

Detección rápida de la API de baja dosis en Xanax mediante espectroscopía Raman de superficie mejorada para luchar contra la falsificación

La aparición de medicamentos recetados falsificados se ha convertido en una preocupación para los industria farmacéutica. Medicamentos falsificados están fabricados de manera fraudulenta y/o mal etiquetados para parecer genuinos. Estos medicamentos generalmente no contienen ingredientes farmacéuticos activos (API) y, en cambio, pueden contener ingredientes que son muy potentes o peligrosos.^{1,2} Estos medicamentos falsificados a menudo se fabrican para parecerse al medicamento recetado genuino (**Figura 1a**). Recientemente, el Xanax falso que contiene el fentanilo opioide altamente potente ha sido responsable de varias sobredosis en los EE. UU.^[3] Debido a la prevalencia de estas falsificaciones potencialmente peligrosas, es necesario desarrollar una técnica que pueda confirmar rápidamente la identidad de un fármaco sospechoso de falsificación. Debido a las bajas concentraciones de API que se encuentran en los medicamentos farmacéuticos, es normal espectroscopia Raman normalmente no es lo suficientemente sensible para detectar el API de la superficie de una pastilla. En este estudio desarrollamos un espectroscopia Raman mejorada en superficie (SERS) para identificar una dosis baja (<0.2% p/p) del API alprazolam en una tableta Xanax usando un espectrómetro Raman de mano. Si no se

observan picos SERS homogéneos con alprazolam en un comprimido de Xanax, la pastilla es una supuesta falsificación. El método demuestra el poder de SERS para verificar rápidamente la presencia de alprazolam en la tableta con fines antifalsificación.

Xanax

Xanax es un medicamento farmacéutico recetado con alprazolam (**Figura 1b**) como la API. Se utiliza para tratar la ansiedad y los trastornos de pánico. Una tableta típica de Xanax puede contener 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg o 2 mg de alprazolam. Los excipientes o ingredientes inactivos son un compuesto de celulosa, almidón de maíz, docusato de sodio, lactosa, estearato de magnesio, dióxido de silicio y benzoato de sodio.⁴

fentanilo

fentanilo (**Figura 1c**) es un medicamento opioide sintético. Considerado el analgésico más potente del mercado (entre 50 y 100 veces más potente que la morfina^[5]), el fentanilo es recetado por médicos para controlar el dolor o como parte de la anestesia para ayudar a prevenir el dolor después de una cirugía u otros procedimientos médicos. Cada vez más, el fentanilo se fabrica ilícitamente y se vende en las calles como heroína o Xanax, lo que provoca un aumento en las muertes por sobredosis de fentanilo. Debido a la alta potencia del fentanilo, los

