

IVD Vain diagnostiseen *in vitro* -käyttöön

Rx Only

REF 10020849 (3 x 17 ml:n sarja)
10020850 (65 ml:n sarja)

Käyttötarkoitus

CEDIA® Buprenorphine II Assay on homogeeninen, entsyymi-immunologinen määrittämenetelmä, joka on tarkoitettu buprenorfiinin ja sen metaboliittien kvalitatiiviseen ja/tai puolikvantitatiiviseen määrittämiseen ihmisen virtsasta rajapitoisuuden ollessa 10 ng/ml. Menetelmä on tarkoitettu laboratorioikäyttöön, ja se mahdollistaa nopean ja yksinkertaisen seulonnan, jolla buprenorfiini ja sen metaboliitit havaitaan ihmisen virtsasta. Menetelmä on tarkoitettu käytettäväksi useiden kemian analyyttien kanssa.

Puolikvantitatiivisen määrittämenetelmän avulla laboratorio voi määrittää näytteelle sopivan laimennuksen, joka vahvistetaan jollain vahvistusmenetelmällä, esim. nestekromatografialla/tandem-massaspektrometrialla (LC-MS/MS), tai laboratorio voi perustaa omat laadunvalvontakäytäntönsä.

Määrittäminen tuottaa vain alustavan analyttisen koetuloksen. Tarkempaa vaihtoehtoista kemiallista menetelmää on käytettävä vahvistetun analyttisen tuloksen saamiseen. Suositeltu vahvistusmenetelmä on kaasukromatografia/massaspektrometria (GC/MS) tai nestekromatografia/tandem-massaspektrometria (LC-MS/MS).¹

Päihteiden väärinkäyttötestin tulos on arvioitava kliinisesti ja ammattimaisesti etenkin, kun kyseessä ovat alustavat tulokset. Vain *diagnostiseen in vitro* -käyttöön.

Yhteenveto ja testin selitys

Buprenorfiini on puolisyneteettinen opioidianalgeetti ja oopiumin ainesosan tebaiinin johdannainen. Buprenorfiini vastaa rakenteeltaan morfiinia. Se on osittain agonistireseptori-modulaattori.² Buprenorfiinin vaikutus kestää kauemmin kuin morfiinin, ja analgeettina se voidaan annostella kielen alle. Subutex® on suuriannoksen buprenorfiinin muoto, ja sitä käytetään laajalti Euroopassa ja muualla opiaattiriippuvuuden korvaushoidossa.^{3,5} Yhdysvalloissa FDA on hyväksynyt opiaattiriippuvuuden hoitoon Subutexin ja Suboxone®:n, joiden vaikuttava lääkeaine on buprenorfiini. Subutex ja Suboxone ovat Yhdysvaltain vuoden 2003 Drug Abuse Treatment Act (DATA) -lain perusteella ensimmäiset opiaattiriippuvuuden hoitoon tarkoitettut huumaavat lääkkeet, joita lääkäri voi määrätä Yhdysvalloissa toimipaikassaan.⁶ On myös osoitettu, että buprenorfiiniin voi liittyä väärinkäyttöä ja se voi aiheuttaa riippuvuutta. Lisäksi on raportoitu useita kuolemia, jotka johtuvat suonenensisestä annostellun buprenorfiinin yliannoksesta muiden psykotrooppisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä.⁷ Buprenorfiini metaboloituu ensisijaisesti N-dealkylaation kautta muodostaen norbuprenorfiinia ja konjugaation kautta muodostaen buprenorfiini-glukuronidia ja norbuprenorfiini-glukuronidia.⁸

CEDIA Buprenorphine II Assay perustuu yhdistelmä-DNA-tekniikkaan, joka mahdollistaa ainutlaatuisen homogeenisen entsyymi-immunologisen määrittäjäjärjestelmän muodostamisen.⁹ Määrittäminen perustuu bakteerian β-galaktosidaasientsyymiin (*Escherichia coli*), josta on muokattu geneettisesti kaksi inaktiivista fragmenttia. Nämä fragmentit liittyvät spontaanisti uudelleen yhteen ja muodostavat täysin aktiivisia entsyymejä, jotka määrittämuodossa pilkkovat substraatin ja tuottavat värimuutoksen, joka voidaan mitata spektrofotometrisesti arvolla 570 nm.

Tässä määrittämissä näytteen analytti kilpailee β-galaktosidaasientsyymiin inaktiiviseen fragmenttiin (entsyymidonori) konjugoituneen analyttin kanssa vasta-aineen sitomiskohdassa. Jos näytteessä on analyttia, se sitoutuu vasta-aineseen ja jättää inaktiiviset entsyymifragmentit vapaiksi muodostamaan aktiivista entsyymiä. Jos näytteessä ei ole analyttia, vasta-aine sitoutuu inaktiiviseen fragmenttiin konjugoituneeseen analyttiin ja estää inaktiivisten β-galaktosidaasin fragmenttien uudelleensitoutumisen, jolloin aktiivista entsyymiä ei muodostu. Muodostuneen aktiivisen entsyymien määrä ja saatu absorbaanssin muutos ovat suhteessa näytteessä olevan analyttin määrään.

Reagenssit

- 1 EA-rekonstituutiopuskuri**
Sisältää puskurisuoloja, hiiren monoklonaalista anti-buprenorfiinijohdannaisen vasta-ainetta 0,8–1,0 mg/l, stabilointiainetta ja säilöntäainetta.
- 1a EA-reagenssi**
Sisältää 0,171 g/l entsyymiaseptoria, puskurisuoloja ja säilöntäainetta.
- 2 ED-rekonstituutiopuskuri**
Sisältää puskurisuoloja, stabilointiaineita ja säilöntäaineita.
- 2a ED-reagenssi**
Sisältää 0,175 mg/l entsyymidonoria konjugoituneena buprenorfiinijohdannaiseen, 1,67 g/l klorofenolipunainen β-D-galaktopyranosidia, stabilointiaineita, puhdistusainetta ja säilöntäainetta.

