

Sachbericht zum Verwendungs nachweis

- Teil II: Abschlussbericht -

(entsprechend Anlage 2 zu Nr. 3.2 BNBest-BMBF 98)

Zuwendungsempfänger: Institut für Nanophotonik Göttingen e.V.	Förderkennzeichen: 03THWNI002
Weiterentwicklung und Validierung einer Analysevorrichtung zur Überwachung von Infusionslösungen und anderen Medikationen auf Grundlage der Ramanspektroskopie und der Refraktometrie	
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 – 30.04.2023	

Dr. Hainer Wackerbarth
Institut für Nanophotonik Göttingen e.V.
Hans-Adolf-Krebs-Weg 1
37077 Göttingen
E-Mail: hainer.wackerbarth@ifnano.de
Tel.: 0551 5035 58



Eingehende Darstellung 1. der Verwendung der Zuwendung und des erzielten Ergebnisses im Einzelnen, mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele, 2. der wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises, 3. der Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit, 4. des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans, 5. des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen, 6. der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses nach Nr. 6

Inhaltsverzeichnis

Ausgangslage.....	2
Ergebnisse.....	3
Aufbau des experimentellen Funktionsmusters und der Datenbankinfrastruktur zur Prozessierung der Datensätze	3
Untersuchung von Medikamenten, die auf Intensivstationen verwendet werden.....	4
Bestimmung der Messparameter	5
Refraktometrie	6
UV/VIS-Spektroskopie	10
Raman-Spektroskopie	13
Untersuchungen an Zytostatika	16
Quantitative Auswertung der Raman-Spektren am Beispiel von Irinotecan	20
Datenauswertung	21
Fazit.....	23
Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises	24
Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten	24
Verwertbarkeit der Ergebnisse	24
Fortschritte auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen.....	25
Literaturverzeichnis	26

Ausgangslage

Laut Statistiken des Bundesverbands deutscher Krankenhausapotheke weicht die Bereitstellung und Verabreichung von Arzneimitteln in bis zu fünf Prozent der Fälle von der entsprechenden ärztlichen Verordnung ab [Bauernfeind 2013]. In den meisten Fällen werden diese Abweichungen für den Patienten glimpflich verlaufen. Aber nicht in allen. Ein Fehler bei der Zubereitung oder der Verabreichung von Infusionslösungen kann schwerwiegende Folgen haben. Durch die falsche Vergabe von Medikamenten und Infusionslösungen können Komplikationen auftreten. Im schlimmsten Fall resultiert aus der falschen Vergabe von Medikamenten und Infusionslösungen der Tod des Patienten.

Im Bereich der Intensivmedizin besteht aufgrund der Komplexität der Behandlung ein entsprechend höheres Risiko. Eine moderne Intensivtherapie beinhaltet meist eine pharmakologische Therapie mit vielen Arzneimitteln, die intravenös verabreicht werden müssen. Im Jahr 2009 wurde in der SEE-2 Studie die Sicherheit der parenteralen Medikation umfassend untersucht [Valentin 2009]. Als Ergebnis wurde festgestellt, dass mit dem Schweregrad der Erkrankung, dem daraus resultierenden Umfang der Intensivtherapie und der Menge der parenteral applizierten Arzneimittel die Fehlerwahrscheinlichkeit steigt. Die Ergebnisse der SEE-2 Studie werden durch die Praxiserfahrung der Mediziner der Universitätsmedizin Göttingen bestätigt. In Zukunft ist nicht mit einer Besserung der Situation zu rechnen, da durch die steigende Komplexität von Behandlungen auch die Wahrscheinlichkeit von Fehlmedikationen wächst. Mehr als 600 Millionen intravenös an Patienten verabreichte Infusionen in Europa pro Jahr [Alter 2010] verdeutlichen die Bedeutung und das Ausmaß des Schadens.

Ein weiteres Anwendungsgebiet neben den Intensivstationen ist die Überwachung von Chemotherapeutika. Diese werden in Speziallaboren hergestellt und anschließend an die Patienten in ambulanten Einrichtungen verabreicht. Für besonderes Aufsehen sorgte der Fall eines Apothekers aus Bottrop, der Chemotherapeutika zur Gewinnmaximierung jahrelang vorsätzlich unterdosierte [Ärzteblatt 2018]. Die Überprüfung der Chemotherapeutika hinsichtlich der Art und der Menge würde eine höhere Sicherheit für Patienten und Pflegepersonal schaffen.

Mit dem Patientenrechtegesetz von 2013 wurden die Rechte der Patienten in Deutschland gestärkt. Die Patienten sind nicht mehr nur vertrauende Kranke, sondern selbstbewusste Beitragszahler und kritische Verbraucher. So sollen mit dem Gesetz die Fehlervermeidungskultur und die Verfahrensrechte bei Behandlungsfehlern gestärkt werden. Ergänzend sind Vergütungszuschläge für die Beteiligung an einrichtungsübergreifenden Fehlermeldesystemen vorgesehen, um die Mitwirkung von Krankenhäusern an solchen Systemen zu unterstützen, die ein übergreifendes Lernen aus Fehlern auch außerhalb der eigenen Einrichtung ermöglichen. Damit hat der Gesetzgeber den Handlungsbedarf erkannt und erste Schritte eingeleitet.

Die Idee, durch eine intelligente Kombination von Raman-Spektroskopie und Refraktometrie die chemische Identität von Infusionen zu überwachen, ist dabei einzigartig. Zurzeit werden lediglich organisatorische Maßnahmen wie ein Barcode-System oder ein „Crisis Management-System“ zur Überwachung angewendet, die jedoch nicht alle Fehler vermeiden können. Zudem kann die Analysevorrichtung mit diesen organisatorischen Maßnahmen kombiniert werden. Erste Tests wurden zwar durchgeführt und zeigten guten Ergebnissen, doch ist es für die Verbesserung von Marktchancen zielführend, umfangreichere Messungen durchzuführen, um das Potential der Technik zu demonstrieren. Darüber hinaus werden die Ergebnisse dieser weiterführenden Messungen benötigt, um die Auswertealgorithmen zu entwickeln und zu erforschen. Dazu muss eine Datenbank aufgebaut werden. Anhand dieser umfangreichen Daten kann der Algorithmus bzw. die Analysevorrichtung validiert und optimiert werden.

Ergebnisse

Aufbau des experimentellen Funktionsmusters und der Datenbankinfrastruktur zur Prozessierung der Datensätze

Zu Beginn des Projektes wurde ein serieller Analyseaufbau realisiert, der im Folgenden als Funktionsmuster zur Aufnahme der medikamentenspezifischen spektroskopischen Datensätze der Infusionslösungen verwendet wurde. Abbildung 1 zeigt das verwirklichte Funktionsmuster. Hierfür wurden in Reihe eine peristaltische Pumpe (LLG-uniPERISTALTICPUMP 1), ein Massenflusscontroller (ALICAT Coda Coriolis Mass Flow Meter), ein Refraktometer (SCHMIDT + HAENSCH ATR-L), ein Raman-Spektrometer (B&W Tek i-Raman Pro) und abschließend ein Spektralphotometer (Shimadzu UV-1900i) über ein Schlauchsystem miteinander verbunden. Vor der peristaltischen Pumpe wurde ein Ausgangsreservoir mit der zu untersuchenden Infusionslösung platziert. Die Volumenströme, die hierdurch eingestellt werden können, entsprechen den Vergabegeschwindigkeiten für Infusionen durch Infusionspumpen in Krankenhäusern. Zudem ist es auch möglich, alle analytischen Messungen parallel durchzuführen. Hierfür werden dann insgesamt nur 7 ml der Infusionslösung benötigt, die sich auf zweimal 3 ml für zwei unterschiedlichen Küvetten für das Raman-Spektrometer und das Spektralphotometer sowie 1 ml für das Refraktometer aufteilen.

Um optional zusätzliche Raman-Spektren mit weiteren Anregungswellenlängen von 532 nm und 638 nm zu erzeugen, wurde dem beschriebenen Versuchsaufbau ein weiteres Raman-Mikroskop (Horiba XploRA PLUS Confocal Raman Microscope) mit einer eigenständigen Küvettenhalterung nachgeschaltet. In Abbildung 1 ist der Aufbau der Messanordnung mit dem B&W Tek i-Raman Pro und der Anregungswellenlänge von 785 nm gezeigt.



Abbildung 1: Serieller Versuchsaufbau zur Analyse der Infusionslösungen.

Damit die erhobenen Messdatensätze in einer effizienten Art und Weise prozessiert werden können, wurde eine geeignete Datenbankinfrastruktur auf der Basis von SQL (Structured Query Language) realisiert. SQL ist eine Datenbanksprache zur Definition von Datenstrukturen in relationalen Datenbanken sowie zum Bearbeiten und strukturierten Abfragen von darauf basierenden Datenbeständen. Diese Datenbank ermöglichte folglich die Aufnahme aller im Projekt generierten Mess- und ausgewählter Metadaten. Um eine möglichst vielseitige Interoperabilität gewährleisten zu können, werden die Datensätze sowohl im json-Format (Java Script Object Notation) als auch im klassischen csv-Format (Comma-Separated Values) gespeichert. Dies bietet den grundsätzlichen Vorteil einer direkten Datenabfrage durch verschiedene Schnittstellen und Programmiersprachen. Der Nutzen der Datenbank besteht somit zum einen darin, die mit dem

Funktionsmuster aufgenommene Datensätze strukturiert abspeichern zu können, und zum anderen in der Funktion eines Datenpools, auf den Auswertealgorithmen zur Substanzanalyse zugreifen zu können. Abbildung 2 zeigt die Grundstruktur der aufgebauten SQL-Datenbank. Diese besteht im Wesentlichen aus drei Strängen, die den einzelnen Analysemethoden zugeordnet sind. In jedem der Stränge werden zum einen methodenspezifische Parameter, wie z.B. die Anregungswellenlänge bei der Raman-Spektroskopie, erfasst und zum anderen methodenübergreifende Parameter der aktuellen Messung, wie die analysierte Substanz, die verwendete Trägerlösung oder die vorliegende Konzentration. Übergeordnet befindet sich eine Ausgangsebene, die jeweils alle Stränge ordnet und kategorisiert.

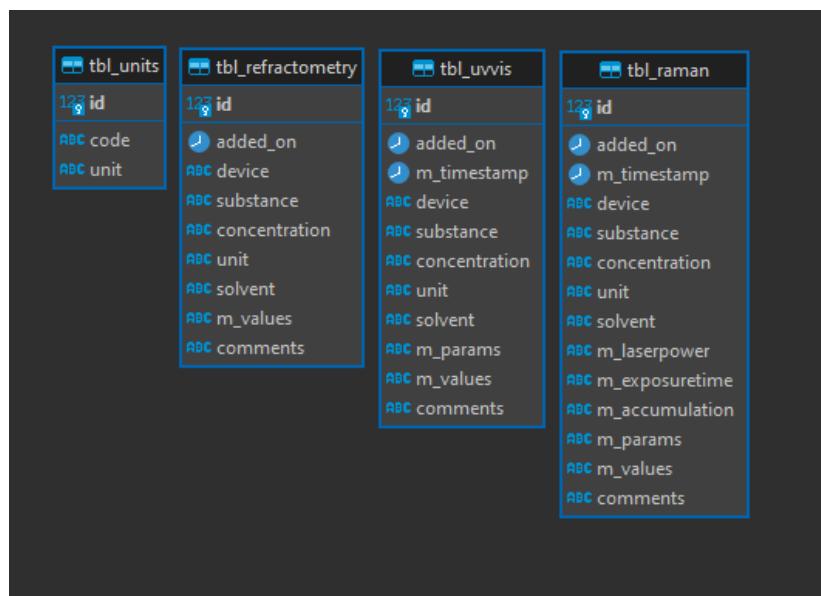


Abbildung 2: Strukturierung der Datenbank.

Untersuchung von Medikamenten, die auf Intensivstationen verwendet werden

Die unsachgemäße Verabreichung von Medikamenten verursacht weltweit jedes Jahr Millionen von Komplikationen. Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Die moderne Intensivtherapie umfasst eine pharmakologische Behandlung mit einer Vielzahl an Medikamenten, die kontinuierlich intravenös verabreicht werden müssen. Die Weiterentwicklung der therapeutischen Behandlung und die damit verbundene zunehmende Komplexität der Infusionstherapie in der Intensivmedizin stellt sowohl das ärztliche als auch das Pflegepersonal vor Herausforderungen, was letztlich das Risiko für Medikationsfehler erhöht [Summa-Sorgini 2012, Escrivá Gracia 2021]. Aktuelle Studien zeigen, dass 67 % der verabreichten intravenösen Infusionen Abweichungen von der ursprünglichen Verschreibung aufweisen [Bacon 2020]. Die häufigsten Ursachen für Fehlmedikationen können folgendermaßen kategorisiert werden: keine Verabreichung der verordneten Infusion (22,9 %), eine falsche Flussrate bei der Medikamentenvergabe (20,3 %), ein falsch verabreichtes Medikament (16,9 %) oder eine falsche Dosis (13,6 %) [Giuliano 2018]. Insgesamt geht die Literatur von einer Fehlerrate von ca. 5 % aus. Diese Angabe ist bezogen auf die Gesamtanzahl durch Infusionen vergebener Medikamente. Je komplexer die Behandlung des einzelnen Patienten wird, desto höher wird das Risiko. Aus diesen Gründen ist ein geeignetes analytisches Verfahren zur Überwachung der fehleranfälligen Prozesse von großer Bedeutung.

