

Dosaggio immunoenzimatico per la ketamina LZI

IVD Solo per uso diagnostico in vitro



Per Beckman Coulter, Inc.

REF C68802 (Kit 100/37,5 mL R₁/R₂)

2-8°C

Lin-Zhi International, Inc.

Da vendere solo fuori dagli Stati Uniti (OUS)

Usò previsto

Il dosaggio immunoenzimatico per la ketamina LZI per Beckman Coulter, Inc. è concepito per la determinazione qualitativa e semiquantitativa della norketamina nell'urina umana al valore di cutoff di 50 ng/mL se calibrata rispetto alla norketamina. Il dosaggio è concepito per l'uso su prescrizione con numerosi analizzatori di chimica clinica automatizzati. La modalità semiquantitativa serve a consentire ai laboratori di determinare una diluizione adeguata del campione, da verificare con un metodo di conferma, come GC/MS o LC/MS, oppure consentire ai laboratori di stabilire le procedure per il controllo di qualità.

Il dosaggio fornisce solo un risultato analitico preliminare. Per ottenere un risultato analitico confermato, deve essere utilizzato un metodo chimico alternativo di conferma 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

La ketamina (2-[2-clorofenil]-2-[metilammino]-cicloesano) è un prodotto farmaceutico derivato da fenciclidina (PCP) e cicloesilamina. In modo strutturale, agisce come un antagonista non-competitivo recettore dell'N-metil-D-aspartato (NMDA). Il recettore NMDA è coinvolto nell'input sensoriale a livello del talamo, spinale, limbico e corticale (3, 4).

La ketamina ha dimostrato di avere numerose proprietà farmacologiche benefiche. Principalmente è considerata un anestetico con un buon profilo di sicurezza (5). Il suo principale lato negativo, che ne limita l'uso clinico, è il verificarsi di reazioni di emergenza o effetti dissociativi (ad es. allucinazioni, sogni vividi, sensazioni di galleggiamento e delirio) (3, 6). Di recente è stata condotta un'ampia ricerca sulle proprietà antidepressive della ketamina (7-9). L'uso frequente della ketamina può portare ad assuefazione e dipendenza (10).

La ketamina è dotata di effetti narcotici alla fenciclidina (PCP) e di effetti allucinogeni simili all'LSD (dietilamide dell'acido lisergico) (11, 12). L'uso ricreativo della ketamina come droga da rave, party e nightclub sta aumentando nel tempo, accrescendo così la preoccupazione pubblica sui rischi potenziali di questa sostanza (13-15).

La ketamina subisce la N-demetilazione da parte degli enzimi P450 epatici microsomiali CYP 3A4, CYP 2B6 e CYP 2C9 per formare il suo metabolita primario, la norketamina, che è farmacologicamente attiva, e un metabolita inattivo, 6-idrossinorketamina (16, 17). Una piccola percentuale di ketamina non modificata (2,3%), norketamina, (1,6%) e deidronorketamina (16,2%) viene eliminata nelle urine, laddove l'80% è presente come coniugati glucuronidi dei metaboliti idrossilati di ketamina (18-21). Se la deidronorketamina è presente a livelli più elevati e per un periodo più lungo rispetto a ketamina e norketamina nelle urine, la deidronorketamina ha una stabilità inferiore, che limita potenzialmente la sua utilità nel rilevamento dell'abuso di ketamina (22).

Principio del dosaggio

Il dosaggio immunoenzimatico per la ketamina 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) (23), per una quantità fissa di anticorpi nel reagente. Il coniugato G6PDH marcato con il farmaco è tracciabile secondo uno standard di ketamina disponibile in commercio e viene definito come coniugato G6PDH marcato con la ketamina. L'attività enzimatica diminuisce dopo il legame all'anticorpo e la concentrazione della norketamina nel campione viene misurata in rapporto all'attività enzimatica. In assenza di ketamina e/o norketamina nel campione, il coniugato G6PDH marcato con ketamina è legato all'anticorpo, inibendo così l'attività enzimatica. D'altra parte, quando ketamina e/o norketamina sono presenti nel campione, l'anticorpo si legherebbe per liberare ketamina e/o norketamina; la G6PDH marcata con ketamina non legata mostra quindi la sua massima attività enzimatica. L'enzima attivo converte la nicotinammide adenina dinucleotide (NAD) in NADH, determinando una variazione nell'assorbanza che può essere misurata spettrofotometricamente a 340 nm.