Tarvitavat lisämateriaalit (myydään erikseen):

| REF | Pakkauksen kuvaus |
|----------|---|
| 10021390 | CEDIA Negative Calibrator II (1 x 7,5 ml) |
| 10020799 | CEDIA Buprenorphine II Calibrator 10 ng/ml (1 x 5 ml) |
| 10020800 | CEDIA Buprenorphine II Calibrator 20 ng/ml (1 x 5 ml) |
| 10020801 | CEDIA Buprenorphine II Calibrator 50 ng/ml (1 x 5 ml) |
| 10020802 | CEDIA Buprenorphine II Calibrator 100 ng/ml (1 x 5 ml) |
| 10020804 | CEDIA Buprenorphine II Low (7,5 ng/ml) and High (12,5 ng/ml) Controls (molemmissa 2 x 5 ml) |

⚠️ Varoitukset ja varotoimet

VAARA: Jauhereagenssit sisältävät ≤ 55 massaprosenttia naudan seerumin albumiiniin (BSA) fragmentteja ja ≤ 1 massaprosenttia natriumatsidia. Nestereagenssi sisältää ≤ 0,5 % naudan seerumia, ≤ 0,2 % natriumatsidia ja ≤ 0,1 % lääkeainekohtaista vasta-ainetta (hiiri).

Reagenssit ovat haitallisia nieltynä.

H317 – Voi aiheuttaa allergisen ihoreaktion.

H334 – Voi aiheuttaa hengitettynä allergia- tai astmaoireita tai hengitysvaikeuksia.

EUH032 – Kehittää erittäin myrkyllistä kaasua hapon kanssa.

Vältettävä sumun tai höyryn hengittämistä. Saastuneita työvaatteita ei saa viedä työpaikalta. Käytä suojakäsineitä/silmien suojausta/kasvosuojainta. Käytä hengityksensuojainta, jos ilmanvaihto on riittämätön. Jos kemikaalia joutuu iholle: Pese runsaalla vedellä ja saippualla. JOS KEMIKAALIA ON HENGITETTY: Jos hengitysvaikeuksia, siirrä henkilö raittiiseen ilmaan ja pidä lepoasennossa, jossa on helppo hengittää. Jos ilmenee ihoärsytystä tai ihottumaa: Hakeudu lääkäriin. Jos ilmenee hengitysoireita: Ota yhteys MYRKYTYSTIETOKESKUKSEEN tai lääkäriin. Pese saastunut vaatetus ennen uudelleenkäyttöä. Hävitä sisältö/pakkaus paikallisten/alueellisten/kansallisten/kansainvälisten määräysten mukaisesti.

Jos materiaalia roiskuu, puhdista ja hävitä materiaali laboratorion vakioikäytäntöjen sekä paikallisten ja kansallisten säädösten mukaisesti.

Jos pakkaus on saapuessaan vaurioitunut, ota yhteyttä paikalliseen teknisen tuen edustajaan (katso tämän pakkausselosteen takasivu).

Reagenssin valmistelu ja säilytys

Valmistele liuokset seuraavassa kuvatulla tavalla. Poista pakkaus kylmäsäilöstä (2–8 °C) juuri ennen liuosten valmistelua.

Valmistele liuokset seuraavassa järjestyksessä, jotta ehkäistään mahdollinen kontaminaatio:

R2-entsyymidonori

Yhdistä 2a-pullo (ED-reagenssi) 2-pulloon (ED-rekonstituutiopuskuri) mukana toimitettavalla liittimellä. Sekoita varovasti kääntämällä pulloa ja varmista, että kaikki lyofiloitu materiaali siirtyy 2a-pullostta 2-pulloon. Vältä vaahdon muodostumista. Irrota 2a-pullo ja liitin 2-pullostta ja hävitä. Sulje 2-pullo ja anna seistä noin 5 minuuttia huoneen lämpötilassa (21–25 °C). Sekoita uudelleen. Merkitse rekonstituutiopäivämäärä pullon etikettiin. Aseta pullo suoraan analyyttisäiliöön tai kylmäsäilöön (2–8 °C) ja anna seistä 30 minuuttia ennen käyttöä.

R1-entsyymiaseptori

Yhdistä 1a-pullo (EA-reagenssi) 1-pulloon (EA-rekonstituutiopuskuri) mukana toimitettavalla liittimellä. Sekoita varovasti kääntämällä pulloa ja varmista, että kaikki lyofiloitu materiaali siirtyy 1a-pullostta 1-pulloon. Vältä vaahdon muodostumista. Irrota 1a-pullo ja liitin 1-pullostta ja hävitä. Sulje 1-pullo ja anna seistä noin 5 minuuttia huoneen lämpötilassa (21–25 °C). Sekoita uudelleen. Merkitse rekonstituutiopäivämäärä pullon etikettiin. Aseta pullo suoraan analyyttisäiliöön tai kylmäsäilöön (2–8 °C) ja anna seistä 30 minuuttia ennen käyttöä.

⚠️ HUOMAUTUS 1: Tämän pakkauksen mukana toimitetut komponentit on tarkoitettu käytettäväksi yhtenä kokonaisuutena. Eri eristä peräisin olevia komponentteja ei saa sekoittaa keskenään.

