

English Intended Use

OnTrak TesTstik™ for Morphine is an *in vitro* diagnostic test intended for professional use for the qualitative detection of morphine in urine at or above a cutoff concentration of 300 ng/mL. OnTrak TesTstik for Morphine is not intended for over-the-counter sale.

OnTrak TesTstik provides only a preliminary analytical test result. A more specific alternate chemical method must be used in order to obtain a confirmed analytical result. Gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) is the preferred confirmation method.¹ Clinical consideration and professional judgment should be applied to any drug of abuse test result, particularly when preliminary positive results are used.

Summary

Morphine, a natural product of the opium poppy, is a narcotic analgesic used for centuries as a medicine for the relief of severe pain. Extracted from opium obtained from the poppy's resin, morphine may, in turn, be further chemically refined to heroin (the more potent, diacetylated analog of the parent drug). These chemically similar "opiates" reduce sensitivity to physical and psychological stimuli, dulling pain, fear and anxiety. Users are usually lethargic and indifferent. Accompanying effects may include constriction of the pupils, itching, constipation, nausea, vomiting, and respiratory depression. Death by overdose, usually resulting from dose miscalculation or dose-strength variability, is caused by respiratory failure.²⁻⁴

The opiates are usually administered intravenously or subcutaneously, but may also be smoked or sniffed. Upon entering the circulation, they tend to concentrate in the lungs, spleen, kidneys, and liver; lower concentrations are found in the body's musculature and central nervous system. A variety of pathways are involved in the body's detoxification of the opiates, including the removal of chemical side groups (dealkylation), addition of hydroxyl groups, hydrolytic breakdown, and conjugation to glucuronic acid (a common body sugar).⁵ Morphine is excreted in the urine as morphine-3-glucuronide, unchanged free morphine, and other minor metabolites. Although some opiate metabolites appear in the bile and feces, urinary excretion is the primary route of elimination.^{1,6}

The opiates produce strong physical dependence; withdrawal symptoms can begin to appear within a few hours of the last dose and may continue for 5 - 10 days. The addict may pursue continued opiate use as much to avoid the discomfort of withdrawal as to achieve the desired insensate euphoria.^{7,8}

Test principle

OnTrak TesTstik assays are based on the principles of microparticle capture inhibition. The test relies on the competition between drug, which may be present in the urine being tested, and drug conjugate immobilized on membrane for binding to antibody coated onto colored microparticles. When the TesTstik is immersed in the urine specimen, some of the specimen is absorbed into the TesTstik sample pad. The absorbed sample travels through a reagent strip contained in the device by capillary action. In the reagent strip, the specimen rehydrates and mobilizes antibody-coated blue microparticles. The microparticle-urine suspension continues to migrate through the reagent strip and comes in contact with the immobilized drug conjugate. In the absence of drug in the urine, the antibody-coated microparticles bind to the drug conjugate and a blue band is formed at the result window ("negative" sign).

When drug is present in the specimen, it binds to the antibody-coated microparticles. If sufficient drug is present, the microparticles are inhibited from binding the drug conjugate and no blue band is formed at the result window. A presumptive positive ("non-negative") sample causes the membrane to remain white ("positive" sign).

An additional antibody/antigen reaction occurs at the "TEST VALID" area. The "TEST VALID" blue band forms when anti-bovine serum albumin (anti-BSA) antibodies, which are imbedded in the reagent membrane, bind to the BSA antigen on the blue microparticles. The presence of the "TEST VALID" band indicates that the test has completed, the reagents are viable, and, the results are ready to interpret.

Reagents

1. Blue-dyed microparticles coated with mouse monoclonal anti-morphine antibody, and BSA in a buffered solution containing preservative and dried onto a membrane.
2. Drug conjugates immobilized on membrane.
3. Mouse monoclonal anti-BSA antibody immobilized on membrane.

Precautions and Warnings

For *in vitro* diagnostic use. Exercise the normal precautions for handling all laboratory reagents. Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines.

Storage and Stability

OnTrak TesTstik should be stored at room temperature, 15 - 30 °C (59 - 86 °F), in the original foil pouch. If the foil pouch containing the TesTstik is damaged (e.g., a hole or tear), do not use that TesTstik. Do not use the OnTrak TesTstik after the expiration date printed on the foil pouch.

Specimen Collection and Preparation

OnTrak TesTstik is formulated for use with urine specimens. Fresh urine specimens do not require any special handling or pretreatment. No additives or preservatives are required. It is recommended that specimens be stored refrigerated (2 - 8 °C or 36 - 46 °F) and tested within two days of collection. For prolonged storage, freezing is recommended.

Specimens containing human-sourced materials should be handled as if potentially infectious. Use safe laboratory procedures such as those outlined in *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* (HHS Publication Number [CDC] 93-8395).

Testing Procedure*Materials provided*

50 individually packaged OnTrak TesTstik for Morphine sticks

Ancillary materials

	Part No.	Quantity
Evidence Tape	42212	100 strips/pkg.
Latex Gloves	42210	50 pairs
Collection Cups	47123	100 cups/box
Adulteration Strips	3111407	25 strips/box

Contact Customer Technical Support for information regarding commercially available control material.