Reagenti forniti

Reagente di anticorpo/substrato (R₁): Contiene anticorpi monoclonali murini anti-ketamina, glucosio-6-fosfato (G6P), nicotinammide adenina dinucleotide (NAD), stabilizzanti e sodio azide (0,09%) come conservante.

Reagente del coniugato enzima-farmaco (R₂): Contiene glucosio-6-fosfato deidrogenasi marcato con ketamina (G6PDH) 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 la norketamina LZI Calibratore di cutoff NKET (50 ng/mL)	C68804
Calibrazione semiquantitativa	N. RIF.
Calibratore negativo universale LZI	C68807
Set di calibratori per l'analisi semiquantitativa per la norketamina LZI Calibratore basso NKET (25 ng/mL) Calibratore di cutoff NKET (50 ng/mL) Calibratore intermedio NKET n. 1 (100 ng/mL) Calibratore intermedio NKET n. 2 (250 ng/mL) Calibratore alto NKET (500 ng/mL)	C68803
Controlli	N. RIF.
Controllo per la norketamina LZI Livello 1 Controllo NKET Livello 1 (37,5 ng/mL)	C68805
Controllo per la norketamina LZI Livello 2 Controllo NKET Livello 2 (62,5 ng/mL)	C68806

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, sciogliere 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 (24).
- 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 utilizzare subito il campione, si può refrigerarlo a 2-8°C per un massimo di sette giorni. Per una conservazione più lunga, mantenere il campione congelato a -20 °C e quindi scongelarlo prima dell'uso (22).

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'analizzatore clinico automatizzato AU480 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.

Per l'analisi qualitativa usare 50 ng/mL come calibratore di cutoff. Il cutoff è normalizzato a 100. I campioni positivi sono ≥ 100 e sono identificati con una (P).

Per l'analisi semiquantitativa usare tutti i sei 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.

Sono disponibili due livelli di controllo per il monitoraggio di ciascun livello di cutoff. Usare i controlli 37,5 ng/mL e 62,5 ng/mL per il livello di cutoff 50 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 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 50 ng/mL di norketamina serve come riferimento per distinguere i campioni positivi da quelli negativi. Un campione con variazione dell'assorbanza (Δ MAU) pari o superiore a quella ottenuta con il calibratore di cutoff è considerato positivo. Un campione con variazione dell'assorbanza (Δ 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 sei calibratori. La concentrazione di norketamina nel campione può essere quindi stimata in base alla curva di calibrazione.

Limitazioni

- Un risultato positivo preliminare da questo dosaggio indica solo la presenza di norketamina. Il test non deve essere usato per quantificare questo singolo analita nei campioni.
- Un risultato positivo non indica necessariamente un abuso del farmaco.
- Un risultato negativo del test non significa necessariamente che una persona non abbia assunto farmaci illegali.
- 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.
- I risultati positivi preliminari devono essere confermati da altri metodi analitici discriminanti (ad es. la cromatografia), preferibilmente tramite GC/MS o LC/MS.
- Il test è stato concepito per l'uso esclusivo con urina umana.
- Questo test non deve essere usato per il monitoraggio terapeutico dei farmaci.

Caratteristiche prestazionali tipiche

I risultati mostrati sotto sono stati eseguiti con un singolo analizzatore di chimica automatizzato AU480 di Beckman Coulter.

