

# Dosaggio immunoenzimatico per il fentanil LZI

Per Beckman Coulter, Inc.

REF C68809 (100/37,5 mL R<sub>1</sub>/R<sub>2</sub>)

2-8°C

IVD Solo per uso diagnostico in vitro



Lin-Zhi International, Inc.

Da vendere solo fuori dagli Stati Uniti (OUS)

## Uso previsto

Il dosaggio immunoenzimatico per il fentanil LZI per Beckman Coulter, Inc. è concepito per la determinazione qualitativa e semiquantitativa del norfentanyl nell'urina umana al valore di cutoff di 5 ng/mL se calibrata rispetto al norfentanyl. Il dosaggio è concepito per l'uso con numerosi analizzatori di chimica clinica automatizzati.

**Il dosaggio fornisce solo un risultato analitico preliminare. Per ottenere un risultato analitico confermato, deve essere utilizzato un metodo chimico alternativo più specifico (ad es. cromatografia gas-liquido e spettrometria di massa). (1, 2). Qualsiasi risultato dei test sui farmaci d'abuso, in particolare quando il risultato dei test preliminari è positivo, va sempre accompagnato dalla valutazione clinica e dal giudizio del medico.**

## Riepilogo e spiegazione del test

Il fentanil è un importante analgesico oppioide utilizzato ampiamente negli interventi chirurgici ed è una sostanza controllata (3). Il fentanil più comunemente è utilizzato sotto forma di cerotti applicati alla pelle, come "lecca-lecca" che possono essere sciolti in bocca attraverso la membrana mucosa o può essere somministrato per via intravenosa. È 50-100 volte più forte della morfina (4, 5) e si sono riportati in precedenza casi di abuso di fentanil mediante iniezione intravenosa, inalazione, per via orale o con applicazioni nasali (6). Il fentanil è utilizzato nel trattamento del dolore acuto e cronico, di solito nei pazienti che non rispondono più a dosi elevate di oppioidi meno potenti, come la morfina o l'ossicodone. Per la sua potenza e per la vasta disponibilità come farmaco su prescrizione, il fentanil è stato oggetto di abuso da parte dei professionisti sanitari, dei pazienti nella gestione del dolore e nell'uso ricreativo (7).

Per la sua emivita a breve termine e per il metabolismo di circa il 90%, il fentanil è difficile da rilevare nelle urine (8). Il fentanil subisce un'ampia biotrasformazione epatica in metaboliti derivanti da reazioni di idrolisi, N-dealchilazione o idrossilazione (9). In un dosaggio intravenoso del fentanil fino all'85% viene secreto nell'urina per un periodo di 3/4 giorni con lo 0,4-6 % eliminato come fentanil non modificato e il 26-55 % eliminato come metabolita norfentanyl (10).

Anche gli analoghi del fentanil hanno attività analgesiche di potenza elevata. Numerosi report sono stati pubblicati con composti modificati correlati al fentanil oggetto di abuso come droghe sintetiche (11-13).

Altri analoghi del fentanil recentemente disponibili associati all'abuso e all'intossicazione grave includono butirrill fentanil e 4-fluoro-butirrill fentanil (14-18).

## Principio del dosaggio

Il dosaggio del fentanil LZI è un dosaggio immunoenzimatico omogeneo costituito da un reagente liquido pronto all'uso. Il dosaggio si basa sulla competizione tra il farmaco presente nel campione e quello marcato con l'enzima glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PDH) (19), per una quantità fissa di anticorpi nel reagente. L'attività enzimatica diminuisce dopo il legame all'anticorpo e la concentrazione del farmaco nel campione viene misurata in rapporto all'attività enzimatica. In assenza del farmaco nel campione il coniugato G6PDH marcato con fentanil è legato all'anticorpo, inibendo così l'attività enzimatica. D'altra parte, quando nel campione è presente il farmaco non legato, l'anticorpo si lega a quest'ultimo; la G6PDH marcata con fentanil non legato mostra quindi la sua massima attività enzimatica. L'enzima attivo converte la nicotinammide adenina dinucleotide (NAD) in NADH, determinando una variazione nell'assorbimento che può essere misurata spettrofotometricamente a 340 nm.

## Reagenti forniti

**Reagente di anticorpo/substrato (R<sub>1</sub>):** Contiene anticorpi monoclonali murini anti-fentanil, glucosio-6-fosfato (G6P), nicotinammide adenina dinucleotide (NAD), stabilizzanti e sodio azide (0,09%) come conservante.

**Reagente del coniugato enzima-farmaco (R<sub>2</sub>):** Contiene glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PDH) marcato con fentanil in tampone con sodio azide (0,09%) come conservante.

## Calibratori e controlli\*

\*Calibratori e controlli sono venduti separatamente o come set per analisi semiquantitativa e contengono urina umana negativa con sodio azide come conservante.