Assay

OnTrak TesTstik is ready for use directly from the foil pouch and must be used within eight hours after removal from the pouch. This time frame may be shorter in high humidity climates. Do not open the foil pouch unless it is at room temperature (15 - 30 °C or 59 - 86 °F).

Specimens should be between room temperature and body temperature 15 - 37 °C (59 - 99 °F). If the specimen was refrigerated, allow it to reach room temperature before testing. To ensure a sufficient quantity of sample for confirmation testing (as necessary), collect a minimum of 30 mL of sample.

1. To expose the sample pad, pull the protective slide back until it stops (up to the "Dip line").
2. Gently immerse the exposed sample pad into the specimen until the specimen reaches the dip line. Do not immerse the entire device into the specimen. Keep the OnTrak TesTstik for Morphine in the specimen for approximately 10 seconds.
3. Remove the OnTrak TesTstik for Morphine from the specimen and while holding the OnTrak TesTstik for Morphine over the specimen, push the protective slide back over the sample pad until it stops. Allow the test to proceed until a blue band is observed in the "TEST VALID" window (see Results section below). The OnTrak TesTstik for Morphine may be placed down or held while the test is developing. There is no required timing step. Note: If the Test Valid band does not appear, re-dip the OnTrak TesTstik for Morphine for approximately 10 seconds. Allow to sit undisturbed for an additional 1-3 minutes. Once the Test Valid band forms, proceed to step 4.
4. Remove the tab that covers the result window from the protective slide. Read and record the result.

Quality Control

Quality control testing at regular intervals is good laboratory practice and may be required by federal, state, or local guidelines. Always check with the appropriate licensing or accrediting bodies to ensure your quality control program meets the established standards.

Internal control: Each OnTrak TesTstik MOR has built-in process controls. The "TEST VALID" band is an internal POSITIVE process control. A blue "TEST VALID" band should always appear if an adequate sample volume is used, the sample and reagent are wicking on the membrane, and the reagents in the "TEST VALID" band and the conjugate-color indicator are working. In addition, the background in the result window should become clear and provide a distinct result. If smears of color appear in the background, nonspecific binding of the antibody may be occurring, making the test result difficult to interpret. The clearing of the result window background may be considered an internal NEGATIVE process control. If the "TEST VALID" band does not appear in the test window, or the background does not clear, then the test is not valid and a new test must be performed.

External control: The use of external positive and negative controls is recommended to test each shipment of product or when a new lot is used. Contact Customer Technical Support for information regarding commercially available control material. The controls should produce the expected results. If expected results are not obtained, do not run test specimens, and contact Customer Technical Support. Follow the appropriate federal, state and local guidelines when running external controls.

Results

Once a full, partial or broken blue band is formed in the "TEST VALID" window (in approximately 3 minutes) remove the cover tab and interpret results as either presumptive positive or negative. Results may be interpreted for up to 30 minutes after the "TEST VALID" band forms.

A negative result is the presence of a blue band ("negative" sign) anywhere in the test result window. Since a negative sample may also give a faint or incomplete color band, **any** full, partial or broken band in the test result window indicates a negative result.

A presumptive positive result (drug present at or above the cutoff) is the lack of a blue band in the test result window. The window appears as a white plus (+) sign.

Limitations

See Specific Performance Characteristics for information on substances tested for cross-reactivity in this assay. There is the possibility that other substances and/or factors may interfere with the test and cause erroneous results (e.g., technical or procedural errors). Adulteration of the sample with oxidizing agents and/or acidic or alkaline agents can cause erroneous results. If adulteration is suspected, another sample

should be collected and a new OnTrak TesTstik used. For information on how adulterants may affect the performance of this assay, contact Customer Technical Support.

A presumptive positive result with this assay indicates the presence of drug or drug metabolites in urine but does not reflect the degree of intoxication.

Ingestion of food containing poppy seeds may cause positive morphine test results due to the natural content of morphine in poppy seeds.⁹ When present in sufficient quantity, this "poppy seed morphine" can be detected by all chemical and immunological assays for morphine.

Specific Performance Characteristics¹⁰

Accuracy

OnTrak TesTstik for Morphine was evaluated using specimens screened by an automated immunoassay and confirmed positive by GC/MS (at a 300 ng/mL cutoff). Forty nine samples (>99%) positive for morphine were positive by OnTrak TesTstik.

		GC/MS	
		+	-
TesTstik	+	49	
	-	1*	

*Sample contained 394 ng/mL morphine by GC/MS.

One hundred six urine samples, obtained from a clinical laboratory and screened negative by an automated immunoassay relative to a 300 ng/mL cutoff for morphine were evaluated using OnTrak TesTstik. One hundred five (>99%) were negative for morphine by OnTrak TesTstik. All positive and negative samples were also assayed by, and compared to, Abuscreen OnTrak for Morphine. One hundred fifty six samples tested by both OnTrak TesTstik and Abuscreen OnTrak for Morphine demonstrated 99.3% agreement.

