

Trendreport

Labor 4.0 – Next Generation Production in Life Sciences

Inhaltsverzeichnis

Das Labor der Zukunft	4
Die Produktionslandschaft der Lebenswissenschaften	4
Vision vom Labor der Zukunft	4
Enabling Technologies: Befähiger für die industrialisierte Bioproduktion	6
Digitalisierung als Grundvoraussetzung	8
Vollständige Vernetzung im Labor	8
Die Potenziale Künstlicher Intelligenz für das Labor der Zukunft	12
Anwendungsgebiete für KI im Labor der Zukunft	12
Automatisierung von Laborprozessen	14
Laborautomatisierung zur Produktivitätssteigerung	14
Drei Anwendungsfälle für die automatisierte Zellproduktion	16
Anwendungsfall: Automatisierte Gewebeproduktion	18
Intelligente und integrierte Analytik	20
Inline-Messtechnik	20
At-Line-Unterstützungssysteme	24
Mikrolabore auf Chip und Disk	24
Anwendungsbeispiel: SecuriGel Pathogen Analyzer	26
Nachhaltigkeit	27
Konflikt zwischen Nachhaltigkeit und Regularienkonformität	27
Referenzen	30

Das Labor der Zukunft

Die Produktionslandschaft der Lebenswissenschaften

Die Lebenswissenschaften mit all ihren unterschiedlichen Disziplinen vereint das gemeinsame Ziel, Umgebungen, Prozesse oder Produkte zu verbessern, die in direktem Kontakt mit lebenden Organismen stehen. Das breite Themenspektrum geht mit sehr unterschiedlichen wissenschaftlichen und technischen Herausforderungen einher. Deshalb sind auch die Produktionstechnologien für die verschiedenen Aufgaben der Lebenswissenschaften unterschiedlich weit entwickelt. Dies betrifft besonders Kriterien wie die Skalierbarkeit, den Digitalisierungsgrad, die Reproduzierbarkeit und die Nachhaltigkeit der Produktionstechnologien, -systeme und -verfahren.

In der chemischen Industrie oder bei der Herstellung einfacher medizintechnischer Produkte sind die Produktionsstätten technologisch oft sehr weit entwickelt und folgen vielen Ansätzen, die sich unter dem Begriff »Industrie 4.0« zusammenfassen lassen. Fachrichtungen, die stärker an die Biologie angrenzen, liegen hingegen beim Reifegrad ihrer Industrialisierung weiter zurück. Dafür gibt es verschiedene Gründe:

- Biologische Variabilität
- Personalisierung/Individualisierung
- Komplexität und Zeitsensitivität der Herstellungsprozesse
- Neuheits- und Innovationsgrad der Produkte
- Qualitätsstandards und regulatorische Hürden

Daher sind die Produktionsverfahren biologischer oder biohybrider Produkte häufig noch durch viele manuelle Prozessschritte geprägt. Viele Produkte werden also dauerhaft im Labor hergestellt und nicht in einer industriellen Produktionsumgebung. Zwar ist die Herstellung im Labor flexibler und anpassungsfähiger, jedoch können nur schwer hohe Durchsätze erzielt werden. Gleichzeitig ist der Arbeits- und nicht zuletzt auch der Personalaufwand dadurch sehr hoch.

Dieser Trendreport beschreibt die Vision der modernen biotechnologischen Produktion, die die Vorteile des Labors mit denen industrieller Herstellungsprozesse vereint.

Vision vom Labor der Zukunft

Die Vision vom Labor der Zukunft beschreibt in Form eines Fallbeispiels die Herausforderungen der Bioproduktion:

Ein Biopharmaunternehmen produziert ein Produkt aus lebenden Zellen für den therapeutischen Einsatz am Menschen. Verschiedene biologische Voraussetzungen nehmen dabei Einfluss auf die Gestaltung der Produktion:

1. Die Aufzucht der Zellen ist von einer großen Varianz begleitet: Es ist mit Schwankungen von +/- 30 Prozent bei der Zellausbeute zu rechnen.
2. Die Verarbeitung besteht aus vielen komplexen und zeitintensiven Prozessen.
3. Jedes Produkt muss für verschiedene Menschen individuell modifiziert und dosiert werden.
4. Regelmäßige 100-Prozent-Qualitätskontrollen sind notwendig.
5. Es bestehen hohe Anforderungen an die Reinheit der Produktionsumgebung.
6. Sämtliche Prozessdaten müssen präzise und ausführlich dokumentiert werden.

Bisher existieren keine kommerziell verfügbaren Produktionssysteme, mit denen biopharmazeutische Produkte unter diesen Bedingungen automatisiert, resilient und nachhaltig produziert werden können. Nach dem Stand der Technik erfolgt die Herstellung solcher Produkte nach den Richtlinien der GMP (Good Manufacturing Practice) in Reinraumlaboren mit hohem Personaleinsatz und vielen manuellen Arbeitsschritten. Vereinzelt werden für einzelne Prozessschritte teilautomatisierte Lösungen implementiert, zum Beispiel Pipettierroboter, um Liquid-Handling-Prozesse zu automatisieren, oder ein digitales Laborbuch, mit dem sich schnell und strukturiert Prozessdaten dokumentieren lassen.

Ein Produktionslabor, wie es in der Biopharmaindustrie weit verbreiteter Standard ist, ist durch folgende Merkmale geprägt:

- Es gibt viele Arbeitsplätze an denen manuell gearbeitet werden kann.
- SOPs (Standard Operating Procedures) werden digital angezeigt.
- Daten werden in einem digitalen Laborbuch eingetragen.
- Repetitive Liquid-Handling-Aufgaben werden von einem Pipettierroboter übernommen.
- Qualitätskontrollen, z.B. durch Mikroskopie, werden manuell durchgeführt und manuell ausgewertet.
- Material wird manuell transportiert.
- Produkte werden teilautomatisiert verpackt und eingelagert.

Die Vision vom Labor der Zukunft arbeitet mit modernen Ansätzen der »Industrie 4.0«. Das »Labor 4.0« weist folgende Merkmale auf:

- Es gibt eine vollautomatisierte integrierte Plattform. Es wird kein Personal im Reinraum benötigt. Sämtliche Laborprozesse können vollautomatisiert durchgeführt oder remote gesteuert werden.
- SOPs werden in die Kontrollsoftware der Produktionsplattform überführt und automatisch abgearbeitet.
- Sämtliche Prozessdaten werden live nachgehalten und überwacht.
- Qualitätskontrollen werden mittels Highspeed-Mikroskopie automatisch und effizient durchgeführt. Gleichzeitig werden die aufgenommenen Daten durch Künstliche Intelligenz (KI) ausgewertet und nächste Prozessschritte automatisch bestimmt.
- Der gesamte Materialtransport erfolgt robotergesteuert/robotisch.
- Verbrauchte Abfallmaterialien werden vorab automatisch sortiert und für die Wiederaufbereitung vorbereitet.

Die Umstellung manueller Biolabore auf digitalisierte und automatisierte Reinraum-Produktionsumgebungen für hochregulierte Produkte ist in vielen Unternehmen der Biopharmaindustrie noch nicht vollzogen. Einige Schlüsseltechnologien sind jedoch bereits verfügbar und in anderen Industriezweigen etabliert. Andere Technologien befinden sich noch in der Forschung und Entwicklung.

In den nächsten Kapiteln werden einige der Technologien aufgeführt und erläutert, die Labore für die Transformation zum »Labor 4.0« befähigen – die sogenannten »Enabling Technologies«.



Abbildung 1: Visualisierung des »Labor 4.0« auf Basis der bestehenden Automatisierungsplattform »StemCellDiscovery« des Fraunhofer IPT.

Enabling Technologies: Befähiger für die industrialisierte Bioproduktion

Ein grundlegender Baustein für moderne Produktionsumgebungen ist die Digitalisierung. Erst die Vernetzung aller Laborgeräte, Computer und robotischen Systeme ermöglicht die Automatisierung und führt zu einer deutlichen Steigerung der Effizienz. Das wiederum ist die Grundlage für eine nachhaltige und resiliente Produktion. Das Fraunhofer-Institut für Produktionstechnologie IPT in Aachen forscht intensiv an der Digitalisierung der Produktion – sowohl zur Vernetzung der Systeme als auch an der Steuerungstechnik und zum Datenmanagement mithilfe Künstlicher Intelligenz.

Abbildung 2 zeigt die Digitalisierung mit ihren einzelnen Anwendungsfeldern als zentralen Befähiger für eine automatisierte, nachhaltige und resiliente Produktion.

Ein Ergebnis langjähriger Forschungsarbeiten des Fraunhofer IPT zur Laborautomatisierung, ist die Software »COPE«. Sie vernetzt Laborgeräte verschiedener Hersteller, bindet

Maschinen, beispielsweise Industrieroboter in die Produktionsumgebung ein und bietet ein zentrales Benutzerinterface zur Steuerung einer vollständig automatisierten Plattform.

KI gewinnt in der industriellen Produktion stark an Bedeutung, denn die aktuellen, rasanten Weiterentwicklungen schaffen immer bessere Voraussetzungen für ein effizientes Datenmanagement. Für biomedizinische Anwendungen ist der Einsatz von KI jedoch mit Vorsicht zu betrachten: KI-Systeme sind noch immer oft eine »Blackbox« und die Ergebnisausgabe ist nicht immer transparent nachvollziehbar. Dies ist besonders kritisch, wenn es beispielsweise um den Umgang mit Patientendaten geht. Das Fraunhofer IPT arbeitet unter dem Schlagwort »Trustworthy AI«, an verlässlichen KI-Anwendungen, die einen sicheren Rahmen schaffen, der mit allen erforderlichen Regularien konform geht.

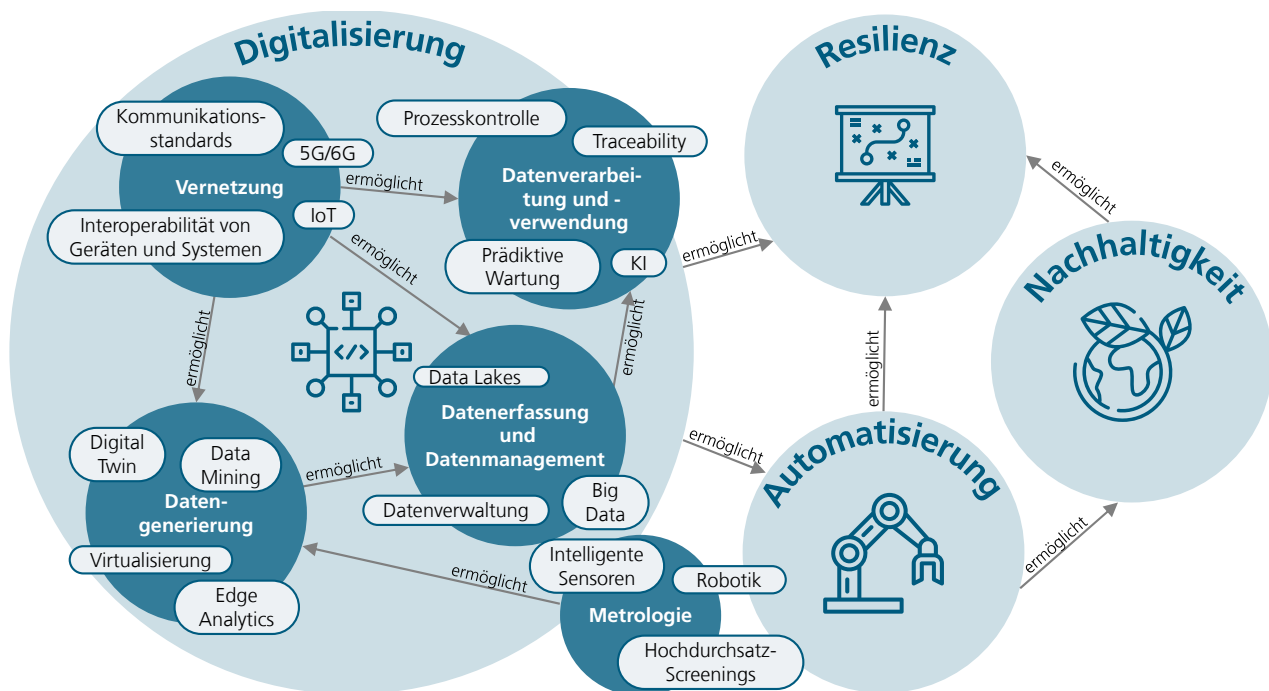


Abbildung 2: Digitalisierung als zentraler Befähiger für resiliente und nachhaltige Produktionslabore.

Eine weitere Schlüsseltechnologie für effiziente Produktionslabore sind moderne Messtechnologien und analytische Systeme, die eine solide Datenbasis für intelligente Auswertungen schaffen. Hier arbeitet das Fraunhofer IPT an drei Technologien, die für die Bioproduktion von besonderem Nutzen sein können:

1. **High-Speed-Mikroskopie (HSM):** Diese Technologie ermöglicht die Hochdurchsatzanalyse von Proben, beispielsweise für Screening-Anwendungen oder 100-Prozent-Qualitätskontrollen größerer Produkte. Die HSM beschleunigt Analyseprozesse in starkem Maße bei besonders hoher Präzision.
2. **Optische Kohärenztomographie (OCT):** Diese Technologie erlaubt es, biologische Proben nicht-invasiv, also berührungsfrei und ohne schädliche Strahlung, dreidimensional zu untersuchen. Auf diese Weise lassen sich beispielsweise Gewebestrukturen bewerten, ohne die Probe zu beeinträchtigen.
3. **Mikrofluidik-basierte Analytik:** Dieses Verfahren eröffnet ein breites Spektrum an neuen Möglichkeiten, um spezielle Substanzen oder Viren nachzuweisen. Das Fraunhofer IPT verfügt sowohl über die entsprechenden Produktionstechnologien als auch über Erfahrung in der Entwicklung und Herstellung verschiedener Lab-on-Chip- und Lab-on-Disc-Geräte.

Diese Technologien schaffen die Grundlagen, um bisher manuell betriebene Biolabore zu automatisieren.

Das Fraunhofer IPT hat bereits zahlreiche Automatisierungsprojekte erfolgreich umgesetzt. Abbildung 3 zeigt die drei Entwicklungsstufen des Automatisierungsgrades am Beispiel der CAR-T-Zellproduktion:

- **Manuelle Produktion:** Im Reinraum werden Arbeitsschritte wie Pipettierprozesse und mikroskopische Qualitätskontrollen von entsprechend ausgerüstetem Personal an offenen Gefäßen durchgeführt.
- **Teilautomatische Produktion:** Hier wird größtenteils in geschlossenen Systemen gearbeitet, sodass die Zellen nicht der Umgebung ausgesetzt sind. Einzelne Prozessschritte können bereits teilautomatisiert durch verschiedene Laborgeräte ausgeführt werden. Dadurch wird weniger Personal benötigt und das Risiko einer Kontamination ist geringer.
- **Vollständig automatisierte Produktion:** Diese Entwicklungsstufe erfordert kein Personal für die einzelnen Prozessschritte. Die Zellproben werden in das System eingeführt und fertige Zellprodukte am Ende entnommen. Alle Qualitätskontrollen und Datenerfassungen erfolgen automatisch.