Calibrazione qualitativa	N. RIF.
Calibratore per l'analisi qualitativa per norfentanyl LZI Calibratore di cutoff NFEN (5 ng/mL)	C68810

## Calibratori e controlli, continua

Calibrazione semiquantitativa	N. RIF.
Calibratore negativo universale LZI	C68807
Set di calibratori per l'analisi semiquantitativa per norfentanyl LZI Calibratore basso NFEN (2,5 ng/mL) Calibratore di cutoff NFEN (5 ng/mL) Calibratore intermedio NFEN (10 ng/mL) Calibratore alto NFEN (20 ng/mL)	C68811

Controlli	N. RIF.
Controllo per Norfentanyl LZI Livello 1 Controllo NFEN Livello 1 (3,75 ng/mL)	C68821
Controllo per Norfentanyl LZI Livello 2 Controllo NFEN Livello 2 (6,25 ng/mL)	C68822

## Altri

CUNEO	N. RIF.
Kit flacone OSR, 20 x 60 mL	63093
Kit flacone OSR, 20 x 30 mL	63094

## Precauzioni e avvertenze

- Questo test è solo per uso diagnostico in vitro. Dannoso se ingerito.
- Il reagente contiene sodio azide come conservante, che potrebbe formare composti esplosivi nelle linee di scarico di metallo. Quando si smaltiscono tali reagenti o rifiuti, sciacquare sempre con abbondante acqua per evitare l'accumulo di azidi. Vedere il bollettino del National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): Pericoli legati all'esplosione dell'azide (20).
- Non utilizzare i reagenti oltre le rispettive date di scadenza.

## Preparazione e conservazione del reagente

I reagenti sono pronti per l'uso. Non è richiesta alcuna preparazione del reagente. Tutti i componenti del dosaggio devono essere conservati in frigorifero a 2-8°C quando non sono in uso.

## Raccolta e manipolazione dei campioni

Per il test utilizzare campioni di urina freschi. Se non è possibile analizzare subito il campione, si può refrigerarlo a 2-8°C per un massimo di quattro settimane (19) o a temperatura ambiente per un massimo di quattro settimane (21, 22). Per una conservazione più lunga, mantenere il campione congelato a -20 °C e quindi scongelarlo prima dell'uso. Studi hanno mostrato che i campioni di norfentanyl nell'urina sono stabili a -20°C fino a sei mesi (23). Reclami sulla stabilità dei campioni sono stati istituiti in base ai dati sperimentali del fabbricante o sulla base della letteratura di riferimento e solo per le temperature/gli intervalli temporali come dichiarato nella scheda con il metodo. È responsabilità del singolo laboratorio utilizzare tutti i riferimenti disponibili e/o i propri studi per stabilire criteri specifici di stabilità per quel laboratorio. Per il test i campioni devono essere equilibrati a temperatura ambiente (18-25°C). I campioni con torbidità elevata devono essere centrifugati prima dell'analisi.

L'adulterazione può causare risultati errati. Se si sospetta l'adulterazione del campione, ottenere un nuovo campione e inviare entrambi i campioni a un laboratorio che esegue i test.

Maneggiare tutti i campioni di urina come se fossero potenzialmente infettivi.

## Strumento

Per eseguire questo dosaggio immunoenzimatico omogeneo si possono utilizzare analizzatori di chimica clinica capaci di mantenere una temperatura costante, pipettare il campione, miscelare i reagenti, misurare i tassi enzimatici a 340 nm e programmare la reazione in base a una tempistica rigorosa.

Le caratteristiche prestazionali presentate in questo foglio illustrativo sono state convalidate sull'AU680 di Beckman Coulter.

## Procedura del dosaggio

Analizzatori con le specifiche indicate sopra sono idonei all'esecuzione di questo dosaggio immunoenzimatico omogeneo. Fare riferimento ai parametri specifici usati per ciascun analizzatore prima di eseguire il dosaggio. Sono richieste altre fasi di lavaggio, fare riferimento alla scheda con i parametri specifici dell'analizzatore.

Per l'analisi qualitativa usare 5 ng/mL come calibratore di cutoff. Il cutoff è normalizzato a 100. I campioni positivi sono  $\geq 100$  e sono identificati con una (P). Per l'analisi semiquantitativa usare tutti i cinque calibratori, incluso il calibratore negativo universale.

La ricalibrazione deve essere eseguita dopo ogni variazione di flacone del reagente o dei calibratori o del lotto di reagente. Per il monitoraggio del livello di cutoff sono disponibili anche due livelli dei controlli: 3,75 ng/mL e 6,25 ng/mL.

## Calibrazione e controllo qualità

Per garantire prestazioni corrette del dosaggio, le buone pratiche di laboratorio raccomandano l'uso di almeno due livelli dei campioni di controllo (un controllo positivo e uno negativo vicino al cutoff). I controlli devono essere eseguiti a ogni nuova calibrazione e dopo le specifiche procedure di manutenzione o di risoluzione dei problemi, come descritto nel manuale del sistema dello strumento. Ogni laboratorio deve stabilire la propria frequenza dei controlli. Se si osservano tendenze o variazioni improvvise nel valore di controllo, rivedere tutti i parametri operativi o contattare il rappresentante locale di Beckman Coulter per ulteriore supporto. I laboratori devono rispettare tutte le leggi regionali, statali e locali, nonché tutte le linee guida e i regolamenti.