		Abuscreen OnTrak	
		+	-
TesTstik	+	50	0
	-	1*	105

*Sample contained 394 ng/mL morphine by GC/MS.

Precision

The precision of OnTrak TesTstik was determined by testing various concentrations of drug standards for the primary drugs or drug metabolites detected by this system. All lots are required to minimally perform with a greater than 95% confidence level that negative results will be attained with drugs at 25% ($\frac{1}{4}$ x) of their respective cutoff concentrations, and a greater than 95% confidence level that positive results will be attained with drugs at 150% ($1\frac{1}{2}$ x) of their respective cutoff concentrations.

Specificity

The following structurally similar compounds for morphine were tested for cross-reactivity with OnTrak TesTstik for Morphine. Each compound tested was prepared in normal human urine. The results are expressed as that amount of the compound capable of giving a result equivalent to the cutoff.

Morphine-related compounds	Approx. ng/mL equivalent to 300 ng/mL morphine	Approx. percent cross-reactivity
Codeine	300	100
Ethyl morphine HCl	300	100
Dihydrocodeine bitartrate	300	100
Morphine-3-glucuronide	400	75
Dihydromorphine	400	75
6-Acetyl-morphine	400	75
Hydrocodone bitartrate	600	50
Hydromorphone HCl	700	43
Thebaine	2000	15
N-Norcodeine HCl	25,000	1.2
Oxycodone	25,000	1.2
Meperidine	100,000	0.3



1 Gently tear open the foil pouch to remove the stick. Pull the protective slide back to expose the sample pad.



2 Immerse the sample pad into the specimen until the specimen reaches the DIP LINE. Hold the stick in the specimen for approximately 10 seconds.



3 Remove the stick from the specimen. While holding the stick over the specimen cup, push the protective slide back over the sample pad.

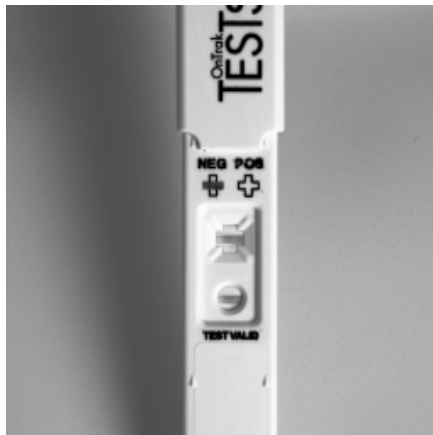
Test complete— ready to interpret results



Test NOT complete— DO NOT interpret results



4 Allow the test to proceed until a blue band forms in the “TEST VALID” window (see example on the LEFT). Test is NOT complete until a blue band forms in the “TEST VALID” window (see example on the RIGHT). Once the “TEST VALID” line appears, remove the cover tab and interpret results.



5 A blue band in the result window indicates a NEGATIVE result.



6 No color in the result window indicates a POSITIVE result. The window appears as a white plus (+) sign.

Cross-Reactivity with Additional Drugs

The following compounds were tested at 100,000 ng/mL and found not to cross-react with the OnTrak TestStik for Morphine assay.

Acetaminophen	Fenopropfen
Acetylsalicylic acid	Furosemide
Aminopyrine	Gentisic acid
Amitriptyline	Glutethimide
Amobarbital	Guaiacol glycerol ether
Amphetamine	Hydrochlorothiazide
Ampicillin	p-Hydroxyamphetamine
Ascorbic acid	Ibuprofen
Aspartame	Imipramine
Atropine	Isoproterenol
Benzocaine	Ketamine
Benzoylcegonine	LSD
Benzphetamine	Lidocaine
Butabarbital	MDA
Caffeine	MDMA
Calcium hypochlorite	Melanin
Chlordiazepoxide	Methadone
Chloroquine	Methamphetamine
Chlorpheniramine	Methaqualone
Chlorpromazine	Methylphenidate
Cocaine	Methyprylon
Dextromethorphan	Naloxone
Dextropropoxyphene	Naltrexone
Diazepam	Naproxen
Diphenhydramine	Niacinamide
Diphenylhydantoin	Nordiazepam
Dopamine	Norethindrone
Doxylamine	Norpseudoephedrine
Ecgonine	Oxazepam
Ecgonine methyl ester	Penicillin G
Ephedrine	Pentobarbital
Epinephrine	Phencyclidine
Erythromycin	β-Phenethylamine
Estriol	Phenobarbital

Phenothiazine	Quinine
Phentermine	Secobarbital
Phenylbutazone	Sulindac
Phenylephrine	Tetracycline
Phenylpropranolamine	Δ ⁹ -THC-9-carboxylic acid
Procaine	Tetrahydrozoline
Promethazine	Trifluoperazine
Pseudoephedrine	Tyramine
Quinidine	Verapamil