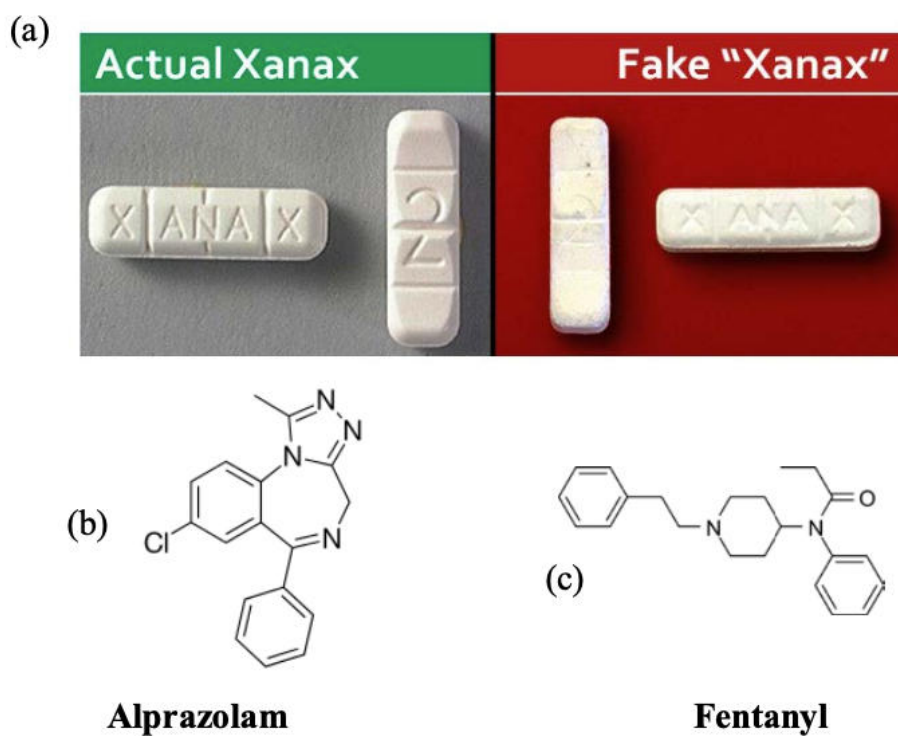


Figure 1. (a) Tabletas de Xanax genuinas y falsas que contienen los químicos (b) alprazolam (API en Xanax) y (c) fentanilo, respectivamente

EXPERIMENTAL

Se utilizó espectroscopia Raman para identificar la dosis baja de alprazolam en una tableta de Xanax. Una Tek B&N [Espectrómetro Raman de mano TactiD](#)

con excitación láser de 785 nm junto con un adaptador TacPac para muestras SERS (ver [Figura 2](#)) se utilizó para la verificación del método.



Figure 2. Espectrómetro Raman portátil TactiD con excitación láser de 785 nm y adaptador TacPac

EXPERIMENTAL

Las muestras analizadas en este trabajo incluyen una tableta Xanax comprada que contiene 0,25 mg de alprazolam y fentanilo de muestras confirmadas en laboratorio confiscadas por cortesía de nuestro colaborador en un departamento de policía.

Aproximadamente 1/4 de una tableta de Xanax (~30 mg) se colocó en un tubo de centrífuga de plástico de 2,0 ml. Luego, se agregaron 0,5 ml de acetona al tubo de centrífuga. El tubo se agitó hasta que la muestra se disolvió y la solución se veía notablemente turbia. El

sustrato SERS a base de papel se sumergió en la solución y se permitió que interactuara lo suficiente con la muestra y la solución (~30 s). Luego, el sustrato SERS se colocó en el adaptador TacPac para su análisis con el ID de táctica. Para tener en cuenta la heterogeneidad de la muestra dentro de la región activa de SERS, se analizaron al menos 3 puntos diferentes en cada sustrato de SERS. Los tiempos de integración automatizados para los escaneos oscilaron entre 15 y 30 s.

RESULTADOS DE LA PRUEBA

Medición Raman directa de Xanax

figura 3 presenta el espectro Raman adquirido directamente de la superficie de una tableta de Xanax (a) superpuesto con el espectro Raman de la lactosa (b). Picos Raman observados a 356 cm^{-1} , 436 cm^{-1} , 476 cm^{-1} , 1088 cm^{-1} , 1120 cm^{-1} , y 1264 cm^{-1} en el espectro (a) son consistentes con la lactosa. No se observaron picos consistentes con alprazolam en el

espectro Raman de la superficie de la tableta. La medición directa de una tableta de Xanax en TacticID arroja una correlación espectral con la lactosa con un HQI de 86,7, lo que indica que una medición Raman manual directa no puede identificar el ingrediente activo de Xanax en la superficie de la píldora.

