebten parallelen Workflow. Die in Abbildung 5-10 dargestellte, für die Zellaufzucht typische Methode beinhaltet im Kern zwei Befüllschritte und einen anschließenden Inkubationsschritt. Anstatt eine Zellkultur in mehreren Tubes über mehrere Families anzuziehen (siehe Kapitel 5.3.2), kann diese Methode für die Aufzucht unterschiedlicher Zelllinien genutzt werden. Dazu wurde ein Waschschrift zur Dekontamination der Befüllkanäle eingefügt.

Die Abarbeitung der Teilprozesse lässt sich im Schedule der Methode nachvollziehen (siehe Abbildung 5-11). Beide Families werden fast ausschließlich nacheinander abgearbeitet, da die gesamte Anlagenkapazität für die Prozesse einer Methode benötigt wird. Dennoch wird erkennbar, dass der Waschvorgang (grün dargestellt) vollkommen parallel durchgeführt wird.

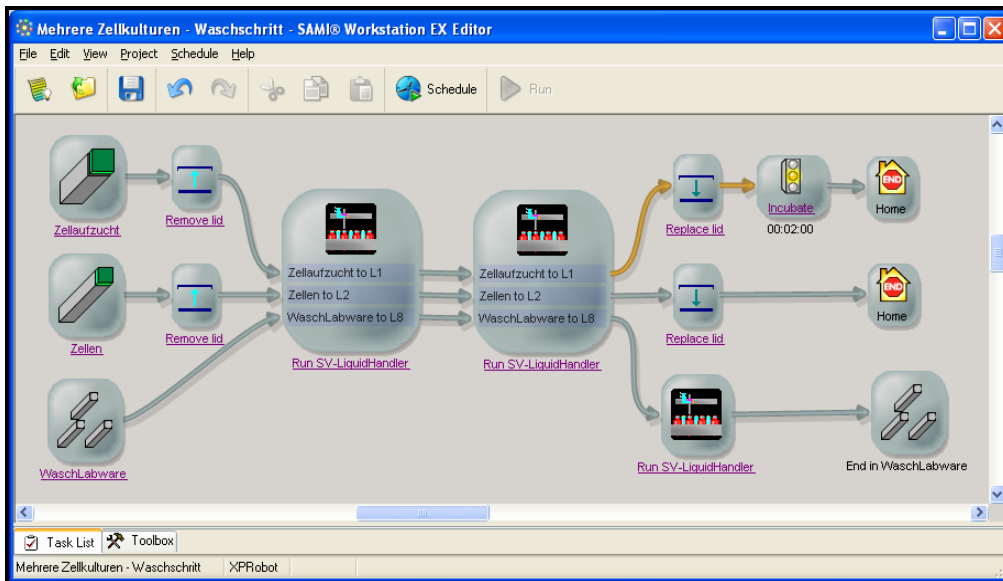


Abbildung 5-10 Verarbeitung mehrerer Zellkulturen

Dazu wurden die Transportprozesse vom und zum SV-LH unabhängig vom Waschvorgang konfiguriert. Der Einsatz weiterer Capper und Liquid Handler hätte darüber hinaus eine weitere Verschachtelung beider Families und damit eine gesteigerte Parallelität der Prozessabarbeitung zur Folge. Es konnte jedoch bereits

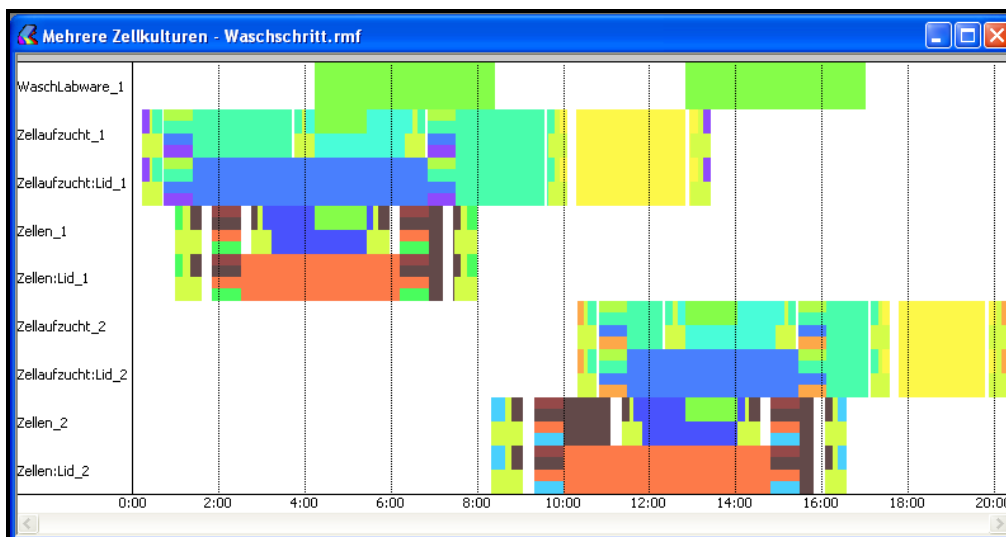


Abbildung 5-11 Schedule der Einzelprozesse für zwei Zellkulturen

mit diesem Geräte-Setup nachgewiesen werden, dass SAMI, auch bei der Handhabung von einzelnen Gefäßen, Möglichkeiten für maximale Probendurchsätze bietet.

5.3 Applikative Validierung

5.3.1 Übersicht der Anwendungsbereiche

Wegen der Skalierbarkeit der entwickelten Laborplattform kommt sie für Anwendungen auf den folgenden Gebieten zum Einsatz:

- Biopharmazie (Wirkstoffforschung)
- Kombinatorische Chemie (Wirkstoffforschung)
- Mikrobiologie (Anwendungen zur Optimierung chemischer Produktionsprozesse)
- Upscaling von chemischen und biologischer Methoden und Technologien auf den Industriemaßstab
- Formulierungen
- Umwelt- und Lebensmittelanalytik
- Qualitätskontrolle

Im Bereich der **Wirkstoffforschung** ist die althergebrachte Auffassung, dass ein Chemiker gezielt eine Substanz separat über einen erarbeiteten Syntheseweg herstellt, aufreinigt, testet und optimiert, um einen potenziellen Wirkstoff zu erhalten, längst überholt. Vor allem bei der modernen Suche nach Wirkstoffen für Medikamente, aber auch in der kombinatorischen Katalyseforschung, geht es heutzutage um die Synthese und die Charakterisierung von Tausenden von Substanzen in sogenannten Substanzbibliotheken in möglichst kurzer Zeit. \144\

Dabei werden die potenziellen Wirkstoffe gegen eine ebenfalls große Zahl an Krankheiten getestet. Man spricht auch vom Screening auf eine bestimmte Zieleigenschaft (Target), was mit einer bestimmten Aktivität bzw. Wirksamkeit gleichzusetzen ist. Um Material und damit Kosten einzusparen, erfolgt dieses Screening auf dem MTP-Format hochgradig parallel.

Wurde eine Substanz als Wirkstoff identifiziert und entnommen (Cherry Picking), muss diese im Anschluss erneut zahlreichen Tests unterzogen werden, wofür größere Volumina im ml-Bereich benötigt werden.

Die entwickelte Laborplattform lässt sich für diese reproduzierbare Synthese von Wirkstoffen im ml-Maßstab im 24/7-Dauerbetrieb einsetzen. Die Notwendigkeit, die

Präzision und die Qualität im µg/ml-Maßstab belegt der Einsatz einer vollautomatischen Anlage für die Proteinaufzucht. \145\

Im Bereich der **Mikrobiologie** werden Laccasen als interessante Oxidasen vielfältig untersucht und eingesetzt. \146,147,148\ Die Aufzucht, die Isolation und der anschließende Aktivitätsnachweis lassen sich ebenfalls im ml-Maßstab voll automatisieren. Ein weiteres Anwendungsgebiet ist das der **Qualitätskontrolle**. So werden Partikelmessungen in Parenteralia (Infusionen, die dem Körper nicht über den Verdauungsweg zugeführt werden) vollautomatisch vorgenommen. Ebenso kann die synthetische Herstellung von Carotinoiden überwacht werden. \107\

5.3.2 Verfahren zur Gewinnung und Aufreinigung von Proteinen

In der Wirkstoffforschung auf dem Gebiet der Biopharmazie werden Substanzen ebenfalls gezielt auf deren Eigenschaften und die Wirksamkeit getestet. Zum Beispiel werden verschiedenste Insulinderivate auf bessere Aufnahmeeigenschaften durch den menschlichen Organismus oder auf deren Wirkverhalten hin untersucht. Kurz wirkende (z.B. Apidra®), mittellang wirkende (z.B. Berlinsulin H Basal®) und lang wirkende Insulinanaloga (z.B. Levemir®) ermöglichen eine individuelle Diabetesbehandlung, die durch viele Faktoren, wie z.B. den BMI, Verabreichungsmöglichkeiten oder Begleiterkrankungen des Patienten, bedingt ist. \149,150,151\

Damit ein neuer Wirkstoff die Marktreife erlangt, sind umfangreiche Tests notwendig, Es muss bspw. sichergestellt werden, dass die neue Substanz weder mutagen noch toxisch wirkt. \152\ Die notwendigen Volumina lassen sich innerhalb sehr zeitintensiver, zellbasierter Assays zur Proteinaufzucht auf der entwickelten Laborplattform im EGH reproduzierbar erzeugen.

Für die Zellaufzucht im ml-Bereich stehen mehrere Plattenformate zur Verfügung. Die Zellkulturflasche eignet sich durch ihre flache Bauform sowohl für adhärent wachsende, aber auch für in Suspension wachsende Zellen, wohingegen Falcon-Tubes auf den letztgenannten Zelltyp begrenzt sind. Mit diesen ist bspw. eine Aufzucht tierischer Körperzellen nicht unmittelbar möglich, da diese Zellen fast

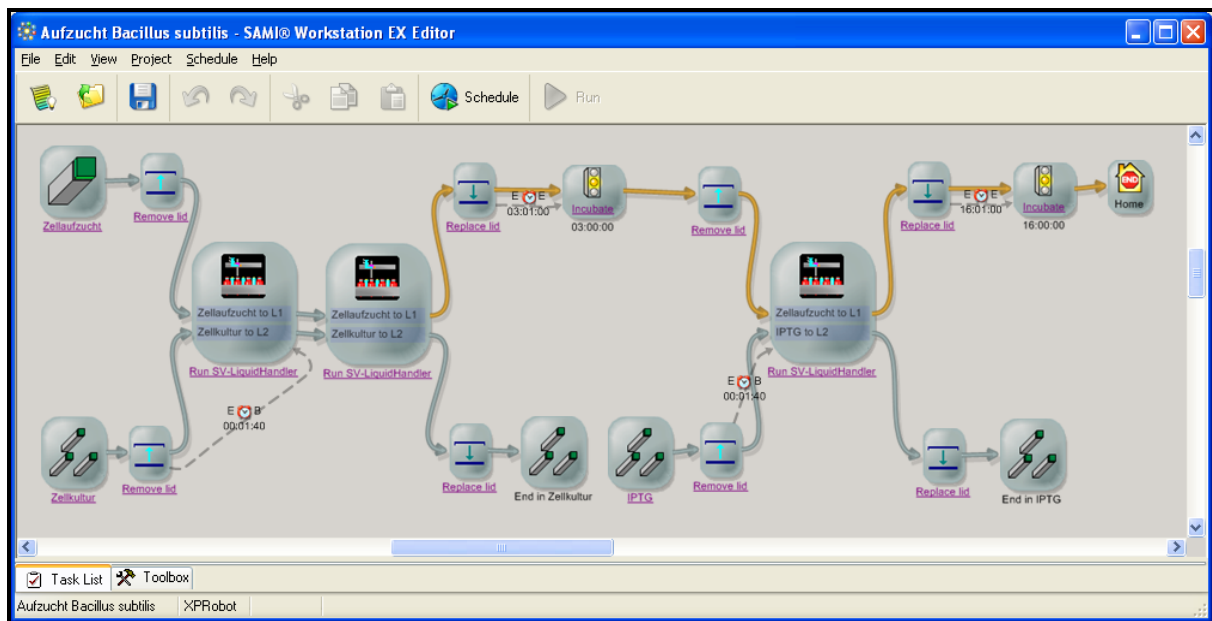


Abbildung 5-12 Methode zur Zellaufzucht von *Bacillus subtilis*

ausschließlich adhärent wachsen. Eine Lösung bietet die Alinginat-basierte Mikroträgertechnologie GEM, die eine 3D-Zellkultivierung in Tubes auch für adhärent wachsende Zellen ermöglicht. \153\

Um die Anlagenfunktionen applikativ zu validieren, wurde das Bakterium *Bacillus subtilis* über die im Folgenden dargelegten Prozessschritte, ausgehend von einer Übernachtskultur in einem 15 ml Falcon Tube, in zehn 50 ml Falcon Tubes aufgezogen. Es handelt sich um ein unempfindliches und anpassungsfähiges Bakterium, das bei optimalem Nährstoffangebot, einer gesättigten Sauerstoffatmosphäre und einer Temperatur von 30°C optimal aufwächst. Anwendung findet es als biologisches Fungizid in der Landwirtschaft und als Shuttleorganismus für die Produktion von Proteinen in der chemischen und pharmazeutischen Industrie.

Die SAMI-Methode, die für zehn Families geschedult wurde, ist in der Abbildung 5-12 dargestellt und gliedert sich in vier Hauptbestandteile.

1. Animpfen einer Expressionskultur, bestehend aus 20 ml Nährmedium und 1 ml der Übernachtskultur

Nachdem beide Tubes durch den Capper aufgeschraubt wurden, erfolgt im ersten Dosiervorgang auf dem SV-LH die Zugabe des Nährmediums. Die Option „Prime at first Family“ gewährleistet, dass der Medienschlauch bis hin zur Nadelspitze für den anschließenden ersten Befüllvorgang gefüllt ist. Der zweite Befüllschritt beinhaltet

den Zellentransfer aus dem 15 ml in das 50 ml Tube, wobei zuvor durch die Option „Prior Suspension of Particles“ dem Sedimentieren der Zellen entgegengewirkt wird. Die Zeitbeschränkung für den Capping Prozess verhindert, dass die Zellkultur unnötig lange offen auf dem Capper verweilt.