## Risultati

**Nota:** Un risultato preliminare positivo del test non significa necessariamente che una persona abbia assunto uno specifico farmaco e un risultato negativo del test non significa necessariamente che non abbia assunto uno specifico farmaco. Esistono vari fattori che influenzano l'affidabilità dei test antidroga.

**Analisi qualitativa:** Il calibratore di cutoff che contiene 5 ng/mL di norfentanyl serve come riferimento per distinguere i campioni preliminari positivi da quelli negativi. Un campione con variazione dell'assorbanza ( $\Delta$ mAU) pari o superiore a quella ottenuta con il calibratore di cutoff è considerato preliminare positivo. Un campione con variazione dell'assorbanza ( $\Delta$ mAU) inferiore a quella ottenuta con il calibratore di cutoff è considerato negativo.

**Analisi semiquantitativa** L'analisi semiquantitativa serve a (1) consentire ai laboratori di determinare una diluizione adeguata del campione, da verificare con un metodo di conferma, come GC/MS, LC/MS o (2) consentire ai laboratori di stabilire le procedure per il controllo di qualità. Quando è richiesta un'approssimazione della concentrazione, è possibile stabilire una curva di calibrazione con cinque calibratori. La concentrazione di norfentanyl nel campione può essere quindi stimata in base alla curva di calibrazione.

## Limitazioni

1. L'acido borico all'1% w/v potrebbe provocare risultati falsi negativi. L'acido borico non è raccomandato come conservante per l'urina.
2. Il destrometorfano potrebbe provocare risultati falsi positivi a concentrazioni superiori a 25.000 ng/mL.
3. Un risultato preliminare positivo per questo dosaggio indica solo la presenza del norfentanyl e non è necessariamente correlato con la portata degli effetti fisiologici e psicologici (ad es. intossicazione). Questo test non deve essere usato per quantificare i singoli analiti nei campioni.
4. Un risultato negativo del test non significa necessariamente che una persona non abbia abusato di farmaci.
5. Bisogna prestare attenzione quando si riportano i risultati, poiché numerosi fattori (ad es., ingestione di liquidi, interferenti endogeni o esogeni) potrebbero influenzare il risultato del test delle urine.
6. I risultati preliminari positivi devono essere confermati da altri metodi analitici discriminanti (ad es. la cromatografia), preferibilmente tramite GC/MS o LC/MS.
7. Il test è stato concepito per l'uso esclusivo con urina umana.
8. Il test non è per il monitoraggio terapeutico dei farmaci.

## Caratteristiche prestazionali tipiche

I risultati mostrati sotto sono stati eseguiti con un singolo analizzatore di chimica automatizzato AU680 di Beckman Coulter.

### Precisione:

**Analisi semiquantitativa:** le concentrazioni che seguono sono state determinate con curve di riferimento da 5 calibratori. I risultati tipici sono stati misurati in ng/mL.

Concentrazione	Intra-sessione (N=22)			Precisione totale (N=88)		
	Media	SD	% CV	Media	SD	% CV
0 ng/mL	0,0	0,2	N/A	0,0	0,2	N/A
1,25 ng/mL	1,4	0,2	13,6 %	1,4	0,2	15,8 %
2,5 ng/mL	2,6	0,2	6,1 %	2,6	0,2	8,4 %
3,75 ng/mL	3,8	0,2	5,3 %	3,8	0,2	6,3 %
5 ng/mL	5,2	0,2	3,5 %	5,2	0,2	4,6 %
6,25 ng/mL	6,4	0,2	3,6 %	6,4	0,3	4,9 %
7,5 ng/mL	8,0	0,3	3,3 %	8,0	0,3	3,7 %
8,75 ng/mL	9,2	0,2	2,0 %	9,2	0,3	2,8 %
10 ng/mL	10,2	0,4	3,8 %	10,2	0,5	4,4 %

Cutoff 5 ng/mL		Intra-sessione (N=22)		Tra una sessione e l'altra (N=88)	
Concentrazione	% del cutoff	N. campioni	Risultato EIA	N. campioni	Risultato EIA
0 ng/mL	-100,0 %	22	22 neg	88	88 neg
1,25 ng/mL	-75,0 %	22	22 neg	88	88 neg
2,5 ng/mL	-50,0 %	22	22 neg	88	88 neg
3,75 ng/mL	-25,0 %	22	22 neg	88	88 neg
5 ng/mL	100,0 %	22	3 neg/ 19 pos	88	24 neg/ 64 pos
6,25 ng/mL	+25,0 %	22	22 pos	88	88 pos
7,5 ng/mL	+50,0 %	22	22 pos	88	88 pos
8,75 ng/mL	+75,0 %	22	22 pos	88	88 pos
10 ng/mL	+100,0 %	22	22 pos	88	88 pos

