

Dosaggio CEDIA® Buprenorphine II Assay

thermo
scientific

IVD Solo per uso diagnostico *in vitro*

Solo rx

REF 10020849 (kit da 3 x 17 ml)
10020850 (kit da 65 ml)

Uso previsto

Il dosaggio CEDIA® Buprenorphine II Assay è un immunodosaggio enzimatico omogeneo per la determinazione qualitativa e/o semi-quantitativa della presenza di buprenorfina e dei suoi metaboliti nell'urina umana a una concentrazione di cutoff di 10 ng/ml. Il dosaggio è destinato all'uso nei laboratori e fornisce una procedura di screening analitico semplice e rapida per rilevare la buprenorfina e i suoi metaboliti nell'urina umana. Il dosaggio è progettato per l'uso con diversi analizzatori clinico-chimici.

La modalità semi-quantitativa ha lo scopo di consentire ai laboratori di determinare una diluizione appropriata del campione tramite un metodo di conferma, ad esempio la cromatografia liquida/spettrometria di massa in tandem (LC-MS/MS), o di istituire delle procedure di controllo qualità.

Il dosaggio fornisce solo un risultato analitico preliminare. È necessario utilizzare un metodo chimico alternativo più specifico per ottenere un risultato analitico confermato. Il metodo di conferma di elezione è la gascromatografia/spettrometria di massa (GC/MS) o la cromatografia liquida/spettrometria di massa in tandem (LC-MS/MS).¹

Ogni risultato del test condotto sulla sostanza di abuso deve essere sottoposto a giudizio clinico e professionale, in modo particolare quando si ottengono risultati positivi preliminari. Solo per uso *diagnostico in vitro*.

Riepilogo e spiegazione del test

La buprenorfina è un analgesico oppiaceo semi-sintetico derivato dalla tebaina, un componente secondario dell'oppio. La buprenorfina è strutturalmente simile alla morfina. È un modulatore del recettore dell'agonista parziale.² La buprenorfina ha una durata d'azione più lunga della morfina e può essere somministrata per via sublinguale come analgesico. Subutex®, una formulazione della buprenorfina a dose più alta, è largamente impiegata in Europa e altrove come trattamento sostitutivo per la dipendenza da oppiacei.^{3,5} La FDA ha approvato l'uso di Subutex e di Suboxone®, contenente buprenorfina come principio attivo, per il trattamento della dipendenza da oppiacei negli USA. Subutex e Suboxone sono i primi farmaci narcotici disponibili sotto l'egida dell'US Drug Abuse Treatment Act (DATA) del 2003 per il trattamento della dipendenza da oppiacei che possono essere prescritti ambulatorialmente negli USA.⁶ È stato inoltre dimostrato che la buprenorfina presenta un potenziale di abuso e può causare dipendenza. È stato inoltre riferito un elevato numero di decessi dovuti a overdose di buprenorfina iniettata per endovena unitamente ad altri farmaci psicotropi come le benzodiazepine.⁷ La buprenorfina viene metabolizzata principalmente per N-dealchilazione formando norbuprenorfina e per coniugazione formando buprenorfina glucuronide e norbuprenorfina glucuronide.⁸

Il dosaggio CEDIA Buprenorphine II utilizza una tecnologia basata sul DNA ricombinante per creare un sistema esclusivo di immunodosaggio enzimatico omogeneo.⁹ Il dosaggio si basa sull'enzima batterico β -galattosidasi (*Escherichia coli*), che è stato ingegnerizzato geneticamente in due frammenti inattivi. Questi frammenti si riassociano in modo spontaneo per formare enzimi completamente attivi che, nel formato del dosaggio, aderiscono a un substrato, generando una variazione cromatica che è possibile misurare tramite la spettrofotometria a 570 nm.