Eine der großen Herausforderungen für die biopharmazeutische Industrie und das Labor der Zukunft ist es, sämtliche Prozesse nachhaltig und klimaneutral zu gestalten. Ansätze zur Verringerung des ökologischen Fußabdrucks stoßen in der Bioproduktion jedoch auf Schwierigkeiten, da energieintensive Prozesse und Einwegartikel nach wie vor zum Standard gehören. Dies liegt hauptsächlich am hohen Reinheitsanspruch und an regulatorischen Vorgaben.

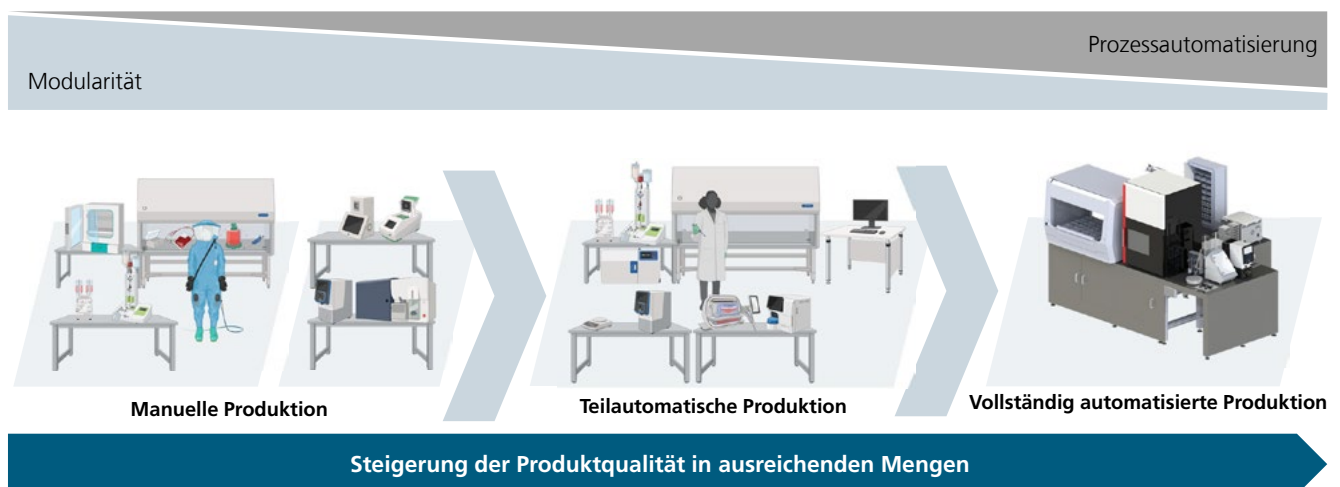


Abbildung 3: Drei Stadien von Produktionslaboren mit steigendem Automatisierungsgrad am Beispiel der CAR-T-Zellproduktion.

Digitalisierung als Grundvoraussetzung

Vollständige Vernetzung im Labor

Wie steht es um die Digitalisierung und Vernetzung im Labor?

Die Bedeutung der Digitalisierung und Vernetzung im Labor nimmt in den Lebenswissenschaften immer weiter zu. Dank moderner Technologien gelingt es, Geräte miteinander zu verknüpfen, Daten auszutauschen und Arbeitsabläufe zu automatisieren. Die umfassende Vernetzung erlaubt eine effizientere Überwachung und Steuerung der Laborprozesse. Außerdem trägt sie einer höheren Datenintegrität bei, die mehr Transparenz und Nachvollziehbarkeit schafft und eine durchgängige Qualitätssicherung ermöglicht.

Digitalisierung und Vernetzung im Labor bieten den Lebenswissenschaften Potenzial für den Einsatz neuer Technologien, wie beispielsweise automatisierte KI-getriebene Screeningverfahren, die in der Biotechnologie die Entwicklung neuer

Wirkstoffe beschleunigen kann [1], [2]. Heute herrscht in den meisten Laboren eine vielfältige Geräteausrüstung verschiedener Hersteller, die nur begrenzt durch elektronische Unterstützung harmonisiert werden kann. Das Zusammenführen und Kontextualisieren der erzeugten Daten gestaltet sich daher kompliziert, fehleranfällig und zeitaufwändig. Deshalb wird eine Vielzahl der Labortätigkeiten heute immer noch manuell durchgeführt. Anstatt die Daten elektronisch zu integrieren, werden Ergebnisse und Messdaten von den Geräten in Systeme zumeist immer noch manuell übertragen. Doch mit zunehmender Anzahl der manuellen Schritte steigt die Wahrscheinlichkeit von Fehlern in den Daten [1], [2]. Wie aber lässt sich die Laborvernetzung und der Datenaustausch zwischen Laboren, individuellen Geräten und vorhandenen Softwarelösungen praktisch umsetzen?

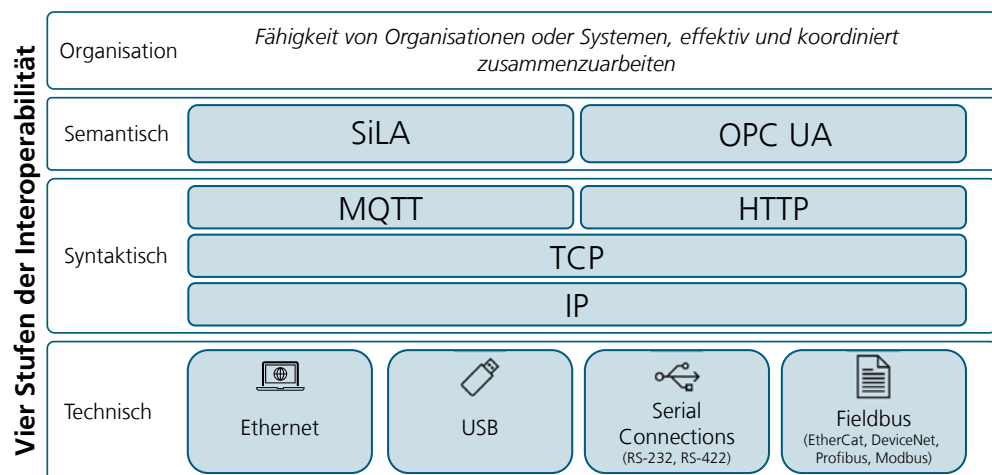


Abbildung 4: Die vier Stufen der Interoperabilität [1], [3].

Es gibt keine Patentlösung für die Interoperabilität von Systemen und Geräten im Labor

Die einfache Antwort ist, dass die verwendeten Hard- und Softwarekomponenten interoperabel sein müssen. Interoperabilität beschreibt in der Informatik den »Grad, in dem zwei oder mehr Systeme, Produkte und Komponenten Informationen austauschen können und die ausgetauschten Informationen verwenden können« [4]. Allerdings ist genau dieser Informationsaustausch aufgrund der Vielfalt an Assets, Produkten und eingesetzten Systemen im Labor eine echte Herausforderung. Interoperabilität lässt sich in vier aufeinander aufbauende Stufen gliedern, die gemeinsamen mit den wichtigsten Schnittstellen und Kommunikationsprotokollen in Abbildung 4 dargestellt sind [1], [3].

Physikalische Schnittstellen wie USB und Ethernet ermöglichen den reinen Datenaustausch ohne Kenntnis über Format und Bedeutung der Daten (technische Interoperabilität). Sind Geräte syntaktisch interoperabel, tauschen sie sich in einem gemeinsam verständlichen Format aus, zum Beispiel MQTT oder HTTP:

MQTT (Message Queue Telemetry Transport) ist ein offenes Kommunikationsprotokoll, das für den Austausch von Daten zwischen Maschinen (M2M) entwickelt wurde und häufig im Internet of Things (IoT) eingesetzt wird. Es basiert auf dem Publish-Subscribe-Prinzip und erlaubt eine zuverlässige Übertragung großer Datenmengen in kurzer Zeit [3], [5].

Durch Datenmodelle und standardisierte Begriffe wird semantische Interoperabilität erzeugt, bei der die Geräte die

Bedeutung der ausgetauschten Daten korrekt interpretieren können. Weiter verbreitete Protokolle sind OPC-UA und SiLA:

OPC UA (Open Platform Communications Unified Architecture) ist eine plattformunabhängige, serviceorientierte Architektur. Neben verschiedenen Kommunikationsmethoden (Publish/Subscribe und Server/Client) bietet OPC-UA den Zugriff auf Informationsmodelle, die speziell für Laboranwendungen entwickelt wurden und grundlegende Datenaustauschschemata im Laborbereich bereitstellen [3], [6].

SiLA (Standardization in Lab Automation) ist eine offene, standardisierte Schnittstelle speziell für die Laborautomatisierung und basiert auf einer Client-Server-Kommunikation. Sie ermöglicht die Gerätesteuerung, den Datenaustausch und die Verwaltung von Statusmeldungen. Durch SiLA können Laborgeräte und Softwaresysteme ihre Dienste in einem Netzwerk bereitstellen. Die SiLA-Features eines Geräts können semantisch beschrieben werden und umfassen die Beschreibung, Eigenschaften, Befehle, Parameter und Rückgabewerte [7].

Bei der letzten Stufe – der organisatorischen Interoperabilität – wird der Datenaustausch im Einklang mit Geschäftsregeln, zum Beispiel Zugriffsrechten, ermöglicht. Obwohl es diese unterschiedlichen Ansätze gibt, konnte sich bisher im Laborbereich noch kein Standard weltweit durchsetzen. Die bestehenden Schnittstellen sind proprietär angelegt, teilweise nicht zertifiziert oder ohne moderne Sicherheitsmerkmale. Sie konzentrieren sich stärker auf den Datenaustausch als auf die Steuerung der Laborgeräte. Dadurch sind sie in der Anwendung begrenzt.

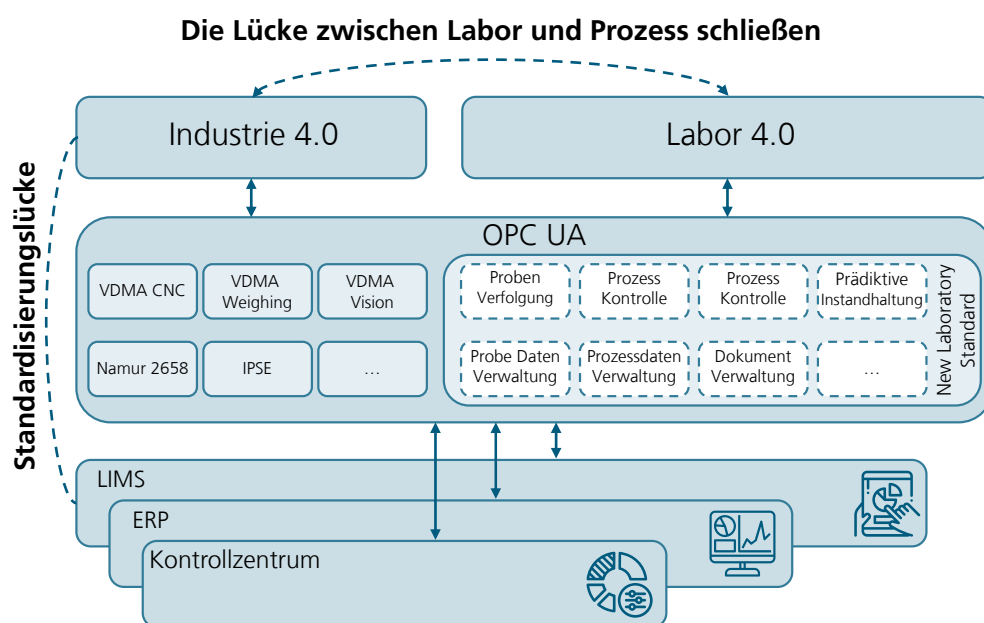


Abbildung 5: Einordnung des neuen Standards in das bestehende Laborumfeld [8].

OPC LADS – ein neuer Kommunikationsstandard für das vernetzte Labor

Anfang 2024 wurde ein neuer Kommunikationsstandard veröffentlicht: der Laboratory and Analytical Device Standard (LADS) [9]. Unternehmen aus dem deutschen Industrieverband für Labor-Analysegeräte [8] haben sich mit Anwendern zusammengeschlossen, um diesen neuen Standard zu entwickeln. LADS basiert auf OPC UA und baut so auf bereits langjährig erprobten Technologien und Standards aus anderen Industriezweigen auf. Daher bietet er viele Vorteile für den Einsatz im Labor:

- OPC UA: Herstellerunabhängiger und bewährter Industriestandard
- Plattformunabhängigkeit auf Software- und Hardwareebene
- Security-by-Design
- Plug-and-Play-Interoperabilität von Labor- und Analysegeräten
- Abdeckung eines breiten Spektrums verschiedener Labor- und Analysegeräte durch gerätetypunabhängige Designprinzipien

LADS adressiert bisher vor allem Anwendungsfälle aus dem Bereich der Automatisierung und dem Service- und Anlagenmanagement. Der Standard ermöglicht die Fernüberwachung der Messung von physikalischen Eigenschaften, das Setzen von Alarmen und das automatisierte Verschicken

von Benachrichtigungen. Durch einzelne Funktionen, die zu komplexeren Programmabläufen zusammengesetzt werden können, lassen sich Geräte steuern. Erfasste Daten und Ergebnisse werden anschließend dem umliegenden IT-System zur Weiterverarbeitung bereitgestellt [9].

LADS legt eine Reihe von Eigenschaften wie Gerätenamen, Kennung, Seriennummer, etc. fest, die Laborgeräte für Erkennungs-, Verwaltungs- und Wartungsaufgaben nachverfolgbar machen. Durch die Erfassung von Betriebszeiten und Wartungsintervallen wird der Gerätezustand überwacht. Informationen zum Gerätestandort werden als geografische oder organisatorische Information hinterlegt, um Wartungen zu vereinfachen und langfristig den Einsatz autonomer Roboter und die Nachverfolgung von Proben zu ermöglichen [9].

Seit Ende 2023 können Hersteller und Entwickler erste Referenzimplementierungen nutzen, um ihre eigenen Produkte zu testen und durch die OPC Foundation zertifizieren zu lassen. Damit rückt eine konsistente und unabhängige Vernetzung zwischen Herstellern, Geräten und Systemen in greifbare Nähe. Durch seine langjährige Erfahrung in der Digitalisierung und Automatisierung von Laborgeräten kann das Fraunhofer IPT Unternehmen schon heute bei der Umsetzung ihrer eigenen Referenzimplementierung unterstützen.

