

# Schneller Nachweis des niedrig dosierten Wirkstoffs in Xanax mit oberflächenverstärkter Raman-Spektroskopie zur Fälschungsbekämpfung

Das Aufkommen gefälschter verschreibungspflichtiger Arzneimittel ist für die Pharmaindustrie zu einem Problem geworden. Gefälschte Arzneimittel werden in betrügerischer Absicht hergestellt und/oder falsch etikettiert, um als echt zu erscheinen. Diese Medikamente enthalten in der Regel keinen aktiven pharmazeutischen Wirkstoff (API), sondern können stattdessen hochwirksame oder gefährliche Inhaltsstoffe enthalten [1,2]. Diese gefälschten Arzneimittel werden oft so hergestellt, dass sie wie echte verschreibungspflichtige Medikamente aussehen (**Abbildung 1a**). Kürzlich waren gefälschte Xanax-Präparate, die das hochwirksame Opioid Fentanyl enthielten, für mehrere Überdosierungen in den USA verantwortlich [3]. Da diese potenziell gefährlichen Fälschungen weit verbreitet sind, muss ein Verfahren entwickelt werden, mit dem die Identität eines mutmaßlich gefälschten Arzneimittels schnell bestätigt werden kann. Aufgrund der geringen Konzentrationen von Wirkstoffen in Arzneimitteln ist die normale Raman-Spektroskopie in der Regel nicht empfindlich genug, um den Wirkstoff auf der Oberfläche einer Pille nachzuweisen. In dieser Studie entwickeln wir einen auf der oberflächenverstärkten Raman-Spektroskopie (SERS) basierenden Ansatz zur Identifizierung einer niedrigen Dosis (<0,2 % w/w) des Wirkstoffs Alprazolam in

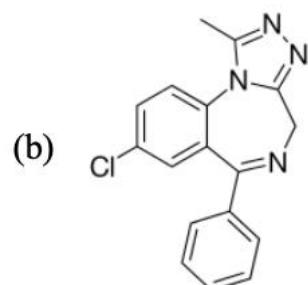
einer Xanax-Tablette mit einem tragbaren Raman-Spektrometer. Werden in einer Xanax-Tablette keine mit Alprazolam übereinstimmenden SERS-Peaks festgestellt, besteht der Verdacht, dass die Tablette gefälscht ist. Die Methode zeigt, dass SERS in der Lage ist, das Vorhandensein von Alprazolam in einer Tablette schnell und fälschungssicher nachzuweisen.

## Xanax

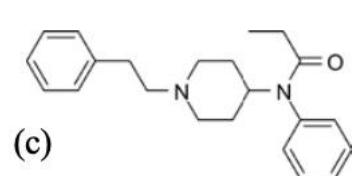
Xanax ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel mit Alprazolam (**Abbildung 1b**) als Wirkstoff. Es wird zur Behandlung von Angstzuständen und Panikstörungen eingesetzt. Eine typische Xanax-Tablette kann 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg oder 2 mg Alprazolam enthalten. Die Hilfsstoffe, d. h. die inaktiven Bestandteile, sind ein Gemisch aus Zellulose, Maisstärke, Docusat-Natrium, Laktose, Magnesiumstearat, Siliciumdioxid und Natriumbenzoat [4].

## Fentanyl

Fentanyl (**Abbildung 1c**) ist ein synthetisches Opioid. Fentanyl gilt als das stärkste Schmerzmittel auf dem Markt (es ist 50- bis 100-mal stärker als Morphin [5]) und wird von Ärzten zur Schmerzbehandlung oder als Teil der Anästhesie verschrieben, um Schmerzen nach Operationen oder anderen medizinischen Eingriffen zu verhindern. Fentanyl wird zunehmend illegal hergestellt und auf der Straße als Heroin oder Xanax



**Alprazolam**



**Fentanyl**

**Abbildung 1** (a) Echte und gefälschte Xanax-Tabletten mit den Chemikalien (b) Alprazolam (Wirkstoff in Xanax) und (c) Fentanyl

## EXPERIMENTELL

Die Raman-Spektroskopie wurde eingesetzt, um die geringe Dosis Alprazolam in einer Xanax-Tablette zu identifizieren. Zur Überprüfung der Methode wurde ein B&W Tek TacticID Handheld-Raman-Spektrometer

mit 785-nm-Laseranregung zusammen mit einem TacPac-Adapter für SERS-Proben (siehe **Abbildung 2**) verwendet.