Precisione:

Analisi semiquantitativa: le concentrazioni che seguono sono state determinate con curve di riferimento da cinque calibratori. I risultati tipici (ng/mL) sono i seguenti:

Cutoff 50 ng/mL		Intra-sessione (N = 22)		Tra una sessione e l'altra (N = 88)	
Norketamina Concentrazione	% del cutoff	N. campioni	Risultato EIA	N. campioni	Risultato EIA
0 ng/mL	0 %	22	22 neg	88	88 neg
12,5 ng/mL	25 %	22	22 neg	88	88 neg
25 ng/mL	50 %	22	22 neg	88	88 neg
37,5 ng/mL	75 %	22	22 neg	88	88 neg
50 ng/mL	100 %	22	3 neg/ 19 pos	88	15 neg/ 73 pos
62,5 ng/mL	125 %	22	22 pos	88	88 pos
75 ng/mL	150 %	22	22 pos	88	88 pos
87,5 ng/mL	175 %	22	22 pos	88	88 pos
100 ng/mL	200 %	22	22 pos	88	88 pos

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

Cutoff 50 ng/mL		Intra-sessione (N = 22)		Tra una sessione e l'altra (N = 88)	
Concentrazione di norketamina	% del cutoff	N. campioni	Risultato EIA	N. campioni	Risultato EIA
0 ng/mL	0 %	22	22 neg	88	88 neg
12,5 ng/mL	25 %	22	22 neg	88	88 neg
25 ng/mL	50 %	22	22 neg	88	88 neg
37,5 ng/mL	75 %	22	22 neg	88	88 neg
50 ng/mL	100 %	22	1 neg/ 21 pos	88	8 neg/ 80 pos
62,5 ng/mL	125 %	22	22 pos	88	88 pos
75 ng/mL	150 %	22	22 pos	88	88 pos
87,5 ng/mL	175 %	22	22 pos	88	88 pos
100 ng/mL	200 %	22	22 pos	88	88 pos

Accuratezza: Centoundici (111) campioni di urina non alterati e campioni di urina raggruppati arricchiti con norketamina sono stati testati con dosaggio immunoenzimatico per la ketamina LZI e confermati con LC/MS. Campioni con una concentrazione combinata di norketamina e ketamina superiore a o pari a 50 ng/mL da LC/MS sono definiti positivi e campioni con una concentrazione combinata di norketamina e ketamina inferiore a 50 ng/mL da LC/MS sono definiti negativi nella tabella sotto. I campioni vicini al cutoff sono definiti come ± 50 % del valore di cutoff. I risultati della correlazione sono riassunti come segue:

Studio di accuratezza semiquantitativa:

Cutoff 50 ng/mL	Neg	< 50 % del cutoff	Neg vicino al cutoff	Pos vicino al cutoff	Pos alto	% Accordo
Positivo	0	2*	2**	6	62	100,0 %
Negativo	20	4	15	0	0	90,7 %

La tabella seguente riepiloga i risultati per i campioni discordanti nell'analisi semiquantitativa:

Campione #	NKET LC/MS (ng/mL)	KET LC/MS (g/mL)	Totale NKET + KET LC/MS (ng/mL)	Risultato pos/neg	AU480 EIA Analisi semiquantitativa Risultato (ng/mL)	Risultato pos/neg
24*	17,0	0,0	17,0	-	227,9	+
26*	19,6	0,0	19,6	-	228,2	+
31**	14,3	12,8	27,1	-	133,2	+
34**	0,0	32,3	32,3	-	58,3	+

Studio di accuratezza qualitativa:

Cutoff 50 ng/mL	Neg	< 50 % del cutoff	Neg vicino al cutoff	Pos vicino al cutoff	Pos alto	% Accordo
Positivo	0	2*	2**	6	62	100,0 %
Negativo	20	4	15	0	0	90,7 %

La tabella seguente riassume i risultati per i campioni discordanti nell'analisi qualitativa:

Campione #	NKET LC/MS (ng/mL)	KET LC/MS (ng/mL)	Totale NKET + KET LC/MS (ng/mL)	Risultato pos/neg	AU480 EIA Analisi qualitativa Risultato (mAU)	Risultato pos/neg
24*	17,0	0,0	17,0	-	308,2	+
26*	19,6	0,0	19,6	-	312,1	+
31**	14,3	12,8	27,1	-	190,8	+
34**	0,0	32,3	32,3	-	90,9	+

Media cutoff calibrazione = 69,3 mAU

* Discordante tra negativo e <concentrazione di cutoff 50 % (0,1 – 24,9 ng/mL)

** Discordante tra 50 % di cutoff e concentrazione di cutoff (25 – 49,9 ng/mL)

Recupero analitico: Per dimostrare il recupero ai fini della diluizione del campione e del controllo qualità dell'intero range del dosaggio, è stato diluito in serie un gruppo senza farmaco nelle urine arricchite con norketamina a 500 ng/mL. Ciascun campione è stato sottoposto a sessione in 10 replicati e la media è stata usata per stabilire il recupero in percentuale rispetto al valore target previsto.

Target Concentrazione (ng/mL)	Determinato Range di concentrazione (ng/mL)	Media della concentrazione determinata (ng/mL)	Media Recupero %
500	494,5 – 523,6	506,9	101,4 %
450	470,1 – 492,2	480,8	106,8 %
400	436,7 – 469,2	449,7	112,4 %
350	380,8 – 399,0	390,8	111,7 %
300	318,1 – 345,4	330,3	110,1 %
250	240,5 – 256,8	247,4	99,0 %
200	206,9 – 212,7	210,1	105,0 %
150	157,0 – 162,0	159,9	106,6 %
100	96,4 – 102,0	98,3	98,3 %
50	47,3 – 54,3	48,9	97,8 %
7,5	6,4 – 9,1	8,2	108,9 %
0	0,4 – 3,9	2,2	N/A

Specificità: varie sostanze potenzialmente interferenti sono state testate per la reattività incrociata con il dosaggio. I composti di test sono stati arricchiti in un gruppo senza farmaco nelle urine a varie concentrazioni e valutati con la curva di calibrazione del dosaggio sia nell'analisi qualitativa che in quella semiquantitativa.

La tabella che segue elenca la concentrazione di ciascun composto di test che ha dato una risposta pressoché 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 (100.000 ng/mL) con risultati inferiori al valore di cutoff sono stati elencati come Non rilevati (ND). I composti testati inferiori alla concentrazione elevata (100.000 ng/mL) che avevano dato un risultato inferiore al valore di cutoff hanno ricevuto un valore "< %".

Ketamina e metaboliti:

Reattività incrociata	Concentrazione (ng/mL)	Reattività incrociata %
Norketamina	50	100,00 %
Ketamina	25	200,00 %
Deidronorketamina	2.000	2,50 %
Idronorketamina	100.000	ND

Composti strutturalmente correlati:

Reattività incrociata	Concentrazione (ng/mL)	Reattività incrociata %
Descloroketamina	1.600	3,13 %
Metoxetamina	100.000	0,05 %
Fenciclidina	100.000	0,05 %

Composti strutturalmente non correlati:

Reattività incrociata	Arricchito [] (ng/mL)	Concentrazione di norketamina arricchita		
		0 ng/mL	Controllo 37,5 ng/mL	Controllo 62,5 ng/mL
6-acetilmorfina	100.000	ND	Neg	Pos
Acetaminofene	100.000	ND	Neg	Pos
Acido acetilsalicilico	100.000	ND	Neg	Pos
Amitriptilina	50.000	<0,10 %	Neg	Pos
Amlodipina besilato	100.000	ND	Neg	Pos
Amoxicillina	100.000	ND	Neg	Pos
d-amfetamina	100.000	ND	Neg	Pos
Atorvastatina	100.000	ND	Neg	Pos
Benzoilcogonina	100.000	ND	Neg	Pos
Buprenorfina	50.000	<0,10 %	Neg	Pos
Bupropione	100.000	ND	Neg	Pos
Caffeina	100.000	ND	Neg	Pos
Carbamazepina	10.000	<0,50 %	Neg	Pos
Carbamazepina-10,11-epossido	10.000	<0,50 %	Neg	Pos
Cetirizina	100.000	ND	Neg	Pos