References

1. Hawks RL, Chiang CN, eds. Urine testing for drugs of abuse. *National Institute on Drug Abuse (NIDA) Research Monograph 73*. 1986.
2. Papadopoulos CN, Keats AS. Studies of analgesic drugs VI: Comparative respiratory depressant activity of phenazocine and morphine. *Clin Pharmacol Ther*. 1961;2:8.
3. Louria DB, et al. The major medical complications of heroin addiction. *Ann Intern Med*. 1967;67:1.
4. Dripps RD, Comroe JH Jr. Clinical studies on morphine I: The immediate effect of morphine administered intravenously and intramuscularly upon the respiration of normal man. *Anesthesiology*. 1945;6:462.
5. Way EL, Adler TK. The pharmacological implications of the fate of morphine and its surrogates. *Pharmacol Rev*. 1960;12:383.
6. Boerner U, et al. The metabolism of morphine and heroin in man. *Metab Rev*. 1975;4:39.
7. Blum K. *Handbook of Abusable Drugs*. 1st ed. New York, NY: Gardner Press Inc; 1984.
8. Jaffe JH. Drug addiction and drug abuse. in: Gilman A, Rall T, Neis a, Taylor P, eds. *Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th ed. New York, NY: McGraw Hill Pub Co; 1993:187-220.
9. EISohly HN, EISohly MA. Poppy seed ingestion and opiates urinalysis: A closer look. *J Anal Toxicol*. 1990;14:308-310.
10. Data on file at Varian, Inc.

www.varian-onsite.com

Technical Support

Within USA: 1-800-737-9667

Outside USA: 00 1 (949) 770-9381, extension 2

DAT.TechSupport@varianinc.com



Varian, Inc.
Lake Forest, CA 92630 USA



Varian B.V.
Herculesweg 8, 4338 PL Middelburg



The Netherlands

Patent number: 5,770,458

16152 1

© 2003, Varian, Inc.



VARIAN

Verwendungszweck

OnTrak TesTstik™ für Morphin ist ein für den Gebrauch durch Fachkräfte bestimmter *In-vitro*-Test zum qualitativen Nachweis von Morphin im Urin mit einer Nachweisgrenze von 300 ng/ml. OnTrak TesTstik für Morphin ist nicht für den freien Verkauf bestimmt.

OnTrak TesTstik liefert nur ein vorläufiges Analyseergebnis. Zur Bestätigung des Analyseergebnisses muss ein anderes spezifischeres chemisches Testverfahren angewandt werden. Gaschromatographie/Massenspektrometrie (GC/MS) ist die bevorzugte Bestätigungsmethode.¹ Jedes Ergebnis eines Drogentests muss klinisch bewertet und fachlich beurteilt werden, insbesondere wenn das vorläufige Testergebnis positiv ist.

Zusammenfassung

Morphin, ein natürlicher Bestandteil des Schlafmohns, ist ein zentral wirkendes Analgetikum, das seit Jahrhunderten zur Linderung starker Schmerzen therapeutisch eingesetzt wird. Morphin wird aus Opium extrahiert, das aus dem Harz des Schlafmohns gewonnen wird. Morphin seinerseits kann durch chemische Aufbereitung weiter zu Heroin verarbeitet werden (Heroin ist der stärker wirkende doppelt acetylierte Abkömmling der Muttersubstanz). Diese chemisch verwandten „Opiate“ setzen die Empfindlichkeit für physische und psychische Reize herab, sie dämpfen Schmerz, Angst und Beklemmungsgefühle. Die Konsumenten von Opiaten sind in der Regel lethargisch und gleichgültig. Als Begleiteffekte können Pupillenverengung, Juckreiz, Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen und Atemdepression auftreten. Überdosierung, häufig verursacht durch eine falsch berechnete Dosis oder unterschiedliche Reinheitsgrade, führt zum Tod durch Ateminsuffizienz.²⁻⁴ Opiate werden meist intravenös oder subkutan gespritzt, sie können jedoch auch geraucht oder geschnupft werden. Nach dem Eintritt in die Blutbahn werden sie in Lunge, Milz, Niere und Leber angereichert; geringere Konzentrationen finden sich in der Muskulatur und dem Zentralnervensystem. Der Abbau der Opiate im Organismus erfolgt auf verschiedenen Stoffwechselwegen, wie z. B. Abspaltung von Seitengruppen (Desalkylierung), Einführung von Hydroxylgruppen, hydrolytische Spaltung und Konjugation mit Glucuronsäure (ein im Organismus natürlich vorkommender Zucker).⁵ Morphin wird als Morphin-3-glucuronid, unverändertes freies Morphin und einige andere Metaboliten im Urin ausgeschieden. Obwohl einige Opiatmetaboliten in der Gallenflüssigkeit und im Stuhl nachweisbar sind, wird der größte Teil im Urin ausgeschieden.^{1,6}

Opiate führen zu einer starken körperlichen Abhängigkeit. Entzugssymptome können wenige Stunden nach der letzten Dosis auftreten und 5 bis 10 Tage andauern. Der Wunsch, die unangenehmen Entzugssymptome zu vermeiden ist bei Drogenabhängigen genau so ausgeprägt wie der Wunsch, in die gefühllose Euphorie versetzt zu werden. Beides führt dazu, dass der Opiatabusus fortgesetzt wird.^{7,8}

Testprinzip

Die OnTrak TesTstik-Tests beruhen auf dem Prinzip der Bindungshemmung an Mikropartikel. Der Test basiert darauf, dass die evtl. in der Urinprobe enthaltene Droge mit einem auf einer Membran fixierten Drogen-Konjugat um die Bindung an mit Antikörpern beschichtete farbige Mikropartikel konkurriert.