In questo dosaggio, l'analita nel campione compete con l'analita coniugato a un frammento inattivo (donatore enzimatico) di β -galattosidasi per il sito di legame anticorpale. Se nel campione è presente l'analita, si lega all'anticorpo, lasciando il frammento di enzima inattivo libero di formare l'enzima attivo. Se l'analita non è presente nel campione, l'anticorpo si lega all'analita coniugato del frammento inattivo, inibendo la riassociazione dei frammenti inattivi di β -galattosidasi, senza formazione di enzima attivo. La quantità di enzima attivo formata e la variazione di assorbanza risultante sono direttamente proporzionali alla quantità di analita presente nel campione.

Reagenti

- 1 Tampone di ricostituzione per EA**
Contiene sali tampone, derivato di anticorpo monoclonale murino anti-buprenorfina a una concentrazione di 0,8 - 1,0 mg/l, stabilizzante e conservante.
- 1A Reagente per EA**
Contiene accettore enzimatico a una concentrazione di 0,171 g/l, sali tampone e conservante.
- 2 Tampone di ricostituzione per ED**
Contiene sali tampone, stabilizzatori e conservanti.
- 2A Reagente ED**
Contiene donatore enzimatico a una concentrazione di 0,175 mg/l coniugato a un derivato della buprenorfina, β -D-galattopiranoside a una concentrazione di 1,67 g/l, stabilizzatori, detergente e conservante.

Materiali aggiuntivi richiesti (venduti separatamente):

REF	Descrizione del kit
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	Controlli CEDIA Buprenorphine II Basso (7,5 ng/ml) e Alto (12,5 ng/ml) (2 x 5 ml ciascuno)

⚠ Avvertenze e precauzioni

PERICOLO: il reagente in polvere contiene $\leq 55\%$ p/p di frammenti di albumina sierica bovina (BSA) e $\leq 1\%$ p/p di sodio azide. Il reagente liquido contiene $\leq 0,5\%$ di siero bovino, $\leq 0,2\%$ di sodio azide e $\leq 0,1\%$ di anticorpo (murino) specifico del farmaco.

I reagenti sono pericolosi se ingeriti.

H317 - Può provocare una reazione allergica cutanea.

H334 - Può provocare sintomi allergici o asmatici o difficoltà respiratorie se inalato.

EUH032 - A contatto con acidi libera gas molto tossici.

Evitare di respirare la polvere o i vapori. Gli indumenti da lavoro contaminati non devono essere portati fuori dal luogo di lavoro. Indossare guanti protettivi/Proteggere gli occhi/il viso. In caso di ventilazione insufficiente utilizzare un apparecchio respiratorio. In caso di contatto con la pelle: lavare abbondantemente con acqua e sapone. IN CASO DI INALAZIONE: se la respirazione è difficile, trasportare l'infortunato all'aria aperta e mantenerlo a riposo in posizione che favorisca la respirazione. In caso di irritazione o eruzione della pelle: consultare un medico. In caso di sintomi respiratori: contattare un CENTRO ANTIVELENI o un medico. Lavare gli indumenti contaminati prima di indossarli nuovamente. Smaltire il prodotto/recipiente nelle apposite aree in conformità alla regolamentazione locale/regionale/nazionale/internazionale.

In caso di fuoriuscite accidentali, pulire e smaltire il materiale in conformità alle procedure operative standard (SOP) del laboratorio e alle normative vigenti.

Se la confezione arriva danneggiata, contattare il rappresentante locale dell'assistenza tecnica (fare riferimento al retro di questo foglietto illustrativo).

Preparazione e conservazione dei reagenti

Per la preparazione delle soluzioni, consultare la sezione riportata di seguito. Rimuovere il kit dallo scomparto di conservazione refrigerata (2-8°C) immediatamente prima di preparare le soluzioni.

Preparare le soluzioni nel seguente ordine, in modo da ridurre al minimo l'eventuale contaminazione.

Soluzione R2 di donatore enzimatico

Collegare il flacone 2a (reagente per ED) al flacone 2 (tampone di ricostituzione per ED) usando uno degli adattatori in dotazione. Mescolare capovolgendo delicatamente, assicurandosi che tutto il materiale liofilizzato del flacone 2a sia trasferito nel flacone 2. Evitare la formazione di schiuma. Staccare il flacone 2a e l'adattatore dal flacone 2 e gettarli. Tappare il flacone 2 e lasciarlo riposare per circa 5 minuti a temperatura ambiente (21-25°C). Mescolare nuovamente. Annotare la data di ricostituzione sull'etichetta del flacone. Introdurre il flacone direttamente nello scomparto dei reagenti dell'analizzatore o riporlo in uno scomparto di conservazione refrigerata (2-8°C) e lasciarlo riposare per 30 minuti prima dell'uso.