⚠️ HUOMAUTUS 2: Vältä reagenssien ristikontaminaatio suljemalla reagenssipullot vain omilla korkeillaan. R2-liuoksen (entsyymidonori) on oltava väriltään keltaoranssia. Punainen tai punavioletti väri on reagenssin kontaminoitumisen merkki, jolloin reagenssi on hävitettävä. Hävitä reagenssit 1 tai 2, jos niissä havaitaan sameutta tai sakkaa.

⚠️ HUOMAUTUS 3: R1- ja R2-liuosten on oltava analyyttisäiliöön reagenssiliuokseen säilytyslämpötilassa ennen määrittäksen suorittamista. Lisätietoa löydät analyyttisäiliökohtaisesta työohjeesta.

Reagenssit on säilytettävä 2–8 °C:n lämpötilassa. **EI SAA PAKASTAA.**

Avaamattomien komponenttien viimeinen käyttöpäivä on merkitty pakkaukseen tai pullojen etikettiin.

R1-liuos: 60 päivää jäähdettyinä analyyttisäiliöissä tai säilytettynä 2–8 °C:ssa.

R2-liuos: 60 päivää jäähdettyinä analyyttisäiliöissä tai säilytettynä 2–8 °C:ssa.

Näytteen kerääminen ja käsittely

Kerää virtsanäytteet muovi- tai lasiastioihin. Huolehdi siitä, että virtsanäyte pysyy kemiallisesti muuttumattomana näytteenotosta sen määrittämiseen saakka.

Huoneenlämmössä säilytetyt näytteet, joita ei testata 8 päivän kuluessa¹⁰ laboratorioon saapumisesta, voi sijoittaa turvalliseen kylmäsäilöön 2–8 °C:een enintään 30 päiväksi.^{11,12} Virtsanäytteitä voidaan säilyttää pidempiä aikoja ennen analysointia tai analysoinnin jälkeen –20 °C:ssa.¹³ Tutkimusten mukaan virtsan buprenorfiinianalyytit säilyvät stabiilina –20 °C:ssa enintään 85 päivää.¹³

Jos laboratoriossa on käytössä pakolliset SAMHSA-ohjeet, on perehdyttävä niiden lyhytaikaista kylmäsäilytystä ja pitkäaikaista säilytystä koskeviin vaatimuksiin.¹⁴

Jotta näyte pysyy muuttumattomana, siihen ei saa muodostua vaahtoa eikä sitä saa toistuvasti jäädyttää ja sulattaa. Pipetoidut näytteet tulee suojata ainejäämiltä. Voimakkaasti samentuneet näytteet on suositeltavaa sentrifugoida ennen analysointia. Jäädytetyt näytteet tulee sulattaa ja sekoittaa ennen analysointia. Virtsanäytteen laimentaminen voi aiheuttaa vääriä tuloksia. Jos epäillään laimennusta, on otettava uusi näyte ja molemmat näytteet on toimitettava laboratorioon testattavaksi.

Käsittele kaikkia virtsanäytteitä mahdollisina tartunnan lähteinä.

Määrittäminen

CEDIA Buprenorphine II Assay -määritys on tarkoitettu käytettäväksi automaattisissa kliinisissä analyyseissa, joissa voidaan säilyttää vakio- ja suorittaja pipetointi, reagenssien sekoitus, entsyymaattiarvojen mittaus 570 nm:ssä sekä reaktion tarkka ajoitus, jotta tämä immunomääritys voidaan toteuttaa.

Ennen määrittämistä tulee perehtyä asianomaisen analyysointimen käyttöohjeisiin ja selvittää kemian parametrit.

Kvalitatiivinen analyysi

Kvalitatiivisessa analyysissä käytetään CEDIA Buprenorphine II -rajakalibraattoria (10 ng/ml).

Puolikvantitatiivinen analyysi

Puolikvantitatiivisessa analyysissä käytetään kaikkia viittä kalibraattoria.

Laadunvalvonta ja kalibrointi

Hyvien laboratoriokäytäntöjen mukaisesti määrittämisen asianmukainen toiminta varmistetaan käyttämällä kontrollinäytteitä. Varmista, että kontrollitulokset ovat laboratoriokäytäntöjen ja ohjeissa määritettyjen vakiintuneiden rajojen sisällä. Jos tulokset ovat vakiintuneiden rajojen ulkopuolella, määrittämisen tulokset ovat pätemättömiä. Kaikkien laadunvalvontatoimien on noudatettava paikallisia, valtiollisia ja/tai kansallisia määräyksiä tai akkreditoivaatimuksia. Kunkin laboratorion on määritettävä oma laadunvalvonnan testaustiheytensä.

Tulokset ja odotusarvot

Kvalitatiivinen

10 ng/ml:n kalibraattoria voidaan käyttää vertailurajana erottamaan positiiviset näytteet negatiivisista. Näyte, jonka absorbanssin muutos (ΔA) on yhtä suuri tai suurempi kuin rajakalibraattorilla saatu arvo, katsotaan positiiviseksi. Näyte, jonka absorbanssin muutos (ΔA) on pienempi kuin rajakalibraattorilla saatu arvo, katsotaan negatiiviseksi.

Puolikvantitatiivinen

Näytteiden arvioitu lääkepitoisuus saadaan muodostamalla standardikäyrä kaikkien viiden kalibraattorin avulla ja arvioimalla standardikäyrän ulkopuolella olevat näytepitoisuudet. Korkean arvon kalibraattorin ylittävät näytetulokset on laimennettava negatiivisella virtsakalibraattorilla ja testattava uudelleen.