Wenn der TesTstik in die Urinprobe getaucht wird, wird ein Teil der Probe in das Probenfeld des TesTstik aufgesaugt. Die aufgenommene Probe wandert mittels Kapillarkraft durch einen im Testträger enthaltenen Reagenzstreifen. Im Reagenzstreifen rehydriert und mobilisiert die Probe an mit Antikörpern beschichtete blauen Mikropartikel. Die Mikropartikel-Urin-Suspension wandert weiter durch den Reagenzstreifen und kommt in Kontakt mit dem fixierten Drogen-Konjugat. Fehlt die Droge im Urin,

binden sich an mit Antikörpern beschichtete Mikropartikel an das Drogen-Konjugat und im Ergebnisfenster entsteht ein blauer Strich (Zeichen für „Negativ“).

Wenn dagegen Drogen in der Probe enthalten die, binden sie sich an ein mit Antikörpern beschichtete Mikropartikel. Ist genügend Droge in der Urinprobe vorhanden, werden die Mikropartikel daran gehindert, sich an das fixierte Drogen-Konjugat zu binden, so dass sich im Ergebnisfenster kein blauer Strich ausbildet. Eine vorläufig positive Probe („nicht-negativ“) bewirkt, dass die Membran im Ergebnisfenster weiß bleibt (Zeichen für „Positiv“).

Eine weitere Antikörper/Antigen-Reaktion läuft im „TEST VALID“-Fenster ab. Der blaue Strich im „TEST VALID“-Fenster entsteht, wenn sich Antikörper gegen Rinder-Serumalbumin (Anti-BSA), die in die Reagenzstreifen-Membran eingebettet sind, an die BSA-Antigene auf den blauen Mikropartikeln binden. Das Erscheinen des „TEST VALID“-Strichs zeigt an, dass der Test beendet ist, die Reagenzien funktionsfähig sind und das Testergebnis ausgewertet werden kann.

Reagenzien

1. Blaugefärbte Mikropartikel, beschichtet mit monoklonalen Maus-Anti-Morphin-Antikörpern und BSA in einer gepufferten Lösung mit Konservierungsmittel, als Trockenreagenzien auf einer Membran.
2. Drogen-Konjugat fixiert auf einer Membran.
3. Monoklonale Maus-Anti-BSA-Antikörper fixiert auf einer Membran.

Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise

Nur zur *In-vitro*-Diagnostik geeignet. Für alle Laborreagenzien gelten die üblichen Vorsichtsmaßnahmen. Die Entsorgung allen Abfallmaterials sollte in Übereinstimmung mit den örtlichen Richtlinien geschehen.

Lagerung und Stabilität

OnTrak TesTstik ist in der Originalverpackung bei Zimmertemperatur von 15 - 30 °C (59 - 86 °F) zu lagern. Ist die Folienpackung, die den TesTstik enthält, beschädigt (z. B. Loch oder Riss in der Verpackung), TesTstik nicht verwenden. TesTstik nicht nach Ablauf des auf der Packung aufgedruckten Verfalldatums verwenden.

Probengewinnung und Vorbereitung

OnTrak TesTstik ist zum Einsatz mit Urinproben bestimmt. Frische Urinproben benötigen keine besondere Handhabung oder Aufbereitung. Es sind keine Zusätze oder Konservierungsmittel erforderlich. Aufbereitung. Urinproben sollten gekühlt (2 - 8 °C bzw. 36 - 46 °F) aufbewahrt werden und innerhalb von zwei Tagen nach Gewinnung untersucht werden. Proben, die länger als 2 Tage aufbewahrt werden, sollten eingefroren werden.

Proben, die Humanmaterial enthalten, sind als potenziell infektiös zu handhaben. Entsprechende Laborrichtlinien zur sicheren Anwendung sind zu befolgen, wie beispielsweise in *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* (HHS Publication Number [CDC] 93-8395) aufgeführt.

Durchführung des Tests

Mitgelieferte Materialien

50 einzeln verpackte OnTrak TesTstik für Morphin

Hilfsmaterialien

	Artikelnr.	Menge
Beweisband	42212	100 Streifen/Packung
Latex-Handschuhe	42210	50 Paar
Probenbecher	47123	100 Becher/Packung
Verunreinigungsstreifen	3111407	25 Streifen/Packung

Wenden Sie sich an den Customer Technical Support (Technischer Support), um Informationen über im Handel verfügbares Kontrollmaterial zu erhalten.

Gebrauchsanweisung

OnTrak Teststik ist sofort nach Entnahme aus der Folienverpackung einsatzbereit und ist innerhalb von 8 Stunden nach Entnahme zu verwenden. Dieser Zeitraum kann unter extrem feuchten klimatischen Bedingungen verkürzt sein. Öffnen Sie die Folienverpackung nur bei Zimmertemperatur (15 - 30 °C bzw. 59 - 86 °F).