Composti strutturalmente non correlati, continua:

Reattività incrociata	Arricchito [] (ng/mL)	Concentrazione di norketamina arricchita		
		0 ng/mL	Controllo 37,5 ng/mL	Controllo 62,5 ng/mL
Clorfeniramina	100.000	ND	Neg	Pos
Clorpromazina	10.000	<0,50 %	Neg	Pos
Clomipramina	100.000	ND	Neg	Pos
Codeina	100.000	ND	Neg	Pos
Desipramina	100.000	ND	Pos	Pos
(±)-10,11-Diidro-10-Idrossicarbamazepina	10.000	<0,50 %	Neg	Pos
Difenidramina	100.000	ND	Neg	Pos
Duloxetina	100.000	ND	Neg	Pos
Fentanil (citrato)	10.000	<0,50 %	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	60.000	<0,08 %	Pos	Pos
Lisinopril	100.000	ND	Neg	Pos
Losartan	100.000	ND	Neg	Pos
Loratadina	100.000	ND	Neg	Pos
MDA (3,4-metilenediossiamfetamina)	100.000	ND	Neg	Pos
MDEA	100.000	ND	Neg	Pos
MDMA (3,4-metilenediossiamfetamina)	100.000	ND	Neg	Pos
Meperidina	100.000	ND	Pos	Pos
Metformina	100.000	ND	Neg	Pos
Metoprololo	100.000	ND	Neg	Pos
Metadone	100.000	ND	Neg	Pos
d-Metamfetamina	100.000	ND	Neg	Pos
Morfina	100.000	ND	Neg	Pos
Nalmefene	100.000	ND	Neg	Pos
Nicotina	100.000	ND	Neg	Pos
Norfentanyl	10.000	<0,50 %	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
Fenobarbital	100.000	ND	Neg	Pos
Prometazina	15.000	<0,33 %	Pos	Pos
(1S,2S)-(+)-Pseudoefedrina	100.000	ND	Neg	Pos
Quetiapina	50.000	<0,10 %	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-Δ-9-THC-9-acido carbossilico)	100.000	ND	Neg	Pos
l-Tiroxina	100.000	ND	Neg	Pos
Tramadololo	100.000	ND	Neg	Pos
Zolpidem	10.000	<0,50 %	Neg	Pos

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

I composti 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 (25 ng/mL e 75 ng/mL) per il dosaggio. I risultati sono riassume nella tabella che segue:

Reattività incrociata	Arricchito [] (ng/mL)	Concentrazione di norketamina arricchita		
		0 ng/mL	25 ng/mL	75 ng/mL
Desipramina	100.000	ND	Neg	Pos
Imipramina	60.000	<0,08 %	Neg	Pos
Meperidina	100.000	ND	Neg	Pos
Quetiapina	50.000	<0,10 %	Neg	Pos
Prometazina	15.000	<0,33 %	Neg	Pos
Carbamazepina	10.000	<0,50 %	Neg	Pos

Studio sull'interferenza nei composti di endogeni e conservanti:

Varie sostanze endogene e conservanti con potenziale interferenza sono state testate per valutare l'interferenza con il dosaggio. I composti del test sono stati suddivisi in tre parti ciascuno e lasciati senza essere arricchiti o arricchiti con una concentrazione di norketamina di 37,5 o 62,5 ng/mL (concentrazioni di controllo negativo e positivo, rispettivamente). Questi campioni sono stati quindi valutati nelle analisi semiquantitative e qualitative. È stato rilevato che solo l'acido borico conservante (1 % w/v) provocava interferenza con il dosaggio.