Soluzione R1 di accettore enzimatico

Collegare il flacone 1a (reagente per EA) al flacone 1 (tampone di ricostituzione per EA) usando uno degli adattatori in dotazione. Mescolare capovolgendo delicatamente, assicurandosi che tutto il materiale liofilizzato del flacone 1a sia trasferito nel flacone 1. Evitare la formazione di schiuma. Staccare il flacone 1a e l'adattatore dal flacone 1 e gettarli. Tappare il flacone 1 e lasciarlo riposare per circa 5 minuti a temperatura ambiente (21-25°C). Mescolare nuovamente. Annotare la data di ricostituzione sull'etichetta del flacone. Introdurre il flacone direttamente nello scomparto dei reagenti dell'analizzatore o riporlo in uno scomparto di conservazione refrigerata (2-8°C) e lasciarlo riposare per 30 minuti prima dell'uso.

⚠ **NOTA 1:** i componenti forniti in questo kit sono destinati a essere utilizzati insieme come un'unità integrata. Non usare componenti di lotti diversi.

⚠ **NOTA 2:** per evitare la contaminazione crociata dei reagenti, abbinare sempre i tappi ai rispettivi flaconi. La soluzione R2 (Enzyme Donor) deve essere di colore giallo-arancione. Un colore da rosso a rosso-porpora indica la contaminazione del reagente, che va quindi eliminato. Scartare i reagenti 1 o 2 se si osservano torbidità o precipitati.

⚠️ NOTA 3: prima dell'esecuzione del dosaggio, le soluzioni R1 e R2 vanno portate alla temperatura di conservazione dello scomparto dei reagenti dell'analizzatore. Per ulteriori informazioni, consultare il foglio applicativo relativo all'analizzatore in dotazione.

Conservare i reagenti a 2-8°C. **NON CONGELARE.**

Per la durata dei componenti non aperti, vedere la data di scadenza sulla confezione o sulle etichette dei flaconi.

Soluzione R1: 60 giorni refrigerata nell'analizzatore oppure a 2-8°C.

Soluzione R2: 60 giorni refrigerata nell'analizzatore oppure a 2-8°C.

Prelievo e trattamento dei campioni

Prelevare i campioni di urina in contenitori di plastica o vetro. Prestare attenzione a salvaguardare l'integrità chimica del campione di urina dal momento del prelievo fino all'esecuzione dell'analisi.

I campioni mantenuti a temperatura ambiente che non vengono inizialmente analizzati entro 8 giorni¹⁹ dall'arrivo in laboratorio devono essere sistemati in un'unità di refrigerazione sicura a una temperatura di 2-8°C fino a un massimo di 30 giorni.^{11,12} Per periodi di conservazione più lunghi prima dell'analisi o per la conservazione del campione dopo l'analisi, i campioni di urina possono essere conservati a -20°C.¹³ Gli studi hanno dimostrato che gli analiti della buprenorfina nell'urina sono stabili a -20°C fino a un massimo di 85 giorni.¹³

I laboratori che seguono le linee guida obbligatorie SAMHSA devono fare riferimento ai requisiti SAMHSA "Short-Term Refrigerated Storage" (Conservazione refrigerata a breve termine) e "Long-Term Storage" (Conservazione a lungo termine).¹⁴

Per proteggere l'integrità del campione, non indurre la formazione di schiuma ed evitare congelamenti e scongelamenti ripetuti. Cercare di ottenere campioni pipettati senza detriti di grandi dimensioni. Si raccomanda di centrifugare i campioni notevolmente torbidi prima dell'analisi. I campioni congelati devono essere scongelati e miscelati prima dell'analisi. L'adulterazione del campione di urina può portare a risultati errati. Se si sospetta un'adulterazione del campione, prelevarne un altro e inoltrare entrambi i campioni al laboratorio per l'analisi.