Die Proben sollten Zimmertemperatur bis Körpertemperatur, d. h. 15 - 37 °C (59 - 99 °F) aufweisen. Falls die Probe gekühlt wurde, sollte sie vor dem Test Zimmertemperatur erreicht haben. Um eine ausreichende Probenmenge für Bestätigungstests zur Verfügung zu haben, sollten mindestens 30 ml Urin gesammelt werden.

1. Die Schutzkappe des Probenkissens vollständig bis zum Anschlag zurückziehen (bis zur markierten Linie).
2. Das freigelegte Probenkissen vorsichtig bis zur markierten Linie in die Probe eintauchen. Nicht den ganzen Testträger in die Probe bringen. Den OnTrak Teststik für Morphin ungefähr 10 Sekunden lang in der Probe halten.
3. Den OnTrak Teststik für Morphin aus der Probe nehmen und die Schutzkappe wieder über das Probenkissen bis zum Anschlag zurückschieben. Dabei den OnTrak Teststik für Morphin über dem Probenbehälter halten. Die Testreaktion abwarten, bis im „TEST VALID“-Fenster ein blauer Strich erscheint (siehe folgenden Abschnitt „Testergebnisse“). Der OnTrak Teststik für Morphin kann während des Testablaufs abgelegt oder in der Hand behalten werden. Eine Zeitmessung ist nicht notwendig. Hinweis: Falls die „Test Valid“-Striche nicht erscheinen, tauchen Sie den OnTrak Teststik für Morphin nochmals etwa 10 Sekunden ein. Lassen Sie ihn weitere 1-3 Minuten ungestört ruhen. Nachdem sich die „Test Valid“-Striche gebildet haben, fahren Sie mit Schritt 4 fort.
4. Die Lasche der Schutzkappe des Probenkissens entfernen. Dadurch wird das Ergebnisfenster freigelegt. Testergebnis ablesen und dokumentieren.

Qualitätskontrolle

Eine in regelmäßigen Abständen durchgeführte Qualitätskontrolle sollte in einem Labor üblich sein und kann durch behördliche Richtlinien gefordert werden. Es ist immer bei den entsprechenden Einrichtungen, die Genehmigungen oder Zulassungen erteilen, nachzufragen, um sicherzustellen, dass die verwendete Qualitätskontrolle den geltenden Standards entspricht.

Interne Kontrolle: Jeder OnTrak Teststik MOR verfügt über eine eingebaute Kontrolle. Der „TEST VALID“-Strich ist eine interne POSITIVE Verlaufskontrolle. Ein blauer „TEST VALID“-Strich sollte immer dann erscheinen, wenn eine ausreichende Probenmenge verwendet wird, die Probe und das Reagenz an der Membran entlang laufen und das Reagenz im „TEST VALID“-Fenster und der Indikator mit Farbenkonjugat funktionsfähig sind. Darüber hinaus sollte der Hintergrund des Ergebnisfensters klar erkennbar werden und ein deutliches Ergebnis zeigen. Wenn im Hintergrund Farbvermischungen erscheinen, kann eine unspezifische Antikörperbindung vorliegen, die die Interpretation des Testergebnisses erschwert. Das Aufklaren des Ergebnisfensters kann als interne NEGATIVE Kontrolle angesehen werden. Erscheint der „TEST VALID“-Strich nicht im Test-Fenster oder ist der Hintergrund nicht klar erkennbar, ist der Test nicht gültig, und ein neuer Test sollte durchgeführt werden.

Externe Kontrolle: Es wird empfohlen, eine positive und negative Kontrolle immer dann durchzuführen, wenn eine neue Lieferung oder eine neue Charge angebrochen wird. Wenden Sie sich wegen Informationen über im Handel erhältliches Kontrollmaterial an den Customer Technical Support. Diese Kontrollmessungen sollten die erwarteten Ergebnisse erbringen. Falls diese nicht erzielt werden, sollten keine Urinproben getestet werden, und es sollte technische Hilfestellung über den Customer Technical Support angefordert werden. Bei der Durchführung externer Kontrollen ist nach den entsprechenden behördlichen Richtlinien vorzugehen.

Testergebnisse

Sobald sich ein vollständiger oder unterbrochener blauer Strich im „TEST VALID“-Fenster gebildet hat (nach etwa 3 Minuten), sollte die Lasche der Schutzkappe des Probenkissens entfernt werden und das Testergebnis als vorläufig positiv oder negativ bewertet werden. Testergebnisse können bis zu 30 Minuten nach Ausbildung des „TEST VALID“-Strichs ausgewertet werden.

Als negatives Testergebnis gilt das Vorhandensein eines blauen Strichs (Zeichen für „Negativ“) innerhalb des Ergebnisfensters. Da eine negative Probe auch einen blassen oder unvollständigen Farbstrich ergeben kann, wird das Vorhandensein von **allen** Strichen, ob vollständig oder

unterbrochen, im Ergebnisfenster als negatives Testergebnis gewertet. Ein vorläufig positives Testergebnis (d. h. Droge in einer Konzentration an oder über der Nachweisgrenze) liegt vor, wenn im Ergebnisfenster kein blauer Strich zu erkennen ist. Das Ergebnisfenster erscheint als ein weißes Pluszeichen (+).