**Abbildung 2** TacticID Hand-Raman-Spektrometer mit 785-nm-Laseranregung und TacPac-Adapter

Die in dieser Arbeit untersuchten Proben umfassen eine gekaufte Xanax-Tablette mit 0,25 mg Alprazolam und Fentanyl aus beschlagnahmten, im Labor bestätigten Proben, die uns freundlicherweise von einem Mitarbeiter einer Polizeidienststelle zur Verfügung gestellt wurden.

Ungefähr 1/4 einer Xanax-Tablette (~30 mg) wurde in ein 2,0-mL-Plastikzentrifugenröhren gegeben. Dann wurden 0,5 mL Aceton in das Zentrifugenröhren hinzugefügt. Das Röhrchen wurde geschüttelt, bis sich die Probe auflöste und die

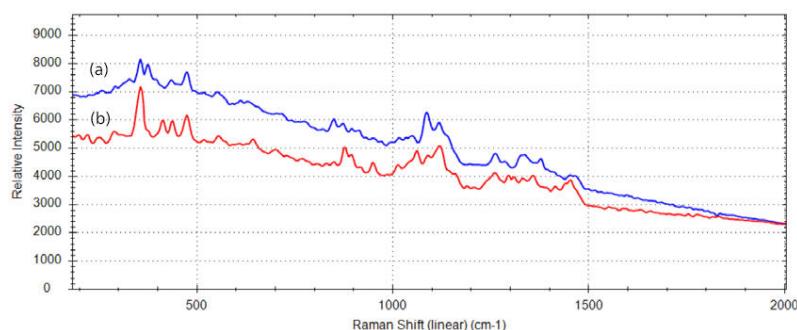
Lösung merklich trübe aussah. Das SERS-Substrat auf Papierbasis wurde in die Lösung getaucht und 30 Sekunden lang ausreichend mit der Probe und der Lösung in Wechselwirkung gebracht. Das SERS-Substrat wurde dann für die Analyse mit dem TaktikID in den TacPac-Adapter eingesetzt. Um die Heterogenität der Probe innerhalb des SERS-aktiven Bereichs zu berücksichtigen, wurden mindestens 3 verschiedene Spots auf jedem SERS-Substrat analysiert. Die automatisierten Integrationszeiten für die Scans lagen zwischen 15 und 30 Sekunden.

## TESTERGEBNISSE

### Direkte Raman-Messung von Xanax

Abbildung 3 zeigt das Ramanspektrum, das direkt von der Oberfläche einer Xanax-Tablette (a) aufgenommen wurde, überlagert mit dem Ramanspektrum von Laktose (b). Die beobachteten Raman-Peaks bei 356 cm<sup>-1</sup>, 436 cm<sup>-1</sup>, 476 cm<sup>-1</sup>, 1088 cm<sup>-1</sup>, 1120 cm<sup>-1</sup> und 1264 cm<sup>-1</sup> im Spektrum (a) sind mit Laktose vereinbar. Im Raman-Spektrum von der Tablettenoberfläche wurden keine Peaks

beobachtet, die mit Alprazolam übereinstimmen. Die direkte Messung einer Xanax-Tablette mit dem TacticID ergibt eine spektrale Korrelation zu Laktose mit einem HQI von 86,7, was darauf hindeutet, dass eine direkte Raman-Handmessung den Wirkstoff in Xanax nicht von der Oberfläche der Tablette identifizieren kann.