**Analisi qualitativa:** Sono state valutate le seguenti concentrazioni. I risultati qualitativi tipici (misurati per  $\Delta$ OD, mAU) sono i seguenti:

Concentrazione	Intra-sessione (N=22)			Precisione totale (N=88)		
	Media	SD	% CV	Media	SD	% CV
0 ng/mL	-11,1	4,3	N/A	-11,1	5,2	N/A
1,25 ng/mL	12,2	3,2	26,9 %	12,2	3,8	31,2 %
2,5 ng/mL	34,1	3,3	9,9 %	34,1	4,1	12,0 %
3,75 ng/mL	52,3	3,9	7,6 %	52,3	5,0	9,7 %
5 ng/mL	71,9	3,2	4,5 %	71,9	4,5	6,3 %
6,25 ng/mL	92,5	3,4	3,6 %	92,5	4,1	4,4 %
7,5 ng/mL	115,2	4,1	3,6 %	115,2	4,7	4,1 %
8,75 ng/mL	132,6	3,7	2,8 %	132,6	4,3	3,2 %
10 ng/mL	146,9	3,3	2,3 %	146,9	4,0	2,7 %

**Analisi qualitativa:** Sono state valutate le seguenti concentrazioni. I risultati qualitativi tipici (misurati per  $\Delta$ OD, mAU) sono i seguenti:

Cutoff 5 ng/mL		Intra-sessione (N=22)		Tra una sessione e l'altra (N=88)	
Concentrazione	% del cutoff	N. campioni	Risultato EIA	N. campioni	Risultato EIA
0 ng/mL	0 %	22	22 neg	88	88 neg
1,25 ng/mL	25 %	22	22 neg	88	88 neg
2,5 ng/mL	50 %	22	22 neg	88	88 neg
3,75 ng/mL	75 %	22	22 neg	88	88 neg
5 ng/mL	100 %	22	20 neg/ 2 pos	88	62 neg/ 26 pos
6,25 ng/mL	125 %	22	22 pos	88	88 pos
7,5 ng/mL	150 %	22	22 pos	88	88 pos
8,75 ng/mL	175 %	22	22 pos	88	88 pos
10 ng/mL	200 %	22	22 pos	88	88 pos

**Accuratezza:** Centouno (101) campioni di urina non alterati sono stati testati con dosaggio immunoenzimatico per il fentanyl LZI e confermati con LC/MS. I campioni con una concentrazione di norfentanyl superiore a 5 ng/mL mediante LC/MS sono definiti come positivi e i campioni con una concentrazione di norfentanyl inferiore a 5 ng/mL mediante LC/MS sono definiti come negativi nella tabella che segue. I campioni vicini al cutoff sono definiti come  $\pm 50$  % del valore di cutoff. I risultati della correlazione sono riassunti come segue:

**Studio di accuratezza semiquantitativa:**

Cutoff 5 ng/mL	Neg	< 50 % del cutoff	Neg vicino al cutoff	Pos vicino al cutoff	Pos alto	% Accordo
Positivo	0	1*	6**	8	41	100,0 %
Negativo	21	19	5	0	0	86,5 %

La tabella seguente riepiloga il risultato per i campioni discordanti:

Cutoff 5 ng/mL	Norfentanyl LC/MS (ng/mL)	LC/MS	LZI EIA (ng/mL)	LZI EIA
38*	1,5	Neg	6,1	Pos
44**	3,0	Neg	6,0	Pos
46**	3,3	Neg	9,6	Pos
47**	3,5	Neg	14,0	Pos
48**	3,8	Neg	18,5	Pos
50**	4,2	Neg	9,6	Pos
52**	4,6	Neg	15,7	Pos

Studio di accuratezza qualitativa:

Cutoff 5 ng/mL	Neg	< 50 % del cutoff	Neg vicino al cutoff	Pos vicino al cutoff	Pos alto	% Accordo
Positivo	0	1*	6**	8	41	100,0 %
Negativo	21	19	5	0	0	86,5 %

La tabella seguente riepiloga il risultato per i campioni discordanti:

Cutoff 5 ng/mL	Norfentanyl LC/MS (ng/mL)	LC/MS	LZI EIA (mAU)	Valore di cutoff (mAU)	LZI EIA
38*	1,5	Neg	76,7	68,5	Pos
44**	3,0	Neg	82,2	64,1	Pos
46**	3,3	Neg	121,9	68,5	Pos
47**	3,5	Neg	151,4	64,0	Pos
48**	3,8	Neg	192,4	64,0	Pos
50**	4,2	Neg	115,8	63,1	Pos
52**	4,6	Neg	162,2	68,5	Pos

**Specificità:** varie sostanze potenzialmente interferenti sono state testate per la reattività incrociata con il dosaggio. I composti di test sono stati arricchiti in una matrice di calibrazione a varie concentrazioni e valutati contro il calibratore di cutoff.