Rajoitukset

- Määrittämisestä saatu positiivinen tulos on ainoastaan merkki buprenorfiinin tai sen metaboliittien läsnäolosta, mikä ei välttämättä kerro suorasta yhteydestä fysiologisten ja psykologisten vaikutusten asteeseen. Tämä on seulontatesti. Kaikki positiiviset tulokset on vahvistettava GC/MS- tai LC-MS/MS-menetelmällä.
- Muut kuin tarkkuustutkimuksessa tutkitut aineet voivat häiritä testiä ja aiheuttaa vääriä tuloksia.
- Pitoisuustulosten raportoinnissa on noudatettava varovaisuutta, koska virtsatestin tuloksiin voivat vaikuttaa monet seikat, mm. nautitut nesteet ja muut biologiset tekijät.
- CEDIA Buprenorphine II -menetelmän ominaisuuksia ei ole määritetty muilla kehon nesteillä kuin ihmisen virtsalla.

Erityiset suorituskykyominaisuudet

Beckman Coulter AU680 -analysointilaitteella saatavat tavalliset suorituskykyä kuvaavat tulokset on esitetty alla. Laboratoriokohtaisesti saadut tulokset voivat poiketa näistä tiedoista.

Tarkkuus

Näytteet valmisteltiin lisäämällä buprenorfiinia virtsaan, jossa ei ollut lääkkeitä, raja-arvolla sekä 25 %, 50 %, 75 % ja 100 % raja-arvon ylä- ja alapuolella, ja testattiin kvalitatiivisesti ja puolikvantitatiivisesti käyttäen CLSI-protokollaa (Clinical Laboratory and Standards Institute). Alla esitellyt tulokset saatiin testaamalla kaikki näytteet kahdesti kaksikertaa päivässä 20 päivän ajan, yhteensä n=80. Tutkimuksen tiedot esitetään alla.

Kvalitatiivisen tutkimuksen analyysi

| Buprenorfiinin lisäpitoisuus (ng/ml) | % raja-arvosta (10 ng/ml) | LC-MS/MS (ng/ml) | Kokonaistarkkuus (n=80) | |
|--------------------------------------|---------------------------|------------------|-------------------------|--|
| | | | Määrittysten määrä | Immunomäärityksen tulokset (negatiivinen/positiivinen) |
| 0 | -100 % | 0,00 | 80 | 80/0 |
| 2,5 | -75 % | 2,99 | 80 | 80/0 |
| 5 | -50 % | 5,31 | 80 | 80/0 |
| 7,5 | -25 % | 7,63 | 80 | 80/0 |
| 10 | 100 % | 10,99 | 80 | 27/53 |
| 12,5 | +25 % | 12,97 | 80 | 0/80 |
| 15 | +50 % | 15,05 | 80 | 0/80 |
| 17,5 | +75 % | 18,92 | 80 | 0/80 |
| 20 | +100 % | 20,38 | 80 | 0/80 |

Puolikvantitatiivisen tutkimuksen analyysi

| Buprenorfiinin lisäpitoisuus (ng/ml) | % raja-arvosta (10 ng/ml) | LC-MS/MS (ng/ml) | Kokonaistarkkuus (n=80) | |
|--------------------------------------|---------------------------|------------------|-------------------------|--|
| | | | Määrittysten määrä | Immunomäärityksen tulokset (negatiivinen/positiivinen) |
| 0 | -100 % | 0,00 | 80 | 80/0 |
| 2,5 | -75 % | 2,99 | 80 | 80/0 |
| 5 | -50 % | 5,31 | 80 | 80/0 |
| 7,5 | -25 % | 7,63 | 80 | 80/0 |
| 10 | 100 % | 10,99 | 80 | 35/45 |
| 12,5 | +25 % | 12,97 | 80 | 0/80 |
| 15 | +50 % | 15,05 | 80 | 0/80 |
| 17,5 | +75 % | 18,92 | 80 | 0/80 |
| 20 | +100 % | 20,38 | 80 | 0/80 |

Tarkkuus

153 potilaan virtsanäytettä analysoitiin CEDIA Buprenorphine II Assay -määritysmenetelmällä kvalitatiivisesti ja puolikvantitatiivisesti ja tuloksia verrattiin LC-MS/MS-menetelmään.

Kvalitatiivinen tarkkuustutkimus LC-MS/MS-menetelmällä buprenorfiinin suhteen (vain vertailumenetelmä)

| Käytetyn laitteen tulokset | Negatiivinen | < 50 % rajapitoisuudesta, kun menetelmänä LC-MS/MS (< 5 ng/ml) | Lähellä raja-arvoa, negatiivinen (50 % raja-arvon alapuolelta rajapitoisuuteen, kun menetelmänä LC-MS/MS (5–9,9 ng/ml)) | Lähellä raja-arvoa, positiivinen (raja-arvosta 50 % rajapitoisuuden yläpuolelle, kun menetelmänä LC-MS/MS (10–15,0 ng/ml)) | Korkeat positiiviset arvot (yli 50 % rajapitoisuuden yläpuolella) (> 15,0 ng/ml) |
|----------------------------|--------------|--|---|--|--|
| Positiivinen | 31* | 11* | 4* | 5 | 45 |
| Negatiivinen | 49 | 2 | 6 | 0 | 0 |