2. Inkubation der Kultur bei 30°C und 250 rpm für 3 h

Nachdem die Gefäße wieder verschraubt wurden, wird die Expressionskultur für 3h auf dem Kühl-Thermo-Schüttler *MKR23* inkubiert. Der Sedimentierung der Zellen wird durch die automatische Neigung des Inkubators um $>60^\circ$ nach dem Beschicken entgegengewirkt. Die Zellkultur verbleibt für die folgenden neun Families auf dem Capper.

3. Zugabe von 0,2 ml 100 mM IPTG-Lösung zur Induktion der Proteinexpression

Nach dem erneuten Aufschrauben der Behälter mit den beiden beteiligten Reagenzien, beginnt mit diesem Schritt die Proteinexpression in den Zellen.

4. Inkubation der Kultur bei 30°C und 250 rpm für 16 h

Nach weiteren 16 h Inkubationszeit kann in allen zehn Reagenzien von einer gesättigten Zelllösung ausgegangen werden.

Nach dem Animpfen wurde der Weg der Gefäße zur Zellaufzucht fixiert (gelb hervorgehobene Pfeile). Dadurch lässt sich eine Scheduler-bedingte Zwischenlagerung zur Zeiteinsparung auf einer anderen freien Position ausschließen. Weiterhin gewährleisten die Zeitbeschränkungen einheitliche Inkubationszeiten der Tubes aller Families.

Das Wachstum der Zellen wurde mittels optischer Dichtemessung bei 600 nm (OD_{600}) manuell kontrolliert. Für fünf der zehn Expressionskulturen (Zeilen B-F) wurden gemäß Tabelle 5-2 drei Messungen vorgenommen. Nach Abzug der optischen Dichte des Nährmediums (Zeile A) liegt jede Kultur oberhalb $OD_{600} = 0.6$, was einem optimalen Wachstum der Zellen entspricht und gegenüber der manuellen Aufzucht (Zeilen G & H) keine Nachteile aufweist.

Des Weiteren kann man konstatieren, dass der zeitliche Versatz von 50 min zwischen der ersten und der zehnten Family keine Relevanz bei einer Gesamtinkubationszeit von mehr als 19 h hat.

Tabelle 5-2 Validierung des Zellwachstums von *Bacillus subtilis* mit der OD₆₀₀

FLUOstar		Test Name:	BSubtilis CELLDENSITY		14:18:39 15.10.2010	
BMG Labtechnologies		ID 1,2,3:	1			
Absorbance, plate mode		Pos. delay [s]	1			
Meas. plate	GREINER 96	No. of cycles	1			
Layout	BSubtilis CELLDENSITY	Cycle time [s]	150,0			
Gain	120					
Excitation filter	A-590					
Emission filter	empty					
Shaking before each cycle						
No. of flashes	20	Shaking diam. [mm]	7			
Reading	horizontal	Calculation Start1	1	Stop1	1	Start2 0 Stop2 0
Comment						
Table 1						
A	0,0705	0,0486	0,0607			
B	0,6607	0,6746	0,6531			
C	0,6748	0,6739	0,6891			
D	0,6857	0,7058	0,7133			
E	0,6892	0,6811	0,6978			
F	0,7369	0,7413	0,7431			
G	0,6923	0,6996	0,6751			
H	0,7199	0,7086	0,7216			
	1	2	3	4	5	6
	7	8	9	10	11	12

Für die Validierung von tierischen Zellen lässt sich die Anlage perspektivisch um ein Zellenzähl- und Vitalitätsprüfungsgerät erweitern (siehe Kapitel 7).

Besonders effizienzsteigernd kann sich der Einsatz der Laborplattform für Assays, die Laborpersonal in regelmäßigen Abständen binden, auswirken. Methoden, die die Zellaufzucht, die Proteinexpression und deren anschließende Aufreinigung im ml-Maßstab vorsehen, offenbaren dahingehend ein besonderes Potential für die Automatisierung. Im ml-Bereich stehen derzeit für Aufzucht und Aufreinigung separate Automaten zur Verfügung. Der *Pansys 3000* Automat der Firma *Pan Biotech* kann bspw. für die automatisierte Zellaufzucht von tierischen Zelllinien genutzt werden. Die Zellversorgung (CO₂-Versorgung, Nährmedien, Temperatur und Wirkstoffzugabe) wird in acht Reaktoren permanent und computergesteuert überwacht. Zur vollautomatischen Aufreinigung der Proteine lässt sich der *QiaCube* von *QIAGEN* einsetzen. \154\

Um neben der bereits beschriebenen Zellaufzucht auch die sanfte Aufreinigung der Proteine auf der entwickelten Laborplattform umzusetzen, könnte das *MagneHis*-Assay von *Promega* (Abbildung 5-13) automatisiert werden.

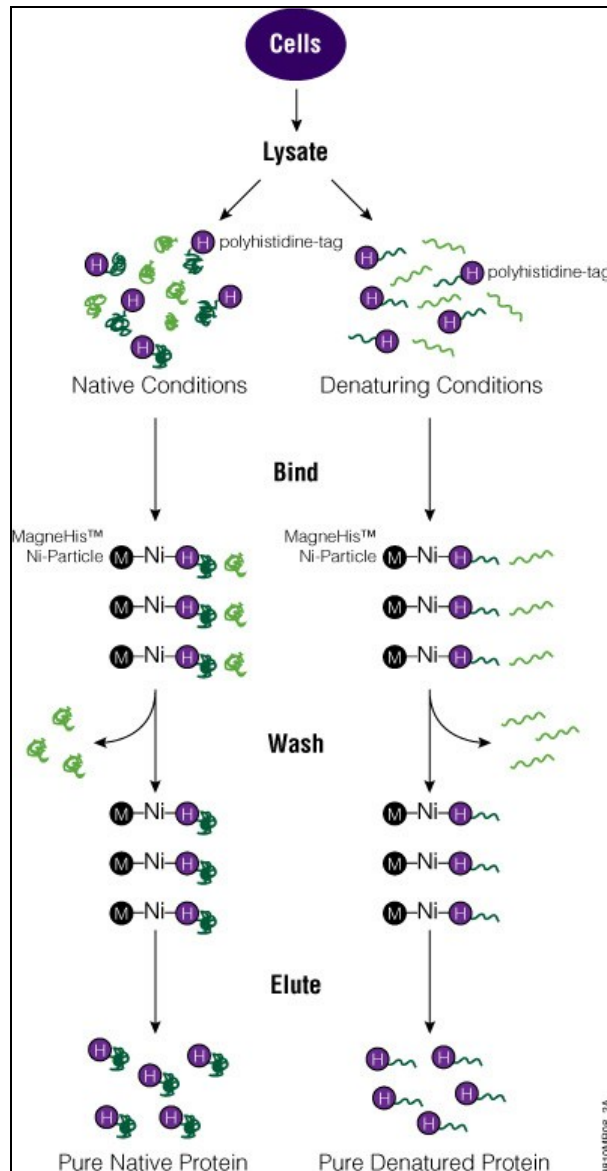


Abbildung 5-13 Diagramm des *MagneHis™* Systemprotokolls

Für die Aufzucht rekombinanter Proteine sollte als Wirt für die Klonierung das robuste und schnell wachsende Bakterium *Escherichia coli* (*E. coli*) verwendet werden. \156\ Dessen Aufzucht erfordert ebenfalls ein zweimaliges Liquid Handling und zwei Inkubationsschritte. Die vier Vorgänge der Aufreinigung innerhalb des dargestellten Assays (Lyse, Bind, Wash & Elute) lassen sich durch die folgenden Prozessschritte automatisieren, wobei die Schritte 11-14 wiederholt durchzuführen sind:

5. Lyse der Zellen durch Zugabe von 2 ml Fast Break Lysis Reagent
6. Inkubation der Kultur bei RT und 200 rpm für 30 min
7. Zugabe von 0,6 ml MagneHis-Partikelsuspension
8. 10 x Invertieren des Tubes, danach 5 min stehenlassen
9. Einsetzen des Tubes an einen Magneten für 30 s

- 10. Entfernen des Überstandes**
- 11. Zugabe von 3 ml Waschpuffer**
- 12. 3 x Invertieren des Tubes**
- 13. Einsetzen des Tubes an einen Magneten für 30 s**
- 14. Entfernen des Überstandes**
- 15. Zugabe von 1 ml Elutionspuffer**
- 16. Vortexen des Tubes für 5 s**
- 17. Einsetzen des Tubes an einen Magneten für 30 s**
- 18. Abnahme des Überstandes => Protein**

Neben der präzisen Abarbeitung dieses Assay zeigt sich der Vorteil der Automatisierung der Prozessschritte in der Freistellung einer Laborkraft, die über mehrere Stunden und auf Grund langer Inkubationszeiten über mehrere Tage mit der Durchführung dieses Assays beschäftigt wäre.

6 Zusammenfassung

Der Bereich der Life Sciences offenbart nicht nur im Hinblick auf das Wirkstoff-Screening ein besonderes Automatisierungspotential. Mittels Robotersystemen, die in den letzten 25 Jahren Einzug in die Labore gehalten haben, können Prozesse der Probenvorbereitung, der Synthese sowie der Analyse zuverlässig, reproduzierbar und mit einer enormen Zeit- und Kostenersparnis ablaufen. Die verschiedenartigen Tätigkeitsfelder der Life Sciences stellen unterschiedliche Anforderungen an die Laborautomation. Während starr konfigurierte vollautomatische Anlagen, basierend auf dem Mikrotiterplatten-Format, für höchste Probenzahlen und spezialisierte Methodenabläufe stehen, wächst die Nachfrage nach skalierbaren Plattformen für eine schrittweise Laborautomatisierung. Die vorgelegte Arbeit beschreibt die Konzeptionierung, Realisierung und Validierung einer flexiblen Laborplattform für das Einzelgefäß-Handling (EGH) hinsichtlich der eingesetzten Labware, der Anlageneinrichtung und der verwendeten Geräte.

Realisierungsschwerpunkt war die Programmierung eines universellen Transportation Module, welches methodenabhängig aus gerätespezifischen Bewegungslisten den sicheren Labware-Transport zwischen den Peripheriegeräten generiert. Der Teach-Vorgang beschränkt sich, selbst für Multipositionsgeräte, auf das Ablegen weniger Punktlisten gegenüber der Vorkonfiguration starrer Bewegungen zwischen der Peripherie. Da sich die Roboterspezifik über das individuelle Positionobjekt charakterisiert, auf dessen Grundlage sowohl das Teach-Tool als auch das Transportation Module entwickelt wurden, können beide Softwaremodule unkompliziert an den Einsatz von Robotern unterschiedlicher Gelenkachs-konfigurationen, inklusive deren Trackmontage, angepasst werden. Der zylindrische *Zymark XP-Robot* wurde initial für die Verifizierung der Robotermodule genutzt. Zudem schließt die komfortable Anlageneinrichtung durch den Geräteframe-Bezug sämtlicher Bewegungen die Umkonfiguration der Anlage in wenigen Minuten mit ein. Der aus diesen Zusammenhängen resultierende geringe Integrations- und Rekonfigurationsaufwand steht nicht nur für reduzierte Kosten und nachhaltige Systeme, sondern erhöht auch die Akzeptanz der Laborautomatisierung.

Des Weiteren wurde die Einbindung der entwickelten generischen Robotermodule in ein allgemeines Konzept zur Realisierung einer modularen Laborplattform

vorgenommen. Dieses basiert auf der Adaption des Prozessleitsystems *SAMI/SILAS* an das Einzelgefäß-Handling. Bisher wurde es für die intuitive Mikrotiterplattenbasierte Methodenentwicklung und -überwachung eingesetzt. Die Hardwaretreiber inklusive des Transportation Module verfügen jedoch für den Einsatz in dieser offenen Architektur über eine klar gekapselte Funktionalität, um die Einbindung in andere nachrichtenbasierte Middleware-Spezifikationen zu ermöglichen.

Die Umsetzung einer parallelen statt der sequenziellen Prozessabarbeitung durch die Verlagerung der Freiheitsgrade auf die Peripheriegeräte und die Beschränkung des Roboters auf Transportprozesse konnten unter Verwendung des teildynamischen *SAMI*-Scheduler erreicht werden. Die Verschachtelung der Einzelprozesse innerhalb einer dezentralen Anlagenphilosophie bildet die Grundlage für das Erzielen hoher Durchsätze im EGH, und dies wurde anhand erster Testmethoden nachgewiesen.

Einen weiteren Schwerpunkt bildete die Realisierung des Transports mehrerer Plattenformate und Gefäßgrößen zur Methodenlaufzeit durch den automatischen Wechsel der Roboterköpfe. Dieser ist Bestandteil des Transportation Module und ermöglicht die Verarbeitung unterschiedlicher Formate im EGH (2-500 ml), schließt jedoch auch die einfache Adaption an den Transport von Mikrotiterplatten ein. Umpipettierstationen könnten für das Up- bzw. Downscalen von chemischen und biologischen Prozessen zum Einsatz kommen.

Der nächste Schwerpunkt war die Auswahl und die Entwicklung der Peripheriegeräte, da diese maßgebend die Flexibilität der Anlage bestimmen. Die integrierten Thermoschüttler der Firma *HLC BioTech* ermöglichen bspw. den Einsatz einer breiten Palette an Tubes, gewährleisten die Positionierwiederholgenauigkeit und bilden den kompletten Funktionsumfang über die USB-Schnittstelle ab. Durch deren Schrägstellung können die Schüttler auch als Inkubatoren für die Aufzucht von in Suspension anwachsenden Zellen genutzt werden.

Des Weiteren konnte mit der Adaption der *Zymark* Deckelstation *Z410* an die Handhabung unterschiedlicher Gefäße und die Implementierung einer USB-Schnittstelle nachgewiesen werden, dass altbewährte Laborgeräte ebenfalls zuverlässig in moderne Systemkonzepte eingebunden werden können.