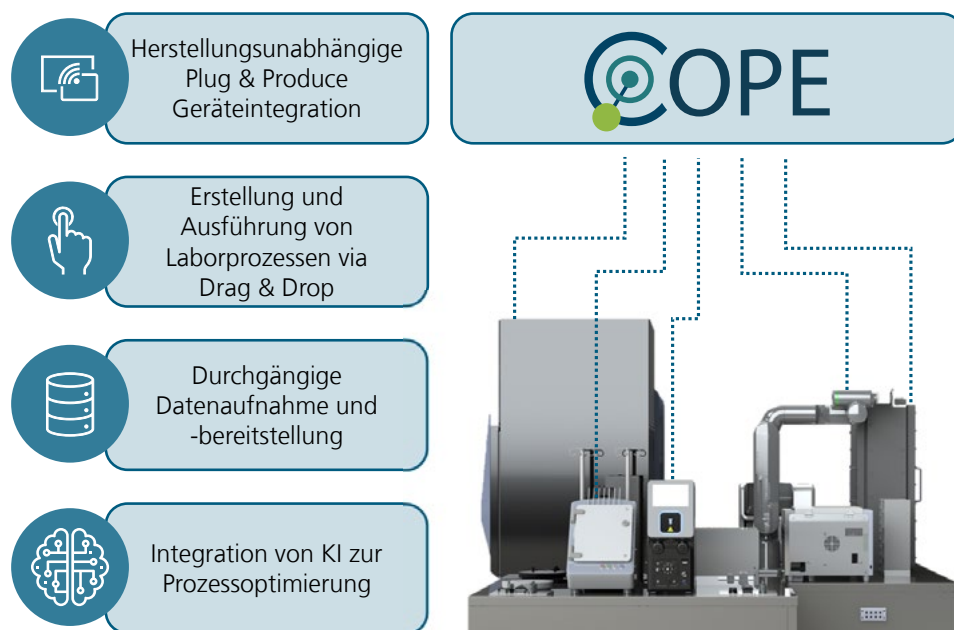


Abbildung 6: COPE als zentrale Steuerung im Labor. [10]

Gemeinsam mit dem Fraunhofer IPT zum digitalen Labor

Der Fokus des Fraunhofer IPT liegt bei der Laborautomatisierung auf der zentralen Steuerung und Überwachung flexibler Laborprozesse. Zu diesem Zweck hat das Fraunhofer IPT die adaptive Steuerungssoftware COPE entwickelt (vgl. Abbildung 7). COPE steht für Control, Optimize, Plan und Execute und beschreibt die vier Schlüsselaufgaben der Software. COPE schlägt die Brücke zwischen Information Technology (IT) und Operational Technology (OT), indem es die direkte Steuerung (Control) von Laborgeräten übernimmt und Prozesse ausführt (Execute). Gleichzeitig nimmt COPE die Produktionsdaten auf und verarbeitet sie, um Produktionsprozesse zu planen (Plan) und kontinuierlich zu optimieren (Optimize).

COPE und die zuvor beschriebenen Schnittstellen und Protokolle befähigen die Laborgeräte, ihre Daten und Services im Netzwerk bereitzustellen. Gerätespezifische Treiber (sogenannte »cope.agents«) gewährleisten die Interoperabilität und integrieren die Geräte durch einen Plug & Produce-Ansatz herstellerunabhängig. In einer No-Code-Benutzerumgebung können Mitarbeitende des Labors individuelle Prozesse durch Drag & Drop erstellen und ausführen lassen. Es können komplexe Prozessketten mittels IF-Verzweigungen und Schleifen erstellt werden. Prozessübergreifend werden alle relevanten Daten aufgenommen, verarbeitet und in Dashboards dargestellt. Durch die Integration von Optimierungsalgorithmen und Verfahren zur Datenanalyse werden Prozesse und Produkte kontinuierlich verbessert [11], [12].

Das Fraunhofer IPT entwickelt COPE kontinuierlich für Kunden und Partner weiter. Die Software orientiert sich am konkreten Marktbedarf und berücksichtigt die neuesten Konzepte der Industrie 4.0 und des IIoT in der Praxis.

Die Potenziale Künstlicher Intelligenz für das Labor der Zukunft

Um die Potenziale Künstlicher Intelligenz (KI) im Labor der Zukunft auszuschöpfen, wird eine qualitativ hochwertige Datenbasis als Ausgangspunkt vorausgesetzt. Die Datenqualität lässt sich nach ISO/IEC 25012 in eine inhärente und eine systemabhängige Datenqualität unterscheiden [13].

Die inhärente Datenqualität bestimmt, wie gut die Daten geeignet sind, um den untersuchten Sachverhalt abzubilden. Sie beschreibt also zum Beispiel, ob die Daten in sich konsistent sind, und ob die aufgenommenen Daten lückenlos sind. Die systemabhängige Datenqualität beschreibt, inwiefern ein System dafür geeignet ist, Daten für Untersuchungen bereit zu stellen. Sie beschreibt beispielsweise, wie die Verfügbarkeit des Systems ist und wie gut Datenverlust vorgebeugt wird. Darüber hinaus bestehen einige weitere Kriterien für Datenqualität, die sich zwischen »inhärent« und »systemabhängig« einsortieren lassen, beispielsweise die Vertraulichkeit oder Verständlichkeit der aufgenommenen Daten.

Zusätzlich sind Metadaten für KI-Auswertungen von großer Bedeutung. Metadaten lassen sich als die Summe aller Informationen eines Informationsobjekts beschreiben, also umgangssprachlich als »Daten über die Daten«. Beispielhafte Metadaten wären demnach Dateiname, Erstellungsdatum oder Dateigröße [14], [15]. Metadaten schaffen somit die Möglichkeit, Daten effizient zu organisieren, zu analysieren und ihre Kontextualisierung sowie Genauigkeit zu verbessern. Zudem können Sie dazu beitragen unerwartete Korrelationen besser zu identifizieren.

Um eine effiziente Datensammlung zu realisieren, eignen sich Ontologien, in denen festgelegt ist, welche Objekte existieren, wie diese zu beschreiben sind, und welche Beziehungen zwischen den Objekten bestehen. Allerdings müssen nicht für jeden Anwendungsfall neue Ontologien erarbeitet werden. Es gibt unterschiedliche Institutionen und Datenbanken, die existierende Ontologien bereitstellen. Im biomedizinischen Kontext existieren zum Beispiel die Onto-Med Research Group in Leipzig oder die Datenbank BRENDA [16], [17].

Erst wenn nach diesen Kriterien eine qualitativ hochwertige Datenbasis vorliegt, bietet auch der Einsatz von KI einen deutlichen Mehrwert. KI wird in diesem Zusammenhang als eine Anwendung von Methoden des Maschinellen Lernens (ML) aufgefasst. Deep Learning (DL) bildet eine Unterkategorie des Maschinellen Lernens [18].

Anwendungsgebiete für KI im Labor der Zukunft

Der große Vorteil von KI-Anwendungen ist die Fähigkeit, große Datenmengen zu verarbeiten und darin komplexe Zusammenhänge und Muster zu entdecken. So können Vorhersagen für die Zukunft berechnet werden. Für das Labor der Zukunft ergeben sich daraus unterschiedliche Anwendungsszenarien:

- KI-Anwendungen werden eingesetzt, um aus großen Datensätzen zu lernen und Muster zu erkennen. Diese Fähigkeit kann zur Analyse von Genomdaten,

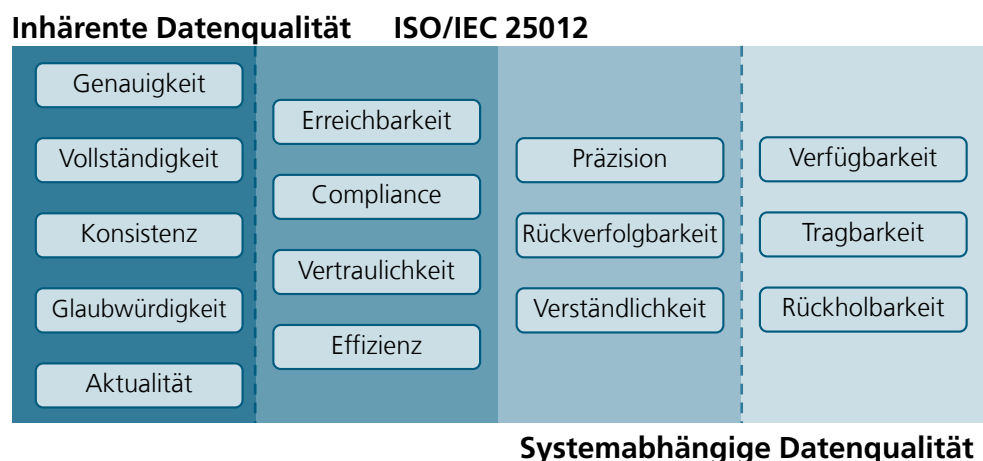


Abbildung 7: Aufteilung der Datenqualität nach ISO/IEC 25012 in inhärente und systemabhängige Datenqualität.

Medikamentenentwicklung oder Diagnose von Krankheiten eingesetzt werden.

- In Laboren kann Deep Learning beispielsweise für die Analyse medizinischer Bilder oder zur Vorhersage von Wirkstoffaktivitäten genutzt werden.
- KI-gesteuerte Roboter können repetitive Aufgaben im Labor übernehmen, beispielsweise das Pipettieren von Proben oder das Durchführen von Assays. Dies erhöht die Effizienz und Genauigkeit der Laborarbeit.
- Durch den Einsatz von KI-Technologien können Labore individuelle Behandlungspläne anhand genetischer Daten erstellen. Dies ermöglicht eine individuellere und präzisere medizinische Versorgung.

Besonders hoch sind in der Medizin die Anforderungen an die Zuverlässigkeit und Vertrauenswürdigkeit solcher Systeme. Da KI-Anwendungen datengetriebene stochastische Modelle enthalten, können klassische Softwaretests für deterministische Software diese Eigenschaften nicht garantieren. Hier eignet sich ein neuer Ansatz, den das Fraunhofer IPT entwickelt hat: Dieser Ansatz quantifiziert die Vertrauenswürdigkeit bei der Gestaltung von KI-Anwendungen und stellt Methoden bereit, um diese auch während des Betriebs zu gewährleisten.

Dafür werden sowohl der Anwendungsfall als auch die zu entwickelnde Software bezüglich ihrer Anforderungen spezifiziert und hinsichtlich ihrer Risiken untersucht. Diese Risiken können unter Zuhilfenahme einer Methodensammlung des Fraunhofer IPT in den vier Dimensionen Transparenz, Robustheit, Sicherheit und Adaptivität gemindert oder zumindest genau beziffert werden [19], [20].

Entlang dieser vier Dimensionen hat das Fraunhofer IPT Erfahrungen in der Entwicklung und im Betrieb von KI-Anwendungen gesammelt, von denen Unternehmen profitieren können. Die erfolgreiche Entwicklung und Nutzung von KI bietet Wettbewerbsvorteile im Labor der Zukunft: So können komplexe Zusammenhänge schneller erkannt werden, Entscheidungen von Mitarbeitenden im Labor können auf Datenbasis unterstützt und große Datenmengen effizienter verarbeitet werden.



Abbildung 9: Aufteilung der Risikobewertung in die vier Dimensionen Transparenz, Robustheit, Sicherheit und Adaptivität.

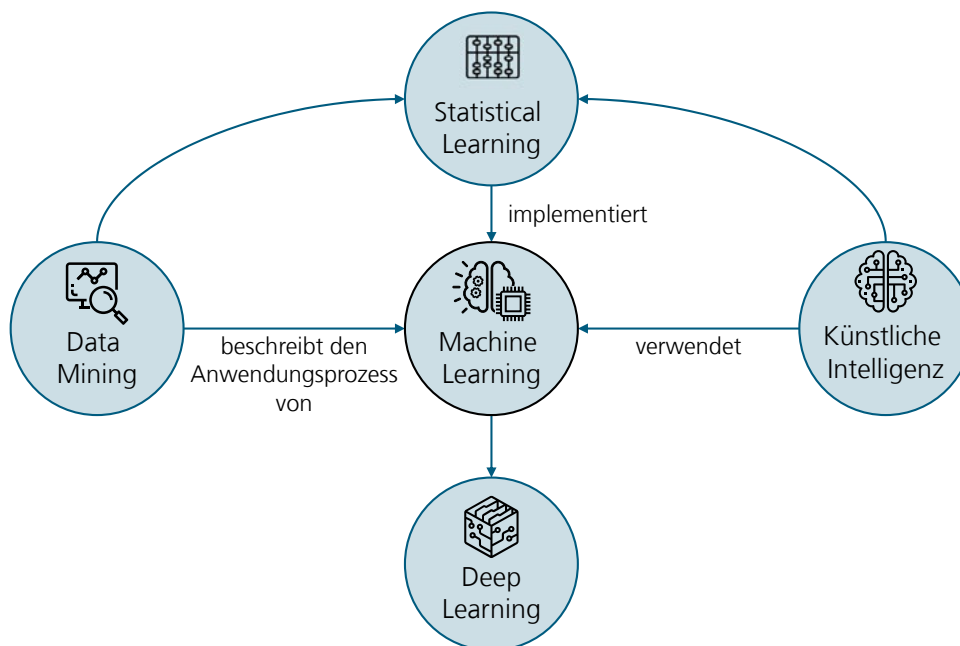


Abbildung 8: Die verschiedenen Komponenten zur Zusammensetzung des Maschinellen Lernens.

Automatisierung von Laborprozessen

Laborautomatisierung zur Produktivitätssteigerung

Die Herstellung von Biopharmazeutika ist regelmäßig ein hochkomplexer und ressourcenintensiver Prozess, der präzise und zuverlässige Laborarbeiten erfordert. Angesichts steigender Anforderungen an Qualität, Effizienz und Geschwindigkeit gewinnt die Laborautomatisierung immer mehr an Bedeutung. Durch den Einsatz automatisierter Technologien können moderne Biolabore repetitive und zeitaufwändige Aufgaben schneller und präziser durchführen und ihre Produktivität erheblich steigern. Die Automatisierung ermöglicht eine höhere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, minimiert menschliche Fehler und steigert die Datengenauigkeit, was entscheidend für die Einhaltung regulatorischer Anforderungen ist. Zudem werden Arbeitskräfte entlastet und können sich auf komplexere Aufgaben konzentrieren, was die Innovationskraft des Unternehmens stärkt. Da manuelle Produktionsumgebungen aktuell noch immer üblich sind, bietet die Laborautomatisierung einen entscheidenden Wettbewerbsvorteil und ermöglicht es biopharmazeutischen Unternehmen, effizienter und kostengünstiger zu arbeiten, was besonders in einem wettbewerbsintensiven Marktumfeld von entscheidender Bedeutung ist.

ATMPs (Advanced Therapy Medicinal Products) sind innovative, biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, die neue Möglichkeiten zur Behandlung schwerer, bisher unheilbarer Krankheiten wie beispielsweise Krebs eröffnen. Sie basieren auf Zell- und Gentherapie sowie Tissue Engineering. In der Europäischen Union unterliegen ATMPs einer besonderen Regulierung, um ihre Sicherheit und Wirksamkeit zu gewährleisten. Dies führt zu hohen Produktionsanforderungen und -aufwänden, die eine Automatisierung der Produktion in diesem Bereich besonders relevant werden lassen.

Vorteile der Prozessautomatisierung in der Biopharmazeutika- oder ATMPs-Herstellung:

- **Höhere Produktivität und Effizienz des Prozesses:**
Automatisierung ermöglicht die schnellere und präzisere Durchführung repetitiver und zeitaufwändiger Aufgaben.
- **Verbesserung der Produktqualität:**
Durch die Reduzierung menschlicher Fehler können konsistente Ergebnisse erzielt werden. Dies ist besonders wichtig für die Qualitätssicherung und die Einhaltung strenger regulatorischer Anforderungen.
- **Wettbewerbsvorteile:**
Effizientere Prozesse senken die Produktionskosten, insbesondere in wettbewerbsintensiven Märkten. Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter werden entlastet und können sich auf komplexere, kreativere und wertschöpfendere Aufgaben konzentrieren. Die Konzentration auf anspruchsvollere Aufgaben stärkt die Innovationskraft des Unternehmens.