Maneggiare tutti i campioni di urina come materiale potenzialmente infettivo.

Procedura di dosaggio

Il dosaggio CEDIA Buprenorphine II Assay è destinato all'uso su analizzatori di chimica clinica in grado di mantenere una temperatura costante, pipettaggio, miscelazione dei reagenti, misurazione della velocità di reazione enzimatica a 570 nm e calcolo del tempo di reazione in modo accurato. Consultare le istruzioni applicative specifiche per ogni analizzatore per i parametri chimici prima di eseguire il dosaggio.

Analisi qualitativa

Per l'analisi qualitativa, utilizzare il calibratore cutoff CEDIA Buprenorphine II (10 ng/ml).

Analisi semi-quantitativa

Per l'analisi semi-quantitativa, utilizzare tutti e cinque i calibratori.

Controllo di qualità e calibrazione

La buona pratica di laboratorio richiede l'uso di campioni di controllo per assicurare le corrette prestazioni del dosaggio. Verificare che i risultati dei controlli siano compresi negli intervalli stabiliti, determinati dalle procedure e dalle linee guida del laboratorio. Se i valori non rientrano negli intervalli stabiliti, i risultati del dosaggio non sono validi. Tutti i requisiti di controllo di qualità devono essere soddisfatti in conformità alle normative vigenti o ai requisiti per l'accreditamento. Ogni laboratorio dovrà determinare la propria frequenza dei test per il controllo di qualità.

Risultati e valori previsti

Qualitativi

Il calibratore 10 ng/ml viene utilizzato come riferimento cutoff per distinguere i campioni "positivi" dai "negativi". Un campione che presenta una variazione dei valori di assorbanza (ΔA) uguale o superiore al valore ottenuto con il calibratore cutoff è considerato positivo. Un campione che presenta una variazione del valore di assorbanza (ΔA) inferiore al valore ottenuto con il calibratore cutoff è considerato negativo.

Semi-quantitativi

È possibile ottenere una stima delle concentrazioni di farmaco nei campioni tracciando una curva standard con tutti i calibratori e stimando le concentrazioni dei campioni al di fuori della curva standard. I risultati dei campioni superiori al calibratore alto devono essere diluiti con il calibratore di urina negativa e nuovamente analizzati.

Limitazioni

- Un risultato positivo di questo dosaggio indica solo la presenza di buprenorfina o dei suoi metaboliti, senza essere necessariamente correlato all'entità degli effetti fisiologici e psicologici. Questo è un test di screening. Tutti i risultati positivi devono essere confermati tramite GC/MS o LC-MS/MS.
- È possibile che sostanze diverse da quelle prese in esame nello studio di specificità possano interferire con il test e generare falsi risultati.
- Prestare attenzione nella refertazione dei risultati di concentrazione poiché sono presenti molti fattori, come l'assunzione di liquidi e altri fattori biologici, che possono influenzare il risultato di un esame delle urine.
- Le caratteristiche delle prestazioni per il dosaggio CEDIA Buprenorphine II Assay non sono state stabilite con fluidi corporei diversi dall'urina umana.

Caratteristiche specifiche delle prestazioni

Di seguito sono riportati i risultati di prestazione tipici ottenuti con un analizzatore Beckman Coulter AU680. I risultati ottenuti nel proprio laboratorio potrebbero differire da questi valori.

Precisione

I campioni sono stati preparati aggiungendo buprenorfina nell'urina libera da farmaco al cutoff, al 25%, al 50%, al 75% e al 100% al di sopra e al di sotto del cutoff e analizzati in entrambe le modalità qualitativa e semi-quantitativa utilizzando un protocollo Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI). I risultati sotto presentati sono stati generati analizzando tutti i campioni in duplicati di 2, due volte al giorno per 20 giorni, per un totale n=80. Di seguito vengono riportati dei dati rappresentativi.