Unsere durchgeführten Analysen und der gemeinsame Austausch mit Mitarbeitenden der Universitätsmedizin Göttingen und der Krankenhausapotheke der Universitätsmedizin Mainz zu Beginn der Projektlaufzeit haben die in Tabelle 1 aufgelisteten relevanten Standardmedikationen ergeben. Die Auswahl erfolgte in Anlehnung an die Publikation „Standardkonzentrationen für Dauerinfusionen – Ergebnisse einer bundesweiten Befragung auf deutschen Erwachsenenintensivstationen“, die unsere Ansprechpartner aus Mainz verfasst haben [Kreysing 2022]. Nach Realisierung des experimentellen Funktionsmusters und der Datenbank konnte mit den Untersuchungen begonnen werden. Dabei lag der Schwerpunkt im ersten Teil des Projektes bei der Analyse und Unterscheidung von in der Intensivmedizin relevanter Infusionen und ihrer Trägerlösungen. Tabelle 1 zeigt die untersuchten Wirkstoffe.

Tabelle 1: Auswahl an in der Intensivmedizin relevanter Medikamente.

Medikament	Wirkstoffgruppe
Meropenem	Carbapenem-Antibiotikum
Liquemin (Heparin)	Glycosaminoglycan
Propofol	Intravenöses Anästhetikum
Piperacillin/Tazobaczam (Tazocin)	Antibiotikum/β-Lactamase-Hemmer
Insulin	Proteohormon
Noradrenalin (Norepinephrin)	Katecholamin
Adrenalin (Epinephrin)	Katecholamin
Vancomycin	Glykopeptid-Antibiotikum
cefTAZidim	Antibiotikum, Cephalosporin der 3. Generation

Im Bereich der Trägerlösungen wurden NaCl, KCl, Glukose und NaBic untersucht. Als Trägerlösungen werden Lösungen bezeichnet, in der ein Wirkstoff gelöst wird, um diesen zu verdünnen oder ihn besser applizieren zu können. Trägerlösungen müssen für den Patienten gut verträglich sein und dürfen mit dem Wirkstoff keine chemische Reaktion eingehen.

Bestimmung der Messparameter

Zu Beginn des Projektes wurden alle Leitsubstanzen mit den drei unterschiedlichen Analyseverfahren untersucht und charakterisiert. Hierbei war es vor allem wichtig, die geeigneten Messeinstellungen für die Raman-Analysen zu identifizieren. Vorversuche ergaben folgende Messeinstellungen für die Raman-Untersuchungen. Zudem sind in der Tabelle die Messparameter der Refraktometrie und UV/VIS-Spektroskopie angegeben.

Tabelle 2: Verwendete Messparameter für die Analyse der Medikamente.

Messverfahren	Parameter	
Refraktometrie:	Messtemperatur	23 °C
	Messdauer	5 s/λ
	Wellenlängen	489,5, 530,5, 589, 593, 653, 698,5, 772, 820,5
UV/VIS-Spektroskopie (Absorbanz):	Messtemperatur	Raumtemperatur
	Wellenlängenbereich	190 - 1100 nm
	Wellenlängenintervall	0,2 nm
	Scangeschwindigkeit	60 nm/min
Raman-Spektroskopie:	Messtemperatur	Raumtemperatur
	Anregungswellenlänge	785 nm

Laserleistung	450 mW
Integrationszeit	Variabel, individuell an untersuchte Infusionslösung angepasst

Die Raman- und UV/VIS-Messungen wurden jeweils mit derselben Küvette durchgeführt. Diese bestand aus Quarzglas mit einer Schichtdicke von 10 mm. Der Anwendungsbereich der Küvette liegt im Wellenlängenbereich von 200 - 2500 nm.

Refraktometrie

Eine wichtige Größe zur Beschreibung eines Materials ist sein Brechungsindex, d. h. seine Fähigkeit, mit Licht zu interagieren. Unter nicht allzu extremen Bedingungen ändert sich der Brechungsindex linear mit der Konzentration [Mayerhöfer 2020]. Der Brechungsindex lässt sich leicht mit einem Refraktometer messen, bei dem der Brechungswinkel eines Lichtstrahls, der ein Material durchquert, genau gemessen wird. Mit dieser Information ist die Bestimmung der Konzentration von bekannten Lösungen möglich.

Im durchgeführten Projekt wurde zur Bestimmung der Brechungsindices ein digitales Mehrwellenlängen-Refraktometer verwendet. Das Funktionsprinzip basiert auf der CCD-Sensor-Erfassung des Grenzwinkels der Totalreflektion, welches sequentiell für alle, für die Untersuchung ausgewählten Wellenlängen (unterschiedliche LEDs) durchgeführt wird. Im Projekt wurden, wie in Tabelle 2 beschrieben, alle acht nutzbaren Wellenlängen des Refraktometers verwendet. Dabei wurde wie erwartet eine lineare Abhängigkeit des Brechungsindex von der Konzentration erhalten. Die Experimente zeigen einen gleichbleibenden parallelen Versatz der einzelnen Konzentrationsgeraden zueinander. Dieses Verhalten wurde bei allen untersuchten Substanzen festgestellt. Deswegen werden für die Auswertung nur die Messwerte einer Wellenlänge verwendet; die der Natrium-D-Linie bei 589 nm. Diese ist die übliche Standardwellenlänge für refraktometrische Untersuchungen. Abbildung 3 (links) zeigt dies exemplarisch am Beispiel der Verläufe der Brechungsindices von cefTAZidim für den Konzentrationsbereich zwischen 0 g/l und 20 g/l.

Abbildung 3 (rechts) visualisiert die Gesamtheit der mit cefTAZidim durchgeführten Messreihen im Konzentrationsbereich zwischen 0 g/l bis 10 g/l für die ausgewählte Natrium-D-Linie bei 589 nm. Bei den aufgetragenen 27 Messreihen werden keine signifikanten Abweichungen der experimentellen Daten für den Brechungsindex zwischen den unterschiedlichen Lösungen festgestellt. Der Fehler für den Brechungsindex entspricht dem Gerätefehler des verwendeten Refraktometers und liegt bei $4 \cdot 10^{-5}$. Die Fehler der Konzentration ergeben sich aus den Ungenauigkeiten der verwendeten Eppendorf-Pipetten samt zugehöriger Pipettenspitzen. Hierbei liegt der Fehler bei ca. 0,8 %. Die Fehler für den Brechungsindex und die Konzentration sind sehr gering, sodass sie in den Grafiken von den Symbolen der jeweiligen Konzentrationsdatenpunkte überdeckt werden.

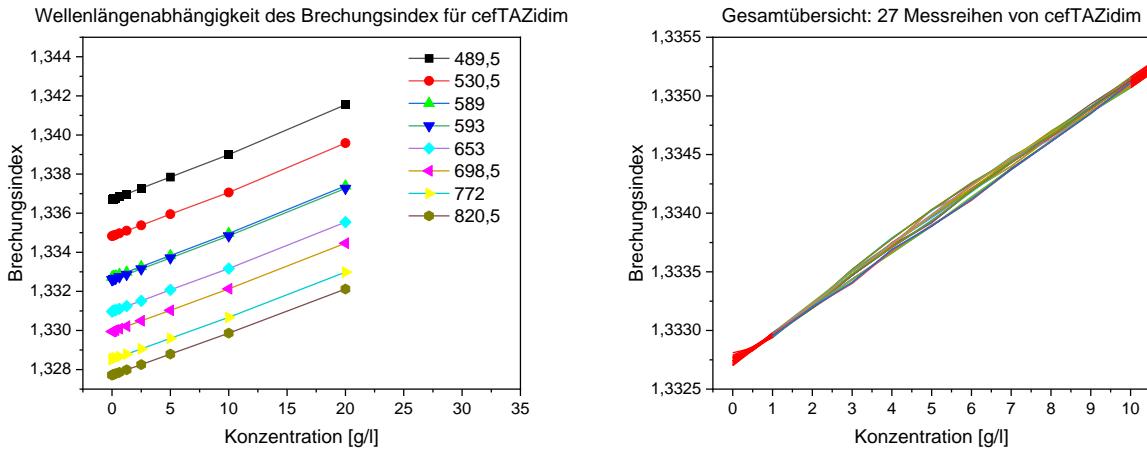


Abbildung 3: (rechts) Wellenlängenabhängigkeit der Brechungsindices am Beispiel von cefTAZidim, (links) Gesamtübersicht aller durchgeführten refraktometrischen Untersuchungen von cefTAZidim bei $\lambda = 589 \text{ nm}$.

Abbildung 4 zeigt eine Gesamtübersicht der konzentrationsabhängigen Verläufe der Brechungsindices ($\lambda = 589 \text{ nm}$) der Auswahl an Medikamenten, die auf Intensivstationen verwendet werden und die Brechungsindices der gewöhnlich verwendeten Trägerlösungen für diese Medikamente. Obwohl die Konzentrationsverläufe der untersuchten Substanzen unterschiedliche Steigungen zeigen, wird deutlich, dass keine eindeutige Zuordnung der Lösungen verschiedener Konzentrationen durch den Brechungsindex alleine möglich ist.

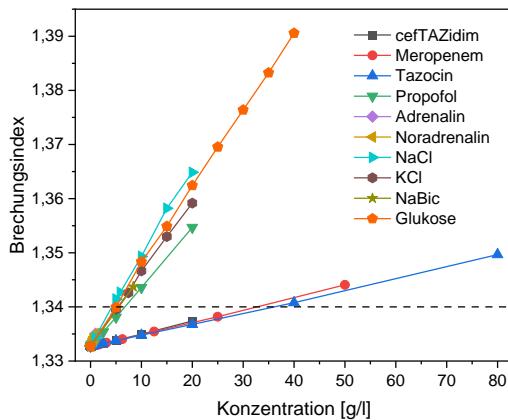


Abbildung 4: Auftragung der konzentrationsabhängigen Brechungsindices der Auswahl der in der Intensivmedizin verwendeten Medikamente ($\lambda = 589 \text{ nm}$).

Wie in Abbildung 4 durch eine gepunktete Gerade eingezeichnet, korreliert ein Brechungsindex von 1,34 mit diversen Konzentrationen unterschiedlicher Medikamente und Trägerlösungen. Tabelle 4 veranschaulicht, welche Substanzkonzentrationen für diesen Brechungsindex gefunden werden.

Tabelle 3: Substanzkorrelationen für einen Brechungsindex von 1,34.

Substanz	Konzentration [g/l] bzw. [%]
NaCl	4,17
Glukose	5,04
NaBic	5,38
KCl	5,56
Propofol	6,74
Meropenem	32,73
PipTaz	36,11

Abbildung 4 zeigt, dass besonders bei niedrigen Konzentrationen eine Häufung von nah beieinanderliegenden Brechungsindices stattfindet. Für bekannte Lösungen ist die Refraktometrie ein sehr exaktes Verfahren um Konzentrationen zu bestimmen. Zudem werden nicht alle untersuchten Stoffkonzentrationen tatsächlich verwendet und appliziert.

Insulin gehört zu den relevanten Medikationen. Verwechslungen von Insulin- und KCl-Infusionen können bei einem Diabetiker tödlich verlaufen. Insulin gehört zu der Gruppe von Medikationen die ausgerichtet am Körpergewicht dosiert werden. Als Einheit werden internationale Einheiten verwendet. Daher gibt es hier tatsächlich ein breites Spektrum an möglichen Konzentrationen, wohingegen es bei den meisten anderen nur einige wenige diskrete Konzentrationen gibt. In Abbildung 5 sind Brechungsindices für zwei Insulinkonzentrationen gegen die internationalen Einheiten aufgetragen.

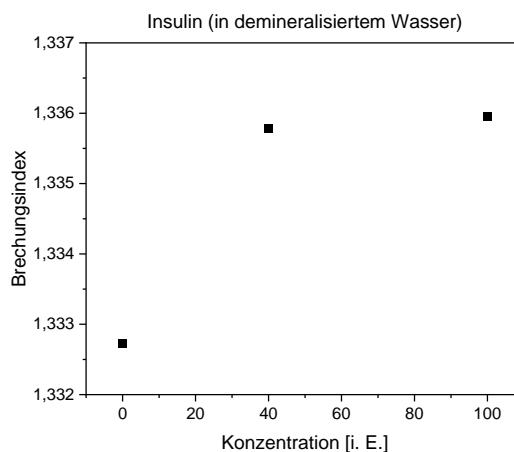


Abbildung 5: Auftragung des Brechungsindex gegen die Konzentration von Insulin-Lösungen.

Bei der Auftragung der Brechungsindices gegen die Konzentration in internationalen Einheiten zeigt sich kein linearer Verlauf. Bei Insulin handelt es sich um ein komplexes gefaltetes Protein, bei dem sich sechs monomere Einheiten zu einem Hexamer verbinden. Diese Strukturen müssen stabilisiert werden. Eine Dissoziation in Abhängigkeit der Konzentration oder Änderungen an der räumlichen Struktur liegen nahe. Zudem ist aus der Forschung bekannt, dass Insulin aufgrund seiner labilen dreidimensionalen Struktur besondere Herausforderungen an die Verabreichung stellt, die für die Wirkung entscheidend ist. Insofern ist der nicht lineare Verlauf plausibel.