Puolikvantitatiivinen tarkkuustutkimus LC-MS/MS-menetelmällä buprenorfiinin suhteen (vain vertailumenetelmä)

| Käytetyn laitteen tulokset | Negatiivinen | < 50 % rajapitoisuudesta, kun menetelmänä LC-MS/MS (< 5 ng/ml) | Lähellä raja-arvoa, negatiivinen (50 % raja-arvon alapuolelta rajapitoisuuteen, kun menetelmänä LC-MS/MS (5–9,9 ng/ml)) | Lähellä raja-arvoa, positiivinen (raja-arvosta 50 % rajapitoisuuden yläpuolelle, kun menetelmänä LC-MS/MS (10–15,0 ng/ml)) | Korkeat positiiviset arvot (yli 50 % rajapitoisuuden yläpuolella) (> 15,0 ng/ml) |
|----------------------------|--------------|--|---|--|--|
| Positiivinen | 32 *† | 11* | 4* | 5 | 45 |
| Negatiivinen | 48 | 2 | 6 | 0 | 0 |

***Ristiriitaisten näytteiden taulukko**

Tarkkuusnäytteet luokiteltiin vain buprenorfiinin LC-MS/MS-pitoisuuden perusteella. Seuraavassa taulukossa esitellään näytteet, joiden buprenorfiinipitoisuus on raja-arvon alapuolella ja joiden havaittu CEDIA Buprenorphine II -määrityksen tulos oli positiivinen tunnistettujen buprenorfiinin metaboliittien vuoksi.

| Näytetunnus | EIA | | LC-MS/MS-pitoisuus (ng/ml) | | | | LC-MS/MS yhteensä |
|-----------------|----------------------|-------------------|----------------------------|---------------------|----------------------|-------------------------|-------------------|
| | Kvalitatiivinen tila | Puolikkv. (ng/ml) | Bup*** | NorBup [#] | Bup-Glu [†] | NorBup-Glu [‡] | |
| 51 | Pos. | 10,08 | < LLOQ** | 2,27 | 1,96 | 6,18 | 10,41 |
| 52 | Pos. | 10,02 | < LLOQ | 0,69 | 3,15 | 6,84 | 10,68 |
| 53 [‡] | Neg. | 10,42 | < LLOQ | 1,08 | 7,89 | 1,82 | 10,79 |
| 54 | Pos. | 11,59 | < LLOQ | 1,09 | 5,67 | 5,54 | 12,30 |
| 55 | Pos. | 10,40 | < LLOQ | 3,27 | 2,54 | 7,92 | 13,73 |
| 56 | Pos. | 16,36 | < LLOQ | 4,02 | 7,46 | 3,73 | 15,21 |
| 57 | Pos. | 17,31 | < LLOQ | 3,28 | 10,67 | 3,09 | 17,04 |
| 58 | Pos. | 19,82 | < LLOQ | 5,03 | 10,91 | 2,05 | 17,99 |
| 59 | Pos. | 18,73 | < LLOQ | 3,10 | 9,09 | 6,59 | 18,78 |
| 60 | Pos. | 22,63 | < LLOQ | 4,18 | 8,30 | 7,34 | 19,82 |
| 61 | Pos. | 18,95 | < LLOQ | 1,96 | 9,90 | 9,90 | 21,76 |
| 62 | Pos. | 26,11 | < LLOQ | 4,36 | 10,87 | 6,92 | 22,15 |
| 63 | Pos. | 24,99 | < LLOQ | 5,26 | 8,41 | 9,01 | 22,68 |
| 64 | Pos. | 24,91 | < LLOQ | 3,86 | 23,19 | < LLOQ | 27,05 |
| 65 | Pos. | 20,87 | < LLOQ | 1,44 | 14,06 | 14,06 | 29,56 |
| 66 | Pos. | 23,21 | < LLOQ | 2,23 | 25,24 | 2,50 | 29,97 |
| 67 | Pos. | 30,27 | < LLOQ | 4,42 | 8,82 | 16,84 | 30,08 |
| 68 | Pos. | 31,35 | < LLOQ | 16,52 | 9,41 | 5,47 | 31,40 |
| 69 | Pos. | 35,38 | < LLOQ | 7,13 | 5,30 | 22,38 | 34,81 |
| 70 | Pos. | 40,38 | < LLOQ | 12,21 | 18,65 | 9,11 | 39,97 |
| 71 | Pos. | 38,44 | < LLOQ | 2,93 | 12,40 | 28,84 | 44,17 |
| 72 | Pos. | 48,60 | < LLOQ | 23,41 | 15,34 | 5,44 | 44,19 |
| 73 | Pos. | 62,31 | < LLOQ | 5,47 | 36,52 | 25,00 | 66,99 |
| 74 | Pos. | 81,31 | < LLOQ | 33,59 | 23,42 | 12,72 | 69,73 |
| 75 | Pos. | 88,67 | < LLOQ | 26,22 | 32,43 | 23,10 | 81,75 |
| 76 | Pos. | 79,26 | < LLOQ | 6,34 | 80,00 | 2,77 | 89,11 |
| 77 | Pos. | > 100,01 | < LLOQ | 8,63 | 56,89 | 46,95 | 112,47 |
| 78 | Pos. | > 100,01 | < LLOQ | 101,98 | 10,40 | 9,90 | 122,28 |
| 79 | Pos. | > 100,01 | < LLOQ | 7,91 | 26,43 | 144,00 | 178,34 |
| 80 | Pos. | > 100,01 | < LLOQ | 49,66 | 97,61 | 121,12 | 268,39 |
| 81 | Pos. | > 100,01 | < LLOQ | < LLOQ | 145,72 | 394,81 | 540,53 |
| 82 | Pos. | > 100,01 | < LLOQ | 129,95 | 105,07 | 664,47 | 899,49 |
| 83 | Pos. | > 100,01 | 0,81 | 32,14 | 39,52 | 59,14 | 131,61 |
| 84 | Pos. | 63,54 | 0,86 | 7,41 | 29,46 | 31,38 | 69,11 |
| 85 | Pos. | 20,48 | 0,90 | 5,42 | 11,54 | < LLOQ | 17,86 |
| 86 | Pos. | > 100,01 | 0,91 | 54,00 | 18,10 | 10,52 | 83,53 |
| 87 | Pos. | 46,32 | 2,00 | 12,03 | 13,58 | 16,24 | 43,85 |
| 88 | Pos. | > 100,01 | 2,00 | 6,83 | 193,42 | 131,65 | 333,90 |
| 89 | Pos. | > 100,01 | 2,02 | 75,75 | 174,74 | 442,98 | 695,49 |
| 90 | Pos. | 66,32 | 2,48 | 6,53 | 57,67 | 1,52 | 68,20 |
| 91 | Pos. | > 100,01 | 3,63 | 80,26 | 733,7 | 624,02 | 1441,61 |
| 92 | Pos. | > 100,01 | 4,38 | 69,28 | 146,16 | 349,33 | 569,15 |
| 93 | Pos. | > 100,01 | 4,45 | 59,03 | 55,01 | 17,31 | 135,80 |
| 100 | Pos. | > 100,01 | 8,64 | 36,91 | > ULOQ** | 224,42 | > 1000 |
| 101 | Pos. | > 100,01 | 8,94 | 51,32 | 497,32 | 55,06 | 612,64 |
| 102 | Pos. | > 100,01 | 5,22 | 35,13 | 85,99 | 22,24 | 148,58 |
| 103 | Pos. | 77,36 | 6,60 | 147,58 | 195,67 | 40,28 | 390,13 |