**Abbildung 3** Spektren von (a) direkter Hand-Raman-Messung von Xanax-Tablette und (b) direkter Hand-Raman-Messung von Lactose

## Nachweis von Alprazolam in Xanax

Abbildung 4 zeigt das Ramanspektrum von reinem Alprazolam (a) und das aus Xanax gewonnene SERS-Spektrum (b). Die beobachteten SERS-Peaks bei 688 cm<sup>-1</sup>, 1000 cm<sup>-1</sup>, 1132 cm<sup>-1</sup>, 1160 cm<sup>-1</sup>, 1312 cm<sup>-1</sup>, 1380 cm<sup>-1</sup>, 1484 cm<sup>-1</sup>, 1568 cm<sup>-1</sup> und 1592 cm<sup>-1</sup> stimmen mit dem Ramanspektrum von reinem Alprazolam überein. Abbildung 5 zeigt typische SERS-Spektren von Xanax-Hilfsstoffen (Cellulose, Laktose, Maisstärke und Magnesiumstearat). Aufgrund der geringen Löslichkeit der Hilfsstoffe in Aceton werden im Xanax-SERS-Spektrum keine charakteristischen

Raman-Signaturen von diesen Materialien erfasst. Obwohl Alprazolam <0,20 % (w/w) der Xanax-Tablette ausmacht, verstärkt das SERS-Substrat das Raman-Signal ausreichend, so dass es möglich ist, trotz der höheren Konzentration der Hilfsstoffe in der Tablette ein Signal zu erhalten, das mit dem Wirkstoff übereinstimmt. Dies zeigt die hohe Selektivität der Methode für den Wirkstoff und die Fähigkeit der SERS-Tests der Proben auf dem Substrat, eine niedrige Dosis von Alprazolam zu identifizieren.

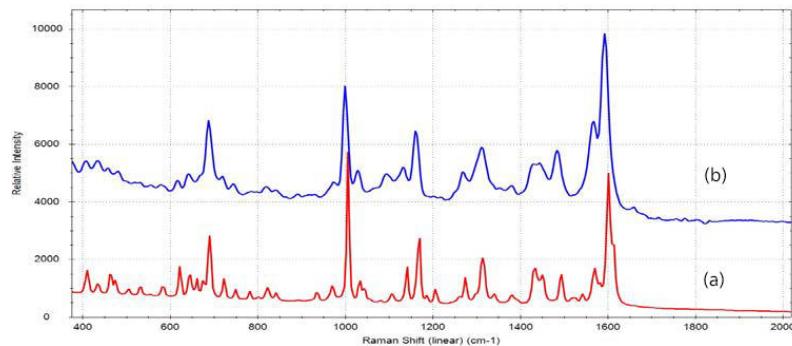


Abbildung 4 (a) Raman-Spektrum von reinem Alprazolam und (b) SERS-Spektrum von Xanax

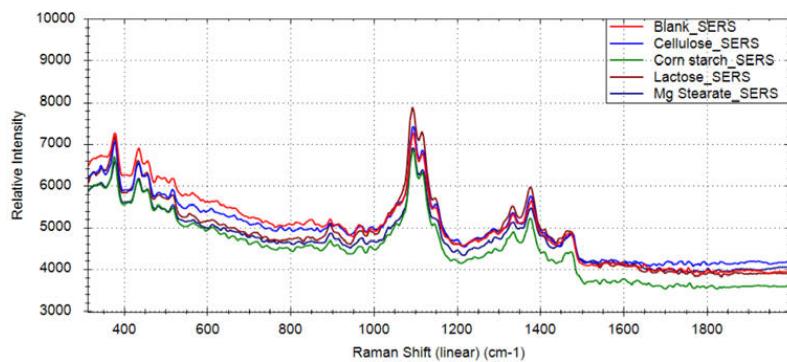
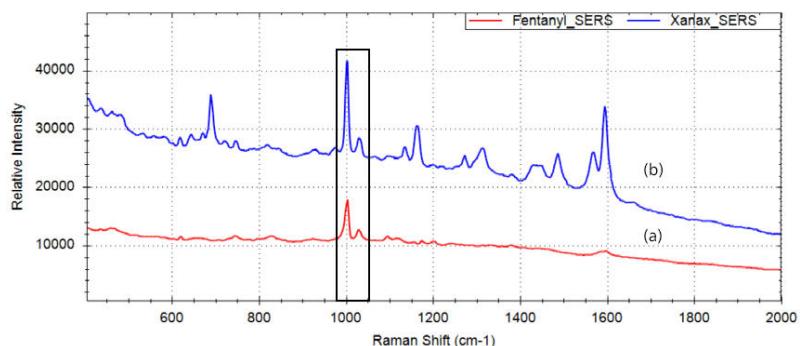