Abbildung 10 verdeutlicht qualitativ, dass es aus produktionstechnologischer Sicht sinnvoll ist, bereits möglichst früh im Produktentstehungsprozess eine automatisierte Herstellung zu etablieren. Bei der Entwicklung eines neuen Biopharmazeutikums ist in der Erforschung sowie in der Phase der präklinischen Zulassung ein manueller Betrieb durchaus effizient und sinnvoll. Beim Übergang in die klinischen Studien, muss der Herstellungsprozess klar definiert sein und kann später nur noch unter hohem regulatorischem Aufwand verändert werden. Ist der Prozess bis zu diesem Zeitpunkt also noch nicht für eine Automatisierung ausgelegt, muss die Produktion längerfristig manuell betrieben werden.

Da mit Voranschreiten der klinischen Studien immer mehr Produkte benötigt werden, müssen die Produktionskapazitäten ebenfalls wachsen. Dies führt dazu, dass neue Labore ausgestattet und weitere Fachkräfte eingestellt werden müssen, oder dass teure Herstellungsaufträge an CDMOs vergeben werden müssen. All dies reduziert die Produktionseffizienz.

Wenn zu einem späteren Zeitpunkt unter großen Bemühungen teilautomatisierte Lösungen etabliert werden, kann langfristig dennoch keine Produktionseffizienz erreicht werden, die einer vollautomatisierten Lösung nahekkommt.

Ökonomische Betrachtungen von Laborautomatisierungen zeigen, dass bereits durch die Installation einzelner Automatisierungslösungen, sogenannter Automatisierungsinselfn, bis zu 17 Prozent der jährlichen Kosten eingespart werden können – und das obwohl teilweise neue, teure Geräte dafür angeschafft

werden müssen. Diese Beobachtung bezieht sich auf ein klassisches, nicht automatisiertes Biolabor, in dem häufig neue Prozesse ausgeführt und keine Standard Operating Procedures (SOPs) für die Herstellung eines konkreten Produkts abgearbeitet werden [21]. In Fällen, in denen Laborarbeiten in erster Linie auf die Produktion eines Produkts ausgerichtet sind, welches möglichst effizient gemäß SOP gefertigt werden soll, ist eine vollständige Automatisierung aus ökonomischer Sicht sinnvoller. Eine Wirtschaftlichkeitsbetrachtung der Herstellung von menschlich induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPSCs) hat gezeigt, dass die Gesamtkosten im Vergleich zwischen manueller und der vollautomatisierter Produktion über einen Zeitraum von acht Jahren um circa 40 Prozent gesenkt werden konnten [22]. Diese Automatisierungslösung hat das Fraunhofer IPT zusammen mit Partnern in der »StemCellFactory« umgesetzt, die im folgenden Kapitel näher vorgestellt wird.

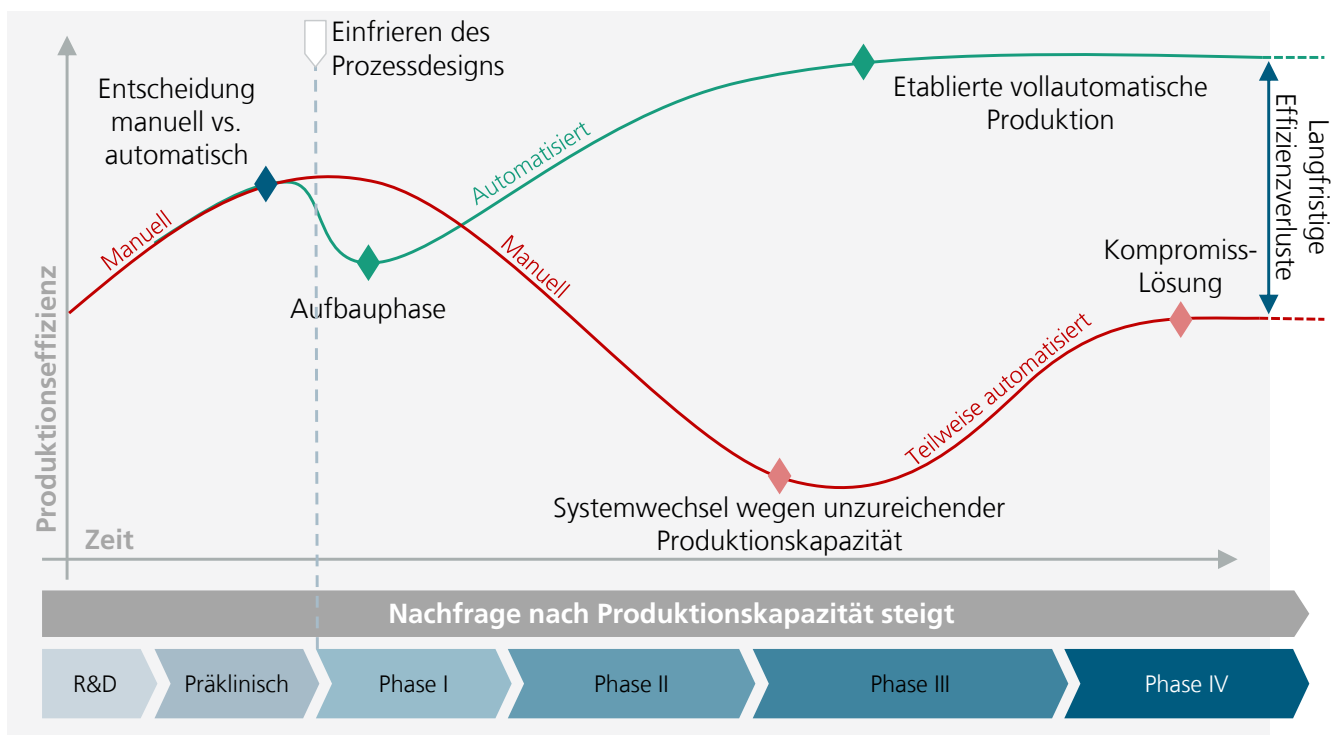


Abbildung 10 – Das »Tal der Tränen« in der ATMP-Produktion. Qualitative Gegenüberstellung der Produktionseffizienz bei manueller und automatisierter Produktion eines ATMPs über den Zeitraum von Entwicklung bis Markteinführung.

Drei Anwendungsfälle für die automatisierte Zellproduktion

Das Fraunhofer IPT forscht seit 2010 an Produktionstechnologien für biologische Produkte. Es wurden bereits mehrere vollautomatisierte Plattformen entwickelt, sowohl für Partner aus der Industrie als auch im Rahmen öffentlich geförderter Forschungsprojekte. Drei dieser Forschungsanlagen sind die »StemCellFactory«, »AUTOSTEM«, »AIDPATH« und im folgenden Kapitel »JointPromise«.

StemCellFactory

Die Automatisierung gewinnt in der Produktion von Stammzellen für die regenerative Medizin einen immer größeren Stellenwert. Ein Beispiel dafür ist die StemCellFactory, eine automatisierte Plattform, die den gesamten Produktionsprozess von hiPSCs abdeckt. Um hiPSCs für kommerzielle Zwecke nutzen zu können, müssen jedoch große Mengen hergestellt werden. Die skalierbare Produktion dieser Zellen ist durch hohe Fehleranfälligkeit und Kontaminationen mit herkömmlichen Produktionsverfahren sehr schwer zu erreichen.

In der StemCellFactory lassen sich innerhalb von drei Wochen hiPSCs in bis zu 500 Zellkulturplatten ohne menschliches Eingreifen produzieren. Die sich entwickelnden Zellkolonien werden automatisch erkannt, geerntet und entsprechend weitergezüchtet. Durch Hochgeschwindigkeitsmikroskopie und entsprechende Verfahren zur Bildauswertung wird die Qualität der Zellen kontinuierlich überwacht. Ein entscheidender Prozessschritt bei der Herstellung der hiPSCs ist die Editierung des Genoms der Ursprungszelle. Hierfür wurde in die StemCellFactory ein automatisiertes Genom-Editing integriert, mit dem die Anlage den gesamten Herstellungsprozess vollautomatisch abbilden kann. Durch die Automatisierung des Prozesses gelingt die Herstellung von hiPSCs in den geforderten großen Mengen, die beispielsweise für Krankheitsmodelle oder Medikamententests dienen können [22], [23], [24].



Abbildung 11: StemCellFactory: Automatisierte Plattform für die hiPSC-Produktion. Standort: Bonn, Deutschland.

AUTOSTEM

Das System ermöglicht eine vollständig automatisierte bioreaktorbasierte Produktion mesenchymaler Stammzellen (MSCs). Dazu werden die Zellen kontinuierlich in Bioreaktoren vermehrt, mit Nährmedium versorgt und regelmäßig gezählt, um ihre Wachstumsrate zu bestimmen. Sobald die gewünschte Zellanzahl erreicht ist, erfolgt die automatische Entnahme der Zellen aus dem Bioreaktor, ihre Separierung vom Nährmedium und die Lagerung in speziellen Kühlgefäßen bei -80 °C.

Die Automatisierung dieses Prozesses bietet entscheidende Vorteile: Sie minimiert das Risiko von Fehlern und Kontaminationen, erhöht die Effizienz und ermöglicht eine Skalierung der Produktion von MSCs im Litermaßstab. Zudem erlaubt sie eine enge Überwachung der Prozessparameter und der Zellqualität in Echtzeit. Für die Qualitätssicherung und die klinische Anwendung ist dies von außerordentlicher Bedeutung.

Die Automatisierung der Stammzellproduktion ist deshalb ein wichtiger Schritt hin zu kosteneffizienten und standardisierten Verfahren für die Herstellung therapeutischer Zellkulturen. So können neue stammzellbasierte Therapieansätze weiterentwickelt und in der breiten Bevölkerung für möglichst viele Menschen zugänglich gemacht werden [25].

AIDPATH

Im Projekt »AIDPATH« entwickelt ein europäisches Konsortium, aus industriellen und akademischen Partnern, eine automatisierte und intelligente Anlage zur Herstellung von CAR-T-Zellen. Diese Technologie ermöglicht eine gezielte und individualisierte Zelltherapie direkt am Behandlungsort der Patientinnen und Patienten.

Zur Optimierung der CAR-T-Zell-Herstellung setzen die Forschenden auf Künstliche Intelligenz (KI) und die Integration individueller Patientendaten in den Behandlungsprozess. Dadurch können hochwirksame und individuelle CAR-T-Zellprodukte entwickelt werden, die genau an die Bedürfnisse der erkrankten Personen angepasst sind.

Die Anlage aus dem Forschungsprojekt »AIDPATH« wird Erkrankten zukünftig den Zugang zur CAR-T-Zelltherapie erleichtern. Die Automatisierung und Dezentralisierung der Produktion werden dazu beitragen, dass die Produktionszeiten verkürzt und Therapien schneller und effizienter verfügbar sein werden [26].

Anwendungsfall: Automatisierte Gewebeproduktion

Der demografische Wandel und veränderte Lebensstile führen zu einem steigenden Bedarf an Therapeutika für Volkskrankheiten. Arthrose und Herz-Kreislauf-Erkrankungen infolge von Übergewicht, Bewegungsmangel oder mangelhafter Ernährung sind nur zwei Erkrankungsformen, die in epidemiologischen Studien klar identifiziert werden konnten. Neue Therapieansätze der regenerativen Medizin sehen den Einsatz von Gewebeersatzstrukturen zur Wiederherstellung von Körperfunktionen vor und bieten eine Alternative zu konventionellen Behandlungsmethoden. Durch Kombination neuer Materialien, Systeme und Verfahren aus den Materialwissenschaften, der Biotechnologie und den Ingenieurwissenschaften werden unter dem Schlagwort »Tissue Engineering« Gewebeersatzstrukturen mit komplexen Wirkmechanismen hergestellt. Beispiele dafür sind Ersatzstrukturen zur Wiederherstellung mechanischer Funktionen, beispielsweise in knöchernen Bereichen der Mund-, Kiefer- und Gesichtsrekonstruktion oder im Dentalbereich. Darüber hinaus eröffnen auf lebendem Material basierende Implantate völlig neue Möglichkeiten zur Geweberegeneration. Solche zellbasierten Gewebeimplantate bestehen aus einer Stütz- oder Matrixstruktur, an oder in der hochpotente Zellen integriert werden. Der Zelltyp wird auf das zu ersetzende beschädigte Gewebe angepasst, sodass der Körper keine Abwehrreaktion gegen das Fremdmaterial auslöst. Durch die Einbringung körperähnlicher Zellen in einer gewebespezifischen Struktur wird beschädigtes Gewebe nicht nur ersetzt, sondern durch Zell-Zell-Interaktionen schließlich regeneriert.

Herausforderungen des Tissue Engineering

Besondere Herausforderungen des Tissue Engineering liegen in der Auswahl geeigneter Trägermaterialien für lebende Zellen: Während die mechanischen Eigenschaften des Materials die Zellausbreitung und -anhaftung beeinflussen, sind für großflächige Implantate zusätzlich aderähnliche Strukturen erforderlich, um die Nährstoffversorgung des lebenden Materials zu gewährleisten. Neue Materialtypen wie Hydrogele aus körpereigenem Kollagen bieten nicht nur eine ideale Kultivierungsgrundlage für Zellen, sondern verhindern auch Abwehrreaktionen, die bei synthetischen Implantaten auftreten würden. Sogenannte Bioprinter, eine weiterentwickelte Form konventioneller 3D-Drucker, können komplexe mehrschichtige Implantate aus verschiedenen Material- und Zelltypen in gewebeähnlichen Strukturen herstellen.

Außerdem wird eine große Menge an Zellen in Gewebeimplantaten benötigt, um den Anteil an Trägermaterial zu minimieren und damit das Regenerationspotenzial zu steigern – für Strukturgrößen im Zentimeterbereich sind dabei oft bereits mehrere Millionen Zellen erforderlich. Damit der weltweit steigende Bedarf gedeckt werden kann, ist die Skalierbarkeit des Herstellungsprozesses zellbeladener Gewebeersatzstrukturen unabdingbar.

Vorteile der Prozessautomatisierung

Die Prozessautomatisierung bietet neben hohen Durchsätzen eine konstante Qualität und hohe Effizienz. Sie hilft außerdem, die hohen Personalkosten für die zurzeit hauptsächlich manuell ausgeführten, repetitiven Prozesse zu senken. Forschungstrends in der Zellkultur sind die Verwendung dreidimensionaler Zellaggregate, sogenannter Sphäroide (Kugellkörper), die neben einer hohen Zelldichte auch die Interaktion der Zellen untereinander sowie mit dem umliegenden Material verbessern. Insgesamt kann dadurch eine höhere Überlebensrate der Zellen erzielt und der Regenerationsprozess des Gewebes verbessert werden.

Automatisierte Herstellung fortschrittlicher 3D-Gelenkimplantate zur Arthrosebehandlung

Das EU-Forschungsprojekt »JointPromise« umfasst die Konzeption und Umsetzung einer automatisierten Produktionsplattform für dreidimensionale Gelenkimplantate zur Behandlung von Arthrose.