Abbildung 6 zeigt die Brechungsindizes einer Reihe von 42 Lösungen und Medikamenten, die in der medizinischen Versorgung verwendet werden, unterteilt in die Segmente I, II und III

[Wieduwilt 2022]. Der Brechungsindex reicht dabei von 1,33273 (Aqua, steriles Wasser) bis 1,39057 (GLC 40 %). Wie erwartet gehören die hohen Brechungsindizes ($n > 1,34400$) im Segment III zu Lösungen mit hohen Konzentrationen. Diese 16 Lösungen lassen sich allein durch ihre Brechungsindizes differenzieren, da ihre Werte deutlich unterschiedlich sind. Dies ist in Abbildung 6 (d) dargestellt. Aufgrund der großen Unterschiede in den Brechungsindizes und der geringen Fehler können die Lösungen eindeutig zugeordnet werden. Im Vergleich zu den Brechungsindexwerten sind die Fehler so klein, dass sie nur als schwarze Linien auf dem Wertebalken zu erkennen sind. Die übrigen 26 Lösungen weisen einen Brechungsindex zwischen 1,3373 und 1,34400 auf, was zu einer höheren Dichte von Werten in diesem Bereich führt. Unter diesen 26 Medikamenten und Lösungen der Segmente I und II gibt es sieben Paare, die sich nicht durch den Brechungsindex unterscheiden lassen. Dazu gehören die Paare Adrenalin und Noradrenalin in den Konzentrationen 20, 100, 200 und 1000 µg/ml, da die Molekularstrukturen der Katecholamine sehr ähnlich sind. Bei einer Konzentration von 20 µg/ml sind sie so stark verdünnt, dass sich ihre Brechungsindizes nicht mehr von entionisiertem Wasser oder Aqua unterscheiden lassen. Die übrigen drei Paare sind NaCl 0,9 %/Noradrenalin B, Noradrenalin A/KCl 5 % und KCl 7,45 %/NaCl 5,85 %.

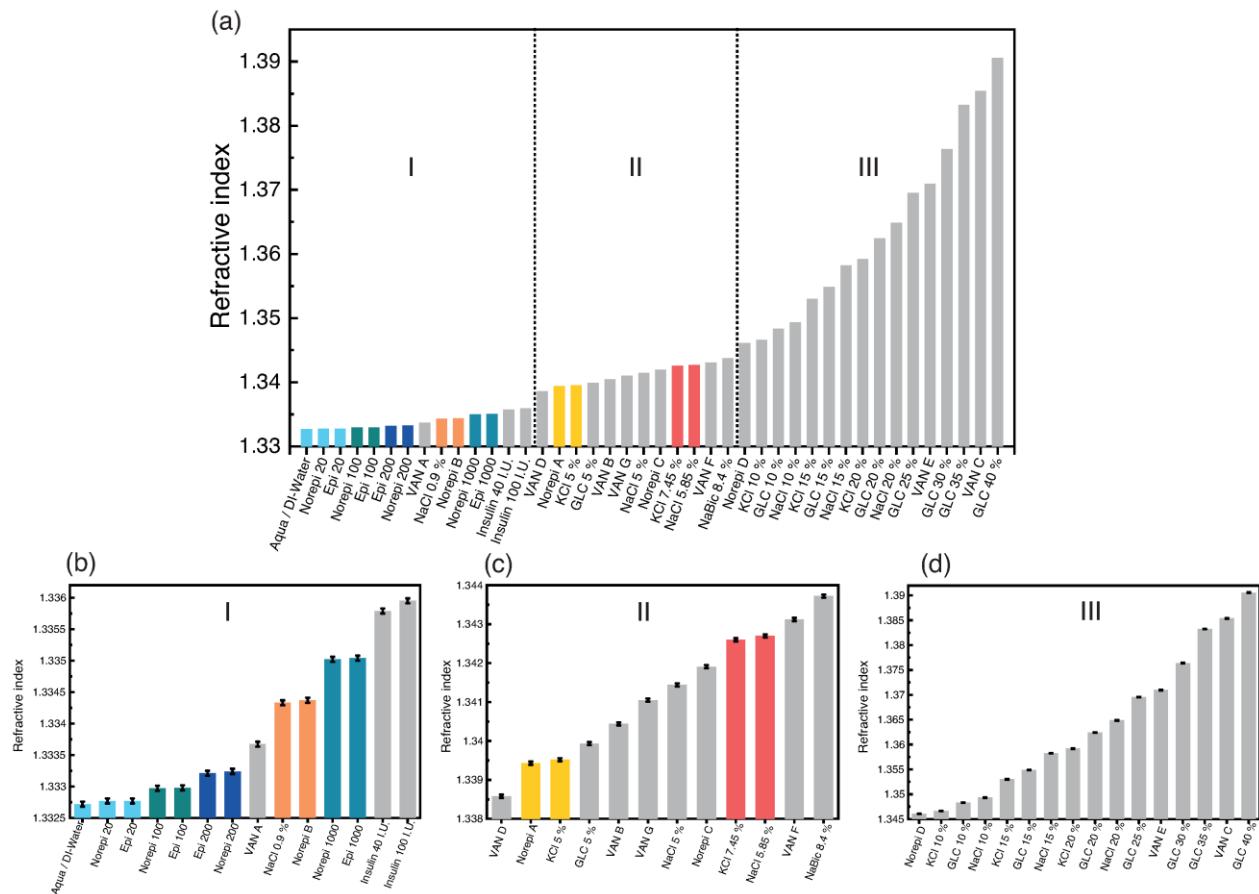


Abbildung 6: (a) Brechungsindex ($\lambda = 589 \text{ nm}$) für verschiedene Lösungen und Konzentrationen. (b) Vergrößerung der Brechungsindizes des ersten Segments aus Abbildung (a) mit Fehlerbalken. (c) Vergrößerung der Brechungsindizes des zweiten Segments aus Abbildung (a) mit Fehlerbalken. (d) Vergrößerung der Brechungsindizes des dritten Segments aus Abbildung (a) mit Fehlerbalken.

Zur Überprüfung der genauen Nachweisgrenze (LOD) und der Bestimmungsgrenze (LOQ) der Katecholamine wurden die Lösungen refraktometrisch untersucht. In Abbildung 7 sind die Brechungsindizes üblicher Noradrenalin- und Adrenalin-Dosen gegen ihre Konzentrationen aufgetragen. Die Fehler für die dargestellten Katecholamin-Konzentrationen liegen bei unseren Untersuchungen unter Laborbedingungen im Bereich von 1 % oder weniger. In dieser Größenordnung ($\leq 1\%$) sind die Fehlerbalken durch die tatsächlichen Datenpunkte verdeckt. Die Fehler, die bei der Herstellung solcher Lösungen im medizinischen Alltag auftreten können, lassen sich auf der Grundlage unserer Laborerfahrung nicht genau abschätzen, dürften aber oberhalb unserer Fehlergrenzen liegen.

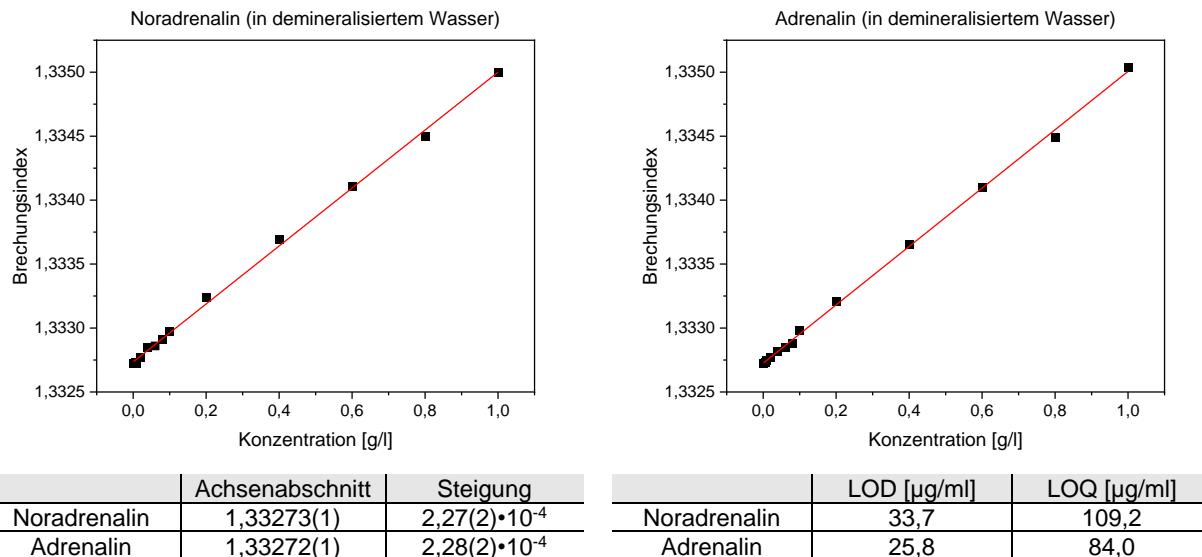


Abbildung 7: Messung der Brechungsindices ($\lambda = 589 \text{ nm}$) für unterschiedliche Konzentrationen von Noradrenalin und Adrenalin in einem Konzentrationsbereich von 0 bis 1000 $\mu\text{g/ml}$.

Eine Auswertung der Daten ergibt eine Nachweisgrenze von Noradrenalin von 33,7 $\mu\text{g/ml}$ und von Adrenalin von 25,8 $\mu\text{g/ml}$. Die Bestimmungsgrenzen sind 109,2 $\mu\text{g/ml}$ für Noradrenalin und 84,0 $\mu\text{g/ml}$ für Adrenalin. Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass durch Brechungsindexmessungen eine Dosis von 60 $\mu\text{g/ml}$, die in Krankenhäusern am häufigsten verabreicht wird, zwar nachgewiesen, aber nicht quantifiziert werden kann. Aufgrund der sehr ähnlichen molekularen Struktur wurden auch sehr ähnliche Nachweis- und Bestimmungsgrenzen erwartet. Einerseits kennen wir nicht die exakte Zusammensetzung der Medikamente, andererseits können wir nicht systematischen Fehler beim Herstellen der Lösung ausschließen. Es lässt sich festhalten, dass die Refraktometrie sehr gut zur Bestimmung von Konzentrationen eingesetzt werden kann, da es eine hochpräzise Technik ist. Im Falle der Katecholamine reichen die Bestimmungsgrenzen allerdings nicht aus. Zudem ist eine Identifikation von Lösungen nicht eindeutig. Daher ist eine zweite Technik für die Identifikation bzw. Klassifikation erforderlich.

UV/VIS-Spektroskopie

Die UV/VIS-Spektroskopie beruht auf der Messung der Absorption von ultraviolettem und sichtbarem Licht durch eine Probe. Durch Absorption von Photonen im UV/VIS-Spektralbereich können Valenzelektronen (beispielsweise die der p- und d-Orbitale) angeregt werden, das bedeutet, in einen Zustand höherer Energie übergehen. Das Absorptionsspektrum erlaubt daher die Identifikation und quantitative Bestimmung von Analyten. Das Verhalten der Bindungs- und

Nichtbindungslektronen bestimmt die Wellenlänge der Absorption der Moleküle und ermöglicht eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Stoffklassen, z. B. Aromaten, Carbonyl- oder Carboxylverbindungen. Außerdem beeinflusst die Wechselwirkung des Moleküls mit seiner Umgebung, z. B. dem Lösungsmittel, die Absorption. Die Hauptabsorptionsbanden von reinem Wasser und wässriger Natriumchloridlösung liegen unter 180 nm und stören daher nicht die Signale der weiteren gelösten Verbindungen. Die gemessene Absorption im sichtbaren Bereich stammt also von den übrigen gelösten Komponenten.

Da die erforderlichen Bestimmungsgrenzen der Katecholamine weder mit der Refraktometrie noch mit der Raman-Spektroskopie (siehe später) bestimmt werden konnten, wurde hier die UV/VIS-Spektroskopie eingesetzt. Die Absorption im UV/VIS-Spektralbereich, d. h. zwischen 200 und 800 nm, wird hauptsächlich durch elektronische Übergänge von Valenzelektronen verursacht.

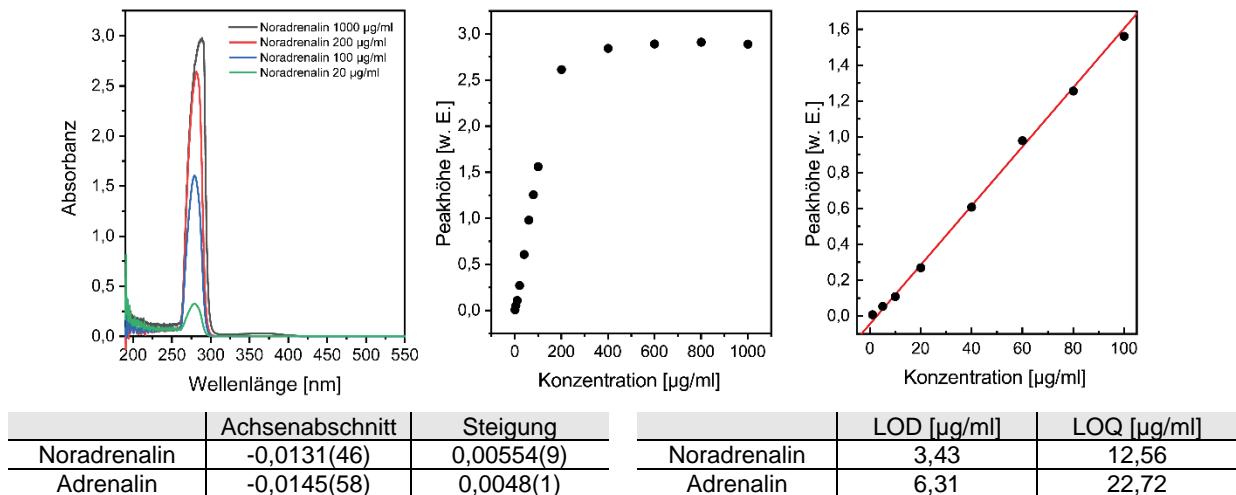


Abbildung 8: (links) Absorptionsspektren von Noradrenalin in verschiedenen Konzentrationen. (mittig): Aus dem Spektrum über einen großen Konzentrationsbereich extrahierte Peakhöhen. (rechts): Vergrößerung des Niedrigkonzentrationsbereichs des mittleren Graphen, der ein lineares Verhalten der Konzentration zur Absorption zeigt.