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

Sostanza endogena o conservante	Arricchito [] (mg/dL)	Concentrazione di norketamina arricchita		
		0 ng/mL	Controllo 37,5 ng/mL	Controllo 62,5 ng/mL
Acetone	1000	Neg	Neg	Pos
Acido ascorbico	1500	Neg	Neg	Pos
Bilirubina	2	Neg	Neg	Pos
Acido borico	1000	Neg	Neg	Neg
Cloruro di calcio (CaCl ₂)	300	Neg	Neg	Pos
Acido citrico (pH 3)	800	Neg	Neg	Pos
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-idrossibutirrico	100	Neg	Neg	Pos
Albumina serica umana	500	Neg	Neg	Pos
Acido ossalico	100	Neg	Neg	Pos
Cloruro di potassio	3000	Neg	Neg	Pos
Riboflavina	7,5	Neg	Neg	Pos
Sodio azide	1000	Neg	Neg	Pos
Cloruro di sodio	3000	Neg	Neg	Pos
Fluoruro di sodio	1000	Neg	Neg	Pos
Fosfato di sodio	300	Neg	Neg	Pos
Urea	6000	Neg	Neg	Pos
Acido urico	10	Neg	Neg	Pos

I composti seguenti che mostravano un'interferenza a $\pm 25\%$ delle concentrazioni di cutoff sono stati quindi arricchiti in urina negativa e a $\pm 50\%$ delle concentrazioni di cutoff (25 ng/mL e 75 ng/mL) per il dosaggio. L'interferenza è stata osservata ancora con l'acido borico. I risultati sono ripilati nella tabella che segue:

Sostanza endogena o conservante	Arricchito [] (mg/dL)	Concentrazione di norketamina arricchita		
		0 ng/mL	25 ng/mL	75 ng/mL
Acido borico	1000	Neg	Neg	Neg

Studio sull'interferenza sul pH: Da pH 3 a pH 11 eseguito test per l'interferenza con il dosaggio. Ciascun livello di pH è stato suddiviso in tre parti ciascuno e lasciato senza essere arricchito o arricchito con una concentrazione di norketamina di 37,5 ng/mL o 62,5 ng/mL (concentrazioni di controllo negativo e positivo, rispettivamente). Questi campioni sono stati quindi valutati nelle analisi semiquantitative e qualitative. Non è stata osservata alcuna interferenza sul pH.

pH	Concentrazione di norketamina arricchita		
	0 ng/mL	Controllo 37,5 ng/mL	Controllo 62,5 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 1,000 a 1,025 sono stati suddivisi in tre parti ciascuno e lasciati senza essere arricchiti o arricchiti con una concentrazione di norketamina di 37,5 o 62,5 ng/mL (concentrazioni di controllo negativo e positivo, rispettivamente). Questi campioni sono stati quindi valutati nelle analisi semiquantitative e qualitative. Non è stata osservata alcuna interferenza.

Gravità specifica	Concentrazione di norketamina arricchita		
	0 ng/mL	Controllo 37,5 ng/mL	Controllo 62,5 ng/mL
1,0030	Neg	Neg	Pos
1,0050	Neg	Neg	Pos
1,0080	Neg	Neg	Pos
1,0100	Neg	Neg	Pos
1,0150	Neg	Neg	Pos
1,0180	Neg	Neg	Pos
1,0200	Neg	Neg	Pos
1,0220	Neg	Neg	Pos
1,0250	Neg	Neg	Pos