In jüngsten Studien wurden Muskel-Skelett-Erkrankungen als eine der zehn häufigsten Krankheiten in der mittleren Altersgruppe ermittelt. Unter den muskuloskelettalen Erkrankungen ist Arthrose eine der häufigsten chronischen Gelenkerkrankungen, die zu einem fortschreitenden Abbau des Knorpels mit über 300 Millionen weltweit gemeldeten Fällen führen. Mit Blick auf eine zunehmend alternde Weltbevölkerung wird davon ausgegangen, dass die Zahl der Arthrosefälle in Zukunft weiter zunimmt – wie auch in Studientrends ersichtlich [27].

Das Tissue Engineering kann eine vielversprechende Alternative zu konventionellen Langzeitmedikationen, Physiotherapien oder Gelenkersatzoperationen bieten. Zellbasierte

3D-Strukturen für die Regeneration von Knorpel werden im Projekt »JointPromise« durch eine hochskalierte Zellproduktion kombiniert mit mehrschichtigem Bioprinting automatisiert hergestellt. Die Produktionsanlage unterliegt höchsten Hygienestandards, beispielsweise hinsichtlich der Reinigung, den ausgewählten Materialien oder der Luftfiltration.

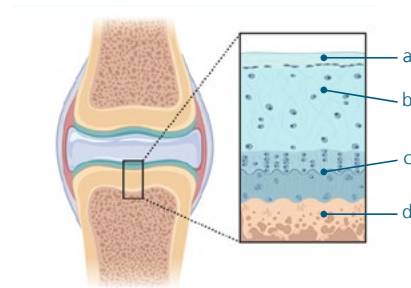
Die Produktionsanlage nutzt einen 6-Achs-Roboter für den Transport der Zellkultursysteme zu den verschiedenen Anlagenkomponenten. Da der Großteil des Zellvermehrungsprozesses aus Flüssigkeitstransporten besteht, sind Pipettierroboter für verschiedene Flüssigkeitsmengen in die Anlage integriert. Für die Zellvermehrung in temperierter Umgebung, ähnlich der menschlichen Körpertemperatur, ist ein Brutschrank implementiert. Neben Bevorratungssystemen für Prozessflüssigkeiten und Verbrauchsmaterialien rundet ein automatisiertes Mikroskop zur hundertprozentigen Qualitätskontrolle die Prozesskette der Zellproduktion ab. Die produzierten Knorpelzellaggregate werden schließlich im Bioprinter zu dreidimensionalen Ersatzstrukturen verarbeitet.



Abbildung 12: Rendering der Produktionsanlage mit einem zentralen Roboter für das komplette Materialhandling sowie die Anordnung aller weiteren Geräte.

Das schichtweise Verdrucken von Trägermaterial, Gleitschichten sowie Zellaggregaten ermöglicht die Nachbildung des komplexen Gewebeaufbaus im menschlichen Körper. Entgegen der Erwartung, dass Knorpel nur eine Pufferfunktion mechanischer Gelenkbelastungen erfüllt, ist eine Vielfalt an funktionalen Zell- und Materialtypen vertreten, die im Bioprinter gezielt nachgebildet werden können.

Die Entwicklung und der Aufbau der »JointPromise«-Anlage am Fraunhofer IPT bilden die Grundlage für eine automatisierte Hochdurchsatz-Zellproduktion, um der steigenden Nachfrage nach alternativen Therapieansätzen in der regenerativen Medizin gerecht zu werden.



- a. Gelenksoberfläche
- b. Gelenkknorpel
- c. Tidemark
- d. Hypertrophe Chondrozyten der präsumptiven Knochenzone

Abbildung 13: Die Knorpelschicht, welche mit den auf der Anlage produzierten Implantaten nachgebildet

Intelligente und integrierte Analytik

Inline-Messtechnik

Hochgeschwindigkeits-Mikroskopie

Bei der Kultivierung von Zellpopulationen spielen die Qualitätskontrolle und Analyse eine wichtige Rolle. Vor allem die Untersuchung großflächigerer Proben bei einer hohen Vergrößerung nimmt viel Zeit in Anspruch. Da Zellkulturplatten häufig von geschultem Fachpersonal untersucht werden, gestaltet dies den Prozess personal- und kostenintensiv und ist anfällig für subjektive Fehler in der Endkontrolle. Durch den Einsatz eines kontinuierlichen Scan-Verfahrens können große Proben schnell und einfach mittels High-Speed-Mikroskopie digitalisiert werden. Anhand nachgelagerter Bildverarbeitungsprozesse lässt sich auch die Analyse der Bilddaten vollständig automatisieren. Dadurch ergeben sich personal- und zeitsparende Prozesse, mit denen sich der Durchsatz größerer Produktionsanlagen steigern und eine reproduzierbare Qualitätskontrolle der Zellen sicherstellen lässt.

Die Technologie der High-Speed-Mikroskopie

Aufgrund des geringen Sichtfeldes des Mikroskops müssen große Proben stückweise untersucht werden. Herkömmliche Mikroskope verwenden hierbei ein Stop-and-Go-Verfahren, bei dem die einzelnen Bildausschnitte nacheinander angefahren werden, der Fokus justiert wird und anschließend die Bildaufnahme erfolgt. Durch das wiederholte Beschleunigen und Abbremsen ist dieses Verfahren sehr zeitaufwändig und für Proben, die mit Flüssigkeit gefüllt sind, ungeeignet.

Das Fraunhofer IPT hat deshalb ein High-Speed-Mikroskop entwickelt, bei dem die Probe kontinuierlich unter dem Objektiv verfahren wird und Bilder unter Bewegung aufgezeichnet werden. Um Bewegungsunschärfe bei der Bildaufnahme zu vermeiden, kommt eine Blitzlichtquelle mit externer Triggerung und hoher Beleuchtungsstärke zum Einsatz. Die kurze Beleuchtungszeit sorgt dafür, dass die Relativbewegung zwischen Objektiv und Probe die Auflösungsgrenze der Kamera nicht überschreitet und scharfe Bilder entstehen. Zusätzlich wird die Fokusslage für jeden Bildabschnitt dynamisch durch einen z-Piezo-Aktor nachgeführt, um Unebenheiten zu kompensieren und der geringen Tiefenschärfe Rechnung zu tragen. Die Daten für die Fokussnachführung stammen aus einem vorgelagerten

Fokusscan, bei dem die Probe durch einen konfokalchromatischen Sensor abgetastet wird, sodass aus den Daten ein Höhenprofil erstellt werden kann [28].

Der Aufbau der Mikroskope

Die Basis bildet der Mikroskop-Körper, der um einen verfahrenbaren Probentisch, eine Blitzlichtquelle und eine High-Speed-Kamera erweitert wurde. Mit einem angeschlossenen Computer werden die Messvorgänge gesteuert und die Bilddaten ausgewertet. Ein Controller synchronisiert die Bildaufnahme mit der Beleuchtung und der Fokuskorrektur. Durch den einfachen und vergleichsweise kostengünstigen Aufbau lässt sich eine Vielzahl kommerziell erhältlicher Mikroskope für die High-Speed-Bildaufnahme erweitern und es können verschiedene Aufbauten mit Aufricht-, Durchlicht-, Phasenkontrast- und Polarisationsmikroskopie umgesetzt werden.

Bildverarbeitung

An den Bildaufnahmeprozess schließen sich mehrere Post-Processing-Schritte an. Zu diesen zählt die Korrektur von Schattierungen und die Erhöhung des Kontrasts sowie das Stitching, bei dem die Einzelaufnahmen zu einem Gesamtbild zusammengefügt werden. Auch eine integrierte Bildauswertung mit Mustererkennung oder KI Algorithmen für individuelle Aufgaben wie die Zellsegmentierung und die Konfluenz-Berechnung ist möglich. Durch die GPU-Unterstützung laufen selbst rechenintensive Prozesse parallel zum Scanvorgang ab und erlauben ein echtzeitfähiges Datenhandling. Die Ergebnisse der Bildverarbeitung liegen dem Benutzer dadurch schon unmittelbar nach dem Scan vor.

Für eine weiterreichende Analyse werden immer häufiger Methoden des Deep Learning eingesetzt. In der Regel müssen solche neuronalen Netze auf den gegebenen Datensatz abgestimmt werden, um eine optimale Performance zu erzielen. Für die erfolgreiche Entwicklung von Deep-Learning-Ansätzen werden Expertinnen und Experten mit ausgeprägtem Domänenwissen benötigt. Das Fraunhofer IPT war an der Entwicklung einer Software beteiligt, die für neue Datensätze eine geeignete Auswahl an Algorithmen vorschlägt und auf den Datensatz anwendet. Zu diesem Zweck wurde eine

Entscheidungslogik anhand einer Vielzahl von Deep-Learning-Pipelines zusammen mit domänenspezifischen Anwendungsfällen trainiert. Anwenden ist es dadurch möglich, ohne Spezialkenntnisse im Bereich Künstlicher Intelligenz leistungsfähige Algorithmen für individuelle Anwendungsfälle zu erstellen [29].

Integration in automatisierte Prozesse

Das Mikroskop kann in vollautomatisierten Anlagen zur Analyse der kultivierten Zellen eingesetzt werden. Dies ermöglicht hochdurchsatzfähige Prozesse bei gleichbleibend guter Qualitätskontrolle und dokumentierbaren Qualitätsparametern.

Damit auch die Separation und Entnahme einzelner Zellen auf einer Kulturplatte vollständig automatisiert werden kann, wurde die Integration des laserinduzierten Vorwärtstransfers (LIFT, engl. Laser-induced forward transfer) in das bestehende High-Speed-Mikroskopiesystem erfolgreich getestet. Durch die Integration eines Lasers in den Strahlengang des High-Speed-Mikroskops lassen sich die Analyse und Zellisolation in nur einem Gerät vereinen, ohne dass eine zusätzliche Probenpräparation erforderlich ist. Bei diesem Verfahren wird gepulste Laserstrahlung verwendet, die auf die Grenzfläche zwischen der Mikrotiterplatte und dem Zellmedium gerichtet wird, um Zellen über einen Luftspalt zwischen zwei Oberflächen zu transportieren [30].

Adaptive Phasenkontrastmikroskopie

Die Phasenkontrast- und die Fluoreszenzmikroskopie zählen zu den wichtigsten Verfahren für die Analyse biologischer Proben und zur Beobachtung lebender Zellen. Im Gegensatz zur Fluoreszenzmikroskopie erfordert die Phasenkontrastmikroskopie jedoch keine Fluoreszenzmarkierungen und ist daher schonender für die automatisierte Kultivierung hochwertiger Zellen. Allerdings wird die Beobachtungsfläche durch den sogenannten »Meniskuseffekt« auf die Mitte der Zellgefäße beschränkt. Die Bestimmung der Qualitätsparameter außerhalb dieses Bereichs ist dadurch erschwert.

Das Fraunhofer IPT forscht an Verfahren in der adaptiven Phasenkontrastmikroskopie, um die mikroskopisch sichtbare Fläche erheblich zu vergrößern. Damit die Methode auch in automatisierten Anlagen angewandt werden kann, ist es Ziel in einem laufenden Forschungsprojekt, das Verfahren hochdurchsatzfähig zu gestalten [31].

Ausblick auf weitere Entwicklungen

Obwohl das Verfahren bereits heute schneller ist, als vergleichbare Stop-and-Go-Verfahren arbeitet das Fraunhofer IPT immer weiter daran, die Aufnahmeprozesse zu verbessern. Durch die einfache Erweiterungsfähigkeit von Mikroskopiesystemen können in Projekten individuelle Lösungen für verschiedene Branchen entwickelt werden. Dabei kann auf eine Vielzahl kundenbezogener Anforderungen eingegangen und die High-Speed-Mikroskopie in bestehende, automatisierte Anlagen integriert werden.

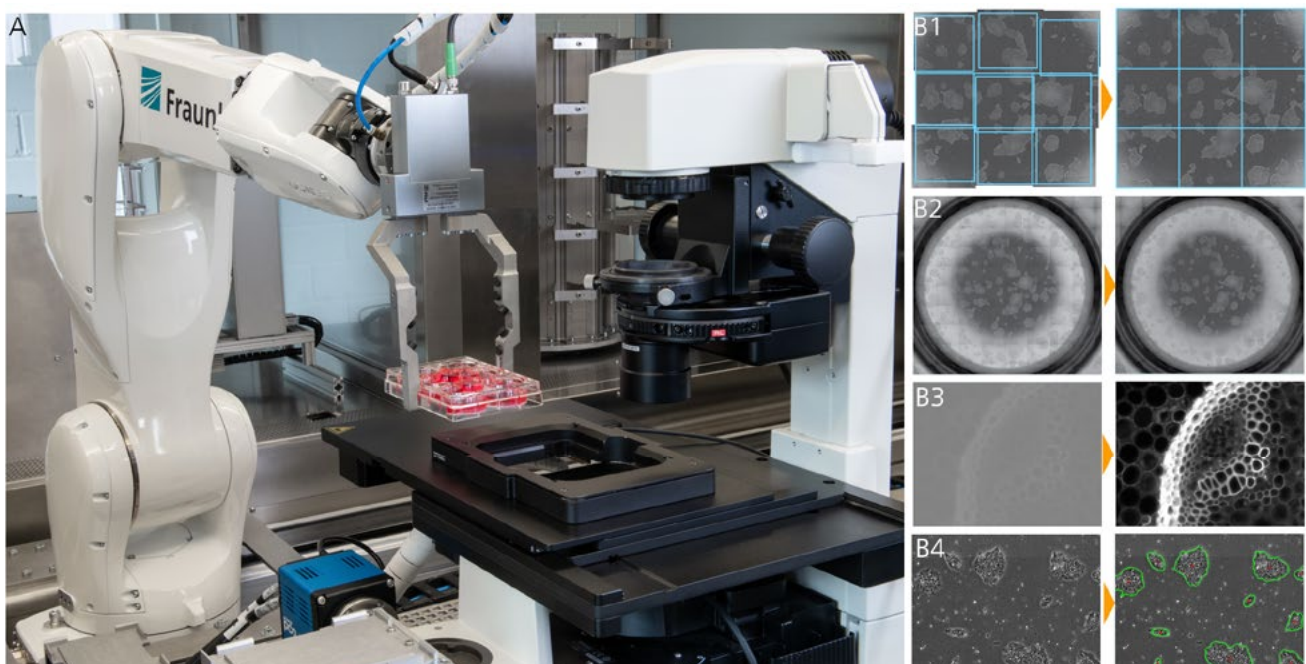


Abbildung 14: Das High-Speed-Mikroskop in einer automatisierten Anlage mit Roboterarm (A) und einer Auswahl an Bildverarbeitungsschritten. B1: Image-Stitching, B2: Shading-Correction, B3: Histogramm-Normalisierung und B4: Zellsegmentierung.

Optische Kohärenztomographie

Die Optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein bildgebendes Verfahren, das auf der kurzkohärenten Interferometrie basiert und hochauflösende Querschnittsbilder (semi-)transparenter Materialien erstellt.

Die Ursprünge des Verfahrens liegen in der Augenheilkunde und dort vor allem in der nicht-invasiven Inspektion des Augenhintergrunds. Darüber hinaus hat sich die Bildgebung mit einer Vielzahl neuer Funktionen und Modalitäten rasch weiterentwickelt. Die biomedizinische Forschung und Diagnostik bilden nach wie vor die Hauptanwendungsgebiete. Neben der Ophthalmologie spielen heute aber auch Anwendungen der Dermatologie und der Kardiologie eine immer größere Rolle.