In Abbildung 8 sind verschiedene Konzentrationen an Noradrenalin gegen die Absorbanz aufgetragen. Es zeigt sich eine Absorptionsbande mit einem Maximum bei 279 nm. Die Bande ist auf einen Übergang der $\pi-\pi^*$ Elektronen zurückzuführen. Die Intensität der Bande nimmt mit niedrigeren Konzentrationen ab. In Abbildung 8 (mittig) ist die Peakhöhe gegen die Konzentration aufgetragen. Bei niedrigen Konzentrationen ist ein linearer Verlauf zu beobachten, der ab einer Konzentration von 200 µg/ml in eine Sättigung übergeht. In Abbildung 8 (rechts) ist der lineare Verlauf vergrößert dargestellt. Anhand dieser Werte wurden die Nachweisgrenze und die Bestimmungsgrenze ermittelt. Diese betragen für Noradrenalin 3,43 µg/ml und 12,56 µg/ml. Für Adrenalin wurden 6,31 µg/ml und 22,72 µg/ml bestimmt [Wieduwilt 2022]. Somit zeigt sich, dass die UV/VIS-Spektroskopie für die Erkennung von Katecholaminen in der erforderlichen Konzentration geeignet ist. Ein weiterer großer Vorteil ist, dass diese Technik direkte Informationen über die Substanzen liefert und somit eine Differenzierung ermöglicht. In Abbildung 9 sind die UV/VIS-Spektren der Katecholamine, Insulin, Glukose, Wasser und NaCl-Lösung dargestellt. Wasser und wässrige Lösungen, wie die untersuchte 0,9 %-ige NaCl-Lösung, liefern keinen Beitrag für das UV/VIS-Spektrum und lassen sich dadurch auch nicht unterscheiden.

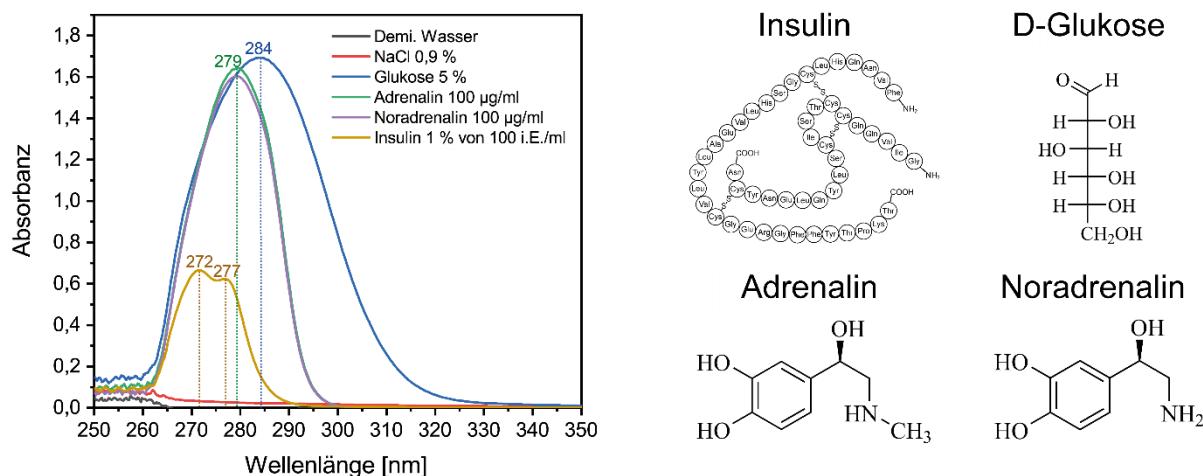


Abbildung 9: (links): Absorption medizinischer Lösungen in ihren üblichen Konzentrationen: 5 %-ige Glukoselösung (blau), Noradrenalin 100 µg/ml (grün), Adrenalin 100 µg/ml (violett), 1 %-iges Insulin 100 I.E. (gelb), 0,9 %-ige Natriumchloridlösung (rot), deionisiertes Wasser (grau). (rechts): Chemische Struktur von Insulin, Glukose, Adrenalin und Noradrenalin.

Die Absorption von Glukose mit einem Maximum bei 284 nm entsteht durch den $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang der Carbonylgruppe, während bei Noradrenalin und Adrenalin die Hauptabsorption bei 279 nm liegt. Letztere werden durch einen $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang der aromatischen Strukturen der Wirkstoffe Adrenalin und Noradrenalin verursacht. Noradrenalin und Adrenalin enthalten in ihren Bezugsformen als Arterenol und Suprarenin neben den Wirkstoffen auch Stabilisatoren, die in diesem Spektralbereich keine Absorption zeigen. Nachteilig ist, dass sich der geringe Unterschied in der Molekülstruktur nicht im Absorptionsspektrum widerspiegelt, da das Signal durch den aromatischen Ring und die damit verbundenen funktionellen Gruppen verursacht wird. Adrenalin und Noradrenalin können also nicht durch die Absorption unterschieden werden. Im Gegensatz zur Refraktometrie liefert die Absorption jedoch direkte Informationen über die Zusammensetzung der Infusionen. Insulin ist strukturell ein Protein mit mehreren Chromophoren, darunter die Peptidbindungen, Disulfide und die aromatischen Aminosäuren. Die Absorption von Peptidbindungen liegt im nahen UV-Bereich bei 190 nm, während die Absorptionssignale von aromatischen Aminosäuren, hier insbesondere von Tyrosin und Disulfiden, im Bereich von 260 bis 280 nm zu finden sind, was eine breite Absorption mit zwei Maxima bei 272 und 277 nm verursacht [Anthis 2013].

Die Stärke der UV/VIS-Spektroskopie ist die quantitative Analyse. Man misst dabei den Intensitätsverlust des Lichts, das durch die zu analysierende Lösung hindurchgeht. In guter Näherung kann das Bouguer-Beer-Lambert-Gesetz verwendet werden, um die Konzentration aus der Messung abzuleiten, vorausgesetzt, die Konzentration ist nicht zu hoch und es gibt keine Effekte höherer Ordnung wie Mehrfachstreuung und Re-Absorption [Mayerhöfer 2019].

An dieser Stelle lässt sich zusammenfassend feststellen, dass durch eine Kombination von UV/VIS-Spektroskopie und Brechungsindexdaten eine Vielzahl der untersuchten Infusionslösungen unterschieden werden können. Eine Ausnahme bilden die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin, welche in ihrer chemischen Struktur zu ähnlich sind, um mit diesen Techniken unterschieden werden zu können. Die UV/VIS-Spektroskopie und die Refraktometrie ergänzen sich sehr gut im Hinblick auf die Konzentrationsbereiche, in denen sie angewendeten

werden können. Die UV/VIS-Spektroskopie liefert bei niedrigen Konzentrationen bessere Ergebnisse, während die Refraktometrie auch bei hohen Konzentrationen funktioniert, bei denen die Absorption schon gesättigt ist.

Raman-Spektroskopie

Seit ihrer Entdeckung 1928 [Raman 1928] hat sich die Raman-Spektroskopie zu einem leistungsfähigen Werkzeug entwickelt, um molekulare Strukturen zu untersuchen und Substanzen zu identifizieren. Dabei lassen sich nicht nur qualitative, sondern auch quantitative Informationen zu den Molekülen erhalten. Die Raman-Spektroskopie basiert auf Schwingungs- und Rotationsübergängen in Molekülen. Solche Übergänge sind zum einen hoch molekülspezifisch, zum anderen sind sie charakteristisch für bestimmte Strukturelemente in den Molekülen. Zu letzteren zählen aromatische Ringe, Doppelbindungen, ungesättigte Ketten und vor allem funktionelle Gruppen, wie Alkohole (-OH), Aldehyde (-CHO), Aminoverbindungen (NH_2) sowie weitere Substanzklassen [Schrader 1995]. Somit liefert die Raman-Spektroskopie einen Fingerabdruck der Moleküle und ist daher in besonderem Maße für die Identifikation geeignet. Für die Untersuchungen wurden das i-Raman Pro Spektrometer von B&W TEK und ein konfokales Raman-Mikroskop der Firma Horiba verwendet, da dieses Raman-Mikroskop Untersuchungen mit drei unterschiedlichen Wellenlängen ermöglicht.

Abbildung 10 zeigt eine Zusammenstellung von Raman-Spektronen für die Medikamente Liquemin, Meropenem, cefTAZidim und Tazocin. Bei diesen und bei den zukünftig gezeigten Raman-Spektronen handelt es sich um Veranschaulichungen der experimentellen Rohdaten, die abgesehen von den Einfärbungen der einzelnen Graphen nicht weiter verändert wurden. Aufgetragen ist die Intensität der jeweiligen Signale gegen die zugehörige Raman-Verschiebung. Für jedes Medikament wurden drei Konzentrationsreihen drei Spektren unterschiedlicher Konzentration entnommen und in einem Diagramm übereinandergelegt. Die entnommenen Spektren zeigen die Veränderungen der substanzspezifischen Raman-Signale von einer hohen über eine mittlere zu einer niedrigen Stoffkonzentration.

Die vorhandene Basislinie weist bis zur Raman-Verschiebung von ca. 2500 cm^{-1} einen stark fallenden Charakter auf. Dieses Verhalten wird (wahrscheinlich) durch Fluoreszenzeinwirkungen hervorgerufen. Der für die Auswertung primär interessante Bereich der Raman-Spektronen befindet sich zwischen 400 und 1750 cm^{-1} und enthält den sogenannten Fingerprintbereich, der charakteristische und substanzspezifische Schwingungen (z. B. von funktionellen Gruppen der Medikamente) abbildet. Für eine qualitative Einschätzung der Detektionsmöglichkeiten mit der Raman-Spektroskopie wurde jeweils das stärkste Signal bzw. die stärksten Signale der untersuchten Substanzen identifiziert und bis zu ihrem Verschwinden aufgezeichnet. Für die in Abbildung 10 gezeigten Medikamente liegen diese repräsentativen Raman-Signale für Liquemin bei 1001 cm^{-1} , für Meropenem bei 1551 cm^{-1} , für cefTAZidim bei $1027, 1583 \text{ cm}^{-1}$ und für Tazocin bei 1001 cm^{-1} . Eine präzisere qualitative und quantitative Auswertung der Raman-Daten wird im Folgenden über einen entwickelten Auswertealgorithmus realisiert und in einem späteren Abschnitt beschrieben.

Die untersuchten Medikationen verfügen über eine charakteristische Raman-Signatur, die eine eindeutige Identifikation der jeweiligen Substanz ermöglicht. Die Intensität der Raman-Banden korreliert mit der betrachteten Stoffkonzentration. Die Raman-Banden vom Wasser sind abhängig von dieser Konzentration überwiegend im Bereich von ca. 1635 cm^{-1} und oberhalb von 3000 cm^{-1} vorhanden, stören die Substanzidentifikation allerdings nicht.

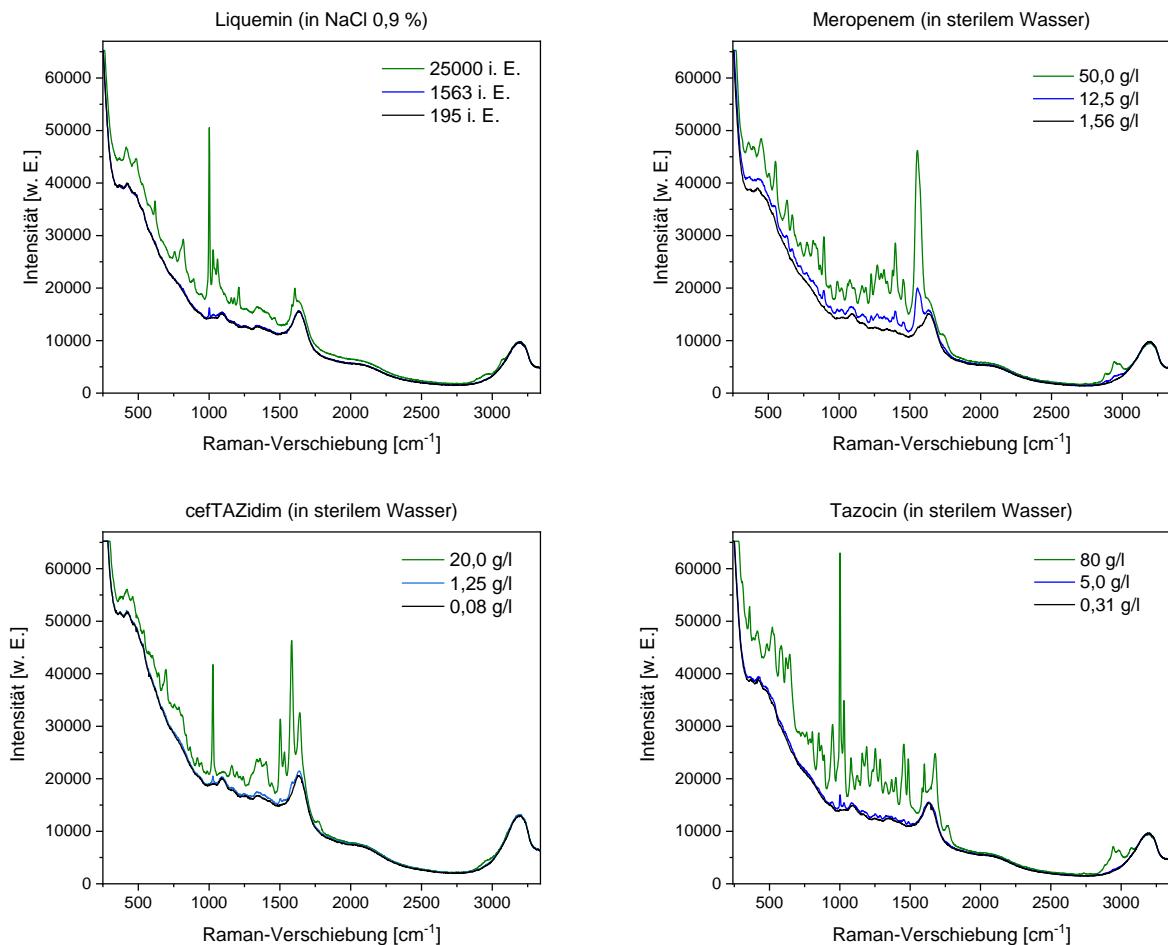


Abbildung 10: Konzentrationsabhängige Raman-Spektren der Medikamente Liquemin, Meropenem, cefTAZidim und Tazocin.