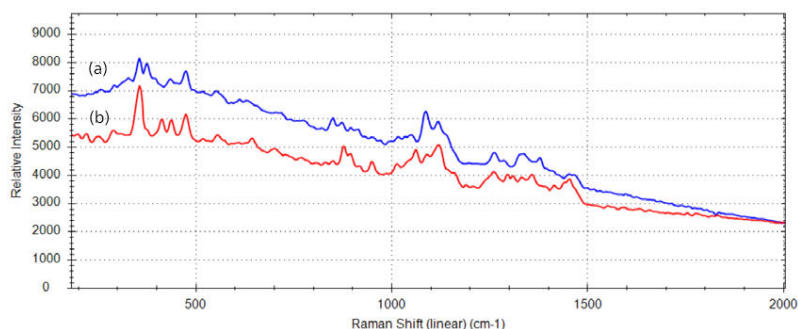


Figure 3. Espectros de (a) medición Raman manual directa de la tableta Xanax y (b) medición Raman manual directa de lactosa

Detección de Alprazolam en Xanax

Figura 4 presenta el espectro Raman del alprazolam puro (a) y el espectro SERS obtenido de Xanax (b). Picos de SERS observados a 688 cm^{-1} , 1000 cm^{-1} , 1132 cm^{-1} , 1160 cm^{-1} , 1312 cm^{-1} , 1380 cm^{-1} , 1484 cm^{-1} , 1568 cm^{-1} y 1592 cm^{-1} son consistentes con el espectro Raman del alprazolam puro. Figura 5 muestra espectros típicos de SERS obtenidos a partir de excipientes de Xanax (celulosa, lactosa, almidón de maíz y estearato de magnesio). Debido a la baja solubilidad de los excipientes en acetona, no se

capturan firmas Raman características de estos materiales en el espectro Xanax SERS. Aunque el alprazolam constituye $<0.20\%$ (p/p) de la tableta Xanax, el sustrato SERS mejora suficientemente la señal Raman para que es posible obtener una señal consistente con la API a pesar de la mayor concentración de excipientes en la tableta. Esto demuestra la alta selectividad del método para el API y la capacidad de la prueba SERS de las muestras en el sustrato para identificar una dosis baja de alprazolam.

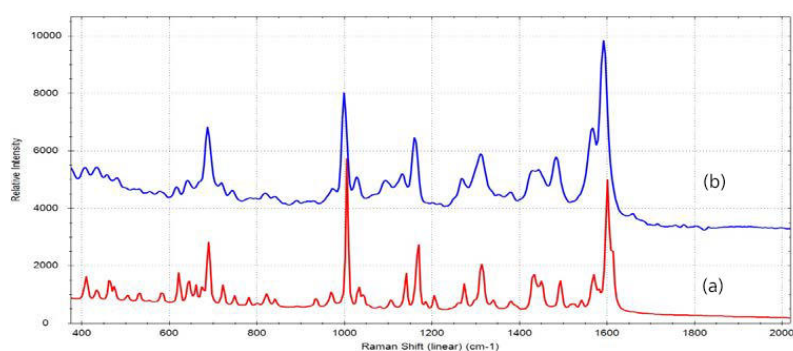


Figure 4. (a) espectro Raman de alprazolam puro y (b) espectro SERS de Xanax

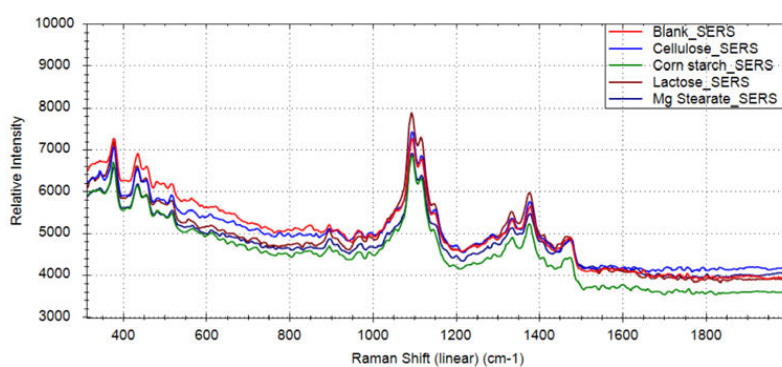


Figure 5. Espectros SERS de un sustrato en blanco, celulosa, almidón de maíz, lactosa y estearato de Mg