** < LLOQ: Kvantifoinnin alaraja (0,65 ng/ml), > ULOQ: Kvantifoinnin yläraja (1 000 ng/ml)

*** Bup: Buprenorfiini

NorBup: Norbuprenorfiini

† Bup-Glu: Buprenorfiini-β-D-glukuronidi;

‡ NorBup-Glu: Norbuprenorfiini-β-D-glukuronidi;

‡ Muu ristiriitainen näyte puolikvantitatiivisessa tilassa

Analyttinen talteenotto ja laimennuksen lineaarisuus

Jotta voidaan havainnollistaa laimennuksen lineaarisuus näytteen laimennusta ja laadun valvontaa varten koko määrittämisalueella, lääkeaineettomaan virtsaan lisättiin korkeaa kalibraattoritasetta (100 ng/ml) vastaava määrä buprenorfiinia, ja sitä laimennettiin lääkeaineettomalla virtsalla, jolloin saatiin 10 välitasetta. Jokainen näyte käsiteltiin viidessä toistossa puolikvantitatiivisessa tilassa, ja keskiarvon avulla määritettiin talteenoton osuus verrattuna odotettuun tavoitearvoon. Tutkimuksen tiedot esitetään alla.

| Buprenorfiini | | Talteenotto (%) |
|--------------------------|----------------------------|-----------------|
| Tavoitepitoisuus (ng/ml) | Havaittu pitoisuus (ng/ml) | |
| 5 | 5,99 | 119,8 |
| 10 | 10,97 | 109,7 |
| 20 | 19,66 | 98,3 |
| 30 | 33,03 | 110,1 |
| 40 | 43,83 | 109,6 |
| 50 | 52,98 | 106,0 |
| 60 | 67,28 | 112,1 |
| 70 | 77,54 | 110,8 |
| 80 | 85,14 | 106,4 |
| 90 | 95,38 | 106,0 |
| 100 | 104,70 | 104,7 |

Spesifisyys

Buprenorfiinin ja sen metaboliittien ristireaktiivisuus arvioitiin lisäämällä tunnettu määrä jokaista analyttia virtsaan, jossa ei ollut lääkkeitä. Kuten seuraavan taulukon tuloksista ilmenee, buprenorfiinin, norbuprenorfiinin ja norbuprenorfiini-glukuronidin ristireaktiivisuus oli ≥ 100 %. Buprenorfiini-glukuronidin ristireaktiivisuus oli pienempi.

| Buprenorfiini ja sen metaboliitit | Testattu pitoisuus (ng/ml) | Pos./neg. | Ristireaktiivisuus (%) |
|-----------------------------------|----------------------------|-----------|------------------------|
| Buprenorfiini | 10 | Pos. | 100 |
| Norbuprenorfiini | 8 | Pos. | 125 |
| Buprenorfiini-β-D-glukuronidi | 13 | Pos. | 76,9 |
| Norbuprenorfiini-β-D-glukuronidi | 10 | Pos. | 100 |

Rakenteellisesti samankaltaisten tai erilaisten opiaattiyhdisteiden ristireaktiivisuus

| Rakenteellisesti samanlaiset yhdisteet ja muut opiaatit | Testattu pitoisuus (ng/ml) | Pos./neg. | Ristireaktiivisuus (%) |
|---|----------------------------|-----------|------------------------|
| 6-asetyylimorfiini | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| Diasetyylimorfiini (heroiini) | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| Kodeiini | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| Dekstrometorfaani | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| Dihydrokodeiini | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| EDDP (2-etyyliideeni-1,5-dimetyyli-3,3-difenyylipyrrolidiini) | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| EMDP (2-etyyli-5-metyyli-3,3-difenyylipyrrolidiini) | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| Fentanyyli | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| Hydrokodoni | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| Hydromorfoloni | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| Hydromorfoloni-β-D-glukuronidi | 10 000 | Neg. | < 0,1 |
| LAAM (levo-alfa-asetyylimetadoli) | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| Levorfanoli | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| Metadoni | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| Meperidiini | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| Morfiini | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| Morfiini-3β-D-glukuronidi | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| Morfiini-6β-D-glukuronidi | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| Nalorfiini | 100 000 | Neg. | < 0,01 |