Alle im Projekt untersuchten Infusionslösungen lagen für die Experimente als wässrige Lösungen vor, Propofol hingegen als weiße Öl-in-Wasser Emulsion. Mit zunehmender Verdünnung der Propofol-Lösungen ändert sich die Zusammensetzung der Emulsion und es kommt zu einer Destabilisierung des betrachteten Systems, wie Abbildung 11 verdeutlichen soll. Bei der Ausgangskonzentration der Propofol-Infusion von 20 g/l lassen sich eindeutige Propofol-Signale zuordnen. Hierbei handelt es sich um die Peaks bei 1088 cm⁻¹ und 1438 cm⁻¹. Bei der Herstellung geringer konzentrierter Lösungen bzw. der Verdünnung des Systems ist zu beobachten, dass der wässrige Charakter der untersuchten Lösung zunimmt und im Bereich der geringen Propofol-Konzentrationen die charakteristischen Signale des Wassers bei 3430 cm⁻¹ (OH) und 1635 cm⁻¹ (HOH) bestimmend werden.

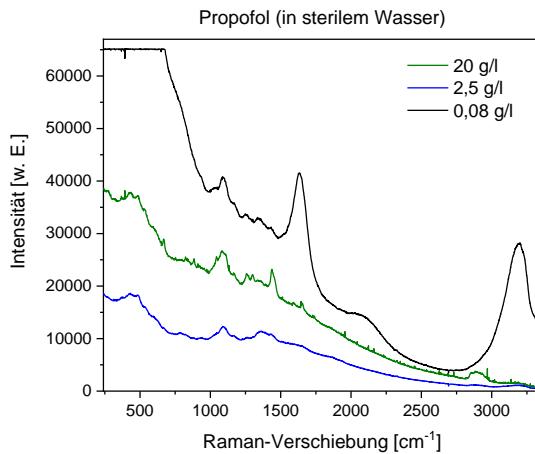


Abbildung 11: Konzentrationsabhängige Raman-Spektren von Propofol.

Somit können anhand der Raman-Signatur Veränderungen an komplexen Lösungssystemen diagnostiziert werden; in diesem Fall, dass die Emulsion zerstört wurde.

Im Folgenden sind die Untersuchungen an Adrenalin und Noradrenalin dargestellt, die nach unseren Angaben in den niedrigsten Konzentrationen der hier untersuchten Medikationen auf Intensivstationen verabreicht werden. Die Raman-spektroskopischen Untersuchungen sind bei Anregungswellenlängen von 532 nm, 638 nm und 785 nm durchgeführt worden. Aufgrund von apparativen und auch physikalischen Gründen sind die Detektionsgrenzen unterschiedlich. Physikalisch nimmt der Streuquerschnitt mit der vierten Potenz der Anregungswellenlänge zu ab. Das bedeutet, dass bei 785 nm die Signale am schwächsten sein sollten. Diesem Effekt wird durch apparative Bedingungen teils entgegengewirkt. Wesentliche Komponenten sind dabei die Laserleistung und die Quanteneffizienz des Detektors, wobei die Effizienz des Detektors bei Wellenzahlen ab 3000 cm^{-1} sichtbar abnimmt. Dennoch ist die Standardanregungswellenlänge bei der Raman-Spektroskopie 785 nm. Das hat zwei Gründe. Erstens gibt es kaum noch störende Fluoreszenz. Zweitens gibt es geeignete Laser für die Anregungswellenlänge. Daher wurden hier neben 785 nm auch 638 nm und 532 nm als Anregungswellenlänge untersucht. Leider zeigten weder Adrenalin noch Noradrenalin Raman-Banden des Wirkstoffs (siehe Abbildung 12). Die beobachteten Banden sind dem Wasser zuzuordnen. Das heißt, die im Krankenhaus eingesetzten Konzentrationen können mit der herkömmlichen Raman-Spektroskopie mit praxisnahen Messzeiten nicht bestimmt werden.

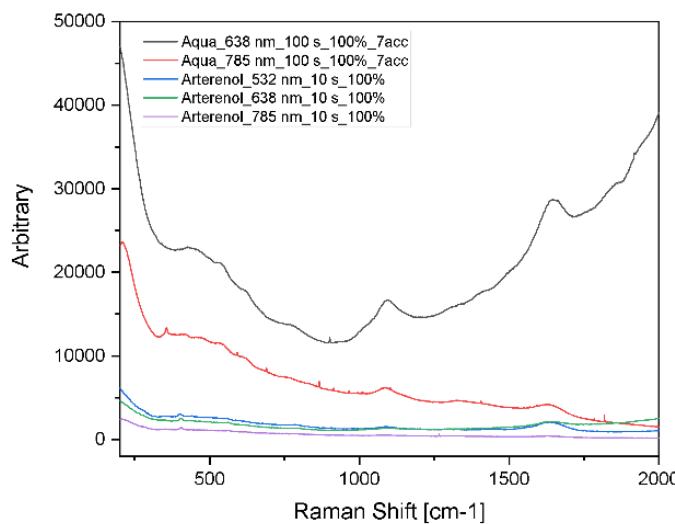


Abbildung 12: Raman-Spektren von Adrenalin bei unterschiedlichen Anregungswellenlängen.

Da die Anregungswellenlängen von 532 nm und 638 nm keinen positiven Effekt auf die Detektionsgrenzen zeigten, wurden im weiteren Projektverlauf die Raman-Messungen nur noch mit dem B&W-Tek-Spektrometer und einer Anregungswellenlänge von 785 nm durchgeführt.

Untersuchungen an Zytostatika

Nachdem die Untersuchungen der klassischen Wirkstoffe mit dem Analysesystem abgeschlossen und hinreichend Erfahrungen mit der Messprozedur gewonnen werden konnte, wurden im zweiten experimentellen Abschnitt des Projektes Zytostatika untersucht. Um hierfür geeignete Kandidaten aus den Wirkstoffklassen der Alkylantien, Taxene, Topoisomerase-Hemmer, Anthracycline und Platinanaloga zu finden, wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Nach der Sichtung von 115 wissenschaftlichen Publikationen wurden die in Tabelle 4 aufgelisteten Kandidaten für die Analysen ausgewählt. Kriterium war hierbei eine häufige Verwendung des Zytostatikums im medizinischen Alltag.

Tabelle 4: Untersuchte Zytostatika.

Wirkstoffgruppe	Zytostatikum
Alkylantien	Cyclophosphamid
Platinanaloga	Carboplatin
Anthracycline	Doxorubicin
Taxane	Paclitaxel
Topoisomerase-Hemmer	Irinotecan

Die Untersuchungen der Zytostatika wurden im Rahmen von zwei mehrtägigen Messkampagnen in einem Zytostatika-Labor der Krankenhausapotheke der Universitätsmedizin in Mainz durchgeführt, wobei der vollständige Messaufbau für die Untersuchungen für diese Zeit jeweils mitgeführt und vor Ort aufgebaut wurde.

Ziel der ersten Messkampagne war es, die mit der Analysevorrichtung erfassbaren

Detektionsgrenzen für die ausgewählten, teils hoch toxischen, Zytostatika zu erfassen und die Handhabung und den Umgang mit diesen Verbindungen zu erlernen. Bei der zweiten Messkampagne wurden dann gezielt die im medizinischen Alltag applizierten Konzentrationsbereiche der Zytostatika in äquidistanten Konzentrationsabstufungen untersucht. Abbildung 13 zeigt die Verläufe der konzentrationsabhängigen Brechungsindizes der ebenfalls mit der Natrium-D-Linie untersuchten Zytostatika über ihren üblicherweise applizierten Konzentrationsbereich.

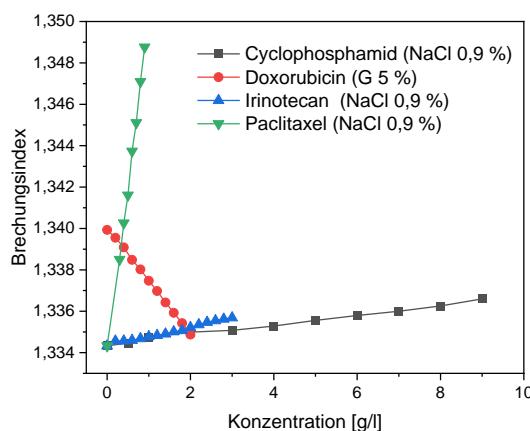


Abbildung 13: Konzentrationsabhängiger Verlauf der Brechungsindizes für Cyclophosphamid, Doxorubicin, Irinotecan und Paclitaxel ($\lambda = 589 \text{ nm}$).

Die Konzentrationsverläufe von drei der Zytostatika weisen eine positive lineare Steigung und ein Konzentrationsverlauf eine negative Steigung auf. Anhand der durchgeföhrten Versuche ließ sich feststellen, dass dies abhängig von der verwendeten Trägerlösung für das untersuchte Zytostatikum ist. Nur bei Messreihen mit Glukose 5 % als verwendeter Trägerlösung wurde eine negative Steigung festgestellt. In Abbildung 14 ist Doxorubicin in NaCl 0,9 % und in 5 % Glukoselösung gelöst und die Brechungsindizes in Abhängigkeit der Konzentration aufgetragen.

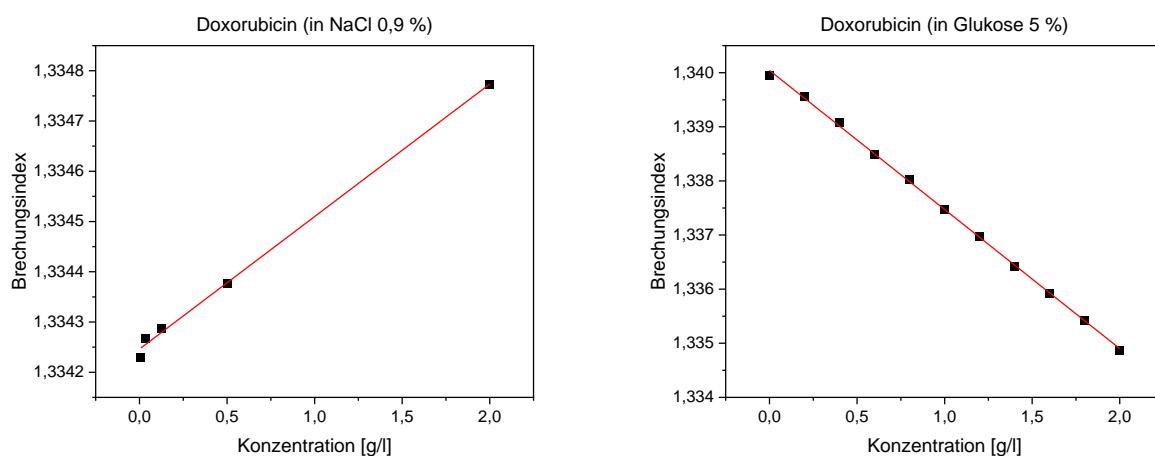


Abbildung 14: Vergleich der konzentrationsabhängigen Verläufe des Brechungsindex von Doxorubicin abhängig von der ausgewählten Trägerlösung ($\lambda = 589 \text{ nm}$).

Mit steigender Konzentration von Doxorubicin werden die Brechungsindices in NaCl-Lösung, größer, wie man es bei den klassischen Medikationen beobachtet hat, wohingegen die Brechungsindices in der 5 %-igen Glukoselösung abnehmen. Dabei handelt es sich um einen Verdünnungseffekt der Glukoselösung, der mit einer Abnahme des Brechungsindex einhergeht.

Abbildung 15 zeigt Serien von Raman-Spektren für die vier Zytostatika Cyclophosphamid, Doxorubicin, Irinotecan und Paclitaxel bei unterschiedlichen Konzentrationen. Diese bestehen ebenfalls aus Raman-Spektren einer hohen, mittleren und geringen Konzentration innerhalb der betrachteten Messreihe. Wie auch bei den anderen Medikationen zeigt sich ein starker Abfall der Basislinie, der auf Fluoreszenz zurückzuführen ist. Dafür sprechen die Farbigkeit der Lösungen und die aromatischen Strukturen. Auch bei den untersuchten Zytostatika nimmt die Intensität der Raman-Signale mit geringer werdender Konzentration der Medikation ab. Folgende charakteristischen Raman-Signale wurden identifiziert: Cyclophosphamid 750 cm⁻¹, Doxorubicin 1083, 1209 cm⁻¹, Irinotecan 1388 cm⁻¹ und Paclitaxel 1450, 1651 cm⁻¹.

Die Zytostatika wurden bereits als Lösungen bereitgestellt, in denen sich neben dem Wirkstoff noch weitere Bestandteile z. B. zur Stabilisierung befanden, bevor sie mit den Trägerlösungen weiterverdünnt wurden. Diese Nebenstoffe waren im Einzelnen nicht detektierbar, könnten jedoch kleinere Auswirkungen auf das Gesamtspektrum haben.