Abbildung 5 SERS-Spektren eines leeren Substrats, Cellulose, Maisstärke, Laktose und Mg-Stearat

## Nachweis von Fentanyl

Um Fentanyl nachzuweisen, das in gefälschtem Xanax häufig anstelle von Alprazolam verwendet wird, wurde die SERS-Methode auch zum Nachweis von Fentanyl eingesetzt. **Abbildung 6a** zeigt das SERS-Spektrum einer Fentanylprobe. Ein starker Peak bei 1000 cm<sup>-1</sup>, der dem Ringatmungsmodus zugeordnet ist, und ein kleiner Peak bei 1029 cm<sup>-1</sup> sind den SERS-Spektren von Alprazolam und Fentanyl gemeinsam. Das Alprazolam-Signal von Xanax (**Abbildung 6b**)

weist jedoch einzigartige Peaks bei 688 cm<sup>-1</sup>, 1480 cm<sup>-1</sup>, 1568 cm<sup>-1</sup> und 1592 cm<sup>-1</sup> auf, die im Fentanyl-Spektrum nicht zu finden sind. Mit dem richtigen Algorithmus können Fentanyl und Alprazolam trotz einiger gemeinsamer Peaks spektroskopisch unterschieden werden. Wenn im SERS-Spektrum einer Xanax-Pille keine mit Alprazolam übereinstimmenden Peaks zu finden sind, wird sie als gefälscht eingestuft, um Fälschungen zu verhindern.



**Figure 6.** SERS-Spektren von (a) Fentanyl und (b) Xanax

## Identifizierung von Xanax

Ein Korrelationskoeffizient-Algorithmus wurde für den Spektrenvergleich verwendet, um ein unbekanntes Spektrum mit einem Bibliotheksspektrum zu vergleichen. Der Korrelationskoeffizient HQI (Hit Quality Index) für die unbekannten Scans im Vergleich

zu einem Bibliotheksspektrum wird anhand des kleinsten quadratischen Punktprodukts des mittleren zentrierten unbekannten Spektrums und des Bibliotheksspektrums berechnet und durch die folgende Gleichung dargestellt:

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

Die HQI-Werte reichen von 0 bis 100, wobei 100 für eine perfekte Übereinstimmung steht. Die durchschnittliche HQI-Korrelation zu einem

Bibliotheksspektrum für drei unbekannte Scans von Fentanyl und von Xanax-Bestandteilen ist in **Tabelle 1** aufgeführt.

**Tabelle 1.** Übereinstimmende Ergebnisse

Material	Ergebnisse & durchschnittlicher HQI (n = 3)
Fentanyl	Übereinstimmung mit Fentanyl (HGI = 82,33)
Xanax	Übereinstimmung mit Alprazolam (HGI = 91,00)
Lactose	Keine Übereinstimmung
Zellulose	Keine Übereinstimmung
Mg-Stearat	Keine Übereinstimmung
Maisstärke	Keine Übereinstimmung