La tabella che segue elenca la concentrazione di ciascun composto di test che ha dato una risposta piuttosto equivalente a quella del calibratore di cutoff (come positiva) o la concentrazione massima del composto testato che ha dato una risposta inferiore a quella del calibratore di cutoff (come negativa). I composti testati a concentrazioni elevate con risultati inferiori al valore di cutoff sono elencati come non rilevati (ND).

**Fentanil e metaboliti:**

Composto	Concentrazione testata (ng/mL)	% di reattività incrociata	Risultato
Fentanil	3,2	156,25 %	Positivo
Norfentanyl	5	100,0 %	Positivo

**Composti strutturalmente correlati:**

Composto	Concentrazione e testata (ng/mL)	% di reattività incrociata	Risultato
4-Fluoro-isobutirril fentanil	35	14,29 %	Pos
9-IdrossiRisperidone	100.000	0,01 %	Neg
Acetil fentanil	7	71,43 %	Pos
Acetil Norfentanyl	100	5,00 %	Pos
Acril-fentanil	3,5	142,86 %	Pos
Alfentanil	100.000	0,01 %	Neg
Butirril fentanil	3,5	142,86 %	Pos
Butirril norfentanyl	35	14,29 %	Pos
Carfentanil Ossalato	100.000	0,01 %	Neg
Cis-d, I 3-Metilfentanil	8,5	58,82 %	Pos
Ciclopropil Norfentanyl	20	25,00 %	Pos
Despropionilfentanil (4-ANPP)	100.000	0,01 %	Neg
Furanyl fentanil	6	81,97 %	Pos
Furanyl norfentanyl	180	2,78 %	Pos
(±)-β-Idrossiofentanil	5	100,00 %	Pos
Isobutirril fentanil	20	25,00 %	Pos
Isobutirril norfentanyl	400	1,25 %	Pos
Labetalolo Cloridrato	100.000	0,01 %	Neg
Metossiacetil fentanil	3,5	142,86 %	Pos
MT-45	100.000	0,01 %	Neg
N-benzil furanyl norfentanyl	12	41,67 %	Pos
N-benzil para-fluoro norfentanyl	4,2	119,05 %	Pos
Norcarnofentanil ossalato	100.000	0,01 %	Neg
Ocfentanil	3,5	142,86 %	Pos
Para-fluorobutirril fentanil (P-FBF)	5,5	90,91 %	Pos
para-fluorofentanil	3,1	163,93 %	Pos
Remifentanil	100.000	0,01 %	Neg
Risperidone	100.000	0,01 %	Neg
Sufentanil	100.000	0,01 %	Neg
Tienil fentanil	3,5	142,86 %	Pos
Tiofentanil	3,2	156,25 %	Pos
Trans-d, I 3-Metilfentanil	6	83,33 %	Pos
Trazodone	100.000	0,01 %	Neg
U-47700	100.000	0,01 %	Neg
Valeril fentanil	95	5,26 %	Pos
ω-1-Idrossi fentanil	320	1,56 %	Pos