Analisi qualitativa dello studio

Concentrazione aggiunta di buprenorfina (ng/ml)	% del cutoff (10 ng/ml)	LC-MS/MS (ng/ml)	Precisione totale (n=80)	
			Numero di determinazioni	Risultati dell'immunodosaggio (Negativi/Positivi)
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

Analisi semi-quantitativa dello studio

Concentrazione aggiunta di buprenorfina (ng/ml)	% del cutoff (10 ng/ml)	LC-MS/MS (ng/ml)	Precisione totale (n=80)	
			Numero di determinazioni	Risultati dell'immunodosaggio (Negativi/Positivi)
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

Accuratezza

Centocinquante campioni di urina dei pazienti sono stati analizzati con il dosaggio CEDIA Buprenorphine II Assay in entrambe le modalità qualitativa e semi-quantitativa e i risultati sono stati confrontati con LC-MS/MS.

Studio di accuratezza qualitativa con LC-MS/MS solo per buprenorfina come metodo di riferimento

Risultati dispositivo candidato	Negativi	< 50% della concentrazione di cutoff secondo LC-MS/MS (< 5 ng/ml)	Negativi vicino al cutoff (tra il 50% sotto il cutoff e la concentrazione di cutoff, determinati da LC-MS/MS) (5 - 9,9 ng/ml)	Positivi vicino al cutoff (tra il cutoff e il 50% sopra la concentrazione di cutoff, determinati da LC-MS/MS) (10 - 15,0 ng/ml)	Positivi alti (oltre il 50% sopra la concentrazione di cutoff) (> 15,0 ng/ml)
Positivi	31*	11*	4*	5	45
Negativi	49	2	6	0	0

Studio di accuratezza semi-quantitativa con LC-MS/MS solo per buprenorfina come metodo di riferimento

Risultati dispositivo candidato	Negativi	< 50% della concentrazione di cutoff secondo LC-MS/MS (< 5 ng/ml)	Negativi vicino al cutoff (tra il 50% sotto il cutoff e la concentrazione di cutoff, determinati da LC-MS/MS) (5 - 9,9 ng/ml)	Positivi vicino al cutoff (tra il cutoff e il 50% sopra la concentrazione di cutoff, determinati da LC-MS/MS) (10 - 15,0 ng/ml)	Positivi alti (oltre il 50% sopra la concentrazione di cutoff) (> 15,0 ng/ml)
Positivi	32 *†	11*	4*	5	45
Negativi	48	2	6	0	0

***Tabella per campioni discordanti**

I campioni di accuratezza sono stati organizzati in base alla concentrazione LC-MS/MS solo per buprenorfina. La seguente tabella indica quei campioni con concentrazione di buprenorfina al di sotto del cutoff, in cui il risultato del dosaggio CEDIA Buprenorphine II Assay osservato è positivo a causa della presenza di metaboliti della buprenorfina.

ID campione	EIA		Concentrazione LC-MS/MS (ng/ml)					Totale da LC-MS/MS
	Modalità qualitativa	SQ (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: limite inferiore della quantificazione (0,65 ng/ml); > ULOQ: limite superiore della quantificazione (1000 ng/ml);

*** Bup: Buprenorfina;

NorBup: Norbuprenorfina;

† Bup-Glu: Buprenorfina-β-D-glucuronide;

‡ NorBup-Glu: Norbuprenorfina-β-D-glucuronide;

‡‡ Ulteriori campioni discordanti per la modalità semi-quantitativa

Recupero analitico e linearità di diluizione

Per dimostrare la linearità di diluizione ai fini della diluizione del campione e del controllo qualità dell'intero range di misura del test, l'urina libera da farmaco è stata aggiunta al livello del calibratore alto di buprenorfina (100 ng/ml) e diluita con urina libera da farmaco per generare 10 livelli intermedi. Ogni campione è stato analizzato in duplicati di 5 in modalità semi-quantitativa e la media è stata utilizzata per determinare il recupero percentuale rispetto al valore previsto. Di seguito vengono riportati dei dati rappresentativi.