Realisierungsschwerpunkt war jedoch die Umsetzung eines flexiblen multifunktionalen Liquid Handler für das EGH. Dessen Skalierbarkeit schließt drei Fördertechnologien (Peristaltikpumpe, Spritzenpumpe und Vakuumabsaugung), bis zu acht Förderkanäle und die Verwendung einer breiten Tube-Palette (2-225 ml) ein.

Des Weiteren wurde eine Waschstation zur schnellen und zuverlässigen Dekontamination der Befüllkanäle zur Laufzeit entwickelt und auf deren restliche Verschleppung hin untersucht.

Alle Anlagenfunktionen sind separat, aber auch geräteübergreifend über eine erste Methode zur Aufzucht von Bakterien validiert worden.

Die entwickelte, aus klar gekapselten Einzelkomponenten zusammengesetzte Anlage zeigt Möglichkeiten für eine schrittweise und kostengünstige Laborautomatisierung auf. Sowohl Testanwendungen mit minimalem Geräte-Setup als auch komplexe Methoden im 24/7-Dauerbetrieb lassen sich mit einem geringen Rekonfigurationsaufwand automatisieren.

Durch die implementierte Skalierbarkeit ist sie an eine Vielzahl von Tätigkeitsfeldern der Life Sciences wie z.B. der Biopharmazie, der Umwelt- und Lebensmittelanalytik, der Qualitätskontrolle und der Chemikalienbewertung, adaptierbar.

Conclusion

Automation finds its way into life sciences not only in respect to drug discovery, but also to elementary laboratory processes like sample preparation, synthesis and even analysis. Methods can be automated reliably, with reproducibility and huge savings of time and money.

Several fields of life sciences make different demands on laboratory automation. Fixed configured system concepts offer best performance for multiple repeated and specialized UHTS-methods based on a unique format, the microtiter plate. In contrast there is a growing demand for stepwise and adoptable laboratory automation.

This dissertation describes the conception, realization and validation of a scalable laboratory platform for single vessel handling (SVH) regarding the labware used, the system adjustment and the devices used.

The first task was the programming of a universal Transportation Module. It ensures the safe tube transport between the peripheral devices by generating movements out of device-specific point lists. The process of teaching the robot is reduced to store a few device points even for multiple point devices. A time consuming pre-configuring of complete device to device movements is no longer required. Therefore a flexible assay development with different transport processes becomes possible.

Both developed modules, the Teach-Tool and the Transportation Module, are generic, except for the robot-specific position object. Hence, both can be adapted to robots with different kinematic chains easily, including the robot assembly on a track. To verify the robot modules and to describe the requirements on a system integrator in a decentralized architecture, the cylindrical *Zymark* XP-Robot was deployed. Since the point lists are referred to device frames, the whole device setup can be rearranged even easier than it was taught initially. The result is an enormous decrease in integration and reconfiguration effort, which leads to minimized costs, sustainable systems and a higher acceptance regarding laboratory automation.

Furthermore the generic robot modules were embedded in a modular system architecture. The process control system *SAMI/SILAS* was adopted to develop and control methods, based on SVH instead of transporting microtiter plates. However, the hardware drivers, including the Transportation Module, are programmed in encapsulated classes to allow the integration in other message-based middleware specifications.

The presented work was focussed on the implementation of a parallel workflow instead of a sequential one. Based on the semi-dynamic *SAMI*-Scheduler it was achieved by the restriction of the robot to transport processes and by the shifting of the degrees of freedom to the peripheral devices. The nesting of single tasks is fundamental in SVH in order to achieve a high throughput. It was proved by first test methods.

The aim to transport different labware at method runtime by changing robot heads was a further milestone. It is embedded in the Transportation Module and includes the processing of several tubes in SVH (2-500 ml). Nevertheless the adoption to transport even microtiter plates is possible. Reformatting stations could be integrated to facilitate up- and downscaling of chemical and biological methods.

The next very important objectives were to select, to develop and to deploy the peripheral devices, because of their big influence on system flexibility. E.g. the implemented *Cool-Thermo-Mixer* from *HLC BioTech* allows the use of a wide range of tubes, come with a high precision in repositioning and map most of its functionality to the USB-Connection. The Possibility to tilt the shaker allows the use as an incubator for culturing cells, which grow in suspension. Furthermore the adoption of the *Zymark* Capping Station Z410 to cap and uncap different tubes and to communicate via USB proves the possible integration of well-tried and classical laboratory devices into reliable working and modern system concepts.

The realization of a flexible and multi-functional liquid handler for single vessel handling however, was the central focus of device development and integration. The scalability of the designed Liquid Handler includes three liquid handling technologies (peristaltic pump, syringe pump and vacuum suction), up to eight channels and the use of a wide range of tubes (2-225 ml). Furthermore it comes with an active wash station for fast and reliable decontamination at method runtime, which was tested for its residual spreading.

The described platform features were evaluated separately and across the devices by means of a first method to grow bacteria.

The facility is composed of encapsulated modules, which is the basis for a stepwise and inexpensive laboratory automation. Through its scalable concept the platform can be adopted to a variety of research areas in life sciences, e.g. biopharmaceutics, environmental and food analytics, quality control and chemical valuation.

7 Ausblick

Flexibilität und Offenheit automatisierter Laboranlagen werden auch in Zukunft einen besonderen Stellenwert einnehmen. Denn auch wenn starr konfigurierte und auf eine Applikation ausgerichtete Plattformen ihre Rechtfertigung für unveränderte Methodenabläufe im Ultra High Throughput Screening haben, sind es die intuitiv zu bedienenden, adaptierbaren Anlagen, die neue kreative und innovative Methoden und Technologien unterstützen und auf den Weg bringen.

Die Erarbeitung der gesteckten Ziele deckte eine Reihe von Optimierungsmöglichkeiten auf, die bislang noch keine Berücksichtigung fanden. So würde eine dialogfeldbasierte Bedienerführung während des Teachens die **Anwenderfreundlichkeit** der Laborplattform gerade bei der Einrichtung der Frame- und Rack-Objekte steigern.

Die bisherige automatische Keeperkonfiguration für die Zuordnung der Grips zu den Gerätepositionen könnte um das Einlesen der Namen der geteachten Roboterbewegungen erweitert werden. Da die Namensvergabe für die Gerätebewegungen strikten Regeln unterliegt, könnte eine große Fehlerquelle vermieden werden, und die Abstraktion der Konfigurationsdetails ließe sich weiter vorantreiben.

Das **Robot-Framework** weist ebenfalls Optimierungspotential auf. Die generischen Bewegungssequenzen sind für den sicheren Transport zwischen den Geräten konfiguriert, können jedoch für bestimmte Gerätekonstellationen und Kommandos verkürzt werden. Ein weiteres Dokument könnte Aufschluss darüber geben, ob ein Zurückziehen auf die Sicherheitsposition bei einem Transferschritt zwischen zwei Stationen notwendig ist. Stehen keine Hindernisse im Weg, kann das Anfahren der Zielstation mitsamt der anschließenden Put-Bewegung unmittelbar auf die Get-Bewegung folgen. Weiterhin könnte die jeweils aktuelle Position mit in die Generierung der Sequenzen einfließen. Wenn sich der Roboter bereits im Entrypoint der Zielstation befindet, kann die Prepare-Sequenz eine leere Liste enthalten. Der Roboter verharrt in der Position für das anschließende Get und wird, nicht wie bisher, mit den Kommandos für das sichere Zurückziehen, das Anfahren des Zielgerätes und des Entrypoints angesteuert. Für den unbehinderten Transfer auf einem Gerät

könnte sogar das zwischenzeitliche Zurückziehen zum Entrypoint entfallen, da die Get- und die Put-Sequenz auf einem Gerät ausgeführt werden.

Auch die bisher verwandte **Anlagenhardware** offenbart Erweiterungspotenzial. So kann die Interfacekarte USBOPTOREL8 zukünftig ebenfalls für die Ansteuerung der Racks genutzt werden. Diese derzeit passiven Geräte könnten über Pneumatikantriebe in eine obere und eine untere Position gefahren werden. Die erzielbare Platzersparnis hätte gerade für einen begrenzten Arbeitsraum eine besondere Bedeutung.

Die Capping Station könnte für einen verbesserten parallelen Workflow um einen Linear Track erweitert werden, der die Verarbeitung mehrerer Gefäße einer Größe auf der Anlage ohne die Beteiligung des Roboters und den Einsatz einer weiteren baugleichen Station ermöglicht.

Um in dem vorgestellten Assay zur Kultivierung bakterieller Zellen nicht nur die Proteinaufzucht, sondern auch deren Aufreinigung auf einer Anlage auszuführen, müssten ein Gerät zur Trübungsmessung und ein weiteres zur magnetischen Festphasenextraktion integriert werden. Des Weiteren könnte ein Gerät wie der *Biolevitator* der Firma *Hamilton* in die Anlage integriert werden, um die GEM-basierte 3D-Zellkultivierung zu automatisieren. Dazu müsste das Gerät jedoch um eine Hydraulik mit entsprechender Sensorik zum Öffnen und Verschließen der Kulturenkammer und um eine Schnittstelle zur Remoteansteuerung erweitert werden. Folgende Geräte sind ebenfalls für die Integration in Anlagen im EGH interessant:

- Großvolumige Dispensermodule (50ml) der Firma *Tecan*
- Dispergiermodule wie z.B. der *ULTRA-TURRAX* der *IKA* magic LAB Serie
- Geschlossene Orbitalshaker der Firma *Thermofischer*
- Partikelmessgeräte für Flüssigkeiten wie das Syringe-System von *KLOTZ*
- Remotesteuerbare Tischschüttler für komplette Racks der Firma *Kühner*

Des Weiteren lassen sich Analysegeräte wie ein GC oder ein HPLC in die Anlage integrieren, um neben der Synthese auch die Analyse zu automatisieren. Für zellbasierte Assays könnten Vitalitätsmessgeräte wie der *Vi-Cell XR Cell Viability Analyzer* der Firma *Beckman Coulter* eingesetzt werden, die neben der Zellzahl und -verteilung auch die Lebensfähigkeit der Zellen über Bildverarbeitungsmethoden im HCS erfassen. Es wären zwei weitere Schnittstellen zur Hardwareansteuerung - FireWire für die Kamera; USB zur Ansteuerung der Mechanik, wie z.B. der

Spritzenpumpe - sowie ein *SAMI*-Device Module für die Softwareintegration notwendig.

Für die Probenzuführung kann das XYZ Portal des SV-LH genutzt werden. Einer der möglichen acht Kanäle könnte auf einer fixen Geräteposition zur Injektion einer Teilprobe durch die geräteinterne Spritzenpumpe in das Analysengerät zur Verfügung stehen.

Außerdem sollte in Zukunft für datenintensive Anwendungen unter Einsatz von Laboranalysegeräten ein *SAMI*-Modul eingebunden werden, welches die **Ablage der Analysendaten in ein übergeordnetes LIMS** ermöglicht. \6,157\