**Composti strutturalmente non correlati:**

Composto	Arricchito [ ] (ng/mL)	Concentrazione di norfentanyl arricchita		
		0 ng/mL	Controllo 3,75 ng/mL	Controllo 6,25 ng/mL
(1S,2S)-(+)-Pseudoefedrina	100.000	ND	Neg	Pos
6-acetilmorfina	10.000	ND	Neg	Pos
Acetaminofene	100.000	ND	Neg	Pos
Acido acetilsalicilico	100.000	ND	Neg	Pos
Amitriptilina	100.000	ND	Neg	Pos
Amlodipina besilato	100.000	ND	Neg	Pos
Amoxicillina	100.000	ND	Neg	Pos
Atorvastatina	20.000	ND	Neg	Pos
Benzolecgonina	100.000	ND	Neg	Pos
Buprenorfina	100.000	ND	Neg	Pos
Bupropione	100.000	ND	Neg	Pos
Caffeina	100.000	ND	Neg	Pos
Carbamazepina	100.000	ND	Neg	Pos
Cetirizina	100.000	ND	Neg	Pos
Clorfeniramina	100.000	ND	Neg	Pos
Clorpromazina	100.000	ND	Neg	Pos
Clomipramina	100.000	ND	Neg	Pos
Codeina	100.000	ND	Neg	Pos
d-amfetamina	100.000	ND	Neg	Pos
Desipramina	100.000	ND	Neg	Pos
Destrometorfano	40.000	Pos	Pos	Pos
Difenidramina	100.000	ND	Neg	Pos
d-Metamfetamina	100.000	ND	Neg	Pos
Duloxetina	100.000	ND	Neg	Pos
Fluoxetina	100.000	ND	Neg	Pos
Flufenazina	100.000	ND	Neg	Pos
Gabapentina	100.000	ND	Neg	Pos
Idrocodone	100.000	ND	Neg	Pos
Idromorfone	100.000	ND	Neg	Pos
Ibuprofene	100.000	ND	Neg	Pos
Imipramina	100.000	ND	Neg	Pos
Lisinopril	100.000	ND	Neg	Pos
Loratadine	100.000	ND	Neg	Pos
Losartan	10.000	ND	Neg	Pos
l-Tiroxina	10.000	ND	Neg	Pos
MDA (3,4-metilendioossiamfetamina)	100.000	ND	Neg	Pos
MDEA	100.000	ND	Neg	Pos
MDMA (3,4-metilendioossi-metamfetamina)	100.000	ND	Neg	Pos
Meperidina	100.000	ND	Neg	Pos
Metformina	100.000	ND	Neg	Pos
Metadone	100.000	ND	Neg	Pos
Metoprololo	100.000	ND	Neg	Pos
Morfina	100.000	ND	Neg	Pos
Nicotina	100.000	ND	Neg	Pos
Nortriptilina	100.000	ND	Neg	Pos
Omeprazolo	100.000	ND	Neg	Pos
Oxazepam	100.000	ND	Neg	Pos
Ossicodone	100.000	ND	Neg	Pos
Ossimorfone	100.000	ND	Neg	Pos
Fenciclidina (PCP)	100.000	ND	Neg	Pos
Fenobarbital	100.000	ND	Neg	Pos
Quetiapina	100.000	ND	Neg	Pos
Ranitidina	100.000	ND	Neg	Pos
Salbutamolo (Albuterolo)	100.000	ND	Neg	Pos
Sertralina	100.000	ND	Neg	Pos
THC-COOH (11-Nor-Delta-9-THC-9-acido carbossilico)	100.000	ND	Neg	Pos
Tramadololo	100.000	ND	Neg	Pos
Zolpidem	10.000	ND	Neg	Pos

È possibile che altre sostanze e/o altri fattori non presenti sopra possano interferire con il test e causare risultati positivi falsi.

I composti strutturalmente non correlati che seguono che mostravano un'interferenza a ±25 % delle concentrazioni di cutoff sono stati quindi arricchiti in urina umana raggruppata negativa a ±50 % delle concentrazioni di cutoff (2,5 ng/mL e 7,5 ng/mL) per il dosaggio. L'interferenza è stata osservata ancora con destrometorfano. I risultati sono riepilogati nella tabella che segue:

Composto	Arricchito [ ] (ng/mL)	Concentrazione di norfentanyl arricchita		
		0 ng/mL	2,5 ng/mL	7,5 ng/mL
Destrometorfano	40.000	Pos	Pos	Pos

### Studio sull'interferenza nei composti di endogeni e conservanti:

I seguenti composti endogeni sono stati arricchiti in urina umana raggruppata negativa e i due livelli dei controlli (3,75 ng/mL e 6,25 ng/mL) per il dosaggio. La soluzione arricchita è stata valutata contro il calibratore di cutoff. L'interferenza è stata osservata con l'acido bórico. Nessun'altra importante interferenza con questi composti a concentrazioni rilevanti fisiologiche poiché tutti i campioni arricchiti hanno dato risultati preliminari positivi/negativi corrispondenti corretti contro il valore di cutoff di 5 ng/mL. I risultati sono riepilogati nella tabella che segue:

Sostanze endogene	Arricchito [ ] (mg/dL)	Concentrazione di norfentanyl arricchita		
		0 ng/mL	Controllo 3,75 ng/mL	Controllo 6,25 ng/mL
Acetone	1000	Neg	Neg	Pos
Acido ascorbico	1500	Neg	Neg	Pos
Bilirubina	2	Neg	Neg	Pos
Acido bórico	1000	Neg	Neg	Neg
Cloruro di calcio (CaCl <sub>2</sub> )	300	Neg	Neg	Pos
Acido citrico (pH 3)	800	Neg	Neg	Neg
Creatinina	500	Neg	Neg	Pos
Etanolo	1000	Neg	Neg	Pos
Galattosio	10	Neg	Neg	Pos
γ-Globulina	500	Neg	Neg	Pos
Glucosio	3000	Neg	Neg	Pos
Emoglobina	300	Neg	Neg	Pos
Acido β-idrossibutirico	100	Neg	Neg	Pos
Albumina serica umana	500	Neg	Neg	Pos
Acido ossalico	100	Neg	Neg	Pos
Cloruro di potassio	6000	Neg	Neg	Neg
Riboflavina	7,5	Neg	Neg	Pos
Urea	6000	Neg	Neg	Pos
Acido urico	10	Neg	Neg	Pos
Sodio azide	1000	Neg	Neg	Pos
Cloruro di sodio	6000	Neg	Neg	Pos