Leistungsgrenzen

Substanzen, die auf Kreuzreaktivität mit diesem Test überprüft wurden, sind im Abschnitt „Leistungsmerkmale“ aufgeführt. Es besteht die Möglichkeit, dass andere Substanzen und Faktoren den Test stören und zu fehlerhaften Ergebnissen führen (z. B. technische Fehler oder Verfahrensfehler). Verunreinigungen der Proben mit Oxidantien und/oder sauren oder basischen Substanzen können zu fehlerhaften Ergebnissen führen. Falls eine Verunreinigung vermutet wird, sollte eine frische Probe gewonnen und ein neuer OnTrak Teststik verwendet werden. Informationen über den Einfluss von bestimmten Verunreinigungen auf diesen Test können beim Customer Technical Support erfragt werden.

Ein vorläufig positives Ergebnis mit diesem Test zeigt an, dass die Urinprobe die Droge oder deren Metaboliten enthält, sagt jedoch nichts über den Grad der Intoxikation aus.

Die Aufnahme von Nahrungsmitteln, die Mohn enthalten, kann zu positiven Ergebnissen führen, da Morphin ein natürlicher Bestandteil des Mohnkorns ist.⁹ Ist es in ausreichender Menge vorhanden, kann dieses „Morphin aus dem Mohnkorn“ durch alle chemischen und immunologischen Testverfahren für Morphin nachgewiesen werden.

Leistungsmerkmale¹⁰

Genauigkeit

OnTrak Teststik für Morphin wurde gegen Proben evaluiert, die mittels eines automatisierten Immunoassays gescreent und mittels GC/MS als positiv bestätigt wurden (bei einer Nachweisgrenze von 300 ng/ml). Von 49 Morphin-positiven Proben wurden 49 mittels OnTrak Teststik als positiv identifiziert (> 99 %).

		GC/MS	
		+	-
Teststik	+	49	
	-	1*	

* Die Probe enthielt 394 ng/ml Morphin, mit GC/MS gemessen.

106 Urinproben aus einem klinischen Labor, die mittels eines automatisierten Immunoassays gescreent und in Bezug auf eine Nachweisgrenze für Morphin von 300 ng/ml als negativ bewertet wurden, wurden mit OnTrak Teststik überprüft. 105 Proben testeten mit OnTrak Teststik negativ für Morphin (> 99 %).

Alle positiven und negativen Proben wurden auch mit Abuscreen OnTrak für Morphin vergleichend gemessen. 156 Proben, die sowohl mit OnTrak Teststik als auch mit Abuscreen OnTrak für Morphin getestet wurden, zeigten eine Übereinstimmung von 99,3 %.

		Abuscreen OnTrak	
		+	-
Teststik	+	50	0
	-	1*	105

* Die Probe enthielt 394 ng/ml Morphin, mit GC/MS gemessen.

Präzision

Die Präzision des OnTrak Teststik Testsystems wurde anhand der Bestimmung von verschiedenen Konzentrationen von Standards der Ausgangsdrogen oder deren Metaboliten, die durch dieses System nachgewiesen werden können, ermittelt. Alle Chargen müssen dem Anspruch genügen, zumindest so zu funktionieren, dass mit mehr als 95%iger Sicherheit negative Testergebnisse bei Drogenkonzentrationen von 25 % ($\frac{1}{4}x$) ihrer entsprechenden Nachweisgrenzen und mit mehr als 95%iger Sicherheit positive Testergebnisse bei Drogenkonzentrationen von 150 % ($\frac{1}{2}x$) ihrer entsprechenden Nachweisgrenzen erreicht wird.

Spezifität

Die folgenden mit Morphin strukturell verwandten Stoffe wurden mit dem OnTrak Teststik für Morphin auf ihre Kreuzreaktivität untersucht. Jede getestete Verbindung wurde mit normalem Humanurin angesetzt. Die Ergebnisse sind dargestellt als die Stoffmenge, die das gleiche Testergebnis liefert wie die der Nachweisgrenze für diesen Test entsprechende Konzentration.



1 *Vorsichtig die Folienverpackung aufreißen und den Testträger herausnehmen. Schutzkappe zurückziehen, um das Probenkissen freizulegen.*



2 *Das Probenkissen bis zur markierten Linie (DIP LINE) in die Probe tauchen. Den Testträger 10 Sekunden lang in der Probe halten.*



3 *Den Testträger aus der Probe nehmen. Die Schutzkappe wieder über das Probenkissen schieben. Dabei den Testträger über dem Probenbehälter halten.*

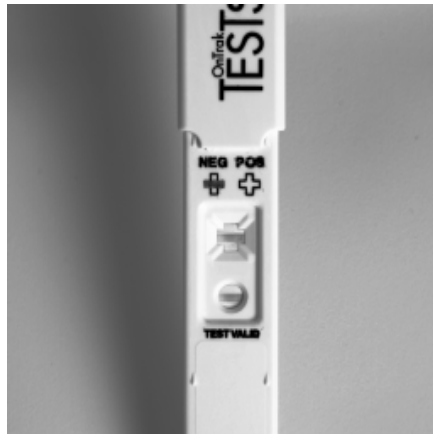
*Test beendet—
Ergebnis kann
bewertet
werden*