8 Anlagen

8.1 Software Dokumentation

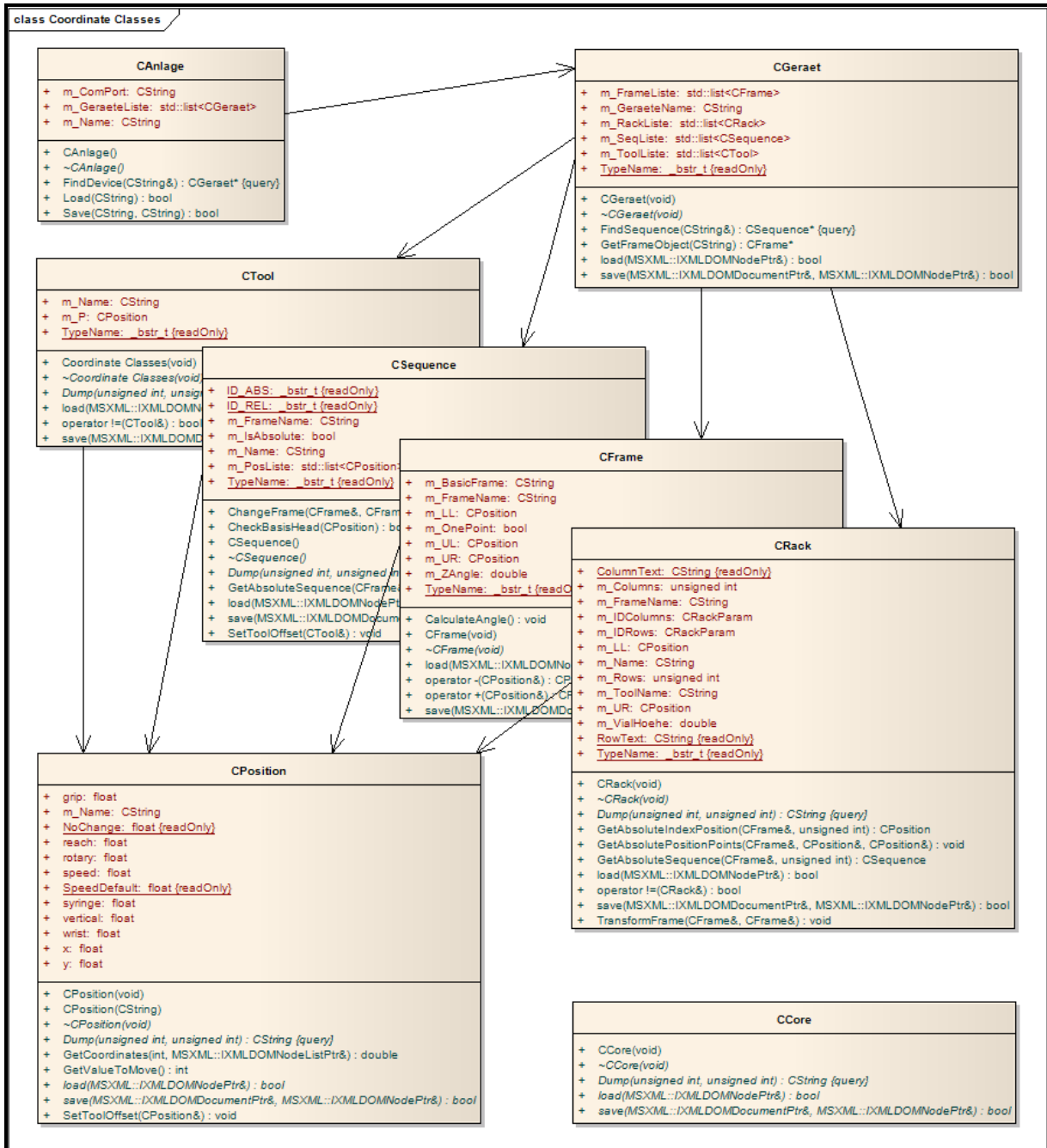


Abbildung 8-1 Klassen der Anlagenobjekte

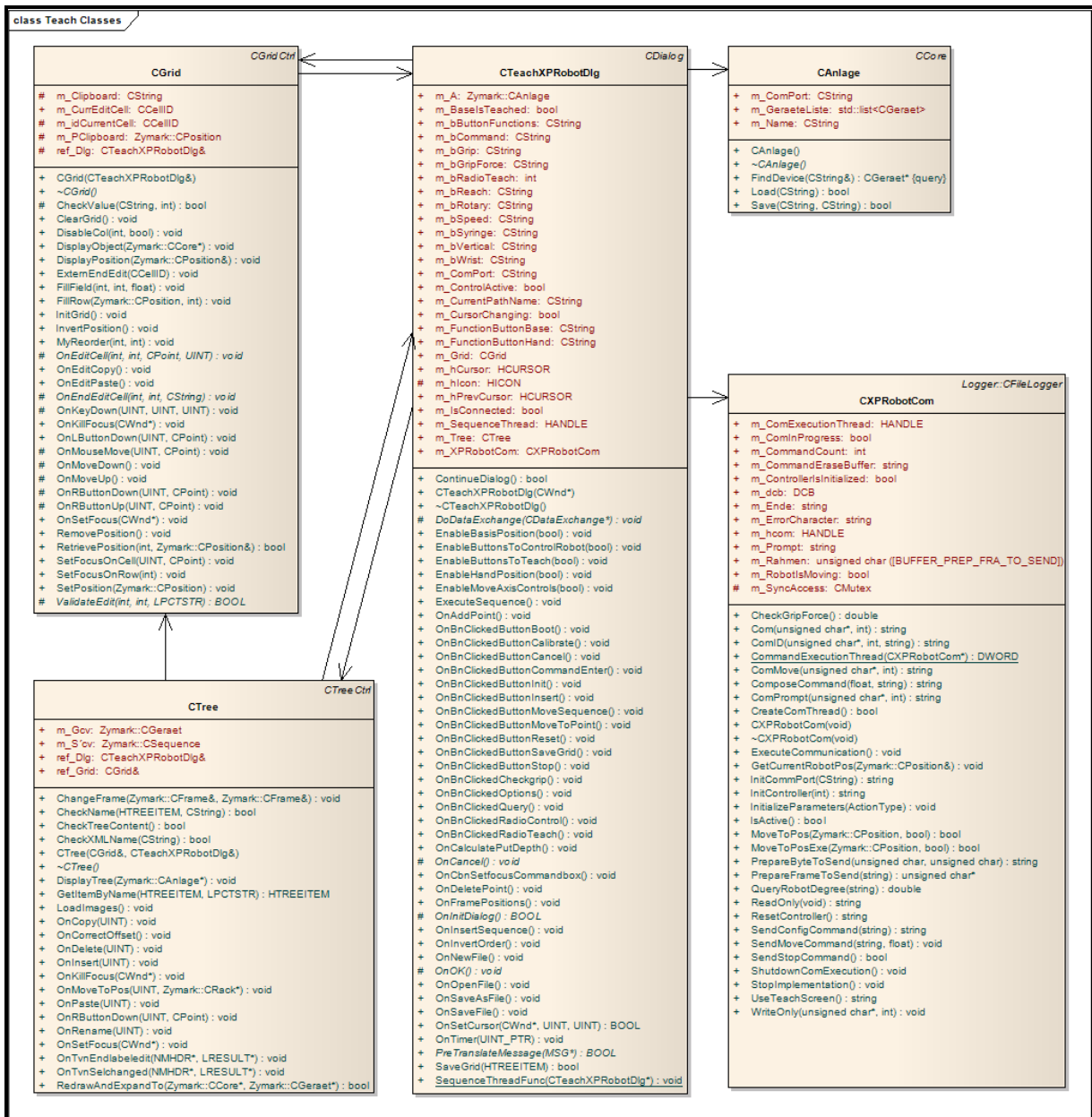


Abbildung 8-2 Teach-Tool Klassenstruktur

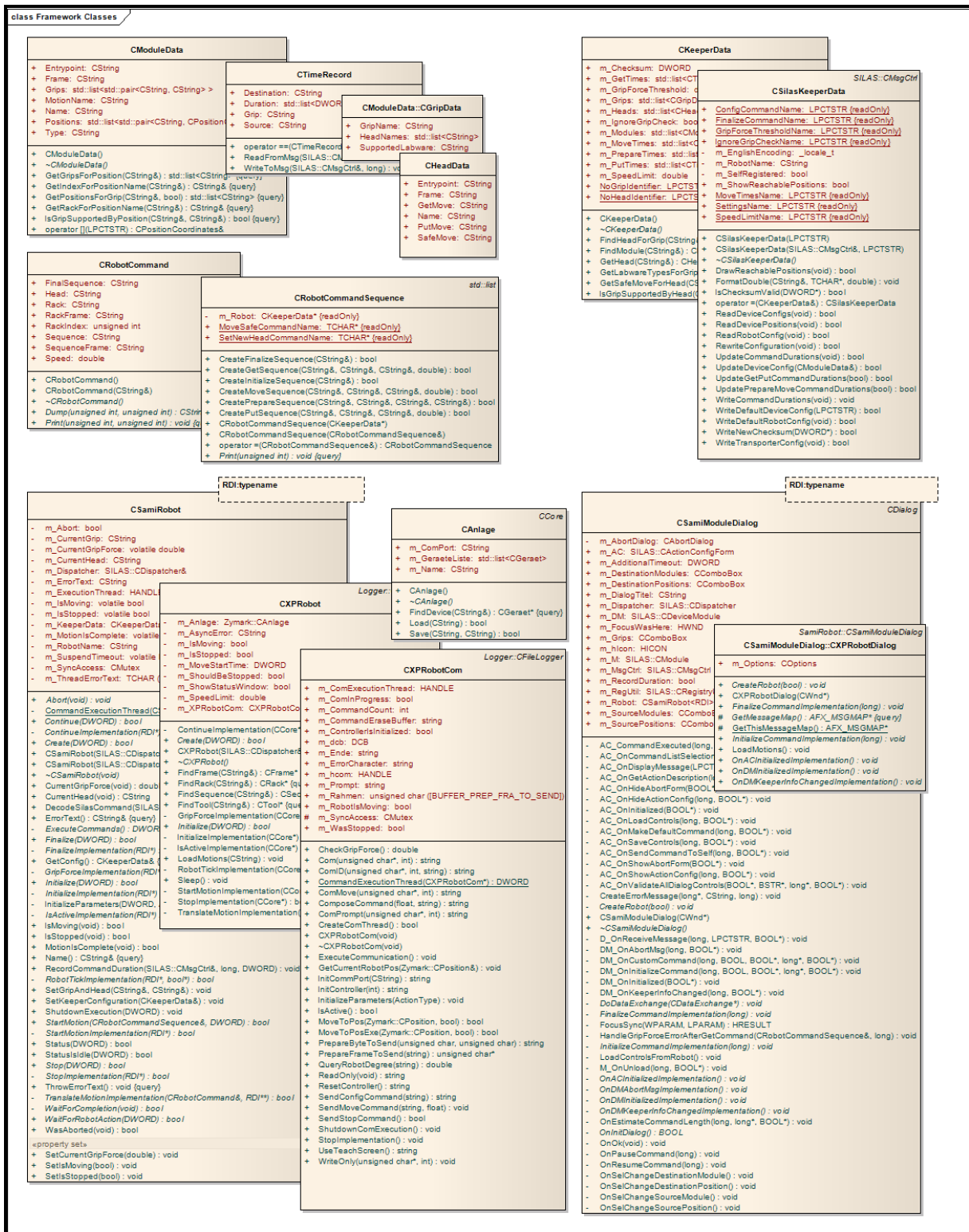


Abbildung 8-3 Framework Klassenstruktur

8.2 Unterlagen zur Integration der *Fully Automated Capping Station Z410*

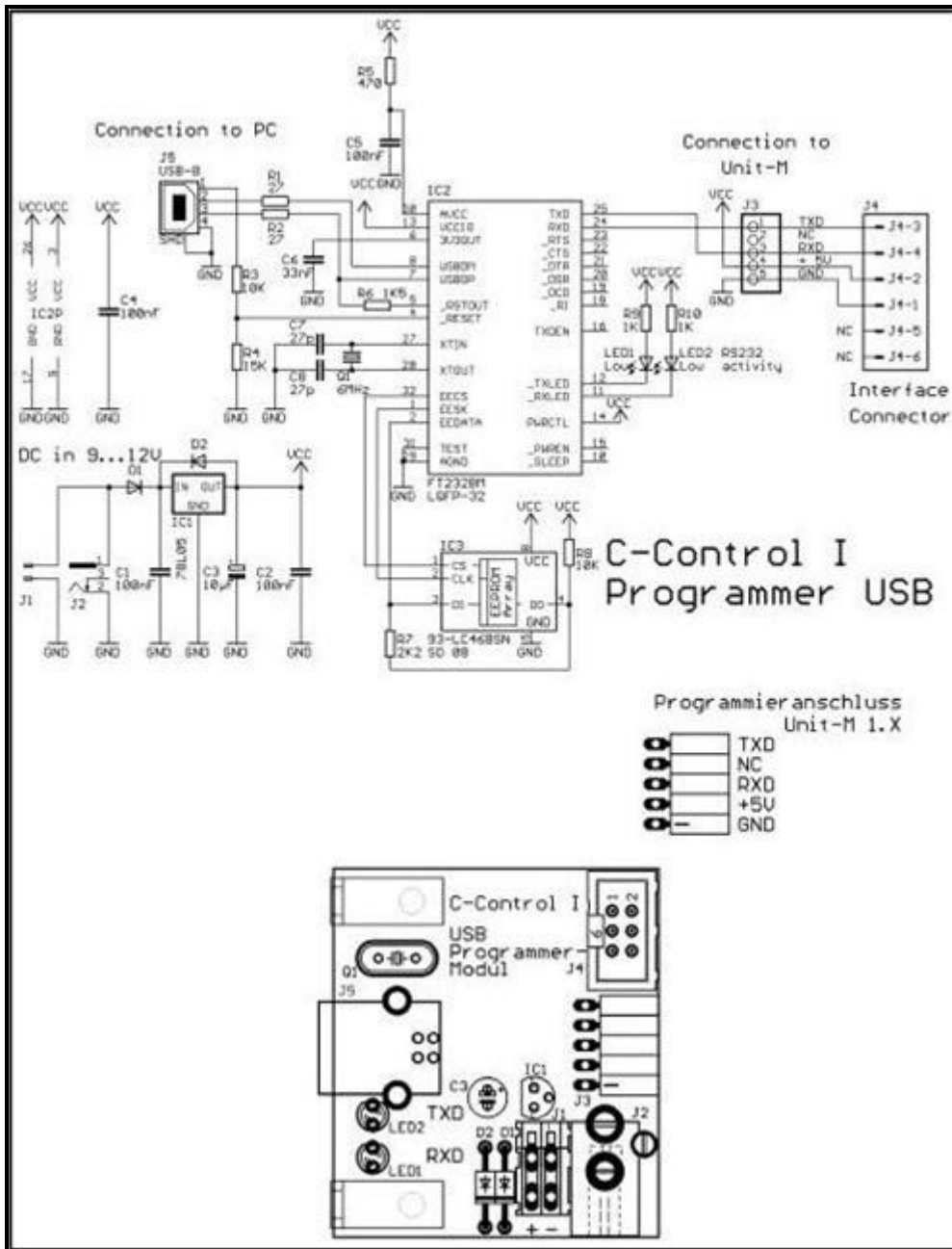


Abbildung 8-4 Schaltplan eines USB-Schnittstellenprogrammiermoduls

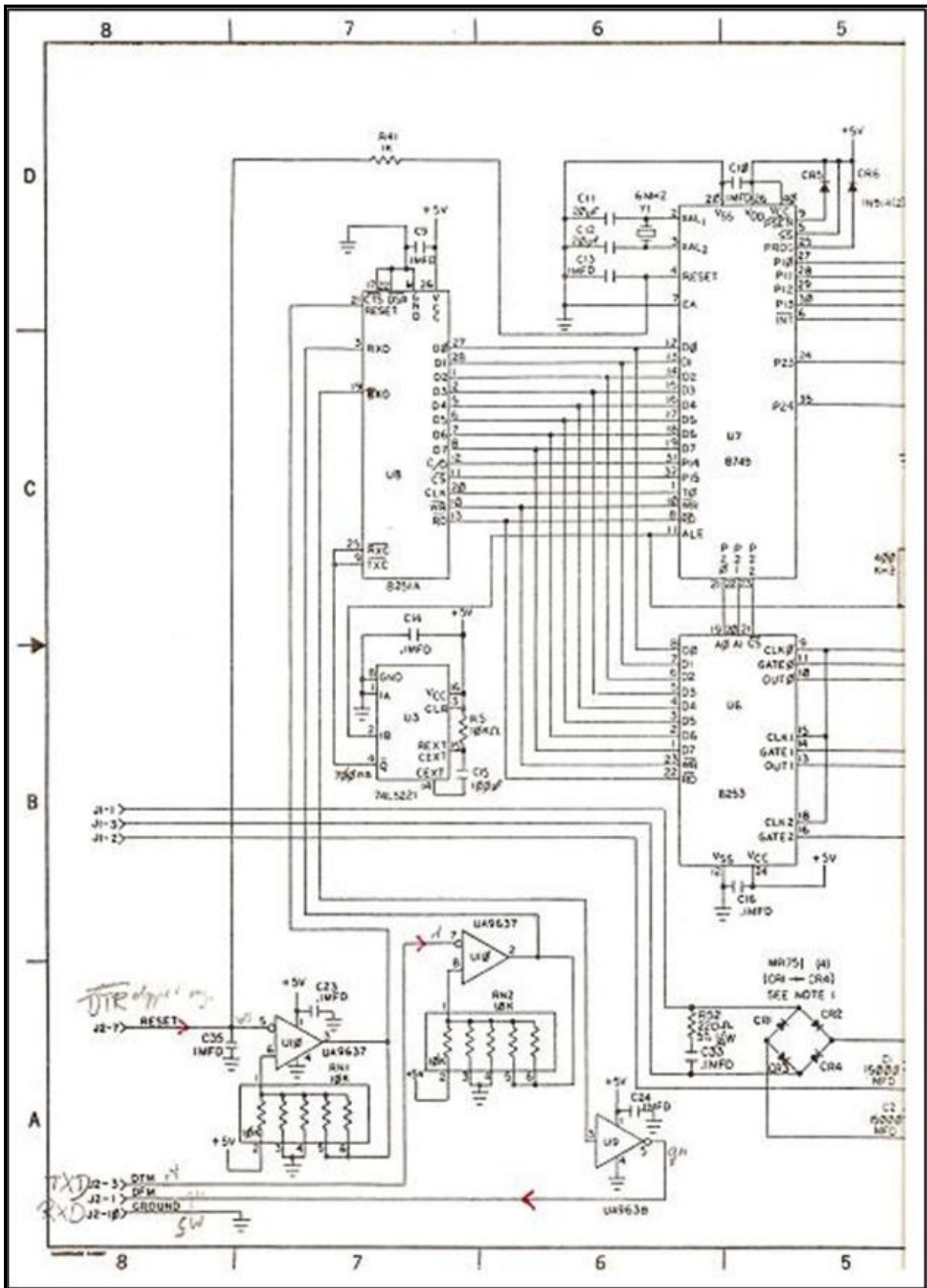


Abbildung 8-5 Schaltplan Capping Controller (Teil1)

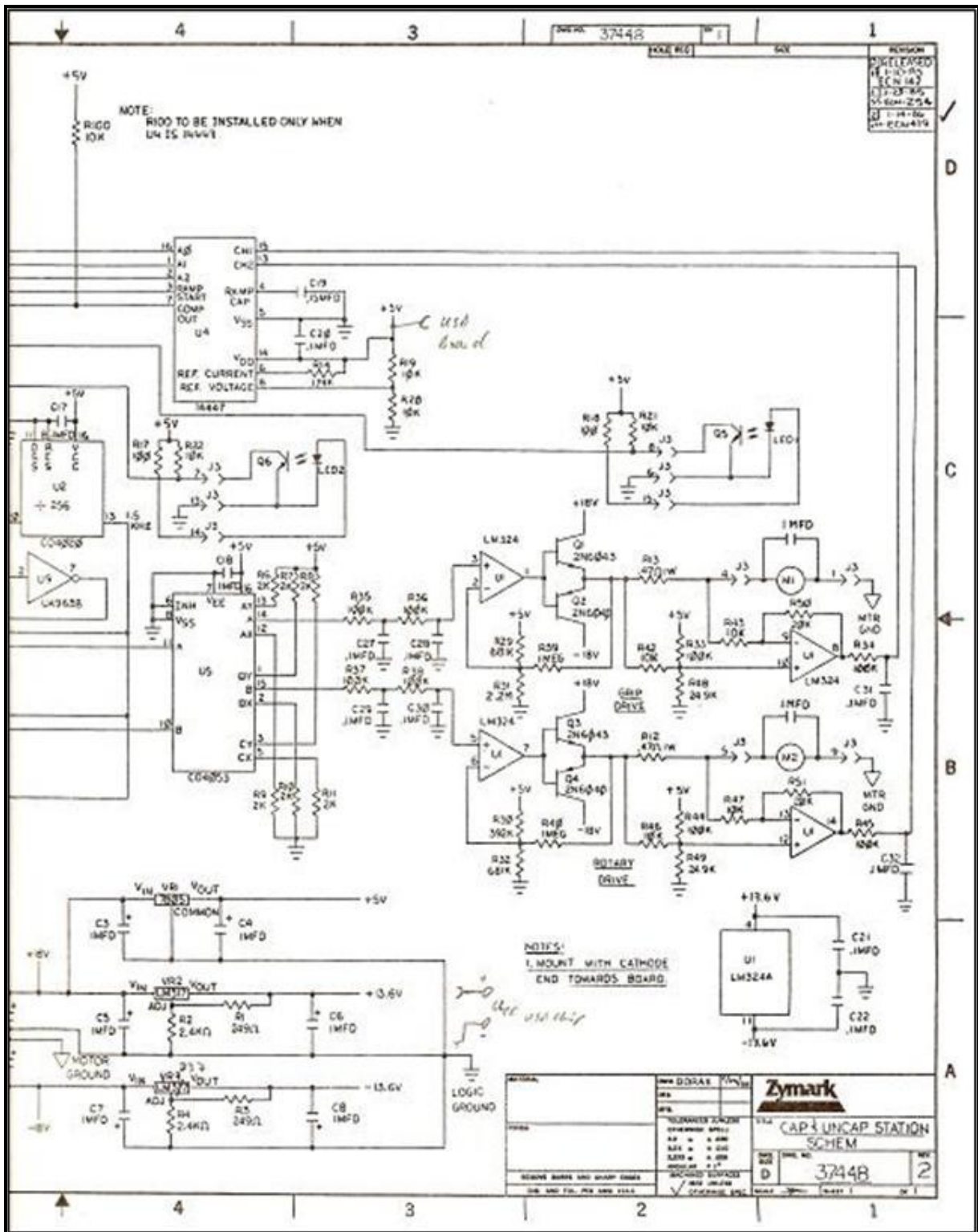


Abbildung 8-6 Schaltplan Capping Controller (Teil2)

8.3 Material für die Konzeptionierung und Evaluierung des Liquid Handler

Ordering Information											
Cat. No.	Volume (ml)	Diameter (mm)	Length (mm)	Graduations	Writing Area	RCF Rating	Cap	Rack	Qty./ Bag	Qty./ Case	
BD Falcon™ Conical-Bottom Polypropylene Tubes											
352196**	15	17	120	Print	White	6000	Dome seal screw	No	50	500	
352096 [†]	15	17	120	Print	White	6000	Dome seal screw	No	125	500	
352097 [†]	15	17	120	Print	White	6000	Dome seal screw	Yes	50	500	
352070 [†]	50	30	115	Print	White	9400	Flat seal screw	No	25	500	
352098 [†]	50	30	115	Print	White	9400	Flat seal screw	Yes	25	500	
352076	175	61	118	Mold	No	7500	Plug seal	No	8	48	
352075	225	61	137	Mold	No	7500	Plug seal	No	8	48	
BD Falcon™ Round-Bottom Polypropylene Tubes											
352005	5	12	75	No	No	3000	Snap	No	1	500	
352063	5	12	75	No	No	3000	Snap	No	25	500	
352053	5	12	75	No	No	3000	No	No	125	1000	
352002 [†]	5	12	75	No	No	3000	No	No	1000	1000	
352006	14	17	100	Print	Yes	3000	Snap	No	1	500	
352059	14	17	100	Print	Yes	3000	Snap	No	25	500	
352018	14	17	100	Print	No	3000	No	No	125	1000	
BD Falcon™ Conical-Bottom Polystyrene Tubes											
352095	15	17	120	Print	White	1800	Dome seal screw	No	125	500	
352099	15	17	120	Print	White	1800	Dome seal screw	Yes	50	500	
352073**	50	30	115	Print	White	2000	Flat seal screw	No	25	500	
352074**	50	30	115	Print	White	2000	Flat seal screw	Yes	25	500	
BD Falcon™ Round-Bottom Polystyrene Tubes											
352003	5	12	75	No	No	1400	Snap	No	1	500	
352058	5	12	75	No	No	1400	Snap	No	25	500	
352054	5	12	75	No	No	1400	Snap	No	125	1000	
352052	5	12	75	No	No	1400	No	No	125	1000	
352008 [†]	5	12	75	No	No	1400	No	No	1000	1000	
352235	5	12	75	No	No	1400	Cell strainer	No	25	500	
352027	8	13	100	No	No	1400	Screw	No	125	1000	
352001	14	17	100	Mold	No	1400	Snap	No	1	500	
352057	14	17	100	Mold	No	1400	Snap	No	25	500	