Simboli usati

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

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).
- Bergman, S.A., Ketamine: review of its pharmacology and its use in pediatric anesthesia. *Anesth Prog* 46:10-20 (1999).
- Brau, M.E., Sander, F., Vogel, W., and Hempelmann, G., Blocking mechanisms of ketamine and its enantiomers in enzymatically demyelinated peripheral nerve as revealed by single-channel experiments. *Anesthesiology*. 86(2):394-404 (1997).
- Reich, D.L. and Silvay, G., Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth* 36:186-97 (1989).
- White, J.M. and Ryan, C.F., Pharmacological properties of ketamine. *Drug Alc Review* 15:145-155 (1996).
- World Health Organization, 37th Expert Committee on Drug Dependence, ECDD Agenda Item 6.1 (2015).
- Berman, R.M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D.A., Heninger, G.R., Charney, D.S., et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*. 47(4):351-4 (2000).
- Zarate Jr, C.A., Singh, J.B., Carlson, P.J., et al. A randomized trial of an n-methyl-d-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry*. 63(8):856-64 (2006).
- Jansen, K.L. and Darracot-Cankovic, R. The nonmedical use of ketamine, part two: A review of problem use and dependence. *J Psychoactive Drugs*. 33:151-158 (2001).
- Moore, K.A., Kilbane, E.M., and Jones, R. Tissue distribution of ketamine in a mixed drug fatality. *J. Forensic Sci.* 42(6): 1183-1185 (2007).
- Moreton, J.E., Meisch, R.A., Stark, K., et al. Ketamine self-administration by the rhesus monkey. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 203: 303-309 (1977).

Bibliografia, continua

13. Lua, A.C., Lin, H.R., Tseng, Y.T., Hu, A.R., and Yeh, P.C. Profiles of urine samples from participants at rave party in Taiwan: prevalence of ketamine and MDMA abuse. *Forensic Sci. Int.* **36**: 47–51 (2003).
14. Curran, H.V. and Morgan, C. Cognitive, dissociative and psychogenic effects of ketamine in recreational users on the night of drug use and 3 days later. *Addiction* **95**(4):575–590 (2000).
15. Degenhardt, L., Copeland, J., and Dillon, P. Recent trends in the use of “club drugs”: an Australian review. *Subst Use Misuse.* **40**(9–10): 1241–1256 (2005).
16. Hijazi, Y. and Bolieu, R.. Contribution of CYP3A4, CYP2B6 and CYP2C9 isoforms to N-methylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.* **30**: 853–858 (2002).
17. Leung, L.Y. and Baillie, T.A. Comparative pharmacology in the rat of ketamine and its two principal metabolites, norketamine and (Z)-6-hydroxynorketamine. *J. Med. Chem.* **29**:2396-2399 (1986)
18. Wieber, J., Gugler, R., Hengstmann, J.H., and Dengler, H.J. Pharmacokinetics of ketamine in man. *Anaesthetist* **24**:260-263 (1975).
19. Harun, N., Anderson, R.A., and Miller, E.I. Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Screening Method and a Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Confirmation Method for the Identification and Quantification of Ketamine and Norketamine in Urine Samples from Malaysia. *J Anal Toxicol.* **33**:310-321 (2009).
20. Karch, S.B. and Drummer, O.H. Karch’s pathology of drug abuse. 5th ed. Boca Raton (FL): CRC Press, Taylor & Francis Group (2016).
21. Adamowicz, P. and Kala, M. Urinary excretion rates of ketamine and norketamine following therapeutic ketamine administration: method and detection window considerations. *J Anal Toxicol.* **29**:376–382 (2005).
22. Zhen, L. Effects of filtration sterilization on the stability of ketamine, selected benzodiazepines and metabolites in female urine. Boston University Theses & Dissertations (2017). OpenBU: <https://open.bu.edu/handle/2144/20791>
23. Rubenstein, K.E., Schneider, R.S., and Ullman, E.F., Homogeneous Enzyme Immunoassay: A New Immunochemical Technique, *Biochem Biophys Res Commun.* **47**:46 (1972).
24. Sodium Azide National Institute for Occupational Safety (NIOSH). Guida tascabile sui rischi chimici. Terza stampa, settembre 2007. Disponibile online all'indirizzo: <https://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>.

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/



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



Rappresentante autorizzato per l'Europa entro la UE:

CEpartner4U
Esdoornlaan 13
3951 DB Maarn
Paesi Bassi
www.cepartner4u.eu



Stampato negli USA

© Febbraio 2022 Rev. 1