## FAZIT

Es wurde eine SERS-basierte Methode für den Nachweis niedriger Dosen von Alprazolam in einer Xanax-Tablette entwickelt. Die Methode zeigt eine hohe Selektivität für das Alprazolam in Xanax trotz der extrem niedrigen Dosis. Ein tragbares TacticID Raman-Spektrometer mit integrierter Software war in der Lage, zwischen dem SERS-Spektrum des Wirkstoffs Alprazolam und den Spektren der Xanax-Hilfsstoffe zu unterscheiden. Wenn im SERS-Spektrum einer Xanax-Pille keine mit Alprazolam übereinstimmenden Peaks zu sehen sind, wird die Pille als gefälscht betrachtet. Das SERS-Spektrum von Fentanyl kann vom TacticID

ebenfalls identifiziert werden, so dass Fentanyl nachgewiesen werden kann, wenn es als Ersatz für Alprazolam verwendet wird. Die Probenvorbereitung für die SERS-Analyse ist einfach und kann von den Beamten vor Ort leicht durchgeführt werden. Die Möglichkeit, das Vorhandensein von Alprazolam in einer Xanax-Tablette oder von potenziell schädlichen Stoffen wie Fentanyl schnell zu erkennen, ist ein wertvolles Hilfsmittel für die Strafverfolgungsbehörden und die pharmazeutische Industrie, um die Verbreitung von Arzneimittelfälschungen zu bekämpfen.

## WEITERFÜHRENDE LITERATUR

### Verwandte Anwendungshinweise

[TacticID von B&W Tek zur Identifikation von Betäubungsmitteln](#)

### Andere verwandte Dokumente

[Raman vs. SERS... Was ist der Unterschied?](#)

## REFERENZEN

1. <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/CounteringCounterfeitMedicine/>
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 Inula  
Shuttleworthstraße 25  
1210 Wien

office@metrohm.at

## KONFIGURATION



### TacticID-GP Plus Raman-Handspektrometer

Das TacticID-GP Plus ist ein Raman-Handspektrometer für den Feldeinsatz, das der schnellen und zerstörungsfreien chemischen Identifikation dient. Ansprechzeit und operative Unsicherheit können so verkürzt werden. Dank intuitivem Workflow und Touchscreen können Proben durch undurchsichtige und transparente Verpackungen zerstörungsfrei analysiert werden. Den Benutzern, z. B. Sicherheitspersonal, Einsatzkräften (etwa von Strafverfolgungsbehörden), Zoll und Grenzschutz sowie Bombenräumkommandos und Teams zur Gefahrstoffbeseitigung, wird der Gefährdungsgrad klar und deutlich angezeigt, sodass sie selbst bei minimalem Kontakt mit der Probe schnell reagieren können. Das TacticID-GP Plus greift auf die bewährte Raman-Spektroskopie zurück und ermöglicht Benutzern Echtzeit-Identifikation von Proben mit übersichtlicher Anzeige des Gefährdungsgrads sowie der Sicherheitshinweise nach GHS und NFPA704.



#### TacticID-N Plus Raman-Handspektrometer

Das TacticID®-N Plus ist ein Raman-Handspektrometer für den Feldeinsatz, das für die kontaktfreie forensische Analyse von Betäubungsmitteln, pharmazeutischen Drogen, Streckmitteln und ihren Vorstufen durch Strafverfolgungsbehörden vorgesehen ist.

Dank intuitivem Workflow und Touchscreen können Proben durch undurchsichtige und transparente Verpackungen zerstörungsfrei analysiert werden. Den Benutzern, z. B. Sicherheitspersonal, Einsatzkräften (etwa von Strafverfolgungsbehörden), Zoll und Grenzschutz sowie Bombenräumkommandos und Teams zur Gefahrstoffbeseitigung, wird der Gefährdungsgrad klar und deutlich angezeigt, sodass sie selbst bei minimalem Kontakt mit der Probe schnell reagieren können. Das TacticID-N Plus greift auf die laborbewährte Raman-Spektroskopie zurück und ermöglicht Benutzern eine Echtzeit-Identifikation von illegalen Substanzen ohne Beeinträchtigung der Integrität der Probe oder der Beweiskette.

Benutzer von TacticID-N Plus haben Zugriff auf regelmässige Bibliothek-Updates. Die Identifikationsfunktionen bleiben somit immer auf dem neuesten Stand und der Nachweis neu aufkommender Betäubungsmittel stellt kein Problem dar.



#### TacPacTM Adapter

SERS-Analysenadapter zur Verwendung mit TacPac™-P SERS-Substraten.