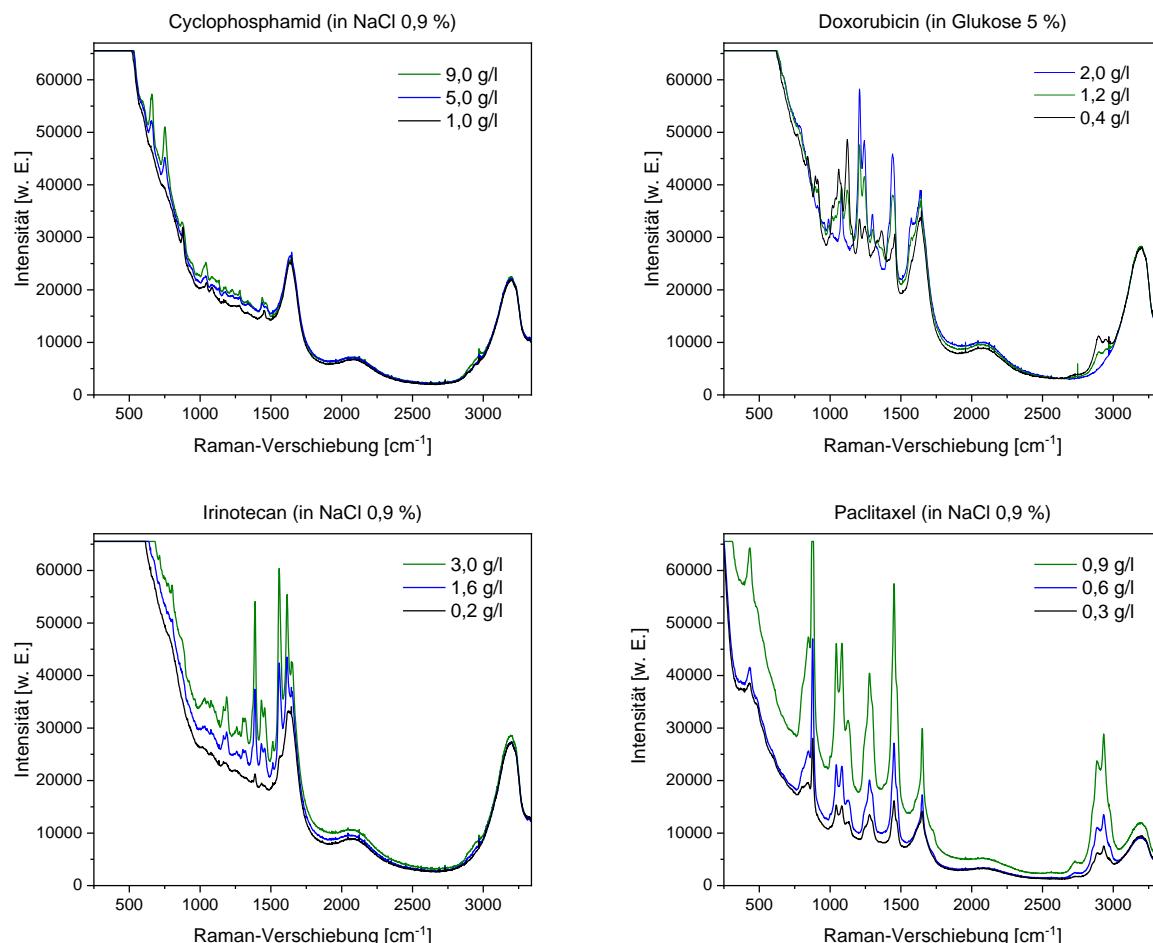


Abbildung 15: Konzentrationsabhängige Raman-Spektren der Zytostatika Cyclophosphamid, Doxorubicin, Irinotecan und Paclitaxel.

Die untersuchten Zytostatika verfügen über charakteristische Raman-Signaturen, die eine eindeutige Identifikation der jeweiligen Substanz ermöglichen. Weiterhin konnten über den gesamten medizinisch relevanten Konzentrationsbereich aussagekräftige Raman-Spektren mit praxisnahen Messzeiten detektiert werden. Die Raman-Banden vom Wasser stören die Substanzidentifikation der Zytostatika nicht.

Für den ausgewählten Kandidaten der Platinanaloge, Carboplatin, war zum Zeitpunkt der Messkampagnen nur die Beschaffung einer Konzentration als Realprobe realisierbar. Aus diesem Grund zeigt Abbildung 16 das Raman-Spektrum bei einer praxisrelevanten Konzentration. Die Realprobe lag in einem Infusionsbeutel vor, sodass eine Vergleichsmessung des Carboplatins innerhalb und außerhalb des Infusionsbeutels durchgeführt werden konnte. Für die Messungen innerhalb des Infusionsbeutels wurde der „BAC 102“-Messkopf des Raman-Spektrometers um einen Aufsatz erweitert, der für Raman-Messungen durch transparentes Material hindurch konzipiert ist. Bei der Auswertung der Spektren konnten drei der signifikanten Raman-Banden der Trägerlösung Glukose 5 % zugeordnet werden. Hierzu zählen die Signale bei 1061 cm^{-1} , 1123 cm^{-1} und 1366 cm^{-1} . Von Carboplatin stammen demgegenüber die Raman-Banden bei 1331 cm^{-1} , 1363 cm^{-1} und 1460 cm^{-1} [Torres 2018], die im Vergleich mit den Glukose-Banden deutlich unschärfer sind. Beim Raman-Spektrum welches durch den Infusionsbeutel hindurch gemessen wurde, sind in diesem Fall keine eindeutigen Raman-Banden von Carboplatin identifizierbar, da das Gesamtspektrum zu stark vom Material des Infusionsbeutels gestört ist. Als zusätzliche Auswertungsansatz wurde ein Differenzspektrum gebildet, bei dem das Raman-Spektrum der Realprobe vom Raman-Spektrum im Infusionsbeutel subtrahiert wurde. Das resultierende Differenzspektrum lieferte jedoch keine zusätzlichen Erkenntnisse, da es durch das Signalrauschen der Messung durch den Infusionsbeutel hindurch keine gute Qualität besitzt.

Dies bedeutet allerdings nicht, dass Raman-spektroskopische Wirkstoffmessungen im Infusionsbeutel grundsätzlich nicht funktionieren. Die Messung einer einzelnen Substanz in einer geringen Konzentration sollte nur als eine Stichprobe in diese Richtung verstanden werden. Für eine abschließende Beurteilung sind weitere Untersuchungen erforderlich. Aus Zeitgründen wurde sich während der Messkampagnen in Mainz auf Küvetten-Messungen fokussiert.

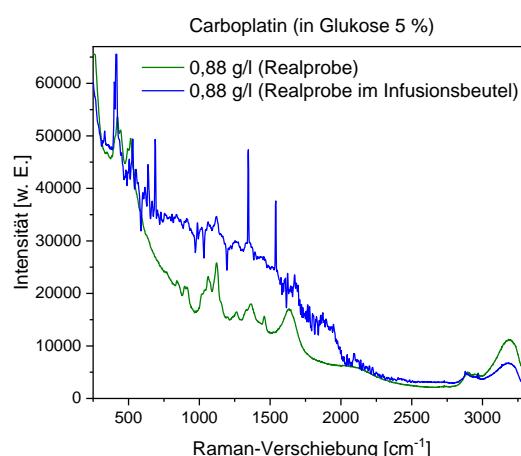


Abbildung 16: Vergleich: Raman-Spektren einer Realprobe von Carboplatin; direkt gemessen vs. im Infusionsbeutel.

Quantitative Auswertung der Raman-Spektren am Beispiel von Irinotecan

Am Beispiel von Irinotecan wird eine quantitative Betrachtung der Raman-Signale einer Konzentrationsreihe exemplarisch an einem Rohspektrum veranschaulicht. Für diese Betrachtung wurde das signifikante und isolierte Raman-Signal bei 1388 cm^{-1} ausgewählt (siehe Abbildung 17 (rechts)), welches mit der Strettschwingung des B-Rings des in Abbildung 17 links gezeigten Irinotecan-Moleküls korrespondiert [Vicario 2015].

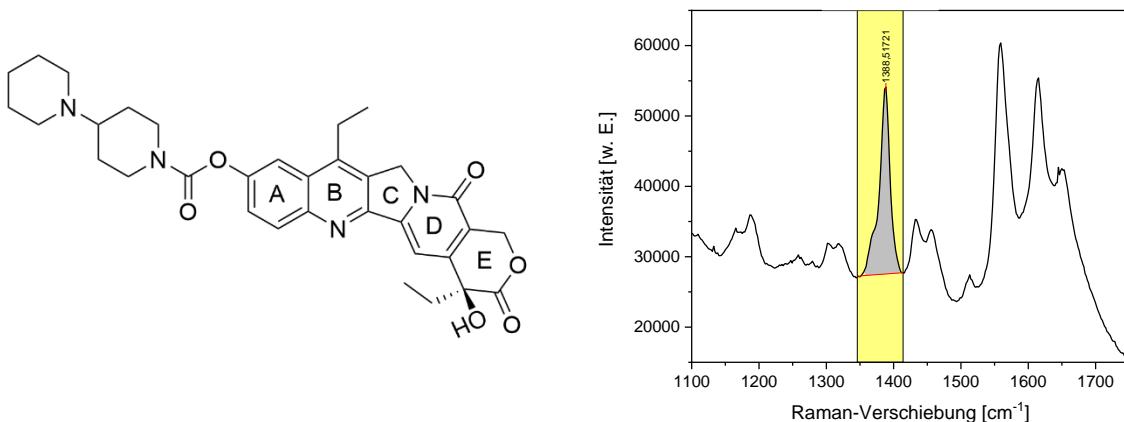


Abbildung 17: Molekülstruktur von Irinotecan (links) und Lokale Peakintegration des Raman-Signals bei 1388 cm^{-1} von Irinotecan (rechts).

Dieses Raman-Signal wurde für eine quantitative Betrachtung für sämtliche gemessene Konzentrationen der Versuchsreihe mit lokaler Basislinienkorrektur integriert. Als Ergebnis dieser Prozedur werden Beträge für die integrierte Peakfläche und die entsprechende Peakhöhe erhalten. Normiert man diese Signale und trägt sie gegen die gemessenen Konzentrationen auf, wird analog zur Auswertung der Brechungsindizes ein linearer Zusammenhang der Konzentration und der Raman-Signale festgestellt. Dieser wird in Abbildung 18 veranschaulicht.

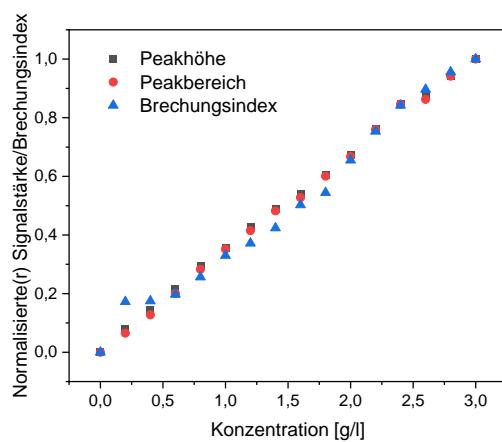


Abbildung 18: Auftragung der normierten Peakhöhe, Peakfläche und der normierten Brechungsindizes gegen die Irinotecan-Konzentration.

Als weitere analytische Technik wurde die UV/VIS-Spektroskopie zur Untersuchung der

Zytostatika verwendet. Hierbei bot sich jedoch die Herausforderung, dass sämtliche untersuchten Zytostatika in ihren Konzentrationen ein zu starkes Absorptionssignal erzeugten, wodurch dieses überwiegend in Sättigung lief.

Wie Abbildung 19 an Rohspektren zeigt, sollten ursprünglich Peakhöhe und Peakbreite der Absorptionssignale analog zur Auswertung der Raman-Signale integriert werden. Durch die überwiegende Sättigung der Absorptionssignale ist dieses Vorgehen nicht uneingeschränkt durchführbar. Erst bei einem sehr geringen Konzentrationsbereich, der unterhalb des Applikationsbereiches der Zytostatika liegt, konnten mit dem verwendeten experimentellen Setup vollständige Absorptionsspektren aufgenommen werden.

Es wurde jedoch die Beobachtung getätigt, dass sich die Kante des Absorptionssignals mit Abnahme der untersuchten Analytkonzentrationen in Richtung kleinerer Wellenlängen verschiebt. Dieses Verhalten könnte somit ggf. einen zusätzlichen Erkenntnisgewinn aus den Absorptionsspektren bedeuten.

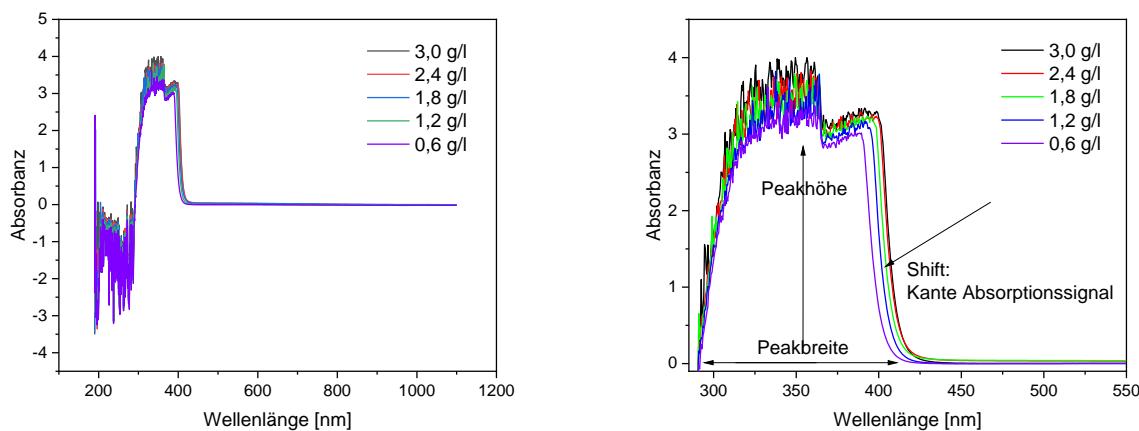


Abbildung 19: UV/VIS-Spektren verschiedener Irinotecan-Konzentrationen.