Die Eigenschaften der OCT und besonders ihre Fähigkeit, hochauflösende Querschnittsbilder berührungslos zu generieren, machen die Technik für ein breites Spektrum an Forschungsthemen und Anwendungen außerhalb des biomedizinischen Bereichs attraktiv. Dazu zählen die Oberflächen- und Materialprüfung sowie die Defekterkennung in Polymeren oder anderen streuenden Proben.

Die Arbeitsweise der OCT gleicht der Ultraschallbildgebung. Detektiert werden hier jedoch keine Schallwellen, sondern die Änderung der Weglänge der verwendeten kurzkohärenten Lichtquellen, beziehungsweise die Größe des zurückgestreuten

Lichts. Der grundlegende Aufbau eines OCT-Systems besteht aus einem Michelson-Interferometer mit einer kurzkohärenten Lichtquelle, einem Detektor sowie einem Proben- und Referenzpfad. Das Licht wird durch einen Strahlteiler in die beiden Pfade aufgeteilt und jeweils reflektiert. Im Probenpfad befindet sich neben der Fokusoptyk ein scannendes Spiegelpaar, das ein Abtasten des Lichtpunktes in transversaler Richtung senkrecht zur Probe erlaubt. So können neben Punktmessungen für ein Tiefenprofil der Probe auch Querschnittsbilder oder Volumen-Scans aufgenommen werden. Die Detektion des überlagerten Lichts aus Proben- und Referenzpfad erfolgt meist in einem Spektrometer. Ein axiales Abscannen der Probe ist nicht notwendig, da die Tiefeninformation der Frequenzmodulation aus dem Interferenzspektrum im Detektor zu entnehmen ist.

Abhängig von der verwendeten Lichtquelle und der Fokusoptyk können Auflösungen von circa 3 bis 10 μm erreicht werden. Die Abbildungstiefe ist durch die optische Dämpfung aufgrund von Gewebestreuung und -absorption begrenzt. In den meisten Geweben kann eine Bildgebung bis zu einer Tiefe von 2 bis 3 mm erreicht werden. Die OCT schließt somit die Lücke zwischen der Mikroskopie, die zwar hochauflösend arbeitet, jedoch keinen Zugang zu inneren Strukturen erlaubt, und der Ultraschallbildgebung, die tief in (menschliches) Gewebe blicken kann, deren Auflösung jedoch deutlich schlechter ist als bei der OCT.

Verwendung der OCT in der Laborumgebung

Für die Anwendung der OCT in biologischen, chemischen oder medizinischen Laboren spricht vor allem die hohe Auflösung sowie die im Vergleich zur Mikroskopie größere Messtiefe. Ein weiterer wichtiger Vorteil der OCT ist die Nicht-Invasivität, die unter anderem eine Analyse dynamischer Vorgänge in Proben ermöglicht. Aufgrund der Auflösung im Mikrometerbereich bei zerstörungsfreier Arbeitsweise kann die OCT als »optische Biopsie« verwendet werden, um Gewebe sowohl qualitativ als auch quantitativ zu untersuchen [32]. Hochauflösende OCT-Systeme mit einer räumlichen Auflösung von rund 1 μm kommen der pathologischen Histologie nahe. Beispiele für die OCT-Nutzung sind In-vivo-Untersuchungen zur Unterscheidung zwischen gutartigem und bösartigem Epithelgewebe zur Diagnose verschiedener Krebsarten [33] sowie In-vitro-Studien zur Analyse künstlicher Gewebe oder zur Überwachung von Wundheilungsprozessen.

OCT ist für Anwendungen in der Entwicklungsbiologie von Interesse, denn sie erlaubt eine wiederholte Bildgebung der sich entwickelnden Morphologie einer Probe, ohne dass diese geopfert oder verändert werden muss [32]. So lässt sich beispielsweise die Entwicklung von Gewebe über längere Zeiträume von mehreren Tagen oder Wochen beobachten. Es lassen sich aber ebenso Veränderungen des Gewebes in kurzen Zeiträumen von Millisekunden bis zu mehreren Sekunden

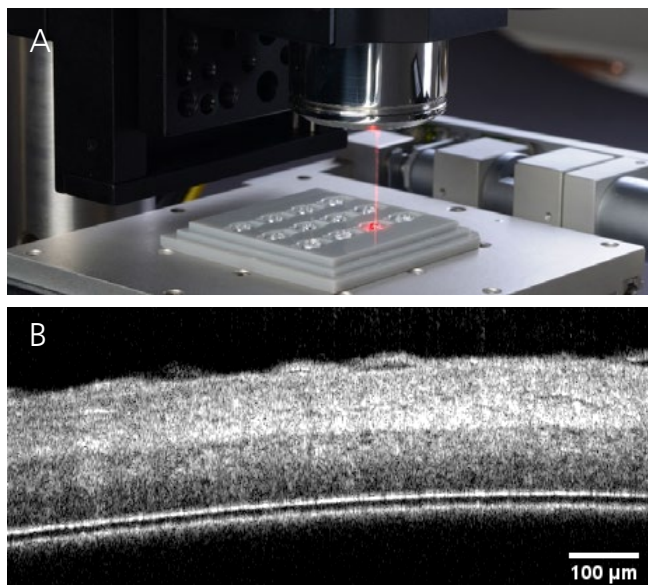


Abbildung 15 – A: Scankopf eines OCT-Systems. Das Objektiv fokussiert auf die Probe, von der das rückgestreute Licht am Detektor gemessen wird. B: OCT-Querschnitt eines In-vitro-Gewebes. Sowohl die Dicke des Gewebes als auch innere Strukturen und Grenzflächen können durch die OCT detektiert werden.

innerhalb eines OCT-Datensatzes aufdecken. Im Labor können auf diese Weise Veränderungen in Zellkulturen zeitlich verfolgt werden, ohne dass eine Färbung oder Fixierung erforderlich ist. Mithilfe der Analyse solcher OCT-Bilderstapel innerhalb der »dynamischen OCT« (engl. Dynamic OCT) gelingt es beispielsweise die Viabilität von Zellen in Geweben zu analysieren und deren intrazelluläre Aktivitäten zu beobachten. Zu den Funktionserweiterungen zählen auch die Darstellung von (internen) Spannungen sowie die Messung von Blutflüssen.

Neben diesen funktionellen Erweiterungen für die Qualitätsüberwachung von In-vitro-Gewebe oder von Zellkulturproben ermöglicht die berührungslose, optische Messweise zudem eine direkte, kontaminationsfreie Integration in die Laborumgebung, beispielsweise in Bioreaktoren [34]. Auch in verschlossenen transparenten Gefäßen kann bei hohem Kontrast Bildgebung stattfinden. Das vereinfacht die Handhabung im Labor deutlich.

Trends und Potenziale der OCT im Labor

In den vergangenen Jahren wurde die OCT stetig weiterentwickelt und die Bildgebung mit zusätzlichen Kontrasten erweitert. Zusätzlich zu Verbesserungen der Hardware mit dem Ziel einer schnelleren Bildgenerierung entwickelt sich auch die »funktionelle OCT« weiter und hält verstärkt Einzug in biologische und biochemische Labore. Hierunter zählen z.B. die Deutung morphologischer Merkmale und die Dynamic-OCT zur Überwachung der Gewebe- bzw. Zelldynamik. Dies ist besonders wertvoll für die Untersuchung der Zellmorphologie, der Gewebeentwicklung und der Auswirkungen verschiedener Behandlungen auf biologische Proben.

In der Pharmazie oder der Krebsforschung kann die OCT in Zukunft eingesetzt werden, um das Eindringen und die Verteilung von Arzneimitteln in Gewebe und Organen zu untersuchen. Diese Informationen sind unerlässlich für die Bewertung der Wirksamkeit von Medikamenten. Auch im Bereich des Tissue Engineering und in der regenerativen Medizin zeigt sich die OCT immer mehr als leistungsfähiges Instrument zur Charakterisierung von Biomaterialien, Polymerscaffolds oder Implantaten.

Hinzu kommen neue Möglichkeiten der Daten- und Bildverarbeitung durch Ansätze der künstlichen Intelligenz. Beispielsweise können dadurch die Segmentierung und Klassifizierung von Gewebe vereinfacht und optimiert, Anomalien besser und schneller erkannt und Vorhersagen über Krankheitsverläufe oder Gewebeveränderungen getroffen werden. Multimodale Bildgebung wie die Integration von OCT in Mikroskope bietet eine ganzheitlichere Sicht auf biologische Strukturen und erleichtert die Handhabung von Zellkulturen und anderen Proben im Labor. Insgesamt profitieren immer mehr Anwendungsfelder von den Vorteilen der OCT wie der Nicht-Invasivität und der hohen Auflösung bei großer Messtiefe. So kann die OCT immer mehr aufwändige, zerstörende Qualitätsmethoden in biologischen Laboren ergänzen oder sogar ablösen.

At-Line-Unterstützungssysteme

Mikrolabore auf Chip und Disk

Innerhalb mikrofluidischer Systeme können Flüssigkeiten und Gase durch mikroskopische Kanäle und Membranen zielgerichtet gelenkt und bewegt werden. In den Life Sciences geht es hier um die Miniaturisierung von Analyseverfahren für Laboranalysen, Qualitätskontrolle in Produktionsanlagen und Laboren, um medizinische Diagnostik inklusive Point-of-Care-Testung (POCT) und um die Umweltanalytik. Miniaturisierung ermöglicht geringere Probenvolumina, niedrigeren Materialaufwand, eine schnellere Analyse, eine einfachere, robustere und dezentrale Durchführung und in vielen Fällen geringere Kosten pro Test. Mikrofluidische Systeme können für ausgewählte Methoden individuell angepasst werden und bieten eine hohe Flexibilität für eine Vielzahl von Anwendungen.

Herstellung mikrofluidischer Systeme

Die Herstellung mikrofluidischer Systeme erfolgt durch chip-basierte Systeme mit Flüssigkeitstransport, der durch Kapillarkräfte innerhalb poröser Membranen oder Mikrokanäle passiv angetrieben wird. Für den aktiven Flüssigkeitstransport eignen sich Systeme mit steuerbaren Pumpsystemen oder zentrifugalkraftgetriebene Disk-Plattformen. Eine Möglichkeit zur Herstellung mikrofluidischer Systeme im industriellen Maßstab ist die sogenannte Nano-Imprint-Lithographie auf kontinuierlichen Rolle-zu-Rolle-Maschinen, die eine kostengünstige Produktion ermöglicht. Zentrifugale Lab-on-a-Disc-Systeme können mit optischen Polymeren auch durch Spritzgießverfahren abgeformt werden. Automatische Pick-and-Place-Systeme eignen sich nach der Polymerabformung für die Bestückung mit funktionellen Einheiten unter aseptischen Bedingungen und abschließende Laminierungen zur Versiegelung der Produkte.

Je nachdem, welches Probenmaterial analysiert werden soll, können funktionelle Einheiten wie Filtersysteme, biologische oder optische Markierungen oder Techniken zur Stoffseparation integriert werden. Zur quantitativen oder qualitativen Analyse können optische oder elektrochemische Methoden

angewendet werden. Die Messsensorik kann sich direkt auf dem mikrofluidischen Testchip befinden, beispielsweise in Form elektrisch und mit geringem instrumentellen Aufwand auslesbarer Mikroelektrodenarrays. Durch die Kopplung an fluoreszente oder kolorimetrisch messbare Farbstoffe ist es möglich, optische Analysen mit externen optischen Analysesystemen vorzunehmen.

Ein weiteres Untersuchungsverfahren ist die Raman-Spektroskopie. Dabei wird mit Hilfe von Lasern ein Raman-Spektrum aufgenommen. Anhand der charakteristischen Peaks im Spektrum können Rückschlüsse auf die enthaltenen Moleküle gezogen werden. Für die Raman-Spektroskopie eignen sich die sogenannten SERS-Substrate (Surface-enhanced Raman scattering), die eine Verstärkung des Raman-Signals um den Faktor 10^6 bis 10^8 ermöglichen. SERS-Substrate bestehen aus einem Metall-Nanopartikel-Array, das durch Nanoimprint-Lithographie hergestellt wird. Die Probenmoleküle binden sich an die metallischen Nanopartikel und werden dadurch verstärkt detektiert.

Anwendungsgebiete mikrofluidischer Systeme

Mikrofluidische Systeme bieten zahlreiche Vorteile in der Diagnostik. Das Fraunhofer IPT erforscht und entwickelt mikrofluidische Systeme für zahlreiche Anwendungsfelder, beispielsweise zur schnellen Diagnose von Infektionskrankheiten, zur Bestimmung von Spurenelementen in Trinkwasser oder zur Analyse von Lebensmitteln. Ein weiterer wichtiger Anwendungsbereich sind Qualitätskontrollen in Produktionsanlagen, bei der mikrofluidische Systeme zur schnellen und präzisen Bestimmung von Produktionsfehlern eingesetzt werden. Darüber hinaus werden am Fraunhofer IPT mikrofluidische Systeme auch für die Entwicklung von Point-of-Care-Tests (POCT) und für die Umweltanalytik eingesetzt.

Lab-on-a-Chip als Beispiel für ein mikrofluidisches System

Bei einem Lab-on-a-Chip handelt es sich um ein vollständig miniaturisiertes Analysegerät, das auf einem Chip integriert ist. Es erlaubt eine schnelle Analyse von Proben und ist daher ideal geeignet für den Einsatz in der medizinischen Diagnostik. Ein weiteres Beispiel ist das Lab-on-a-Disc-System, bei dem die Analyse auf einer rotierenden Scheibe durchgeführt wird. Auch hier handelt es sich um eine vollständig miniaturisierte Analyseplattform, die eine schnelle und präzise Analyse von Proben ermöglicht.

Im Hinblick auf nachhaltige und kreislaufbasierte Wertschöpfungsketten bestehen mikrofluidische oder mikromechanische Systeme nicht mehr aus den labor- und industrieüblichen Kunststoffen, sondern immer öfter aus biologischen und/oder biologisch abbaubaren Materialien. Vielseitige Anwendungsbeispiele bieten auch papierbasierte Mikrofluidiksysteme.

Insgesamt bieten mikrofluidische Systeme zahlreiche Vorteile für die Diagnostik und Analyse wie eine hohe Flexibilität und die Möglichkeit zur schnellen und präzisen Analyse von Proben.



Abbildung 16: Herstellung mikrofluidisch strukturierter Folien in einem Rolle-zu-Rolle-Verfahren.

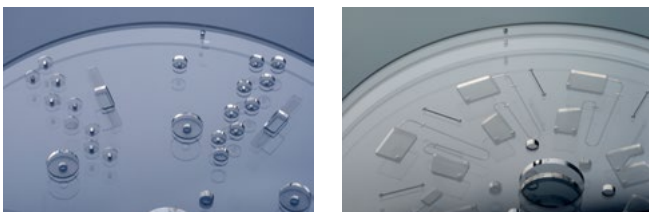


Abbildung 17: Lab-on-Disc Rohlinge für die In-vitro-Diagnostik.