Taulukko jatkuu

| Rakenteellisesti samanlaiset yhdisteet ja muut opiaatit | Testattu pitoisuus (ng/ml) | Pos./neg. | Ristireaktiivisuus (%) |
|---|----------------------------|-----------|------------------------|
| Naloksoni | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| Naltreksoni | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| Norkodeiini | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| Norhydrokodoni | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| Norpropoksifeeni | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| Noroksikodoni | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| Noroksimorfon | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| Oksimorfon-β-D-glukuronidi | 10 000 | Neg. | < 0,1 |
| Oksikodoni | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| Oksimorfon | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| Tapentadoli | 100 000 | Neg. | < 0,01 |
| Tramadoli | 100 000 | Neg. | < 0,01 |

Yleisesti buprenorfiinin kanssa nautittujen lääkkeiden mahdollinen ristireaktiivisuus arvioitiin lisäämällä jokaista ainetta buprenorfiiniin, joka lisättiin matalan (7,5 ng/ml) ja korkean (12,5 ng/ml) arvon omaaviin kontroleihin ilmoitetuilla pitoisuuksilla. Lääke katsottiin ristireaktiiviseksi, jos havaittu buprenorfiinipitoisuuden tulos oli yli 10 ng/ml. Kuten seuraavasta taulukosta ilmenee, kaikkien arvioitujen farmakologisten yhdisteiden ristireaktiivisuus oli hyvin vähäistä testatuilla pitoisuuksilla.

Rakenteellisesti erilaiset yhdisteet lisättyinä seuraavilla pitoisuuksilla matalan ja korkean arvon kontroleihin

| Ristiinreagoivat reagenssit | Lisätty pitoisuus (ng/ml) | Lisätty buprenorfiinitaso | |
|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|
| | | Alhaisen arvon kontrolli | Korkean arvon kontrolli |
| Asetaminofeeni | 500 000 | Neg. | Pos. |
| Asetyyliisilyyhappo | 500 000 | Neg. | Pos. |
| Amitryptiini | 50 000 | Neg. | Pos. |
| Amoksisilliini | 100 000 | Neg. | Pos. |
| Amfetamiini | 1 000 000 | Neg. | Pos. |
| Amisulpridi | 100 000 | Neg. | Pos. |
| Bentsoyyliekgoniini | 1 000 000 | Neg. | Pos. |
| Kofeiini | 100 000 | Neg. | Pos. |
| Karbamatsepiini | 100 000 | Neg. | Pos. |
| Klorpomatsiini | 100 000 | Neg. | Pos. |
| Klomipramiini | 25 000 | Neg. | Pos. |
| Klorokiini | 100 000 | Neg. | Pos. |
| Simetidiini | 500 000 | Neg. | Pos. |
| Desipramiini | 10 000 | Neg. | Pos. |
| Doksepiini | 25 000 | Neg. | Pos. |
| Difenyylihydramiini | 100 000 | Neg. | Pos. |
| Efedriini | 100 000 | Neg. | Pos. |
| Fluoksetiini | 100 000 | Neg. | Pos. |
| Flufenatsiini | 100 000 | Neg. | Pos. |
| Hydroksiklorokiini | 100 000 | Neg. | Pos. |
| Ibuprofeeni | 100 000 | Neg. | Pos. |
| Imipramiini | 25 000 | Neg. | Pos. |
| Maprotiini | 100 000 | Neg. | Pos. |
| Mitragyiini | 100 000 | Neg. | Pos. |
| 7-hydroksimitragyiini | 10 000 | Neg. | Pos. |
| Nalbufiini | 100 000 | Neg. | Pos. |
| Nortriptyliini | 50 000 | Neg. | Pos. |
| Oksatsepaami | 100 000 | Neg. | Pos. |
| Fensykliidiini | 100 000 | Neg. | Pos. |
| Fenobarbitaali | 100 000 | Neg. | Pos. |

Taulukko jatkuu

| Ristiinreagoivat reagenssit | Lisätty pitoisuus (ng/ml) | Lisätty buprenorfiinitaso | |
|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|
| | | Alhaisen arvon kontrolli | Korkean arvon kontrolli |
| Ranitidiini | 500 000 | Neg. | Pos. |
| Sekobarbitaali | 100 000 | Neg. | Pos. |
| Sulpiridi | 100 000 | Neg. | Pos. |
| Tioridatsiini | 100 000 | Neg. | Pos. |
| Trimipramiini | 25 000 | Neg. | Pos. |

Häiriöt

Mahdollinen pH:n ja endogeenisten fysiologisten aineiden aiheuttama häiriö buprenorfiinin talteenotossa CEDIA Buprenorphine II Assay -määrityksen avulla arvioitiin lisäämällä mahdollisesti häiritsevien aineiden tunnettuja yhdisteitä matalan (7,5 ng/ml) ja korkean (12,5 ng/ml) arvon kontroleihin 10 ng/ml raja-arvolla. Alla lueteltujen yhdisteiden yhteydessä kontrollit havaittiin tarkasti, mikä osoittaa, että nämä yhdisteet eivät häirinneet määrittystä.