Datenauswertung

Die Datenauswertung erfolgte mit zwei unterschiedlichen Methoden. Zunächst wurden die Messdaten der Refraktometrie, Raman-Spektroskopie und UV/VIS-Spektroskopie mit klassischen Analysenmethoden wie einer univariaten linearen Regression ausgewertet, wie in den vorangegangenen Abschnitten bereits beschrieben. Anschließend wurden die Daten teilweise zusätzlich mit Methoden des maschinellen Lernens ausgewertet und die Ergebnisse verglichen. Speziell im Fall der Brechungsindices ergab sich hier, dass klassische Methoden auf Grund der linearen Abhängigkeit des Brechungsindex von der Wirkstoffkonzentration bereits geeignet sind, um zuverlässige Vorhersagen über die Konzentration zu treffen. Eine Erweiterung der Methodik auf eine multivariate PLS-Regression brachte in diesem Fall keine nennenswerten Vorteile bezüglich der Genauigkeit der vorhergesagten Wirkstoffkonzentration. Generell traten die größten Fehler erwartungsgemäß bei geringer Wirkstoffkonzentration auf, da hier der Brechungsindex des reinen Lösungsmittels dominiert. Während der Brechungsindex darüber hinaus für die Bestimmung der reinen Lösungsmittel gut geeignet ist, da er sich für Glukose- und Natriumchlorid-Lösungen in den Standardkonzentrationen deutlich unterscheidet, ist er auf Grund der geringen Spezifität ungeeignet, die einzelne Wirkstoffe zu bestimmen.

Die Eignung der Raman-Daten zur Bestimmung der Wirkstoffkonzentration wurde ebenfalls exemplarisch untersucht (siehe Abbildungen 20 und 21). Am Beispiel von Irinotecan in Abbildung 18 wird deutlich, dass die Intensität der Raman-Spektren erwartungsgemäß von der Konzentration abhängig ist und dass insbesondere die Peakhöhe und das zugehörige Peak-Integral im untersuchten Konzentrationsbereich eine lineare Abhängigkeit aufweisen.

In einem weiteren Schritt wurde schließlich die Eignung der Raman-Spektren zur qualitativen und quantitativen Bestimmung der Wirkstoffe und Trägerlösungen mit Methoden des maschinellen Lernens erprobt. Als Datenbasis für die chemometrischen Analysen diente hier die Gesamtheit der in Tabelle 5 aufgelisteten Raman-Spektren.

Tabelle 5: Anzahl der für die LDA verwendeten Raman-Spektren.

	Anzahl Raman-Spektren
Medikationen Intensivmedizin	409
Zytostatika	96
Gesamt	505

Darauf aufbauend wurden verschiedene Ansätze des überwachten maschinellen Lernens zur Klassifizierung, das heißt, zur qualitativen Bestimmung der Wirkstoffe und Trägerlösungen, untersucht, darunter „Nearest Neighbors“-Klassifizierungen, neuronale Netzwerke und Diskriminanzanalysen. Mit der vorhandenen Datenbasis hat sich für die Einzelbestimmung entweder der Trägerlösung oder der Wirkstoffe die lineare Diskriminanzanalyse als sehr geeignet herausgestellt; sie liefert hier eine mittlere korrekte Erkennungsrate von **fast 94 %** respektive **96 %**. In einem weiteren Schritt wurde die Möglichkeit der gleichzeitigen Klassifizierung beider Eigenschaften erprobt. Das parallele Training eines Decision-Tree-Algorithmus ermöglichte hier, dass in **99 %** der Fälle sowohl Trägerlösung als auch Wirkstoff korrekt vorhergesagt wurden.

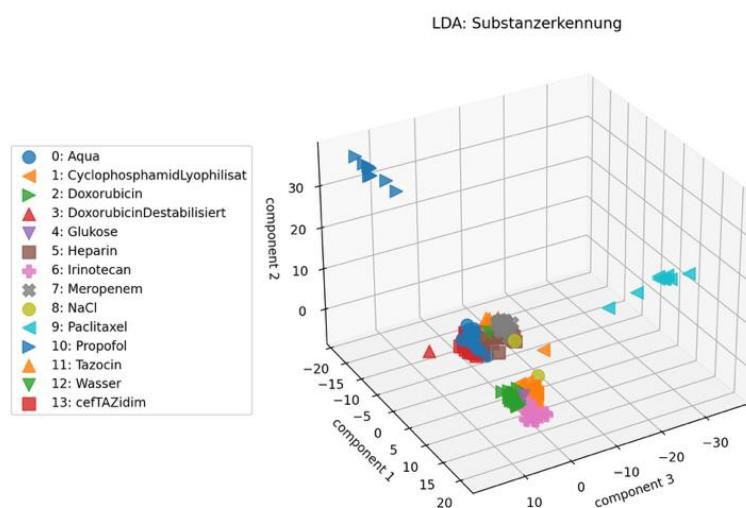


Abbildung 20: Dreidimensionale Clusterdarstellung der Substanzerkennung nach einer LDA. Aufgetragen sind die ersten drei Komponenten der Analyse.

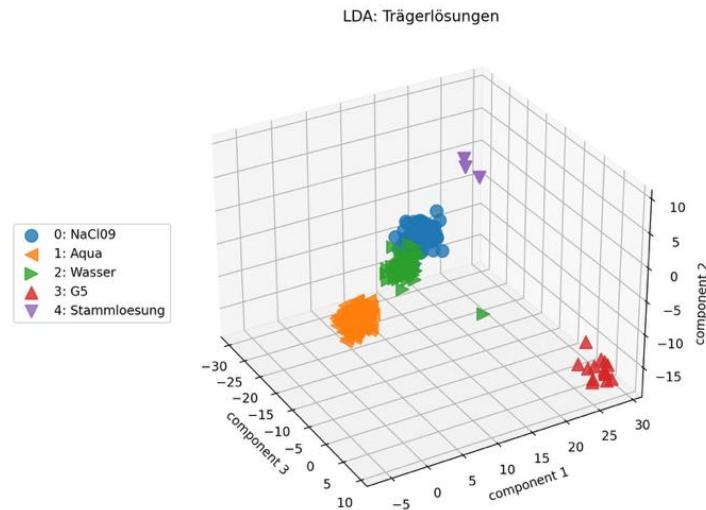


Abbildung 21: Dreidimensionale Clusterdarstellung der Erkennung der Trägerlösungen nach einer LDA.
Aufgetragen sind die ersten drei Komponenten der Analyse.

In folgenden Schritten sollen nach dem Projektende noch eine Auswertung der UV/VIS-Daten mittels maschinellen Lernens und die sinnvolle Datenfusion der einzelnen Analysemethoden weiterentwickelt werden, um alle Wirkstoffe, Trägerlösungen und Konzentrationen möglichst sinnvoll abzudecken und die Schwächen der individuellen Analysemethoden auszugleichen.

Fazit

Die Herausforderung bei der Identifikation von Medikationen ist die Vielzahl an unterschiedlichen chemischen Substanzklassen einschließlich der Mischung mit Trägerlösungen. Es müssen nicht nur molekulare Wirkstoffe, sondern auch wässrige Elektrolytlösungen wie NaCl- oder KCl-Lösungen unterschieden werden können. Die Raman-Spektroskopie ist prädestiniert für die Bestimmung von molekularen Wirkstoffen in wässrigen Lösungen, ermöglicht aber keine Unterscheidung von wässrigen NaCl- und KCl-Lösungen. Daher wurde die Raman-Spektroskopie mit einer zweiten Methode der chemischen Analytik, der Refraktometrie, kombiniert. Dafür wurde eine Messprozedur entwickelt, in der eine Pumpe, ein Massenflusscontroller, ein Refraktometer, ein Raman-Spektrometer und ein Spektralphotometer in Reihe geschaltet wurden. Durch dieses System wurden Medikation, wie sie auf Intensivstationen und in der Onkologie verabreicht werden, gepumpt und analysiert. Die Daten wurden in eine eigens dafür entwickelte Datenbank geschrieben. Die Messungen an den Zytostatika wurden an der Universitätsklinik in Mainz durchgeführt. Insgesamt wurden im Projekt **269 Lösungen** untersucht und dadurch **1617 Datensätze** generiert, wie Tabelle 6 veranschaulicht.

Tabelle 6: Gesamtübersicht der im Projekt erzeugten Datensätze.

Medikationen	Refraktometrie	Raman-Spektroskopie	UV/VIS-Spektroskopie
Intensivmedizin	380	580	305
Zytostatika	185	102	65
Gesamt	565	682	370

Bei vielen Medikationen, wie sie auf Intensivstationen verabreicht werden, war die Kombination von Raman-Spektroskopie und Refraktometrie für eine eindeutige Identifikation erfolgreich. Die Refraktometrie liefert sehr genaue Informationen bezüglich der Konzentration von bekannten Lösungen, wohingegen die Raman-Spektroskopie zur Identifikation und auch zur Konzentrationsbestimmung eingesetzt wird. Allerdings zeigte sich, dass die sehr relevante Gruppe der Katecholamine (Adrenalin und Noradrenalin) aufgrund ihrer niedrigen Verabreichungskonzentration nicht detektiert werden können. Hier konnte gezeigt werden, dass durch die UV/VIS-Spektroskopie die niedrigen Konzentrationen eindeutig analysiert werden können. Zudem kann die UV/VIS-Spektroskopie Stoffklassen unterscheiden. Insofern scheint eine Kombination aus Refraktometrie und UV/VIS-Spektroskopie für die Überprüfung auf Intensivstationen vielversprechender als Refraktometrie und Raman-Spektroskopie.

Als Fazit lässt sich festhalten, dass die Identifikation der Medikationen einschließlich ihrer Konzentration durch eine Kombination von Raman-Spektroskopie und Refraktometrie an den exemplarisch untersuchten Zytostatika erfolgreich war. Bei den intensivstationsspezifischen Medikationen gelang ebenfalls eine sehr gute Identifikation. Das Training eines Decision-Tree-Algorithmus ermöglichte, dass ausgehend von den Raman-Datensätzen, in **99 %** der Fälle sowohl Trägerlösung als auch Wirkstoff korrekt vorhergesagt wurden. Eine Ausnahme bildete die Gruppe der Katecholamine, deren unterer Konzentrationsvergabebereich zu niedrig für Refraktometrie und Raman-Spektroskopie ist. Die UV/VIS-Spektroskopie kann die erforderlichen Konzentrationen der Katecholamine bestimmen. In zukünftigen Arbeiten muss noch herausgefunden werden, ob eine ähnlich hohe Identifikationsrate wie bei der Kombination von Refraktometrie und Raman-Spektroskopie erzielt werden kann.

Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Die wichtigste Position sind die Personalausgaben. Es wurden 71.561,11 € für Beschäftigte E12-E15 und 12.780,02 für Beschäftigte E1-E11 ausgezahlt. Damit liegt man im Bereich der beantragten Finanzmittel. Ein weiterer bedeutender Posten F0850 sind die Investitionen über 13.695,00 €, die für den apparativen Aufbau verwendet wurden.

Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten

Der größte Posten sind die Personalausgaben. Die Mitarbeiter wurden entsprechend ihrer Fähigkeiten für die Bearbeitung der Arbeitspakete eingesetzt. Die im Arbeitsplan formulierten technischen Ziele wurden weitestgehend erreicht. Es wurden sehr umfangreiche Refraktometrie- und Raman-Messungen durchgeführt. Es wurde eine Datenbank für diese Daten entwickelt. Schließlich wurden Auswertestrategien für die quantitative Bestimmung der Medikationen entwickelt.

Verwertbarkeit der Ergebnisse

Die Vorstellung der Ergebnisse auf der 48. ADKA-Jahreskongress (Jahresversammlung des Bundesverbands Deutscher Krankenhausapotheker e.V.) erzeugte ein positives und konstruktives Feedback. Es wurden Kontakte zu unterschiedlichen ADKA-Mitgliedern aufgebaut, die sich im Rahmen ihrer pharmazeutischen Tätigkeiten mit dem Thema Arzneimitteltherapiesicherheit

beschäftigen. Zudem sind durch die Vorstellung der Ergebnisse Kontakte zu Mitarbeitern von Krankenhausapothen in Hannover, Freiburg und Dresden entstanden, sowie zu einem pharmazeutischen Prüflabor in Brandenburg und einer niederländischen Firma aus dem Bereich optischer Analyseverfahren. Über eigene Netzwerke hat während der Projektlaufzeit ein führender deutscher Hersteller für Medizintechnik- und Pharmaprodukte Kontakt aufgenommen und ist interessiert an den finalen Ergebnissen des Projekts, besonders im Hinblick auf die Analyse der Zytostatika. Des Weiteren hat sich ein bedeutendes österreichisches Unternehmen für Prozessanalysetechnik bei der Patentverwertungsgesellschaft MBM Science Bridge gemeldet und Interesse an dem Schutzrecht signalisiert. Zudem ist bekannt geworden, dass in Spanien an der Überwachung von Zytostatika geforscht wird [B.Braun 2023]. Hier soll in Zukunft der Kontakt gesucht werden. Weiterhin ist geplant, Ergebnisse des Projektes in wissenschaftlichen Fachzeitschriften zu publizieren. Damit sollen die Ergebnisse weltweit und vor allem in USA bekannt gemacht werden. Unsere erste Publikation [Wieduwilt 2022] gehörte in der Zeit nach der Veröffentlichung zu den „Highly Accessed Articles“ des Journals, so dass ein reges Interesse an der Thematik erkennbar war.