352051	14	17	100	Mold	No	1400	Snap	No	125	1000	
352017	14	17	100	Mold	No	1400	No	No	125	1000	
352037	16	16	125	No	No	1400	Screw	No	1	500	
352025	16	16	125	No	No	1400	Screw	No	125	1000	
352045	19	16	150	No	No	1400	Screw	No	1	500	

*Includes one free empty rack. **Modified polystyrene offers improved stress resistance. [†]High clarity polypropylene. [‡]Non-sterile.
Sterilized by gamma irradiation or E Beam irradiation except where noted. Non-pyrogenic. Note: RCF claims refer to Relative Centrifugal Force measured in g-force for materials with a specific gravity of 1.0, used in an appropriate rotor with correct cushion and safety precautions. Tubes used with organic solvents at temperatures below 0°C may have lower RCF ratings.

Abbildung 8-7 Abmessungen der Falcon Zentrifugiergefäße

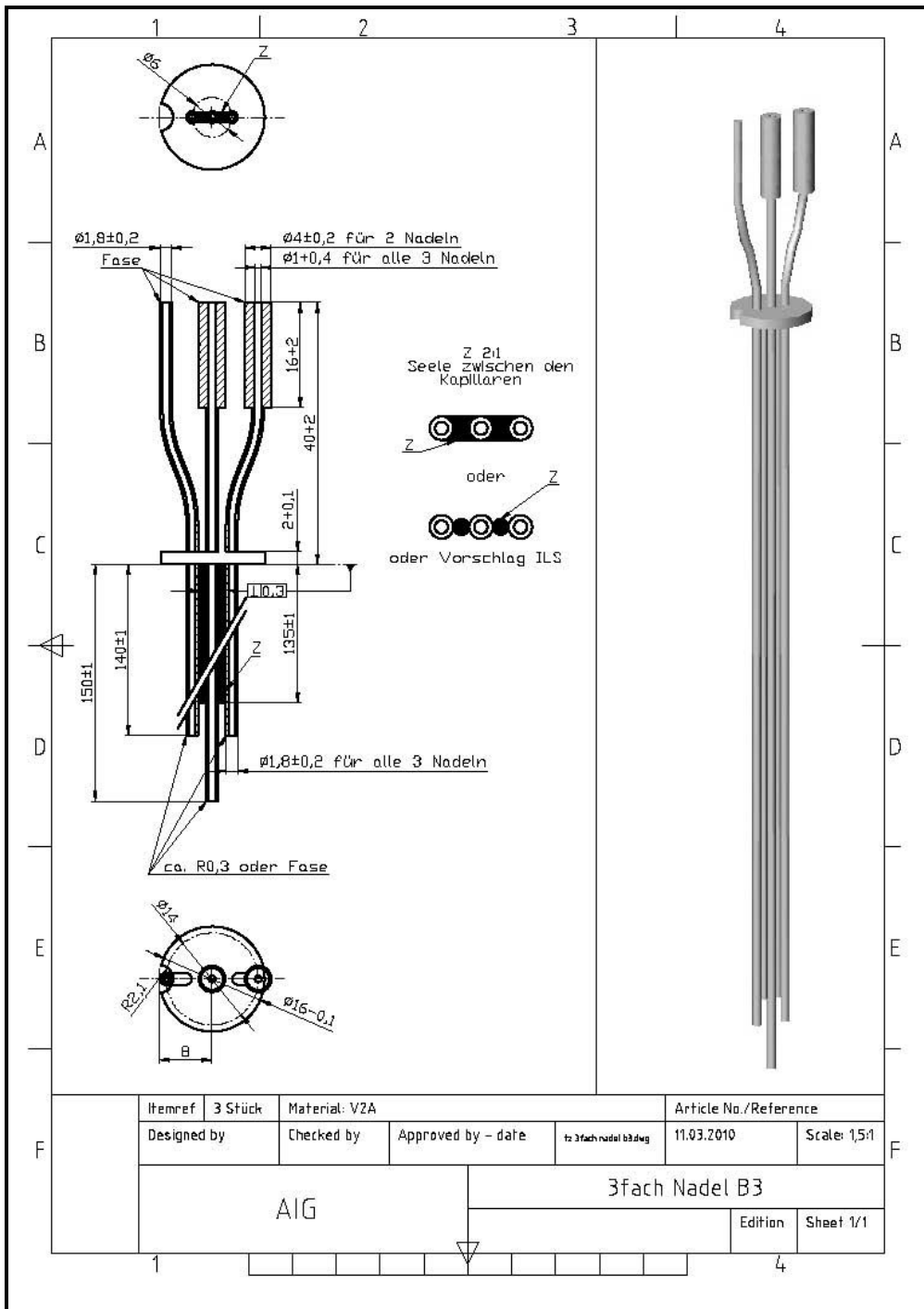


Abbildung 8-8 ILS 3-fach Nadelkopf

```

1000ppm_1Wash.TXT - Notepad
File Edit Format View Help
Data File D:\HPCHEM\1\DATA\101103\101103000004.D
Sample Name: Probe 1
Instrument 1 18.11.2010 13:08:19 D.Goerdes

=====
Acq. Operator   : D.Goerdes                      Seq. Line :    4
Acq. Instrument : Instrument 1                    Location  : Vial 51
Injection Date  : 03.11.2010 10:59:35           Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5 µl
Acq. Method     : D:\HPCHEM\1\METHODS\KOFFEIN_AK_1.M
Last changed    : 02.11.2010 16:00:49 by D.Goerdes
Analysis Method : D:\HPCHEM\1\METHODS\KOFFEIN_AK_QUANT_FINAL.M
Last changed    : 03.11.2010 16:01:26 by D.Goerdes
Method Info     : Koffein SIM 195 DAD 274nm
                  Säule: Zorbax Extend-C18
                  Rapid Resolution HT 4.6x50 1.8 µm 600 bar
                  S.N. USHBM 01057

Sample Info     : Probe 1: 1000ppm Koffein zweite Dosierlösung / Verschleppung

=====
External Standard Report
=====

Sorted By      : Signal
Calib. Data Modified : Tuesday, 2. November 2010 15:54:25
Multiplier     : 1.0000
Dilution       : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: DAD1 B, Sig=274,16 Ref=360,100

RetTime Type Area Amt/Area Amount Grp Name
 [min] [mAU*s] [mg/l]
-----|-----|-----|-----|-----|-----
 0.839 BB 10.65280 5.76181e-2 6.13794e-1 Koffein
Totals : 6.13794e-1

=====
Summed Peaks Report
=====

Signal 1: DAD1 B, Sig=274,16 Ref=360,100

=====
Final Summed Peaks Report
=====

Signal 1: DAD1 B, Sig=274,16 Ref=360,100
Name Total Area Amount
 [mAU*s] [mg/l]
-----|-----|-----|
Koffein 10.65280 0.6138
Totals : 6.1379e-1

*** End of Report ***