Anwendungsbeispiel: SecuriGel Pathogen Analyzer

Die molekulare Diagnostik hat in den vergangenen Jahren eine revolutionäre Entwicklung erfahren und ist mittlerweile in einer Vielzahl von medizinisch-gesundheitlichen Bereichen unverzichtbar geworden. Von Kliniken und Betreuungsstätten bis hin zu öffentlichen Einrichtungen und sogar für den individuellen Heimgebrauch hat sich die Anwendung von Nukleinsäure-Amplifikationssystemen zur modernen Diagnostik etabliert. Doch nicht nur im Gesundheitswesen spielt diese Technologie eine zentrale Rolle; auch in der Umweltanalytik zur Detektion von Viren und Organismen oder als Qualitätskontrolle in der Industrie, beispielsweise in der Lebensmittelverarbeitung, eröffnen sich beeindruckende Anwendungsfelder. In den vergangenen Jahren wurde während der Coronapandemie deutlich, wie wichtig verlässliche und schnelle Diagnosen von Infektionskrankheiten für Gesellschaften sein können.

Die unterschiedlichen marktüblichen Lösungen werden jeweils durch technische Grenzen limitiert: So können die molekularen Reaktionen empfindlich auf Verunreinigungen reagieren, zeitintensiv durch die Notwendigkeit der zyklischen Vervielfältigung sein oder eine teure Instrumentierung erfordern und nicht zuletzt durch höherwertige Rohstoffe oder besondere Lagerbedingungen die Anwendung erschweren. Als Antwort wurde mit dem interdisziplinären Fachwissen aus Molekularbiologie, Materialwissenschaft, Biodruck, Herstellung und Optik haben Fraunhofer CMI, IGB und IPT einen neuen Schnelltest entwickelt.

Im Forschungsprojekt »Pathogen Sensors« optimiert das Fraunhofer CMI in Boston (USA) die Auslegung hinsichtlich Sensitivität und Selektivität des Bioassays für stark verbreiteten Atemwegsviren wie SARS CoV2, Influenza A, Influenza B und Rhinovirus. Neben dem Biodruckverfahren wird am Fraunhofer IGB die chemische Komposition des Hydrogels für die Anforderungen des Bioassays und Bedingungen eines Selbsttests ausgelegt. Das Fraunhofer IPT entwickelt dafür ein per Smartphone bedienbares Analyseinstrument und den mikrofluidischen Testchip.

Mit Spezialwissen in der Ultrapräzisionstechnik und Kunststoffreplikation erforscht das Fraunhofer IPT seit vielen Jahren kontinuierliche Abformverfahren und Druckprozesse für die Kunststoffprägungen und setzt diese für verschiedene Anwendungsbereiche technisch um. Im Projekt wurde der diagnostische Testchip von Beginn an mit Blick auf eine kontinuierliche und skalierbare Produktion im Rolle-zu-Rolle-Verfahren ausgelegt und ist damit kostengünstig herstellbar. Darüber hinaus entstand ein portables und dezentrales Analyseinstrument, das den Schnelltest patientenindividuell durchführt und das per Smartphone bedient werden kann.

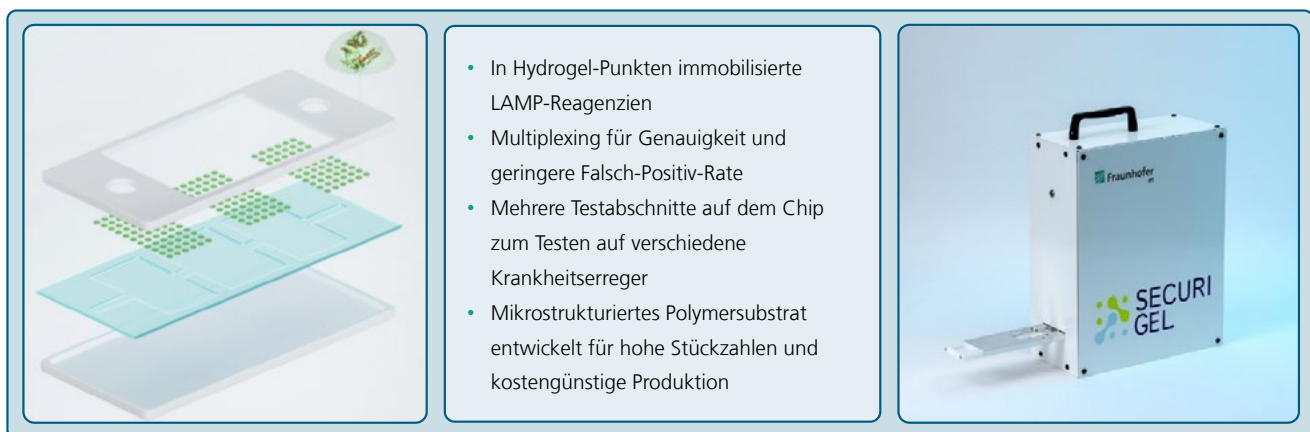


Abbildung 18: Die Zusammensetzung des mikrofluidischen Testchips des SecuriGel Pathogen Analyzers (links). Der SecuriGel Pathogen Analyzer vom Fraunhofer IPT (rechts).

Nachhaltigkeit

Konflikt zwischen Nachhaltigkeit und Regularienkonformität

Nachhaltige Entwicklung bedeutet, die Bedürfnisse der Gegenwart zu decken, ohne die Chancen zukünftiger Generationen zu gefährden. Drei Strategien stehen im Mittelpunkt: Suffizienz, also weniger Produktion und Konsum, Effizienz in Form besserer Ressourcennutzung und Konsistenz durch umweltfreundliche Kreisläufe. Nachhaltiges Wirtschaften zielt darauf ab, ein intaktes ökologisches, soziales und ökonomisches System für kommende Generationen zu sichern. Die EU-Taxonomie stuft wirtschaftliche Aktivitäten als nachhaltig ein, wenn sie bestimmte Umweltziele erfüllen und soziale Standards einhalten. Gesetzliche Initiativen wie der European Green Deal und die Verordnung (EU) 2020/852 fördern diese Transformation.

Die Biopharmaindustrie steht in Bezug auf nachhaltige Produktion vor Herausforderungen, da ihre energieintensiven Herstellungsprozesse und der hohe Ressourcenverbrauch oft wenig umweltfreundlich sind. Allerdings gibt es Bemühungen, durch technologische Innovationen und nachhaltigere Lieferketten Fortschritte zu erzielen.

Verschiedene Ansätze für nachhaltige biotechnologische Produktionsverfahren und Medizintechnik

1. **Verwendung umweltfreundlicher Materialien:** Ein Ansatz besteht darin, nachhaltige Materialien bei der Herstellung biotechnologischer Produkte und medizintechnischer Geräte zu verwenden. Dies kann die Verwendung recycelbarer oder biologisch abbaubarer Materialien umfassen, um den Abfall zu reduzieren und die Umweltauswirkungen zu verringern.
2. **Energieeffizienz:** Durch Optimierung von Produktionsprozessen und Einsatz energieeffizienter Technologien kann der Energieverbrauch in biotechnologischen Produktionsverfahren und bei medizintechnischen Geräten reduziert werden. Dies kann den Einsatz erneuerbarer Energien umfassen und zu einer Verringerung der CO₂-Emissionen führen.
3. **Abfallminimierung und Recycling:** Die Implementierung von Strategien zur Abfallminimierung und Recycling ist ein wichtiger Ansatz für eine nachhaltige Produktion. Dies kann die Wiederverwendung von Materialien, die Reduktion von Verpackungsmaterialien und die Einführung von Rücknahmeprogrammen für gebrauchte Geräte umfassen.
4. **Lebenszyklusanalyse:** Die Lebenszyklusanalyse ist ein Ansatz, bei dem die Umweltauswirkungen eines Produkts über den gesamten Lebenszyklus hinweg bewertet werden. Dies umfasst alle Phasen von der Rohstoffgewinnung über die Produktion bis hin zur Entsorgung. Durch die Identifizierung und Optimierung umweltbelastender Aspekte kann die Nachhaltigkeit verbessert werden.
5. **Zusammenarbeit und Wissenstransfer:** Eine nachhaltige Entwicklung erfordert oft die Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Akteuren wie Unternehmen, Regierungen, Forschungsinstitutionen und NGOs. Der Austausch von Wissen, Erfahrungen und Best Practices kann dazu beitragen, nachhaltige Ansätze in der biotechnologischen Produktion und in der Medizintechnik zu fördern.
6. **Förderung von Kreislaufwirtschaft:** Die Förderung einer Kreislaufwirtschaft, bei der Produkte und Materialien am Ende ihrer Lebensdauer wiederverwendet, repariert oder recycelt werden, ist ein weiterer wichtiger Ansatz für mehr Nachhaltigkeit. Es ist wichtig zu beachten, dass nachhaltige Ansätze immer kontextabhängig sind und von den jeweiligen Anforderungen und Gegebenheiten eines Produkts oder einer Technologie abhängen. Unternehmen und Organisationen sollten eine ganzheitliche Betrachtung der Nachhaltigkeit in Betracht ziehen und verschiedene Ansätze kombinieren, um eine optimale Lösung zu finden.

Harmonisierung von Compliance und Nachhaltigkeit

Ungeachtet regulatorischer Anforderungen drückt Compliance die Regelkonformität aus, sowohl in Bezug auf Gesetze, Verordnungen und behördliche Auflagen als auch auf freiwillig festgelegte interne Strategien und Rahmenbedingungen. Corporate Governance definiert sich als die organisatorische und inhaltliche Gesamtheit der strategischen Ausrichtung einer verantwortungsvollen Unternehmensführung. In diesem Kontext sind sowohl Compliance als auch der gesamte Bereich der Nachhaltigkeit als Referenzsysteme unter dem Dach einer effektiven Corporate Governance zu betrachten.

Die neue Disziplin der Nachhaltigkeit stellt auch die Compliance-Funktion vor Herausforderungen. Es gibt neue Kriterien für eine Nachhaltigkeitsberichterstattung, bei der eine Tätigkeit dann als nachhaltig betrachtet wird, wenn sie einen wesentlichen Beitrag zur Verwirklichung eines oder mehrerer der folgenden sechs Umweltziele leistet oder diese Ziele nicht gefährdet oder negativ beeinflusst: Diese Umweltziele umfassen Klimaschutz, Anpassung an den Klimawandel, nachhaltige Nutzung und Schutz von Wasser- und Meeresressourcen, Übergang zu einer Kreislaufwirtschaft, Vermeidung und Verminderung der Umweltverschmutzung sowie Schutz und Wiederherstellung der Biodiversität und der Ökosysteme.

Nachhaltigkeit und Compliance sind auch in der Biomedizin eng miteinander verbunden. Der Konflikt zwischen Nachhaltigkeit und Regularienkonformität im Bereich biotechnologischer Verfahren und Medizintechnik ist komplex. Nachhaltigkeit bezieht sich darauf, natürliche Ressourcen zu erhalten und umweltfreundliche Technologien zu entwickeln. Regularienkonformität betrifft die Einhaltung von Gesetzen und Standards, die für die Entwicklung und den Einsatz biotechnologischer Verfahren und medizintechnischer Geräte gelten. Diese Regularien dienen dazu, die Sicherheit und Wirksamkeit der eingesetzten Technologien zu gewährleisten und die Gesundheit der Patienten zu schützen. Der Konflikt entsteht, wenn nachhaltige Ansätze nicht mit den bestehenden Vorschriften übereinstimmen. Kosten und Sicherheitsaspekte spielen ebenfalls eine Rolle. Nachhaltige Technologien können höhere Anfangsinvestitionen erfordern oder teurer in der Anwendung sein. Dennoch gibt es Möglichkeiten, Nachhaltigkeit und Regularienkonformität zu vereinen, beispielsweise durch die Entwicklung nachhaltiger Materialien und Prozesse, die den Vorschriften entsprechen, oder durch Zusammenarbeit und Entwicklung brancheneigener Nachhaltigkeitsstandards. Insgesamt ist der Konflikt zwischen Nachhaltigkeit und Regularienkonformität im Bereich biotechnologischer Verfahren und Medizintechnik eine komplexe Herausforderung. Es ist wichtig, eine die unterschiedlichen Interessen sorgfältig abzuwägen und neue Lösungen in ganzheitlichen Ansätzen zu finden.

Im Bereich biotechnologischer Verfahren und Medizintechnik spielen mehrere regulatorische Vorgaben eine wichtige Rolle. Die genauen Vorgaben können je nach Land und Region unterschiedlich sein, aber einige Schlüsselvorschriften sind international anerkannt.

Die wichtigsten regulatorischen Vorgaben:

1. Medizinprodukteverordnung (MDR): Die MDR regelt die Anforderungen an Sicherheit, Leistung und Qualität von Medizinprodukten in der EU sowie deren Zulassung und Überwachung.
2. In-vitro-Diagnostikverordnung (IVDR): Ähnlich der MDR legt die IVDR die Anforderungen für in-vitro-diagnostische Produkte in der EU fest, einschließlich Zulassung und Überwachung.
3. Good Manufacturing Practice (GMP): GMP sind internationale Standards, die die Herstellung, Lagerung, Verpackung und Verteilung von Arzneimitteln und Medizinprodukten regeln.
4. ISO 13485: Dieser Standard definiert Qualitätsmanagementsysteme für die Medizintechnik und dient dem Nachweis der Konformität mit regulatorischen Vorgaben.
5. Umwelt- und Nachhaltigkeitsstandards: Viele Unternehmen implementieren freiwillig Standards wie ISO 14001 für umweltfreundliche Praktiken.

Regulatorische Anforderungen variieren je nach Produkttyp, Einsatzgebiet und Region, sodass Unternehmen ihre Produkte den geltenden Vorgaben anpassen müssen.

Compliance hingegen bezieht sich auf die Einhaltung rechtlicher und ethischer Standards in der Biomedizin, einschließlich Gesetzen, Vorschriften und Richtlinien. Dies schließt den Schutz der Privatsphäre und der Daten von Patienten, die Einhaltung von GCP (Gute klinische Praxis) bei klinischen Studien sowie die Erfüllung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards ein. Die Einbindung von Nachhaltigkeit in die Compliance in der Biomedizin bedeutet, dass neben der Einhaltung rechtlicher und ethischer Standards auch ökologische und soziale Aspekte berücksichtigt werden. Dies kann beispielsweise die Verwendung umweltfreundlicher Materialien und Verfahren, das Verringern von Abfall und Emissionen sowie die Förderung sozialer Gerechtigkeit und Zugang zu medizinischer Versorgung umfassen.