### Studio sull'interferenza nei composti di endogeni e conservanti, continua:

I composti endogeni che seguono che mostravano un'interferenza a ±25 % delle concentrazioni di cutoff sono stati quindi arricchiti in urina negativa e a ±50 % delle concentrazioni di cutoff (2,5 ng/mL e 7,5 ng/mL) per il dosaggio. L'interferenza è stata osservata ancora con l'acido bórico a 1 % w/v. I risultati sono riepilogati nella tabella che segue:

Sostanze endogene	Arricchite [ ] (mg/dL)	Concentrazione di norfentanyl arricchita		
		0 ng/mL	2,5 ng/mL	7,5 ng/mL
Acido bórico	1000	Neg	Neg	Neg
Acido citrico (pH 3)	800	Neg	Neg	Pos
Cloruro di potassio	6000	Neg	Neg	Pos

**Studio sull'interferenza sul pH:** L'urina negativa e l'urina arricchita con analiti a due livelli di controllo (3,75 ng/mL e 6,25 ng/mL) sono state regolate secondo i seguenti livelli di pH e testati dal dosaggio. Le soluzioni con pH regolato sono state valutate contro il calibratore di cutoff.

Nessun'altra importante interferenza con questi livelli di pH è stata osservata poiché tutti i livelli regolati di pH hanno dato risultati preliminari positivi/negativi corrispondenti corretti contro il valore di cutoff di 5 ng/mL. I risultati sono riepilogati nella tabella che segue:

pH	Concentrazione di norfentanyl arricchita		
	0 ng/mL	Controllo 3,75 ng/mL	Controllo 6,25 ng/mL
pH 3	Neg	Neg	Pos
pH 4	Neg	Neg	Pos
pH 5	Neg	Neg	Pos
pH 6	Neg	Neg	Pos
pH 7	Neg	Neg	Pos
pH 8	Neg	Neg	Pos
pH 9	Neg	Neg	Pos
pH 10	Neg	Neg	Pos
pH 11	Neg	Neg	Pos

**Gravità specifica:** I campioni con range di gravità specifica da 1,003 a 1,028 sono stati suddivisi in tre parti ciascuno e lasciati senza essere arricchiti o arricchiti con una concentrazione finale di norfentanyl di 3,75 ng/mL o 6,25 ng/mL (concentrazioni di controllo negativo e positivo, rispettivamente). Questi campioni sono stati quindi valutati nelle analisi qualitative e semiquantitative. Non è stata osservata alcuna interferenza.

**Calibratore/stabilità del controllo e reagente con fiala aperta:** I dati in tempo reale per gli studi sulla stabilità di calibratore/controllo e reagente con fiala aperta a temperatura fredda (2-8°C) sono stati elaborati fino al giorno 736. I risultati degli studi con fiala aperta indicano che la degradazione è minima fino al giorno 736 e, sulla base dei dati in tempo reale, suggeriscono una stabilità con fiala aperta fino a 24 mesi. Calibratori/controlli e reagenti con fiala aperta devono essere conservati a 2-8°C per avere una durata massima.

**Stabilità del calibratore/controllo con fiala chiusa:** I dati in tempo reale per gli studi sulla stabilità del calibratore/controllo con fiala chiusa a temperatura fredda (2-8°C) sono stati elaborati fino al giorno 736. I risultati degli studi con fiala chiusa indicano che la degradazione è minima con temperatura fredda (2-8°C) fino al giorno 736 rispetto al giorno 1. Calibratori/controlli con fiala chiusa devono essere conservati a 2-8°C per avere una durata massima.

### Simboli usati

	Rappresentante autorizzato		Numero lotto
	Rischi biologici		Produttore
	Marchio CE		Reagente di anticorpo/substrato R <sub>1</sub>
	Consultare le istruzioni per l'uso		Reagente del coniugato enzima-farmaco R <sub>2</sub>
	Contenuto		Numero di riferimento
	Paese di origine		Scheda dati di sicurezza
	Data di fabbricazione		Limiti di temperatura
	Global Trade Item Number (GTIN)		Numero del kit di test
	Dispositivo medico per diagnostica <i>in vitro</i>		Data di scadenza

### Informazioni aggiuntive

Per informazioni più dettagliate sulla serie AU 8 e sui sistemi Dx C AU, fare riferimento al manuale appropriato del sistema.

Dato che Beckman Coulter non fabbrica il reagente né esegue il controllo di qualità o altri test sui singoli lotti, Beckman Coulter non può essere responsabile della qualità dei dati ottenuti che è determinata dalle prestazioni del reagente, da eventuali variazioni tra i lotti di reagente, o da cambiamenti del protocollo da parte del fabbricante.

I marchi commerciali registrati sono proprietà dei loro rispettivi proprietari.

### Danni durante la spedizione

Se il prodotto ricevuto è danneggiato, informare il centro assistenza tecnica di Beckman Coulter.