Als Hindernis für das angestrebte Analysesystem verbleiben die aktuell noch hohen Kosten für das Raman-Spektrometer und das Refraktometer. Das IFNANO forscht mit dem Unternehmen FiSens GmbH an einem neuen preiswerten Raman-Spektrometer, das für diesen Anwendungsfall eingesetzt werden könnte.

Fortschritte auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Während der Projektlaufzeit konnten drei potentielle kommerzielle Konkurrenzsysteme auf dem Markt identifiziert werden.

Zum einen befindet sich eine Entwicklungsarbeit aus Frankreich im Vertriebsportfolio der B&W Tek Europe GmbH/Metrohm. Bei dem System i-QCRx wird ein Kombinationsverfahren von Raman-Spektroskopie und UV/VIS-Spektroskopie zur Substanzanalyse verwendet, wobei der Fokus des Verfahrens auf der UV/VIS-Spektroskopie liegt [Reinders 2021]. Das System wird vornehmlich zur Kontrolle von Zytostatika eingesetzt. Kunden sind eine Reihe von Krankenhäusern. Ein großer Nachteil des Systems ist der sehr hohe Anschaffungspreis. Laut unseren Recherchen befindet sich das Gerät noch im Produktkatalog, wird aber nicht mehr weiterentwickelt. In der gefundenen publizierten Literatur wird es vornehmlich als Leihgerät für wissenschaftliche Studien vergeben.

Zum anderen gibt es eine schwedische Firma, die sich ebenfalls auf die präventive Verhinderung von Medikationsfehlern spezialisiert hat. Die Firma Pharmacolog i Uppsala AB (publ) vertreibt ein Produktportfolio von drei unterschiedlichen Geräten. DrugLog, PrepLog und WasteLog. Bei DrugLog handelt es sich um eine Kombination von Absorptionsspektroskopie und Softwarealgorithmus zur Qualitätskontrolle. Durch dieses Verfahren kann festgestellt werden, ob die richtige Substanz in der richtigen Konzentration vorliegt. PrepLog spezialisiert diese Vorgehensweise auf den Bereich der Chemotherapie und bietet zusätzlich Schnittstellen für das Zytostatikamanagement in Kombination mit der elektronischen Patientenakte/dem Patientenmedikationsplan. Mit WasteLog lassen sich Lösungsrückstände kontrollieren und den richtigen Entsorgungsmechanismen zuführen. Nachteil dieses Verfahrens ist der ebenfalls relativ hohe Preis pro Gerät. Zudem muss von Fachpersonal eine Probe in eine Spezialküvette gefüllt werden. Substanzidentifikation erfolgt nur über Absorption und Software.

Literaturverzeichnis

- [Alter 2010] U. Alter, HealthCare Journal, Herausgeber B. Braun Melsungen AG, (2), 2, (2010).
- [Anthis 2013] N.J. Anthis, G.M. Clore, Sequence-specific determination of protein and peptide concentrations by absorbance at 205 nm, *Protein Sci.*, 22, 851–858, (2013).
- [Ärzteblatt 2018] Ärzteblatt, AOK-Untersuchung: Gestreckte Krebsmedikamente hatten Einfluss auf Krankheitsverlauf, 27.03. 2018.
- [Bacon 2020] O. Bacon, L. Hoffman, System-Level Patient Safety Practices That Aim to Reduce Medication Errors Associated with Infusion Pumps: An Evidence Review, *J. Patient Saf.*, 16, 42–S47, (2020).
- [B.Braun 2023] <https://www.bbraun.com/en/products/b2/oncosafety-remotecontrol.html#>
Abgerufen am 30.10.2023.
- [Bauernfeind 2013] T. Bauernfeind, Das österreichische Gesundheitswesen –ÖKZ, 54, (2013).
- [Escrivá Gracia 2021] J. Escrivá Gracia, Á. Aparisi Sanz, R. Brage Serrano, J. Fernández Garrido, Medication errors and risk areas in a critical care unit, *J. Adv. Nurs.*, 77, 286–295, (2021).
- [Giuliano 2018] K.K. Giuliano, Intravenous Smart Pumps: Usability Issues, Intravenous Medication Administration Error, and Patient Safety. *Crit. Care Nurs. Clin. N. Am.*, 30, 215–224, (2018).
- [Kreysing 2022] L. Kreysing, C. Waydhas, K.P. Ittner, S. Schubert, I. Krämer, Standardkonzentrationen für Dauerinfusionen – Ergebnisse einer bundesweiten Befragung auf deutschen Erwachsenenintensivstationen, *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 118, 372–381 (2023).
- [Mayerhöfer 2019] T.G. Mayerhöfer, J. Popp, Beer's Law—Why Absorbance Depends (Almost) Linearly on Concentration, *Chemphyschem*, 20, 511–515, (2019).
- [Mayerhöfer 2020] T.G. Mayerhöfer, A. Dabrowska, A. Schwaighofer, B. Lendl, J. Popp, Beyond Beer's Law: Why the Index of Refraction Depends (Almost) Linearly on Concentration, *Chemphyschem*, 21, 707–711, (2020).
- [Raman 1928] C. V. Raman and K. S. Krishnan, A new type of secondary radiation, *Nature* 121, 501 (1928).
- [Reinders 2021] L.M.H. Reinders, M.D. Klassen, C. Vom Eyser, T. Teutenberg, M. Jaeger, T.C. Schmidt, J. Tuerk, Quality control of cytostatic drug preparations-comparison of workflow and performance of Raman/UV and high-performance liquid chromatography coupled with diode array detection (HPLC-DAD), *Anal. Bioanal. Chem.*, 413(9):2587-2596, (2021).
- [Schrader 1995] B. Schrader, Vibrational spectroscopy of different classes and states of compounds, Organic substances, in *Infrared and Raman Spectroscopy*, edited by B. Schrader, VCH, (1995).
- [Torres 2018] M. Torres, S. Khan, M. Duplanty, H.C. Lozano, T.J. Morris, T. Nguyen, Y.V. Rostovtsev, N.J. DeYonker, N. Mirsaleh-Kohan, Raman and Infrared Studies of Platinum-Based Drugs: Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin, Nedaplatin, and Heptaplatin, *J. Phys. Chem. A*, 122, 34, 6934–6952, (2018).
- [Summa-Sorgini 2012] C. Summa-Sorgini, V. Fernandes, S. Lubchansky, S. Mehta, D. Hallett, T. Bailie, S.E. Lapinsky, L. Burry, Errors Associated with IV Infusions in Critical Care. *Can. J. Hosp. Pharm.*, 65, 19–26, 2012.
- [Valentin 2009] A. Valentin, M. Capuzzo, B. Guidet, R. Moreno, B. Metnitz, P. Bauer,

- P. Metnitz, “Errors in administration of parenteral drugs in intensive care units: multinational prospective study,” BMJ, 338, b814–b814, (2009).
- [Vicario 2015] A. Vicario, V. Sergo, G. Toffoli, A. Bonifacio, Surface-enhanced Raman spectroscopy of the anti-cancer drug irinotecan in presence of human serum albumin, Colloids Surf. B, 127, 41-46, (2015).
- [Wieduwilt 2022] F. Wieduwilt, J. Grünewald, G. Ctistis, C. Lenth, T. Perl, H. Wackerbarth, Exploration of an Alarm Sensor to Detect Infusion Failure Administered by Syringe Pumps, Diagnostics, 12, 936, (2022).

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN geplant	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Schlussbericht
3. Titel Weiterentwicklung und Validierung einer Analysevorrichtung zur Überwachung von Infusionslösungen und anderen Medikationen auf Grundlage der Ramanspektroskopie und der Refraktometrie	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Wieduwilt, Florian, Dr. Geweke, Jan Dr. Wackerbarth, Hainer	5. Abschlussdatum des Vorhabens 30.04.2023
	6. Veröffentlichungsdatum
	7. Form der Publikation Sonderdruck (Buch)
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Institut für Nanophotonik Göttingen e.V.	9. Ber.-Nr. Durchführende Institution
	10. Förderkennzeichen 03THWNI002
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) BMWK	11. Seitenzahl 27
	13. Literaturangaben 19
	14. Tabellen 5
	15. Abbildungen 21
	16. DOI (Digital Object Identifier)
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)	
18. Kurzfassung Laut Statistiken des Bundesverbands deutscher Krankenhausapotheke weicht die Bereitstellung und Verabreichung von Arzneimitteln in bis zu fünf Prozent der Fälle von der entsprechenden ärztlichen Verordnung ab. Die Herausforderung bei der Identifikation von Medikationen ist die Vielzahl an unterschiedlichen chemischen Substanzklassen einschließlich der Mischung mit Trägerlösungen. Es müssen nicht nur molekulare Wirkstoffe, sondern auch wässrige Elektrolytlösungen wie NaCl- oder KCl-Lösungen unterschieden werden können. Die Raman-Spektroskopie ist prädestiniert für die Bestimmung von molekularen Wirkstoffen in wässrigen Lösungen, ermöglicht aber keine Unterscheidung von wässrigen NaCl- und KCl-Lösungen. Daher wird die Raman-Spektroskopie mit einer zweiten Methode der chemischen Analytik, der Refraktometrie, kombiniert. Dafür wurde eine Messprozedur entwickelt, in der eine Pumpe, ein Massenflusscontroller, ein Refraktometer, ein Raman-Spektrometer und ein Spektralphotometer in Reihe geschaltet wurden. Durch dieses System wurden Medikationen, wie sie auf Intensivstationen und in der Onkologie verabreicht werden, gepumpt und analysiert. Die Daten wurden in eine eigens dafür entwickelte Datenbank geschrieben. Es wurden insgesamt 269 Lösungen untersucht und 1617 Datensätze damit generiert und mit mathematischen Korrelationsverfahren ausgewertet. Die Identifikation der Medikationen einschließlich ihrer Konzentration durch eine Kombination von Raman-Spektroskopie und Refraktometrie an den exemplarisch untersuchten war Zytostatika erfolgreich. Bei den intensivstations-spezifischen Medikationen gelang ebenfalls eine sehr gute Identifikation bis auf die Gruppe der Katecholamine. Die UV/VIS-Spektroskopie kann die erforderlichen Konzentrationen der Katecholamine bestimmen. In zukünftigen Arbeiten muss noch herausgefunden werden, ob eine ähnlich hohe Identifikationsrate wie bei der Kombination von Refraktometrie und Raman-Spektroskopie erzielt werden kann.	
19. Schlagwörter Medikationsfehler, Raman-Spektroskopie, UV/VIS-Spektroskopie, Brechungsindex, Chemometrie, Zytostatika	
20. Verlag	21. Preis

Entwurf

Document control sheet

1. ISBN or ISSN	2. type of document (e.g. report, publication) Veröffentlichung (Publikation)		
3. title Final report of the BMWK projekt: Weiterentwicklung und Validierung einer Analysevorrichtung zur Überwachung von Infusionslösungen und anderen Medikationen auf Grundlage der Ramanspektroskopie und der Refraktometrie			
4. author(s) (family name, first name(s)) Wieduwilt, Florian, Dr. Geweke, Jan Dr. Wackerbarth, Hainer		5. end of project 30.04.2023	6. publication date
			7. form of publication Sonderdruck (Buch)
8. performing organization(s) name, address Institut für Nanophotonik Göttingen e.V.		9. originators report no.	
		10. reference no. 03THWNI002	
		11. no. of pages 27	
12. sponsoring agency (name, address) BMWK		13. no. of references 19	
		14. no. of tables 5	
		15. no. of figures 21	
16. DOI (Digital Object Identifier)			
17. presented at (title, place, date)			
18. abstract 18. abstract According to statistics from the Federal Association of German Hospital Pharmacists, the provision and administration of medicines deviates from the corresponding medical prescription in up to five percent of cases. In addition to intensive care units, another area of application is the monitoring of chemotherapeutic drugs. The challenge in identifying medications is the large number of different chemical substances, including mixing with carrier solutions. It must be possible to distinguish not only molecular agents, but also aqueous electrolyte solutions such as NaCl or KCl solutions. Raman spectroscopy is predestined for the determination of molecular agents in aqueous solutions, but does not allow a distinction between aqueous NaCl and KCl solutions. For this reason, Raman spectroscopy is combined with a second method of chemical analysis, refractometry. For this purpose, a measurement procedure was developed in which a pump, a mass flow controller, a refractometer, a Raman spectrometer and a spectrophotometer were connected in series. Through this system, medications such as those administered in intensive care units and oncology were pumped and analysed. The data was written into a specially developed database. A total of 269 solutions were investigated and 1617 data sets were generated and evaluated using mathematical correlation methods. The identification of the medications, including their concentration, by a combination of Raman spectroscopy and refractometry on the exemplary cytostatic drugs was successful. In the case of intensive care unit-specific medications, a very good identification was also achieved, with the exception of the group of catecholamines. UV/VIS spectroscopy can determine the required concentrations of catecholamines. In future work, it remains to be found out whether a similarly high identification rate as with the combination of refractometry and Raman spectroscopy can be achieved.			
19. keywords Medication error, Raman spectroscopy, UV/VIS-spectroscopy, Refractometry, Chemometry, Cytostatics			
20. publisher	21. price		

Nicht änderbare Endfassung mit der Kennung 2137606-4