| Yhdiste | Testattu pitoisuus (mg/dl) | Lisätty buprenorfiinitaso | |
|----------------------------|----------------------------|---------------------------|-------------------------|
| | | Alhaisen arvon kontrolli | Korkean arvon kontrolli |
| Asetaminofeeni | 10 | Neg. | Pos. |
| Asetoni | 500 | Neg. | Pos. |
| Asetyyliisilyyhappo | 10 | Neg. | Pos. |
| Askorbiinihappo | 150 | Neg. | Pos. |
| Kofeiini | 10 | Neg. | Pos. |
| Kreatiini | 400 | Neg. | Pos. |
| Etanoli | 10 | Neg. | Pos. |
| Galaktoosi | 5 | Neg. | Pos. |
| Glukoosi | 1000 | Neg. | Pos. |
| Hemoglobiini | 150 | Neg. | Pos. |
| Ihmisen seerumin albumiini | 200 | Neg. | Pos. |
| Ibuprofeeni | 10 | Neg. | Pos. |
| Oksaaliyhappo | 50 | Neg. | Pos. |
| Riboflaviini | 3 | Neg. | Pos. |
| Natriumkloridi | 1000 | Neg. | Pos. |
| Urea | 1000 | Neg. | Pos. |
| pH | 3 | Neg. | Pos. |
| pH | 4 | Neg. | Pos. |
| pH | 5 | Neg. | Pos. |
| pH | 6 | Neg. | Pos. |
| pH | 7 | Neg. | Pos. |
| pH | 8 | Neg. | Pos. |
| pH | 9 | Neg. | Pos. |
| pH | 10 | Neg. | Pos. |
| pH | 11 | Neg. | Pos. |

Ominaispaino

Virtsanäytteet, joissa ei ollut lääkkeitä ja joiden ominaispaino oli 1,002–1,030, jaettiin ja lisättiin lopulliseen pitoisuuteen 7,5 ng/ml tai 12,5 ng/ml (matalan ja korkean arvon kontrollipitoisuudet). Sitten näytteet arvioitiin kvalitatiivisessa ja puolikvantitatiivisessa tilassa. Häiriötä ei havaittu.

| Ominaispaino | Lisätty buprenorfiinitaso | |
|--------------|---------------------------|-------------------------|
| | Alhaisen arvon kontrolli | Korkean arvon kontrolli |
| 1,002 | Neg. | Pos. |
| 1,004 | Neg. | Pos. |
| 1,008 | Neg. | Pos. |
| 1,013 | Neg. | Pos. |
| 1,016 | Neg. | Pos. |
| 1,018 | Neg. | Pos. |
| 1,022 | Neg. | Pos. |
| 1,023 | Neg. | Pos. |
| 1,025 | Neg. | Pos. |
| 1,030 | Neg. | Pos. |

Lähdeviitteet

1. *Mandatory Guideline for Federal Workplace Drug Testing Programs*. National Institute on Drug Abuse. Federal Register Vol. 73, No. 228, 2008:71893.
2. Baselt, RC: Disposition of toxic drugs and chemicals in man. 5th edition. Chemical Toxicology Institute, Foster City, CA, 2000; s. 103 – 105.
3. Cirimele V, Kintz P, Lohner S, Ludes B. Enzyme immunoassay validation for the detection of buprenorphine in urine. *J Anal Toxicology*, 2003; 27:103 – 5.
4. Fischer G, Gombas W, Eder H, Jagsch R, Peternell A, Stuhlinger G, Pezawas L, Aschauer HN, Kasper S. Buprenorphine versus methadone maintenance for the treatment of opioid dependence. *Addiction* 1999; 94:1337 – 47.
5. Strain EC, Stoller K, Walsh SL, Bigelow GE. Effects of buprenorphine versus buprenorphine/naloxone tablets in non-dependent opioid abusers. *Psychopharmacology (Berl)* 2000 Mar; 148(4):374 – 83.
6. Opioid drugs in maintenance and detoxification treatment of opiate addiction; addition of buprenorphine and buprenorphine combination to list of approved opioid treatment medications. Interim final rule. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), Department of Health and Human Services. Fed Regist 2003 May 22; 68(99):27937 – 9.
7. Tracqui A, Kintz P, Ludes B. Buprenorphine-related deaths among French addicts in France: a report on 20 fatalities. *J Anal Toxicology* 1998 22:430 – 4.
8. Kronstad R, Selden T, Josefsen M. Analysis of buprenorphine, norbuprenorphine and their glucuronides in urine by liquid chromatography. *J Anal Toxicol* 2003; 27:464 – 70.
9. Henderson D, Friedman SB, Harrid JD et al., CEDIA, A new homogenous immunoassay system. *Clin Chem*. 1986; 32(9): 1637 – 1641.
10. Dixon, et al, Stability Study of Opioids and Benzodiazepines in Urine Sample by Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Analytical Science and Technology*, (2015) 6:17.
11. Tietoa Microgenics Corporationin, Thermo Fisher Scientificin osan, arkistossa, 2003
12. C52-A2, Toxicology and Drug Testing in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Second Edition, *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* (huhtikuu 2007).
13. McCance-Katz, et al, The In-Vitro Glucuronidation of Buprenorphine and Norbuprenorphine Determined by Liquid Chromatography-Electrospray Ionization-Tandem Mass Spectrometry. *Therapeutic Drug Monitoring*, 28:245-251 (huhtikuu 2006).
14. *Notice of Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Program: Final Guidelines*; *Federal Register*, Substance Abuse and Mental Health Administration (SAMHSA), (1994) 110 (9. kesäkuuta):11983.

Sanasto:

<http://www.thermofisher.com/symbols-glossary>



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
Yhdysvalloissa maksuton:
1-800-232-3342



B-R-A-H-M-S GmbH
Neuendorfstrasse 25
16761 Hennigsdorf, Germany

© 2020 Thermo Fisher Scientific Inc. Kaikki oikeudet pidätetään.
CEDIA® on Roche Diagnostiicsin rekisteröity tavaramerkki.



Pakkauselosteen päivitykset ovat osoitteessa
www.thermofisher.com/diagnostics

10020852-2-FI
2020 06