### Bibliografia

- Urine Testing for Drug of Abuse, National Institute on Drug Abuse (NIDA) Research Monograph 73, 1986.
- Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Program, National Institute on Drug Abuse, Federal Register, 23(82):7920-7970 (2017).
- Ikeda R., Pelton C. Diversion programs for impaired physicians. *West J Med*, 152: 617-621 (1990).
- Poklis A., Fentanyl: a review for clinical and analytical toxicologists. *Clinical Toxicology*, 33, 439-447 (1995).
- Jaffe J.H., Martin W.R., Opioid analgesics and antagonists. In: *Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th Ed. Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. New York: MacMillan, 517 (1985).
- Ellenhorn M.D., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J, Fentanyl, in: *Ellenhorn's Medical Toxicology*, Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Buenos Aires, Hong Kong, Munich, Sydney, Tokyo, Wrocław, 416-420 (1997).
- Atluri S., Sudarshan G., Manchikanti L., Assessment of the trends in medical use and misuse of opioid analgesics from 2004 to 2011. *Pain Physician*, 17, E119-E128 (2014).
- McClain DA, Hug CC Jr., Intravenous fentanyl kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 28:106-114 (1980).
- Hug C.C., Murphy M.R., Anesthesiology, 55 (1981) 369. T. Tateishi, A.J.J. Wood, F.P. Guengerich and M. Wood, *Biochem. Pharmacol.*, 50 (1995) 1921.

## Bibliografia, continua

10. Baselt R.C., Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, 10th edition. Biomedical Publications: Seal Beach, California; 846–849 (2014).
11. Baum R.M., New variety of street drugs poses growing problem. *Chem. Eng News* Sep **9**:7-16 (1985).
12. Suzuki S., Inoue, T., New abused drug “China White”. *Forensic Toxicol. News* **5**:5-12 (1987).
13. Heagy J.A., Identification of 4-propionoxy-4-phenyl-N-methylpiperidine. *Microgram* **15**: 181-186 (1982).
14. Poklis J., Poklis A., Wolf C., Hathaway C., Arbefeville E., Chrostowski L., Devers K., Hair L., Mainland M., Merves M., and Pearson J., *Journal of Analytical Toxicology*, **40**:703–708 (2016).
15. Backberg M., Beck O., Jonsson K.H., Helander A., Opioid intoxications involving butyryl fentanyl, 4-fluorobutyrfentanyl, and fentanyl from the Swedish STRIDA project. *Clinical toxicology*, **53**:609–617 (2015).
16. EMCDDA. European Drug Report 2014: Trends and developments 2014. Available at: [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_228272\\_EN\\_TDAT14001ENN.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_228272_EN_TDAT14001ENN.pdf).
17. EMCDDA. (2015) New psychoactive substances in Europe. An update from the EU Early Warning System (March 2015). Available at: [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_235958\\_EN\\_TD0415135ENN.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_235958_EN_TD0415135ENN.pdf).
18. Helander A., Backberg M., Hulten P., Al-Saffer Y., Beck O., Detection of new psychoactive substance use among emergency room patients: results from Swedish STRIDA project. *Forensic Science International*, **243**:23–29(2014).
19. Rubenstein K.E., Schneider R.S., Ullman E.F., Homogeneous Enzyme Immunoassay: A New Immunochemical Technique, *Biochem Biophys Res Commun*, **47**: 846 (1972).
20. Sodium Azide. National Institute for Occupational Safety (NIOSH) Pocket Guide to Chemical Hazards Third Printing, September 2007. Available online at: <https://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>
21. Hammargren, W.R. and G.L. Henderson. Analyzing normetabolites of the Fentanyls by Gas Chromatography/Electron Capture Detection. *J. of Anal. Tox.* **12**:183-191 (1988).
22. Thevis, M., Geyer, H., Bahr, D., and W. Schänzer. Identification of fentanyl, alfentanil, sufentanil, remifentanil and their major metabolites in human urine by liquid chromatography/tandem mass spectrometry for doping control purposes. *Eur. J. Mass Spectrom.* **11**:419–427 (2005).
23. Gonzales, E., Ng, G., Pesce, A., West, C., West, R., Mikel, C., Latyshev, S., and P. Almazan. Stability of pain-related medications, metabolites, and illicit substances in urine. *Clinica Chimica Acta* **416**:80–85 (2013).

---

Aggiunte, cancellazioni o modifiche sono indicate da una barra di modifica sul margine.

Per le istruzioni d'uso (incluse le traduzioni), visitare:

[https://www.lin-zhi.com/bci\\_applications/](https://www.lin-zhi.com/bci_applications/)



### Produttore:

**Lin-Zhi International, Inc.**  
2945 Oakmead Village Court  
Santa Clara, CA 95051  
USA  
Tel: (408) 970-8811  
Fax: (408) 970-9030  
[www.lin-zhi.com](http://www.lin-zhi.com)



### Rappresentante autorizzato per l'Europa entro la UE:

CEpartner4U  
Esdoornlaan 13  
3951 DB Maarn  
Paesi Bassi  
[www.cepartner4u.eu](http://www.cepartner4u.eu)



Stampato negli USA

© Gennaio 2021 Rev. 0