```

Abbildung 8-9 Analytic Report für 1000 ppm bei einem Waschvorgang

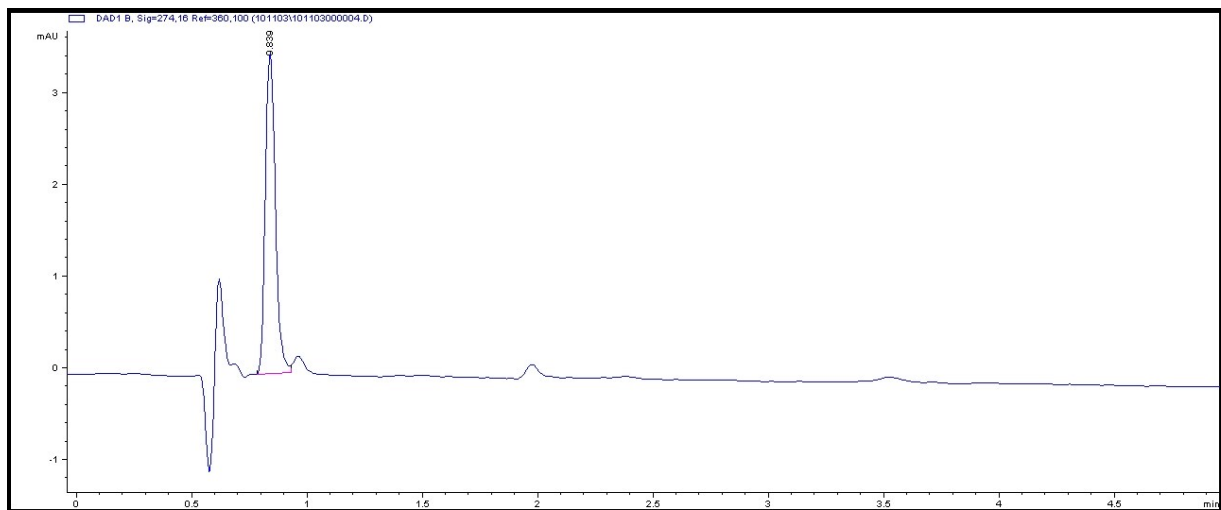


Abbildung 8-10 1000 ppm Koffein Peak bei einem Waschvorgang

Tabellarischer Lebenslauf

Name	Andrè Kleinwächter
Geburtsdatum	28.02.1977
Geburtsort	Eilenburg
Wohnort	Klosterbachstraße 5 18057 Rostock
Staatsangehörigkeit	Deutsch

Studium

10.2001 – 03.2007 Automatisierungstechnik - Universität, Rostock

- Kleine Belegarbeit, Realisierung einer unterlagerten Stromregelung für einen Kegel/Kugel – Stabilisierungsprozess
- Große Belegarbeit, Implementierung der Analog Digital Wandlerkarte ADS 8364 zur Signalerfassung innerhalb eines faseroptischen Gassensorsystems
- Diplomarbeit, Thema: „Einsatz der DSP-Entwicklungsumgebung TMS320C6713 DSK + AD & RS232 – Interface zur Steuerung und Signalauswertung eines faseroptischen Gassensorsystems“
- IHK-Qualifizierung zum Ausbilder in der technikorientierten betrieblichen Aus - und Weiterbildung
- 5 monatiges Auslandspraktikum an der Universität Limerick/Irland

Berufstätigkeit

01.1999 – 10.1999 Assistenzausbilder - EMO AG, Neubrandenburg

11.1999 – 07.2000 Schlosser - Mechanische Werkstätten GmbH, Krakow

08.2000 – 10.2000 Elektroinstallateur - AuPro GmbH, Bützow

Berufsausbildung

08.1995 – 01.1999 Energieelektroniker für Anlagentechnik -
Energieversorgung Müritz-Oderhaff AG, Neubrandenburg

Schulausbildung

09.1983 – 07.1991 POS3 und POS4, Neubrandenburg

09.1991 – 06.1995 Lilienthal-Gymnasium, Neubrandenburg

Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die eingereichte Dissertation zum Thema:

„Entwicklung einer flexiblen Roboterplattform für die Laborautomatisierung
im Einzelgefäß-Handling“

selbstständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche gekennzeichnet habe.

Des Weiteren versichere ich hiermit, dass ich mich bisher noch keinem Promotionsverfahren unterzogen oder um eine Zulassung zu einem solchen beworben habe und die vorliegende Dissertationsschrift für keine andere akademische Qualifizierung verwendet und an keiner anderen Hochschule vorgelegt wurde.

Ort, Datum

Unterschrift

Thesen zur Dissertation

Entwicklung einer flexiblen Roboterplattform für die Laborautomatisierung im Einzelgefäß-Handling



vorgelegt dem
Rat der Fakultät für Informatik und Elektrotechnik
der Universität Rostock

vorgelegt von

André Kleinwächter, geb. am 28.02.1977 in Eilenburg

Rostock, den

1. Der Bereich des Wirkstoff-Screenings, aber auch die systematische und strukturelle Charakterisierung von Substanzen und Proteinen, lassen deutlich einen hohen Bedarf an interdisziplinärer Zusammenarbeit in den Life Sciences erkennen. Den Ingenieurwissenschaften kommt hinsichtlich der Umsetzung naturwissenschaftlichen Wissens in technische Realisierungen besondere Bedeutung zu.
2. Unveränderte Methodenabläufe im Ultra High Throughput Screening rechtfertigen starr konfigurierte und auf eine Applikation ausgerichtete Laborautomationen. Es sind jedoch die intuitiv zu bedienenden adaptierbaren Anlagen, die neue kreative und innovative Methoden und Technologien unterstützen und auf den Weg bringen.
3. Derzeitige Automatisierungslösungen für die Handhabung einzelner Gefäße werden zumeist stark anwendungsbezogen konfiguriert und rentieren sich durch hohe Kosten für Anschaffung und Integration nur für wirtschaftlich starke Einrichtungen in Forschung und Industrie.
4. Durch die Umsetzung einer offenen, dezentralen und modularen Anlagenphilosophie in Kombination mit einem flexiblen Teach-Konzept wurde eine adaptierbare Roboterplattform für die schrittweise, nachhaltige und kostengünstige Laborautomatisierung im Einzelgefäß-Handling (EGH) errichtet.
5. Der Teach-Vorgang beschränkt sich, selbst für Multipositionsgeräte, auf das Ablegen weniger Punktlisten an den Geräten - im Gegensatz zur Vorkonfiguration starrer Bewegungen zwischen der Peripherie.
6. Die Transportprozesse zwischen den Geräten werden methodenabhängig aus gerätespezifischen Bewegungslisten für den sicheren Labware-Transport über ein roboterunspezifisches Transportation Module generiert.

7. Durch die schnelle Adaption sowohl des Teach-Tool als auch des Transportation Module bezieht sich die unkomplizierte Rekonfiguration der Anlage nicht nur auf die Peripherie, sondern auch auf den Austausch des Roboters. Systemintegratoren unterschiedlicher Gelenkachskonfigurationen inklusive deren Trackmontage sind einsetzbar.
8. Die Adaption des Mikrotiterplatten-basierten Prozessleitsystems *SAMI/SILAS* an die Methodenentwicklung und -überwachung im EGH ermöglicht in erster Linie die parallele anstelle der sequenziellen Prozessabarbeitung. Dadurch lassen sich hohe Probendurchsätze, selbst für die Handhabung einzelner Gefäße, erzielen.
9. Die Umsetzung des zeitoptimalen Ansatzes - gegenüber dem Ansatz mit minimalem Geräteaufwand - steht durch die Verlagerung der Freiheitsgrade auf die Peripherie und die Verwendung des Systemintegrators als reinen Transporteur ebenfalls für die Verarbeitung aller Proben in kürzester Zeit.
10. Der Transport mehrerer Plattenformate und Gefäßgrößen zur Methodenlaufzeit ist mit einem hohen Konstruktions- und Programmieraufwand verbunden. Der in dieser Arbeit realisierte automatische Wechsel der Roboterköpfe minimiert den konstruktiven Aufwand. Die Implementierung im universellen Transportation Module steht für die Wiederverwendbarkeit dieser Technologie und die Einmaligkeit des Programmieraufwands.
11. Der Roboterkopfwechsel ermöglicht die Verarbeitung unterschiedlicher Formate im EGH (2-1000 ml), aber auch den Einsatz von Mikrotiterplatten. Umpipettierstationen können zum Einsatz kommen, die neben einzelnen Tubes auch Mikrotiterplatten verarbeiten, was von besonderem Interesse im Bereich der Up- bzw. Downscalebarkeit von chemischen und biologischen Prozessen ist.

12. Die Geräteauswahl für die flexible Laborautomatisierung im EGH muss adaptiven und integrativen Gesichtspunkten unterzogen werden. Die integrierten Thermoschüttler der Firma *HLC BioTech* ermöglichen den Einsatz einer breiten Palette an Tubes, gewährleisten die Positionierwiederholgenauigkeit und bilden den kompletten Funktionsumfang über die USB-Schnittstelle ab.
13. Die Adaption der *Zymark* Deckelstation *Z410* an die Handhabung unterschiedlicher Gefäße und an die USB-Ansteuerung zeigt, dass auch altbewährte Laborgeräte zuverlässig in moderne USB-basierte System- und Steuerungskonzepte eingebunden werden können.
14. Das Liquid Handling stellt auf Grund unterschiedlicher Anforderungen in den Life Sciences an Befüllgenauigkeiten, Durchflussraten, die Verhinderung von Kreuzkontaminationen u.a.m. eine besondere Herausforderung für die flexible Laborautomatisierung im EGH dar.
15. Die Skalierbarkeit des realisierten multifunktionalen Single Vessel-Liquid Handler schließt drei Fördertechnologien (Peristaltik- und Spritzenpumpe, Vakuumabsaugung), bis zu acht Förderkanäle und die Adaptierbarkeit an eine breite Tube-Palette (2-225 ml) ein. Des Weiteren wurde eine Waschstation zur schnellen und zuverlässigen Dekontamination der Befüllkanäle zur Laufzeit entwickelt und auf deren restliche Verschleppung hin untersucht.
16. Durch die implementierte Skalierbarkeit ist die entwickelte Laborplattform an eine Vielzahl von Tätigkeitsfeldern der Life Sciences, wie z.B. der Biopharmazie, der Umwelt- und Lebensmittelanalytik, der Qualitätskontrolle und der Chemikalienbewertung, adaptierbar. Die Anlagenfunktionen wurden initial über eine erste Methode zur Aufzucht von Bakterien validiert.