Buprenorfina		Recupero (%)
Concentrazione prevista (ng/ml)	Concentrazione osservata (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

Specificità

La cross-reattività della buprenorfina e dei suoi metaboliti è stata valutata aggiungendo quantità note di ogni analita all'urina libera da farmaco. Come indicato nella tabella sottostante, la buprenorfina, la norbuprenorfina e la norbuprenorfina glucuronide hanno mostrato una cross-reattività ≥ 100%. La buprenorfina glucuronide ha mostrato una cross-reattività inferiore.

Buprenorfina e suoi metaboliti	Concentrazione analizzata (ng/ml)	Pos/Neg	Cross-reattività (%)
Buprenorfina	10	Pos	100
Norbuprenorfina	8	Pos	125
Buprenorfina-β-D-glucuronide	13	Pos	76,9
Norbuprenorfina-β-D-glucuronide	10	Pos	100

Cross-reattività dei composti oppiacei strutturalmente correlati o non correlati

Composti strutturalmente correlati e altri oppiacei	Concentrazione analizzata (ng/ml)	Pos/Neg	Cross-reattività (%)
6-acetilmorfina	100.000	Neg	< 0,01
Diacetilmorfina (eroina)	100.000	Neg	< 0,01
Codeina	100.000	Neg	< 0,01
Destrometorfano	100.000	Neg	< 0,01
Diidrococaina	100.000	Neg	< 0,01
EDDP (2-etilidene-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina)	100.000	Neg	< 0,01
EMDP (2-etile-5-metile-3,3-difenilpirrolina)	100.000	Neg	< 0,01
Fentanil	100.000	Neg	< 0,01
Idrocodone	100.000	Neg	< 0,01
Idromorfone	100.000	Neg	< 0,01
Idromorfone-β-D-glucuronide	10.000	Neg	< 0,1
LAAM (levo-alfa-acetilmadololo)	100.000	Neg	< 0,01
Levorfanolo	100.000	Neg	< 0,01
Metadone	100.000	Neg	< 0,01
Meperidina	100.000	Neg	< 0,01
Morfina	100.000	Neg	< 0,01
Morfina-3β-D-glucuronide	100.000	Neg	< 0,01
Morfina-6β-D-glucuronide	100.000	Neg	< 0,01
Nalorfina	100.000	Neg	< 0,01

Tabella (continua)

Composti strutturalmente correlati e altri oppiacei	Concentrazione analizzata (ng/ml)	Pos/Neg	Cross-reattività (%)
Naltrexone	100.000	Neg	< 0,01
Norcodeina	100.000	Neg	< 0,01
Noridrocodone	100.000	Neg	< 0,01
Norpropossifene	100.000	Neg	< 0,01
Norossicodone	100.000	Neg	< 0,01
Norossimorfone	100.000	Neg	< 0,01
Ossimorfone-β-D-glucuronide	10.000	Neg	< 0,1
Ossicodone	100.000	Neg	< 0,01
Ossimorfone	100.000	Neg	< 0,01
Tapentadolo	100.000	Neg	< 0,01
Tramadolo	100.000	Neg	< 0,01

La cross-reattività potenziale dei farmaci comunemente somministrati in combinazione con la buprenorfina è stata valutata aggiungendo ogni sostanza alla buprenorfina aggiunta ai controlli Basso (7,5 ng/ml) e Alto (12,5 ng/ml) alle concentrazioni indicate. Un farmaco era considerato cross-reattivo se il risultato osservato delle concentrazioni di buprenorfina superava i 10 ng/ml. Come mostrato nella tabella sottostante, tutti i composti farmacologici valutati hanno mostrato una cross-reattività minima alle concentrazioni analizzate.

I composti strutturalmente non correlati sono stati aggiunti alla concentrazione sotto elencata ai controlli Alto e Basso.