Herausforderungen

Die große Herausforderung dürfte in der Festlegung möglichst einheitlicher Kriterien zur Regelkonformität in Bezug auf Nachhaltigkeit liegen. Bei der Umsetzung von Nachhaltigkeit im biomedizinischen Labor gibt es verschiedene Herausforderungen. Einige davon sind:

1. **Kosten:** Die Implementierung nachhaltiger Praktiken im Labor kann zunächst mit zusätzlichen Kosten verbunden sein. Dies kann den Einsatz umweltfreundlicherer Materialien oder die Installation energiesparender Geräte umfassen. Die Kosten müssen sorgfältig abgewogen und mögliche Einsparungen im Laufe der Zeit berücksichtigt werden.
2. **Infrastruktur:** Die Umsetzung von Nachhaltigkeit erfordert möglicherweise Änderungen an der vorhandenen Infrastruktur des Labors. Dies kann den Einsatz von Recycling- oder Abfalltrennungssystemen, die Installation von Energiesparlampen oder die Anpassung von Geräten zur Minimierung des Energieverbrauchs umfassen. Die Infrastrukturänderungen können zusätzliche Investitionen und Anpassungen erfordern.
3. **Komplexität der Experimente:** In einigen Fällen können nachhaltige Praktiken im Widerspruch zu den Anforderungen bestimmter Experimente stehen. Zum Beispiel kann die Verwendung von Einmalartikeln zur Vermeidung von Kontamination mit der Verwendung größerer Mengen an Lösungsmitteln oder Chemikalien zur Erreichung präziser Ergebnisse kollidieren. Hier ist es wichtig, nach alternativen Methoden oder Materialien zu suchen, um das Gleichgewicht zwischen Nachhaltigkeit und experimentellen Anforderungen zu finden.
4. **Schulung und Bewusstsein:** Die Einführung nachhaltiger Praktiken erfordert eine umfassende Schulung des Laborteams. Die Mitarbeitenden müssen sich der Bedeutung von Nachhaltigkeit bewusst sein und die erforderlichen Fähigkeiten erwerben, um umweltbewusst zu handeln. Dies erfordert eine kontinuierliche Schulung und ein Bewusstsein für nachhaltige Praktiken im Labor.
5. **Verfügbarkeit nachhaltiger Materialien:** Es kann eine Herausforderung sein, nachhaltige Materialien und Reagenzien für den Laborbetrieb zu finden. Es erfordert möglicherweise zusätzliche Recherche und Zusammenarbeit mit Lieferanten, um umweltfreundliche Alternativen zu herkömmlichen Produkten zu identifizieren und zu beschaffen.

Ungeachtet dieser Herausforderungen gibt es jedoch viele Möglichkeiten, Nachhaltigkeit im biomedizinischen Labor umzusetzen. Durch eine bewusste Planung, Zusammenarbeit und kontinuierliche Verbesserung können Labore dazu beitragen, ihre Umweltauswirkungen zu minimieren und zu einer nachhaltigeren biomedizinischen Forschung beizutragen.

Mehrwert für die Forschung und die Produktion

Nachhaltigkeit im biomedizinischen Labor erfordert einen ganzheitlichen Ansatz, der über die bloße Einhaltung von Vorschriften hinausgeht, langfristige Vorteile für Labore und die Gesellschaft bietet und nur gemeinschaftlich erreicht werden kann. So sind Nachhaltigkeit und Compliance in der Biomedizin dafür gedacht, einen verantwortungsvollen und ethischen Umgang mit Ressourcen, Patienten und der Umwelt sicherzustellen, um dadurch eine nachhaltige und langfristige positive Wirkung auf die Gesundheit und das Wohlergehen der Menschen zu erzielen.

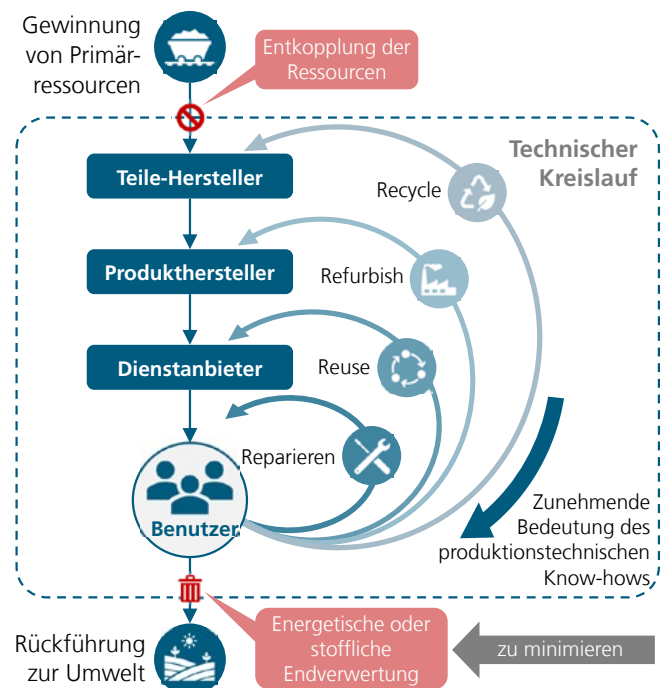


Abbildung 19: Nachhaltiges Produktionsverfahren zur Förderung einer Kreislaufwirtschaft, durch die Entkopplung des Prozesses von Primärrohstoffen.

Referenzen

- [1] F. Biermann, J. Mathews, B. Nießing, N. König und R. H. Schmitt, »Automating Laboratory Processes by Connecting Biotech and Robotic Devices—An Overview of the Current Challenges, Existing Solutions and Ongoing Developments,« *Processes*, Jg. 9, Nr. 6, 2021, Art. Nr. 966, doi: 10.3390/pr9060966.
- [2] Y. Han, E. Makarova, M. Ringel und V. Telpis, »Digitization, automation, and online testing: The future of pharma quality control: Emerging technologies can make quality control (QC) faster and more efficient. What do pharma companies need to do to become QC leaders?,« 2019. Zugriff am: 22. Januar 2025. [Online]. Verfügbar unter: Digitization, automation, and online testing: The future of pharma quality control
- [3] A. Sinsel, *Das Internet der Dinge in der Produktion: Smart Manufacturing für Anwender und Lösungsanbieter*. Berlin, Heidelberg: Springer Vieweg, 2020.
- [4] *System und Software-Engineering – Begriffe*, ISO/IEC/IEEE 24765:2017, ISO Internationale Organisation für Normung, IEC Internationale Elektrotechnische Kommission und IEEE The Institute of Electrical and Electronics Engineers, Inc., Sep. 2017.
- [5] MQTT. »MQTT: The Standard for IoT Messaging.« Zugriff am: 22. Januar 2025. [Online.] Verfügbar: <https://mqtt.org/>
- [6] OPC Foundation. »OPC 10000-1: UA Part 1: Overview and Concepts.« Zugriff am: 22. Januar 2025. [Online.] Verfügbar: <https://reference.opcfoundation.org/Core/Part1/v104/docs/>
- [7] Association Consortium Standardization in Lab Automation (SiLA). »SiLA 2 Part (A) – Overview, Concepts and Core Specification: Working Draft Version.« Zugriff am: 22. Januar 2025. [Online.] Verfügbar: <https://docs.google.com/document/d/1nGGewbx45ZpKeKYH18VnNysREbr1EXH6FqICo03yASM/edit#heading=h.6hlm463x8ygx>
- [8] A. Hideg und F. Dorfmueller. »LADS: Laboratory and Analytical Device Standard: Bridging the Gap, Connecting the Lab!« Zugriff am: 12. März 2025.
- [9] OPC Foundation. »OPC 30500-1: Laboratory and Analytical Devices.« Zugriff am: 22. Januar 2025. [Online.] Verfügbar: <https://reference.opcfoundation.org/LADS/v100/docs/>
- [10] Fraunhofer-Institut für Produktionstechnologie IPT. »Software für die Laborautomatisierung: cope. life – Zentrale Steuerung für die gesamte Zell- und Genproduktion.« Zugriff am: 22. Januar 2025. [Online.] Verfügbar: <https://www.ipt.fraunhofer.de/de/angebot/sondermaschinen/laborautomatisierung/software.html>
- [11] J. Krauß, J. Dorißen, H. Mende, M. Frye und R. H. Schmitt, »Machine Learning and Artificial Intelligence in Production: Application Areas and Publicly Available Data Sets,« in *Production at the leading edge of technology: Proceedings of the 9th Congress of the German Academic Association for Production Technology (WGP)*, September 30th - October 2nd, Hamburg 2019, J. P. Wulfsberg, W. Hintze und B.-A. Behrens, Hg., Berlin, Heidelberg: Springer Vieweg, 2019, S. 493–501.
- [12] R. Jonak. »Labor-Informations- und Management-Systeme: Overview. Positionierung, LIMS-Einsatzbereiche und Trends.« Zugriff am: 22. Januar 2025. [Online.] Verfügbar: <https://analyticalscience.wiley.com/content/article-do/labor-informations--und-management-systeme>
- [13] *Software engineering—Software product Quality Requirements and Evaluation (SQuaRE) Data quality model*, ISO/IEC 25012:2008, ISO Internationale Organisation für Normung und IEC Internationale Elektrotechnische Kommission, Dez. 2008.
- [14] J. Riley, *Understanding metadata: What is metadata, and what is it for?* (A Primer Publication of the National Information Standards Organization) (NISO Primer series). Baltimore: National Information Standards Organization, 2017. Zugriff am: 22. Januar 2025. [Online.] Verfügbar unter: <https://groups.niso.org/higherlogic/ws/public/download/17446/Understanding%20Metadata.pdf>
- [15] M. Baca, Hg. *Introduction to Metadata: Third Edition* (The Getty Research Institute publications program). Los Angeles: Getty Research Institute, 2016. [Online.] Verfügbar unter: <https://www.getty.edu/publications/intrometadata>
- [16] H. Herre, B. Heller, P. Burek, R. Hoehndorf, F. Loebe und H. Michalek, »General Formal Ontology (GFO). A Foundational Ontology Integrating Objects and Processes: Part I: Basic Principles. Version 1.0.1,« Research Group Ontologies in Medicine (Onto-Med), University of Leipzig, 2007. Zugriff am: 12. März 2025. [Online.] Verfügbar unter: <https://www.onto-med.de/sites/www.onto-med.de/files/uploads/Publications/2007/gfo-part1-v1-0-1.pdf>

- [17] A. Chang *et al.*, »BRENDA, the ELIXIR core data resource in 2021: new developments and updates,« *Nucleic acids research*, Jg. 49, D1, D498-D508, 2021, doi: 10.1093/nar/gkaa1025.
- [18] N. Kühn, M. Goutier, R. Hirt und G. Satzger, »Machine Learning in Artificial Intelligence: Towards a Common Understanding,« in *Proceedings of the 52nd Hawaii International Conference on System Sciences* | 2019, T. X. Bui, Hg., University of Hawaii at Manoa, Hamilton Library, ScholarSpace: Honolulu, 2019, S. 5236–5245. Zugriff am: 22. Januar 2025. [Online]. Verfügbar unter: <https://hdl.handle.net/10125/59960>
- [19] Fraunhofer Institut für Produktionstechnik IPT. »Vertrauenswürdigkeit schaffen für industrielle KI-Anwendungen.« Zugriff am: 22. Januar 2025. [Online.] Verfügbar: <https://www.ipt.fraunhofer.de/de/angebot/digitalisierung/ki/vertrauen-in-ki.html>
- [20] N. Bäcker *et al.*, »Elaborating the potential of Artificial Intelligence in automated CAR-T cell manufacturing,« *Front. Mol. Med*, Jg. 3, 2023, Art. Nr. 1250508, doi: 10.3389/fmmed.2023.1250508.
- [21] D. Gurevitch, »Economic Justification of Laboratory Automation,« *JALA: Journal of the Association for Laboratory Automation*, Jg. 9, Nr. 1, S. 33–43, 2004, doi: 10.1016/S1535-5535-03-00086-8.
- [22] B. Nießing, R. Kiesel, L. Herbst und R. H. Schmitt, »Techno-Economic Analysis of Automated iPSC Production,« *Processes*, Jg. 9, Nr. 2, 2021, Art. Nr. 240, doi: 10.3390/pr9020240.
- [23] A. Elanzew *et al.*, »The StemCellFactory: A Modular System Integration for Automated Generation and Expansion of Human Induced Pluripotent Stem Cells,« *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, Jg. 8, 2020, Art. Nr. 580352, doi: 10.3389/fbioe.2020.580352.
- [24] B. Nießing *et al.*, »Automated CRISPR/Cas9-based genome editing of human pluripotent stem cells using the StemCellFactory,« *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, Jg. 12, 2024, Art. Nr. 1459273, doi: 10.3389/fbioe.2024.1459273.
- [25] J. Ochs, F. Barry, R. Schmitt und J. M. Murphy, »Advances in automation for the production of clinical-grade mesenchymal stromal cells: the AUTOSTEM robotic platform,« *Cell Gene Therapy Insights*, Jg. 3, Nr. 8, S. 739–748, 2017, doi: 10.18609/cgti.2017.073.
- [26] F. Erkens, »AIDPATH - Modular Manufacturing Platform for AI-enabled hospital-based ATMP Production,« 2022, doi: 10.24406/PUBLICA-338.
- [27] J. Krieger *et al.*, »Implementation of an Automated Manufacturing Platform for Engineering of Functional Osteochondral Implants,« *Procedia CIRP*, Nr. 110, S. 32–35, 2022, doi: 10.1016/j.procir.2022.06.008.
- [28] F. W. Schenk, N. Brill, U. Marx, D. Hardt, N. König und R. Schmitt, »High-speed microscopy of continuously moving cell culture vessels,« *Scientific reports*, Jg. 6, 2016, Art. Nr. 34038, doi: 10.1038/srep34038.
- [29] L. Leyendecker *et al.*, »A Modular Deep Learning Pipeline for Cell Culture Analysis: Investigating the Proliferation of Cardiomyocytes,« in *International Conference on Medical Imaging with Deep Learning, MIDL 2022*, E. Konukoglu, Hg., 2022, S. 760–773. [Online]. Verfügbar unter: <https://openreview.net/pdf?id=hTil-xs1xNq>
- [30] F. Narrog *et al.*, »LIFTOSCOPE: development of an automated AI-based module for time-effective and contactless analysis and isolation of cells in microtiter plates,« *Journal of biological engineering*, Jg. 17, 2023, Art. Nr. 10, doi: 10.1186/s13036-023-00329-9.
- [31] F. Nienhaus, T. Piotrowski, B. Nießing, N. König und R. H. Schmitt, »Adaptive phase contrast microscopy to compensate for the meniscus effect,« *Scientific reports*, Jg. 13, 2023, Art. Nr. 5785, doi: 10.1038/s41598-023-32917-6.
- [32] J. G. Fujimoto, C. Pitris, S. A. Boppart und M. E. Brezinski, »Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy,« *Neoplasia* (New York, N.Y.), Jg. 2, 1-2, S. 9–25, 2000, doi: 10.1038/sj.neo.7900071.
- [33] R. Wessels, D. M. de Bruin, D. J. Faber, T. G. van Leeuwen, M. van Beurden und T. J. M. Ruers, »Optical biopsy of epithelial cancers by optical coherence tomography (OCT),« *Lasers in medical science*, Jg. 29, Nr. 3, S. 1297–1305, 2014, doi: 10.1007/s10103-013-1291-8.
- [34] M. Brehove *et al.*, »Cell monitoring with optical coherence tomography,« *Cytotherapy*, Jg. 25, Nr. 2, S. 120–124, 2023, doi: 10.1016/j.jcyt.2022.09.008.

Autor:innen

Kai Janning, Frederik Kaußmann,
Judith Krieger, Julius Mathews,
Florian Nienhaus, Daniel Reibert,
Charlotte Stehmar,
Claudia Skazik-Voogt

Kontakt

Kai Janning, M. Sc.
Life Sciences Engineering
Telefon +49 241 8904-302
kai.janning@ipt.fraunhofer.de

Fraunhofer-Institut für
Produktionstechnologie IPT
Steinbachstrasse 17
52074 Aachen
www.ipt.fraunhofer.de

DOI: 10.24406/publica-3957

© 2025