Detección de Fentanilo

Para detectar el fentanilo que a menudo se sustituye por alprazolam en el Xanax falso, también se aplicó el método SERS a la detección de fentanilo. **Figura 6a** presenta el espectro SERS de una muestra de fentanilo. Un pico fuerte a 1000 cm^{-1} asignado al modo de respiración anular y un pequeño pico a 1029 cm^{-1} son comunes a los espectros SERS tanto para alprazolam como para fentanilo. Sin embargo, la señal de alprazolam de Xanax (**Figura 6b**) tiene picos

únicos a 688 cm^{-1} , 1480 cm^{-1} , 1568 cm^{-1} , y 1592 cm^{-1} que no se observan en el espectro del fentanilo. Con el algoritmo adecuado, el fentanilo y el alprazolam pueden distinguirse espectroscópicamente a pesar de algunos picos comunes. A efectos de lucha contra la falsificación, si no se observan picos compatibles con alprazolam en el espectro SERS de una pastilla de Xanax, entonces se considera que la pastilla es falsa.

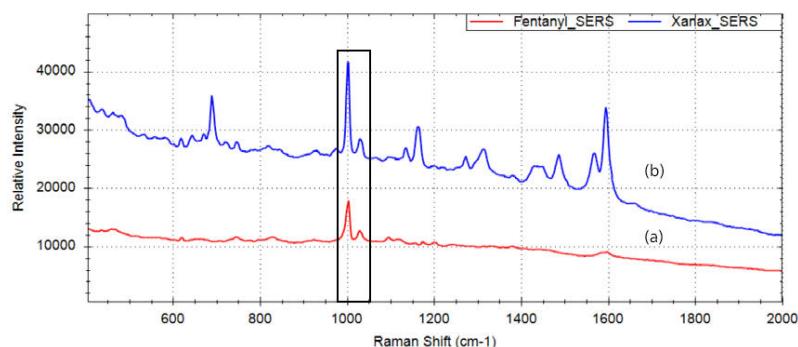


Figure 6. Espectros SERS de (a) fentanilo y (b) Xanax

Identificación de Xanax

Se usó un algoritmo de coeficiente de correlación para la comparación espectral para identificar un espectro desconocido contra un espectro de biblioteca. El coeficiente de correlación HQI (Índice de calidad de aciertos) para los escaneos desconocidos

en comparación con un espectro de biblioteca se calcula utilizando el producto escalar de mínimos cuadrados del espectro desconocido centrado en la media y el espectro de biblioteca, representado por la ecuación:

$$HQI = \frac{(Library \cdot Unknown)^2}{(Library \cdot Library)(Unknown \cdot Unknown)} \times 100$$

Los valores de HQI varían de 0 a 100, donde 100 representa una coincidencia perfecta. La correlación promedio de HQI con el espectro de una biblioteca

para tres escaneos desconocidos de fentanilo y de ingredientes de Xanax se enumera a continuación en **tabla 1**.

Tabla 1. Resultados coincidentes

Material	Resultados y ICA promedio (n = 3)
fentanilo	Coincidencia con fentanilo (HQI = 82,33)
Xanax	Coincidir con Alprazolam (HQI = 91,00)
Lactosa	Sin coincidencia
Celulosa	Sin coincidencia
estearato de magnesio	Sin coincidencia
Maicena	Sin coincidencia

CONCLUSIONES

Se desarrolló un método basado en SERS para la detección de dosis bajas de alprazolam en una tableta de Xanax. El método demuestra una alta selectividad por el alprazolam en Xanax a pesar de la dosis extremadamente baja. una computadora de mano Espectrómetro TacticID Raman con el software integrado pudo discriminar entre el espectro SERS del API alprazolam y los espectros de los excipientes de Xanax. Con fines antifalsificación, si no se observan picos compatibles con alprazolam en el espectro SERS de una pastilla de Xanax, entonces la píldora se considera una falsificación sospechosa. El espectro