Cross-reagenti	Concentrazione aggiunta (ng/ml)	Livello di buprenorfina aggiunta	
		Controllo Basso	Controllo Alto
Acetaminofene	500.000	Neg	Pos
Acido acetilsalicilico	500.000	Neg	Pos
Amitriptilina	50.000	Neg	Pos
Amoxicillina	100.000	Neg	Pos
Anfetamina	1.000.000	Neg	Pos
Amisulpride	100.000	Neg	Pos
Benzoilecgonina	1.000.000	Neg	Pos
Caffeina	100.000	Neg	Pos
Carbamazepina	100.000	Neg	Pos
Clorpromazina	100.000	Neg	Pos
Clomipramina	25.000	Neg	Pos
Clorochina	100.000	Neg	Pos
Cimetidina	500.000	Neg	Pos
Desipramina	10.000	Neg	Pos
Doxepina	25.000	Neg	Pos
Difenilidramina	100.000	Neg	Pos
Efedrina	100.000	Neg	Pos
Fluoxetina	100.000	Neg	Pos
Flufenazina	100.000	Neg	Pos
Idrossiclorochina	100.000	Neg	Pos
Ibuprofene	100.000	Neg	Pos
Imipramina	25.000	Neg	Pos
Maprotilina	100.000	Neg	Pos
Mitraginina	100.000	Neg	Pos
7-idrossimitraginina	10.000	Neg	Pos
Nalbufina	100.000	Neg	Pos
Nortriptilina	50.000	Neg	Pos
Oxazepam	100.000	Neg	Pos
Fenciclidina	100.000	Neg	Pos
Fenobarbitale	100.000	Neg	Pos

Tabella (continua)

Cross-reagenti	Concentrazione aggiunta (ng/ml)	Livello di buprenorfina aggiunta	
		Controllo Basso	Controllo Alto
Ranitidina	500.000	Neg	Pos
Secobarbitale	100.000	Neg	Pos
Sulpiride	100.000	Neg	Pos
Tioridazina	100.000	Neg	Pos
Trimipramina	25.000	Neg	Pos

Interferenza

La potenziale interferenza del pH e delle sostanze fisiologiche endogene al recupero della buprenorfina utilizzando il dosaggio CEDIA Buprenorphine II Assay è stata valutata aggiungendo composti noti di sostanze potenzialmente interferenti ai controlli Basso (7,5 ng/ml) e Alto (12,5 ng/ml) per un cutoff di 10 ng/ml. In presenza dei composti sotto elencati, i controlli sono stati rilevati accuratamente, indicando che questi composti non causavano interferenze nel dosaggio.

Composto	Concentrazione analizzata (mg/dl)	Livello di buprenorfina aggiunta	
		Controllo Basso	Controllo Alto
Acetaminofene	10	Neg	Pos
Acetone	500	Neg	Pos
Acido acetilsalicilico	10	Neg	Pos
Acido ascorbico	150	Neg	Pos
Caffeina	10	Neg	Pos
Creatinina	400	Neg	Pos
Etanolo	10	Neg	Pos
Galattosio	5	Neg	Pos
Glucosio	1000	Neg	Pos
Emoglobina	150	Neg	Pos
Albumina sierica umana	200	Neg	Pos
Ibuprofene	10	Neg	Pos
Acido ossalico	50	Neg	Pos
Riboflavina	3	Neg	Pos
Cloruro di sodio	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

Peso specifico

I campioni di urina libera da farmaco con peso specifico compreso tra 1,002 e 1,030 sono stati suddivisi e aggiunti a una concentrazione finale di 7,5 ng/ml o di 12,5 ng/ml (rispettivamente le concentrazioni dei controlli Basso e Alto). I campioni sono stati quindi analizzati in modalità qualitativa e semi-quantitativa. Non è stata osservata alcuna interferenza.

Peso specifico	Livello di buprenorfina aggiunta	
	Controllo Basso	Controllo Alto
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

Bibliografia

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; pp 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. Data on file at Microgenics Corporation, a part of Thermo Fisher Scientific, 2003.
12. C52-A2, Toxicology and Drug Testing in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Second Edition, *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* (April 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 (April 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 (June 9):11983.

Glossario:

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



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
Numero gratuito negli USA:
1-800-232-3342



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

© 2020 Thermo Fisher Scientific, Inc. Tutti i diritti riservati.
CEDIA® è un marchio registrato di Roche Diagnostics.



Per aggiornamenti del foglietto illustrativo, visitare la pagina:
www.thermofisher.com/diagnostics