Literaturverzeichnis

- (1) Boyd, J.: "Robotic laboratory automation", *Science*, **2002**, 295(5554), S.517-518
- (2) North, N.: *Encyclopedia of Analytical Chemistry - Robotics and Laboratory Automation in Pharmaceuticals Analysis*, JOHN WILEY & SONS, New York (US), **2006**
- (3) Bocchicchio, K.: "Small Footprint, Big Impact - Find out what to examine before you select a robotic system", *Medical Design Technology*, **2007**, 8(8), S.20-22
- (4) Schäfer, R.: "Formalisierte Workflows zur Automatisierung von Laborabläufen", *BIOspektrum*, **2004**, 10(5), S.676-681
- (5) Malthan, D.: "Automatisierung als Kernkompetenz", *LaborPraxis*, **2006**, 30(9), S.22-23
- (6) Krüger-Sundhaus, T.: "Automatisierte Synthese und Screening mit Laborrobotersystemen", *Dissertation*, Fakultät für Informatik und Elektrotechnik, Universität Rostock, **2005**
- (7) Illig, T.: "Hochdurchsatz SNP Genotypisierung mit MALDI TOF MS", *BIOspektrum*, **2004**, 10(5), S.670-674
- (8) Lange, O.: "Schnelle automatische Identifizierung von Bakterien und Pilzen", *Bioforum*, **2005**, 28(11), S.35-37
- (9) Lange, O.: "Laborautomatisierung jenseits des Liquid-Handlings", *BIOspektrum*, **2005**, 11(5), S.675-677
- (10) Okamoto, H.; Deuchi, K.: "Design of a robotic workstation for automated organic synthesis", *Laboratory Robotics and Automation*, **2000**, 12(1), S.2-11
- (11) Geistlinger, J.: "Eine Hochdurchsatz-SNP-Analysetechnik für die rote und grüne Biotechnologie", *BIOspektrum*, **2007**, 11(5), S.671-674
- (12) Armstrong, J. W.; Gerren, R. A.; Hamilton, S. D.: "A review of automation options to support plate preparation, cherry picking, and homogeneous assays", *Journal of Biomolecular Screening*, **1998**, 3(4), S.271-275
- (13) Franzen, K.: "Der nächste Schritt in der Laborautomatisierung - Der Roboter", *Journal of Analytical Chemistry*, **1986**, 323(6), S.556-559
- (14) Weinmann, H.: "Laborroboter in kombinatorischer Katalyse und Verfahrensentwicklung", *Nachrichten aus der Chemie*, **2001**, 49(2), S.150-154
- (15) Winter, M.: "Hochdurchsatztechniken für die automatisierte Formulierung", *GIT Labor-Fachzeitschrift*, **2006**, 50(2), S.126-128

- (16) Kost, G. J.: *Handbook of Clinical Automation, Robotics, and Optimization*, JOHN WILEY & SONS, New York (US), **1996**
- (17) Thurow, K.; Junginger, S.; Stoll, N.: "Systemintegration für die Vollautomation - Von Einzelkomponenten zum Gesamtsystem", *BIOspektrum*, **2005**, 11(5), S.666-670
- (18) Lübke, M.: "Effizienzsteigernd -- Automatische Schwermetallbestimmung", *LaborPraxis*, **2004**, 28(9), S.50-53
- (19) Jansen, K. L.; Higgins, D. B.; Wolf, D. P.; Bates, W. A.: "Laboratory Automation - A Strategic Step in Laboratory Integration", *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, **1992**, 17(2), S.171-180
- (20) Stappen, R.: "Ein einfaches Konzept für alle?", *LaborPraxis*, **2005**, 29(10), S.44-45
- (21) Balogh, M. P.; Potter, N. M.: "Robotic Preparation of Metal Samples for Analysis by Plasma Emission-Spectrometry", *Fresenius Zeitschrift für Analytische Chemie*, **1988**, 331(1), S.30-34
- (22) Wood, M.; Franchetti, J.: "Laboratory automation using robotics and information management systems", *Current Opinion in Biotechnology*, **1993**, 4(1), S.91-94
- (23) Rulon, P. W.: "Selection Criteria for Laboratory Robotic Application Personnel", *Journal of Automatic Chemistry*, **1992**, 14(2), S.51-53
- (24) Timoney, C. F.; Felder, R. A.: "Automation Solution - It's all about time: An in-depth expose of CRS Robotics Inc.", *Journal of the Association for Laboratory Automation*, **2000**, 5(3), S.32-36
- (25) Hurst, J. W.: *Automation in the Laboratory*, VCH Verlag, Weinheim (DE), **1995**
- (26) Brunner, L. A. *Drugs and Metabolites in Biological-Fluids - Automated-Analysis by Laboratory Robotics*, Chromatography of Pharmaceuticals, American Chemical Society, Washington DC (US), **1992**, S.158-172
- (27) Hourfar, M. K.; Schmidt, M.; Seifried, E.; Roth, W. K.: "Evaluation of an automated high-volume extraction method for viral nucleic acids in comparison to a manual procedure with preceding enrichment", *Vox Sanguinis*, **2005**, 89(2), S.71-76
- (28) Jahn, O.; Hesse, D.; Liepold, T.; Reinelt, M.; Kratzin, H. D.: "Automatisierter Protein-In-Gel-Verdau für MALDI-TOF-MS", *LABORWELT*, **2007**, 8(1), S.6-9
- (29) Donald, C.: *Biotechnology: The International Monthly for Industrial Biology*, Nature Publishing Company, New York (US), **1994**
- (30) Pansini, N.; Di Serio, F.; Tampoia, M.: "Total testing process: appropriateness in laboratory medicine", *Clinica Chimica Acta*, **2003**, 333(2), S.141-145

- (31) Plebani, M.: "Laboratory medicine: Value for patients is the goal", *Clinical Chemistry*, **2007**, 53(10), S.1873-1874
- (32) Blick, K.: "No more STAT testing: improve critical results management and lab efficiency through automation and data management", *Medical Laboratory Observer*, **2005**, 37(8), S.22-26
- (33) Ozawa, K.; Schnipeslky, P.; Pardue, H. L.; Place, J.; Truchaud, A.: "International-Federation-Of-Clinical-Chemistry - the Expanding Role of Robotics in the Clinical Laboratory", *Annales de Biologie Clinique*, **1991**, 49(10), S.528-535
- (34) Plecko, T.; Pfeiffer, A.; Wieland, E.: "Laborautomation im Krankenhaus: Systeme, IT, Potenziale und Perspektiven", *Laboratoriumsmedizin*, **2007**, 31(5), S.226-235
- (35) Richter-Maierhofen, E.: "Analytica 2006 präsentiert Meilensteine der Analytik", *Analytica 2006*, Pressemitteilung, **2006**
- (36) Ruch, E.: "Flexible Lösungen für das Hochdurchsatz-Labor Teil1: System Hardware", *Bioforum*, **2000**, 23(5), S.302-303
- (37) Hüser, J.: "Schnelle Wirkstofffindung mit automatisierter 1536-Loch Screening Technologie", *BIOspektrum*, **2002**, 8(3), S.301-306
- (38) Offin, P.: "Automating cell culture for HTS and lead optimization", *American Laboratory*, **2002**, 34(8), S.41-43
- (39) Thurow, K.: "High-Throughput-Screening heute und morgen", *BIOspektrum*, **2004**, 10(5), S.682-684
- (40) Gehring, T.; Gast, F.: "Wege zum Labor auf dem Chip", *GIT Labor-Fachzeitschrift*, **2006**, 50(2), S.129-131
- (41) Yang, J.; Li, C. W.; Yang, M. S.: "Lab-on-a-chip (microfluidics) technology", *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **2002**, 34(2), S.117-123
- (42) Sadani, Z.; Wacogne, B.; Pieralli, C.; Roux, C.; Gharbi, T.: "Microsystems and microfluidic device for single oocyte transportation and trapping: Toward the automation of in vitro fertilising", *Sensors and Actuators, A: Physical*, **2005**, 121(2), S.364-372
- (43) Sahoo, H. R.; Kralj, J. G.; Jensen, K. F.: "Multi-step Continuous Flow Microchemical Synthesis Involving Multiple Reactions and Separations", *Angewandte Chemie - International Edition*, **2007**, 46(30), S.5704-5708
- (44) Koller-Hodac, A.: "Mikrofluidische Technologien - Die Zukunft des Liquid Handlings in der Laborautomation", *Bioforum*, **2007**, 30(4), S.24-25
- (45) Krauß, E.: "High Content Screening im akademischen Umfeld", *Bioforum*, **2006**, 29(1), S.29-30

- (46) Arnold, S.; Horn, G.; Winter, M.: "Montieren statt mutieren - automatische Produktion von synthetischen Genen", *LABORWELT*, **2007**, 8(1), S.14-16
- (47) Rigall, J.: "Immer mehr Chemiemanager bewerten den Standort Deutschland positiv", *CHEManager*, **2007**, 18, S.1-2
- (48) Hirche, Ch.: "Große Einspareffekte bei der Arzneimittelherstellung", *ACHEMA 2006 - 28. Internationaler Ausstellungskongress für Chemische Technik, Umweltschutz und Biotechnologie*, Pressemitteilung, **2006**
- (49) Shaffer, C.: "Automation Drives Laboratory Economics", *GEN - Genetic Engineering & Biotechnology News*, **2009**, 29(2)
- (50) Jasenko, D.: "Flexible Labortests mit Roboteranlagen", *LaborPraxis*, **2007**, 31(9), S.64-67
- (51) Kiefer, K.: "Entwicklung einer nicht-viralen upscalebaren Formulierung zur Transfektion humaner vaskulärer Endothelzellen und glatter Muskelzellen", *Dissertation*, Fakultät für Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, **2003**
- (52) Castor, J.: "Ein Labor für Labore", *LaborPraxis*, **2007**, 31(9), S.20-21
- (53) Spörkel, O.: "Präzision ohne manuellen Eingriff", *LaborPraxis*, **2006**, 30(7), S.52-60
- (54) Oldenburg, K. R.: "Automation basics: Robotics vs. workstations", *Journal of Biomolecular Screening*, **1999**, 4(2), S.53-56
- (55) Thurow, K.: "Prozessautomation Robotik 1", *Vorlesungsscript*, Fakultät für Informatik und Elektrotechnik, Universität Rostock, **2009**
- (56) Middleton, S. R.: "Developing an automation concept that is right for your laboratory", *Clinical Chemistry*, **2000**, 46(5), S.757-763
- (57) Boyd, J. C.; Felder, R. A.; Savory, J.: "Robotics and the changing face of the clinical laboratory", *Clinical Chemistry*, **1996**, 42(12), S.1901-1910
- (58) Chapman, T.: "Lab automation and robotics - Automation on the move", *Nature*, **2003**, 421(6923), S.661-666
- (59) Hook, D. J.: "Case study of the automation options and decisions made in implementing a high-throughput cell based screen using the FLIPR (TM)", *Journal of Automated Methods & Management in Chemistry*, **2000**, 22(5), S.139-142
- (60) Entzian, K.: "Automatisiertes biologisches Screening mittels flexibler Laborautomationssysteme", *Dissertation*, Fakultät für Informatik und Elektrotechnik, Universität Rostock, **2005**
- (61) Felder, R.: "Modular workcells: modern methods for laboratory automation", *Clinica Chimica Acta*, **1998**, 278(2), S.257-267

- (62) DÜCHTING, M.: "Neue Trends in der Laborautomation", *Bioforum*, **2006**, 29(1), S.12-13
- (63) Systag AG Rüsclikon: "Intelligent Automation Solutions", *G.I.T.Laboratory Journal Europe*, **2006**, 10(2), S.46-47
- (64) Comley, J.: "SECONDARY SCREENING WORKSTATIONS - the emergence of compact turnkey solutions that work!", *Drug Discovery World*, **2002**, 3(4), S.31-41
- (65) Bauer, S.; Teplitz, C.: "Total lab automation: system design", *Medical Laboratory Observer*, **1995**, 27(9), S.44-50
- (66) Lauber, R.; Göhner, P.: *Prozessautomatisierung 1*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (DE), **1999**
- (67) Bostyn, S.; Gaucher, J.; Christophe, G.; Soukehal, R.; Porte, C.: "An Automated Liquid-Liquid Extraction System Supervised by an Industrial Programmable Logic Controller", *Journal of the Association for Laboratory Automation*, **2001**, 6(1), S.53-57
- (68) Scypinski, S.; Sadlowski, T.; Baiano, J.: "Relocating and reestablishing a robotics laboratory", *Laboratory Robotics and Automation*, **1997**, 9(5), S.229-236
- (69) Tabor, C., Ghering, A., Htay, K.: "Design and Implementation of an Active Laboratory Information Management System", *Proceedings of the 36th annual southeast regional conference*, Marietta Georgia (US), **1998**
- (70) Charles, F. B., Htay, A.: "Design and implementation of a supervisory software for intelligent robot", *Proceedings of the 37th ACM annual southeast regional conference*, New York (US), **1999**
- (71) Bartenschlager, J.; Hebel, H.; Schmidt, G.: *Handhabungstechnik mit Robotertechnik*, Vieweg Verlag, Braunschweig/Wiesbaden (DE), **1998**
- (72) Hopper, D.: "The long perspective for robotic vision", *Assembly Automation*, **2009**, 29(2), S.122-126
- (73) Litzenberger, G.: "2007: 6,5 Millionen Roboter weltweit im Einsatz", *IFR - Statistical Department*, Pressemitteilung, **2008**
- (74) Melville, R. S.; Kinney, T. D.: "General Problems for Clinical Laboratory Automation", *Clinical Chemistry*, **1972**, 18(1), S.26-33
- (75) Lyon, W.: "Lab Robots: Q&A", *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, **1987**, 119(6), S.419-423
- (76) Markin, R.: "A laboratory automation platform: the next robotic step - Cover Story", *Medical Laboratory Observer*, **1992**, 24(10), S.24-29

- (77) Felder, R.: "Robotic Technology Presents Challenges and Opportunities to Laboratories - Preface", *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, **1994**, 26(2), S.67-68
- (78) Owens, G. D.; Eckstein, R. J.; Franz, T. P.: "Laboratory Robotics - Past, Present, and Future", *Mikrochimica Acta*, **1986**, 2(1), S.15-30
- (79) Chadwick, J.: "Laboratory Robotics - An Automated Tool for Preparing Ion Chromatography Calibration Standards", *Laboratory Robotics and Automation*, **1997**, 9(1), S.21-30
- (80) Maslana, E.; Schmitt, R.; Pan, J.: "A fully automated liquid-liquid extraction system utilising interface detection", *Journal of Automated Methods & Management in Chemistry*, **2000**, 22(6), S.187-194
- (81) Poche, D.; Brown, R.; Morabito, B.; Tamarasani, R.; Duke, D.: "Use of Laboratory Robotics for Gel Permeation Chromatography Sample Preparation: Automation of High-Temperature Polymer Dissolution", *Journal of Applied Polymer Science*, **1997**, 64(8), S.1613-1624
- (82) Rudge, D.: "The automation of solution phase synthetic chemistry using XP Zymate™ laboratory robotic systems", *Laboratory Automation and Information Management*, **1997**, 33(2), S.81-86
- (83) Brenes, N.; Bunnell, A. M.; Langan, P. A.; Quigley, M. N.; Reid, W. S.: "Limitations of a laboratory robot for extracting available nutrients from soil", *Fresenius Journal of Analytical Chemistry*, **1996**, 354(1), S.77-80
- (84) Velasco-Arjona, A.; Luque de Castro, M. D.: "Fully robotic method for the determination of diene value in several types of fuels", *The Analyst*, **1998**, 123(9), S.1867-1869
- (85) Little, J. N.; Proulx, A.; Connelly, J.: "Recent Advances in Robotic Automation of Microplate Assays", *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, **1994**, 26(2), S.89-99
- (86) Stevens, M. E.; Bouchard, P. J.; Kariv, I.; Chung, T. D. Y.; Oldenburg, K. R.: "Comparison of automation equipment in high throughput screening", *Journal of Biomolecular Screening*, **1998**, 3(4), S.305-311
- (87) Vogt, G.: "Multi-axis robots bring automation to life sciences", *Industrial Robot*, **2002**, 29(1), S.49-52
- (88) Hamlin, G. A.: "The Zymark BenchMate (TM). A compact, fully-automated solution-phase reaction work-up facility for multiple parallel synthesis", *Journal of Automated Methods & Management in Chemistry*, **2000**, 22(6), S.181-186
- (89) Holman, J. W.; Felder, R. A.: "Robotic Automation of Cyclosporine Analysis in Whole-Blood", *Clinical Chemistry*, **1992**, 38(8), S.1440-1443