SERS del fentanilo también puede ser identificado por TacticID, lo que permite la detección de fentanilo cuando se utiliza en sustitución del alprazolam. La preparación de la muestra para el análisis SERS es simple y puede ser realizada fácilmente por los oficiales de campo. La capacidad de identificar rápidamente la presencia de alprazolam en una tableta de Xanax o materiales potencialmente dañinos como el fentanilo es una herramienta valiosa para las fuerzas del orden y la industria farmacéutica para combatir la prevalencia de medicamentos falsificados.

OTRAS LECTURAS

Notas de aplicación relacionadas

[B&W Tek TacticID para identificación de narcóticos](#)

Otros documentos relacionados

[Raman vs SERS... ¿Cuál es la diferencia?](#)

REFERENCIAS

1. <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/CounterfeitMedicine/>
2. <https://addictionresource.com/drugs/the-dangers-of-fentanyl/>
3. <https://www.dea.gov/docs/Counterfeit%20Prescription%20Pills.pdf>
4. <https://www.xanax.com/>
5. <https://www.drugabuse.gov/drugs-abuse/fentanyl>

CONTACT

Metrohm México
Calle. Xicoténcatl #181, Col
Del Carmen, Alcaldía
Coyoacán.
04100. Ciudad de México
México

info@metrohm.mx

CONFIGURACIÓN



Espectrómetro manual Raman TacticID-GP Plus

El TacticID-GP Plus es un espectrómetro manual Raman para el uso sobre el terreno que proporciona una identificación química rápida y no destructiva. De este modo pueden reducirse el tiempo de respuesta y la incertidumbre operativa. Gracias a un flujo de trabajo intuitivo y a una pantalla táctil, las muestras pueden analizarse de forma no destructiva a través de embalajes opacos y transparentes. Los usuarios como, por ejemplo, personal de seguridad o fuerzas de seguridad (las autoridades policiales, entre otras), los guardias de aduanas y de fronteras, las unidades de desactivación de bombas y los equipos de eliminación de materiales peligrosos, pueden evaluar el nivel de peligro de forma clara y rápida, lo que les permite responder rápidamente, incluso con un contacto mínimo con la muestra. El TacticID-GP Plus utiliza la contrastada espectroscopía Raman para permitir a los usuarios identificar muestras en tiempo real, con una visión clara de los niveles de peligro y las indicaciones de seguridad conforme al sistema GHS y la norma NFPA 704.



Espectrómetro Raman de mano TacticID-N Plus

El TacticID®-N Plus es un espectrómetro Raman de mano listo para el uso sobre el terreno y específicamente diseñado para el análisis forense sin contacto de narcóticos, fármacos, agentes adulterantes y sus precursores por parte de las fuerzas del orden.

Al permitir una secuencia de trabajo intuitiva y disponer de una pantalla táctil, las muestras pueden analizarse de forma no destructiva a través de embalajes opacos y transparentes. El nivel de amenaza de la muestra se presenta muy claramente a los usuarios, por ejemplo: personal de seguridad o servicios de emergencia (como fuerzas del orden), funcionarios de aduanas y protección fronteriza, unidades antiexplosivos y equipos especializados en materiales peligrosos, lo que les permite actuar rápidamente y con un contacto mínimo con la muestra. El TacticID-N Plus utiliza espectroscopía Raman de eficacia probada en laboratorio, lo que permite a los usuarios identificar sustancias ilícitas en tiempo real sin comprometer nunca la integridad de la muestra o la cadena de pruebas.

Los usuarios de TacticID-N Plus tienen acceso a actualizaciones regulares de la librería para mantener siempre actualizadas las capacidades de identificación del dispositivo e ir un paso por delante de los narcóticos que vayan apareciendo.



Adaptador TacPac™

Adaptador de análisis SERS para su uso con sustratos TacPac™-P SERS.