- (90) Schmid, I.; Sattler, I.; Grabley, S.; Thiericke, R.: "Natural products in high throughput screening: Automated high-quality sample preparation", *Journal of Biomolecular Screening*, **1999**, 4(1), S.15-25
- (91) Thiericke, R.: "Drug discovery from Nature: automated high-quality sample preparation", *Journal of Automated Methods & Management in Chemistry*, **2000**, 22(5), S.149-157
- (92) Fetzer, J.: "Automatisierte Extraktion von DNA aus Pflanzen", *LaborPraxis*, **2004**, 28(4), S.66-67
- (93) Deussing, G.: "Den Nachweis von PAK vereinfachen", *LaborPraxis*, **2007**, 31(9), S.50-51
- (94) Firmenschrift: "CRS CataLyst Express Laboratory Workstation", *Thermo Electron Corporation*, Burlington (CA), **2005**
- (95) Thurow, K.; Stoll, N.: "Integrative Laborautomation von Analytik und Probenvorbereitung", *BIOspektrum*, **2000**, 6(4), S.312-314
- (96) Produktspezifikation: "Thermo Scientific F3 Articulated Robot", *Thermo Fisher Scientific*, Waltham (US), **2007**
- (97) Gabrielczyk, T.: "Marktübersicht - Workstations für die Life Sciences", *LABORWELT*, **2007**, 8(1), S.29-36
- (98) Zähringer, H.: "Wie am Fließband", *Laborjournal*, **2007**, 4(12), S.53
- (99) Ruch, E.: "Flexible Lösungen für das Hochdurchsatz-Labor Teil2: System Software", *Bioforum*, **2000**, 23(6), S.400
- (100) Allwardt, A.: "Roboterintegrierbares multiparalleles Hochdruck-Reaktionssystem", *Dissertation*, Fakultät für Informatik und Elektrotechnik, Universität Rostock, **2004**
- (101) Bruckner, H.: "Dann geht alles wie von selbst", *LaborPraxis*, **2005**, 29(3), S.42-45
- (102) Felder, R.: "Automation: Survival Tools for the Hospital Laboratory", *Proceedings of the Second International Bayer Diagnostics Laboratory Testing Symposium*, New York (US), **1998**
- (103) Thurow, K.; Stoll, N.; Wendler, C.: "Verteilte Automatisierungsstrukturen in der Laborautomation - Forschung für die Life Science-Industrie", *BIOspektrum*, **2002**, 5(8), S.648-652
- (104) Zimmerman, H. F.: "Entwicklung der Hochdurchsatzfermentation: Bestimmung der bioverfahrenstechnischen Anforderungen und Implementierung der Laborautomation", *Dissertation*, Fakultät für Informatik und Elektrotechnik, Universität Rostock, **2005**
- (105) Woernle, Ch.: "Robotertechnik", *Vorlesungsscript*, Fakultät für Maschinenbau und Schiffstechnik, Universität Rostock, **2008**

- (106) Staudinger, P.: "Rheologie und Automatisierung", *LaborPraxis*, **2009**, 33(1), S.54-55
- (107) Lüddecke, E.; Bentz, S.: "Laborroboter testet Carotinoid-Produkte", *LaborPraxis*, **2006**, 30(4), S.76-77
- (108) DeGuzman, M., Bhattacharya, A., Capretta, S., Scheel, G., Berman, R., Pfeifer, M., Bley, C.: "Creating a Flexible Automation Platform for Plate Replication and Cell-Based Screening", *Proceedings of the MipTek 2004*, Basel (CH), **2004**
- (109) Firmenschrift: "Permanente Qualität, exakt im Griff", *MITSUBISHI ELECTRIC*, Ratingen (DE), **2002**
- (110) Delorme, S. D.: "Automation of high throughput screening", *Industrial Robot*, **1998**, 25(1), S.16-19
- (111) Kaber, D. B.; Endsley, M. R.: "The effects of level of automation and adaptive automation on human performance, situation awareness and workload in a dynamic control task", *Theoretical Issues in Ergonomics Science*, **2004**, 5(2), S.113-153
- (112) Namoshe, M, Tlale, NS, Kumile, CM, Bright, G: "Open Middleware for Robotics", *Proceedings of the 15th International Conference on Mechatronics and Machine Vision in Practice*, Massey University, Auckland (NZ), **2008**
- (113) Krüger, D., van Lil, I., Sünderhauf, N., Baumgartl, R., Protzel, P.: "Using and Extending the Miro Middleware for Autonomous Mobile Robots", *Proceedings of the 7th Conference "Towards Autonomous Robotic Systems"*, Guildford (UK), **2006**
- (114) Sayegh, A.: *CORBA - Standard, Spezifikationen, Entwicklung*, O'Reilly Verlag, Köln (DE), **1997**
- (115) Zhang, Z.; Cao, Q.; Zhang, L.; Lo, C.: "A CORBA-based Cooperative Mobile Robot System", *Industrial Robot*, **2009**, 36(1), S.36-44
- (116) Betterman, T.: *Anwendung von Microsoft Softwarestandards in der Automatisierungstechnik*, expert-Verlag, Renningen (DE), **2002**
- (117) Szyperski, C.; Gruntz, D.; Murer, S.: *Component Software*, Addison - Wesley, New York (US), **2002**
- (118) van Breemen, A. J. N.: "Scripting Technology and Dynamic Script Generation for Personal Robot Platforms", *Proceedings of the 2005 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems*, Edmonton, Alberta (CA), **2005**
- (119) Dahl, H.: "Verteiltes Prozessleitsystem zur Steuerung paralleler Prozesse für die experimentelle kombinatorische Katalysforschung", *Dissertation*, Fakultät für Informatik und Elektrotechnik, Universität Rostock, **2005**

- (120) Jasper, D., Edeler, C., Diederichs, C., Naroska, M., Stolle, C., Fatikow, S.: "Towards Automated Robotic Nanomanipulation Systems", *Proceedings of the 2009 IEEE/ASME International Conference on Advanced Intelligent Mechatronics*, Singapore (SG), **2009**
- (121) Paulick, M.: "FDT/DTM, EDD und TCI: ein Wegweiser für ein erfolgreiches Geräte-Management", *Process - Portal für Chemie und Pharmatechnik*, **2008**, 6(3), S.36
- (122) Kuppinger, S.: "Offenheit, aber wie?", *IEE - Automatisierung+Datentechnik*, **2004**, 49(10), S.98-101
- (123) Brecher, Ch.; Herfs, W.; Jensen, S.; Kolster, D.; Pießow, M. "*Plug & Play*" - eine Vision rückt näher, A&D Kompendium 2008/2009, publish-industry Verlag GmbH, München (DE), **2009**, S.26-29
- (124) Hawker, C. D.; Schlank, M. R.: "Development of standards for laboratory automation", *Clinical Chemistry*, **2000**, 46(5), S.746-750
- (125) Lischewski, H.: "Tausend auf einen Streich", *LaborPraxis*, **2007**, 31(1-2), S.50-55
- (126) Firmenschrift: "SILAS™ Integration Software For Laboratory Automation", *Beckman Coulter*, Fullerton (US), **1998**
- (127) Versteegen, G.: *Das V-Modell in der Praxis - Grundlagen, Erfahrungen, Werkzeuge*, dpunkt.verlag, Heidelberg, **2001**
- (128) Labonté, V.: "Roboter an der Bench?", *Laborjournal*, **2010**, 7(6), S.46-49
- (129) Reussner, R.; Hasselbring, W.: *Handbuch der Software Architektur*, dpunkt.verlag, Heidelberg (DE), **2009**
- (130) Labiche, Y.: *The UML Is More Than Boxes and Lines*, Springer Verlag, Heidelberg (DE), **2009**
- (131) Schäfer, R.: "Concepts for dynamic scheduling in the laboratory", *Journal of the Association for Laboratory Automation*, **2004**, 9(6), S.382-397
- (132) Liszewski, K.: "Laboratory automation circumvents bottlenecks", *Genetic Engineering and Biotechnology News*, **2010**, 30(2)
- (133) Russo, M. F.; Rubin, A. E.: "An Introduction to Using XML for the Management of Laboratory Data", *Journal of the Association for Laboratory Automation*, **2001**, 6(7), S.89-94
- (134) Achard, F.; Vaysseix, G.; Barillot, E.: "XML, bioinformatics and data integration", *Bioinformatics*, **2001**, 17(2), S.115-125
- (135) Hamilton, S. D.: "Laboratory Automation - Choices and Issues for the 90S", *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, **1992**, 17(2), S.163-169

- (136) Woolley, B. G.; Peterson, G. L.: "Unified Behavior Framework for Reactive robot control", *Journal of Intelligent and Robotic Systems: Theory and Applications*, **2009**, 55(2-3), S.155-176
- (137) Vaughan, R. T., Gerkey, B. P., Howard, A.: "On Device Abstractions for portable, reusable robot code", *Proceedings of the 2003 IEEE International Conference on Intelligent Robots and Systems*, Las Vegas (US), **2003**
- (138) Beggs, M.: "Use of a two-armed Zymark(R) robot for high throughput screening", *Journal of Biomolecular Screening*, **1997**, 2(2), S.71-78
- (139) Firmenschrift: "Xantus - Modular, Flexible, Upgradable Robotic Solutions", *SIAS AG*, Eichtal (DE), **2004**
- (140) Firmenschrift: "Comparison of Liquid Handling Technologies", *Innovadyne Technologies Inc.*, Santa Rosa (US), **2006**
- (141) Schiemann, H.: "Programmierung und Evaluierung eines Schraubautomaten", *Große Belegarbeit*, Fakultät für Informatik und Elektrotechnik, Universität Rostock, **2009**
- (142) Stormer, M.; Kleesiek, K.; Dreier, J.: "High-volume extraction of nucleic acids by magnetic bead technology for ultrasensitive detection of bacteria in blood components", *Clinical Chemistry*, **2007**, 53(1), S.104-110
- (143) Bronstein, I. N.; Semendjajew, K. A.; Musiol, G.; Mühlig, H.: *Taschenbuch der Mathematik*, Verlag Harri Deutsch, Frankfurt am Main (DE), **2001**
- (144) Schubert, A.: "Automatisierte Probenvorbereitung und Analytik in der kombinatorischen Katalysforschung", *Dissertation*, Fakultät für Informatik und Elektrotechnik, Universität Rostock, **2002**
- (145) Kohl, T.; Schmidt, C.; Wiemann, S.; Poustka, A.; Korf, U.: "Automated production of recombinant human proteins as resource for proteome research", *Proteome Science*, **2008**, 6(4)
- (146) Mikolasch, A.; Schauer, F.: "Fungal laccases as tools for the synthesis of new hybrid molecules and biomaterials", *Applied Microbiology and Biotechnology*, **2009**, 82(4), S.605-624
- (147) Mikolasch, A.; Hahn, V.; Manda, K.; Pump, J.; Illas, N.; Gördes, D.; Lalk, M.; Gesell Salazar, M.; Hammer, E.; Jülich, W.-D.; Rawer, S.; Thurow, K.; Lindequist, U.; Schauer, F.: "Laccase-catalyzed cross-linking of amino acids and peptides with dihydroxylated aromatic compounds", *Amino Acids*, **2010**, 39(3), S.671-683
- (148) Kordon, K.; Mikolasch, A.; Schauer, F.: "Oxidative dehalogenation of chlorinated hydroxybiphenyls by laccases of white-rot fungi", *International Biodeterioration and Biodegradation*, **2010**, 64(3), S.203-209
- (149) Laubner, K.; Seufert, J.: "Pharmaceutical therapy of diabetes mellitus type 2", *Internist*, **2007**, 48(3), S.297-310

- (150) Fessler, B.: "Type 2 diabetes: Fast acting insulin analogs intercept blood sugar spikes", *Deutsche Apotheker Zeitung*, **2010**, 150(29), S.44
- (151) Schubert-Zsilavec, M.; Wurglics, M.: "Improved blood glucose values in diabetic patients: Insulin glargine - A long-acting insulin analog", *Pharmazie in Unserer Zeit*, **2001**, 30(2), S.125-130
- (152) Uhl, D.: "New study: New indication of cancer risk with the use of insulin glargine?", *Deutsche Apotheker Zeitung*, **2010**, 150(26), S.32
- (153) Blow, N.: "Stem cells: Finding the right path", *Nature Methods*, **2008**, 5(12), S.1061-1068
- (154) Schade, C.; Schäfer, A.; Voit, T.; Schultz, A.: "Vollautomatische Aufreinigung von Nukleinsäuren und Proteinen mit QiaCube", *LABORWELT*, **2007**, 8(1), S.17-18
- (155) Firmenschrift: "MagneHis™ Protein Purification System", *Promega Corporation, Madison (US)*, **2005**
- (156) Li, Q.; Wang, X.; Chen, Y.; Lin, J.; Zhou, X.: "Cytokines expression induced by Ganoderma sinensis fungal immunomodulatory proteins (FIP-gsi) in mouse spleen cells", *Applied Biochemistry and Biotechnology*, **2010**, 162(5), S.1403-1413
- (157) Göde, B.; Holzmüller-Laue, S.; Haller, D.; Schneider, I.; Thurow, K.: "Flexible IT-Plattform zur automatisierten HTS Wirkstoffanalyse - Lösungen zur Prozessabbildung und Prozessdatenvisualisierung im Bioscreening", *Bioforum*, **2007**, 30(5), S.42-44