*Test NICHT beendet—
Ergebnisse NICHT
bewerten*



4 *Testreaktion abwarten, bis im „TEST VALID“-Fenster ein blauer Strich erscheint (siehe Beispiel links). Der Test ist nicht beendet, bevor ein deutlich sichtbarer blauer Strich im „TEST VALID“-Fenster zu sehen ist (siehe Beispiel rechts). Wenn der Strich im „TEST VALID“-Fenster erscheint, die Lasche abnehmen und das Ergebnisfenster freilegen.*



5 *Ein blauer Strich im Ergebnisfenster weist auf ein NEGATIVES Ergebnis hin.*



6 *Keine Farbe im Ergebnisfenster weist auf ein POSITIVES Ergebnis hin. Das Ergebnisfenster erscheint als ein weißes Pluszeichen (+).*

Morphin-verbundene Stoffe	Ungefähr ng/ml entspricht 300 ng/ml Morphin	Kreuzreaktivität (% ungefähr)
Codein	300	100
Äthylmorphin-HCl	300	100
Dihydrocodeinbitartrat	300	100
Morphin-3-glucuronid	400	75
Dihydromorphin	400	75
6-Acetyl-morphin	400	75
Hydrocodonbitartrate	600	50
Hydromorphon-HCl	700	43
Thebain	2000	15
N-Norcodein-HCl	25.000	1,2
Oxycodon	25.000	1,2
Meperidin	100.000	0,3

Kreuzreaktivität mit weiteren Substanzen

Folgende Substanzen wurden bei Konzentrationen von 100.000 ng/ml geprüft, wobei keine Kreuzreaktivität mit OnTrak TesTstik für Morphin festgestellt wurde:

Acetaminophen	Ecgonin
Acetylsalicylsäure	Ecgoninmethylester
Aminopyrin	Ephedrin
Amitriptylin	Epinephrin
Amobarbital	Erythromycin
Amphetamin	Estriol
Ampicillin	Fenoprofen
Ascorbinsäure	Furosemid
Aspartam	Gentisinsäure
Atropin	Glutethimid
Benzocain	Guaiacolglycerolether
Benzoylecgonin	Hydrochlorothiazid
Benzphetamin	Ibuprofen
Butabarbital	Imipramin
Calciumhypochlorit	Isoproterenol
Chlordiazepoxid	Ketamin
Chloroquin	Koffein
Chlorpheniramin	Kokain
Chlorpromazin	Lidocain
Dextromethorphan	LSD
Dextropropoxyphen	MDA
Diazepam	MDMA
Diphenhydramin	Melanin
Diphenylhydantoin	Methadon
Dopamin	Methamphetamin
Doxylamin	Methaqualon

Methylphenidat	Phenylbutazon
Methyprylon	Phenylephrin
Naloxon	Phenylpropanolamin
Naltrexon	p-Hydroxyamphetamin
Naproxen	Procain
Niacinamid	Promethazin
Nordiazepam	Pseudoephedrin
Norethindron	Quinin
Norpseudoephedrin	Quinin
Oxazepam	Secobarbital
Penizillin G	Sulindac
Pentobarbital	Tetracyclin
β-Phenäthylamin	Tetrahydrozolin
Phencyclidin	Δ ⁹ -THC-9-Carboxylsäure
Phenobarbital	Trifluoperazin
Phenothiazin	Tyramin
Phentermin	Verapamil

Literatur

- Hawks RL, Chiang CN, eds. Urine testing for drugs of abuse. *National Institute on Drug Abuse (NIDA) Research Monograph 73*. 1986.
- Papadopoulos CN, Keats AS. Studies of analgesic drugs VI: Comparative respiratory depressant activity of phenazocine and morphine. *Clin Pharmacol Ther.* 1961;2:8.
- Louria DB, et al. The major medical complications of heroin addiction. *Ann Intern Med.* 1967;67:1.
- Dripps RD, Comroe JH Jr. Clinical studies on morphine I: The immediate effect of morphine administered intravenously and intramuscularly upon the respiration of normal man. *Anesthesiology.* 1945;6:462.
- Way EL, Adler TK. The pharmacological implications of the fate of morphine and its surrogates. *Pharmacol Rev.* 1960;12:383.
- Boerner U, et al. The metabolism of morphine and heroin in man. *Metab Rev.* 1975;4:39.
- Blum K. *Handbook of Abusable Drugs*. 1st ed. New York, NY: Gardner Press Inc; 1984.
- Jaffe JH. Drug addiction and drug abuse. in: Gilman A, Rall T, Neis a, Taylor P, eds. *Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th ed. New York, NY: McGraw Hill Pub Co; 1993:187-220.
- EISohly HN, EISohly MA. Poppy seed ingestion and opiates urinalysis: A closer look. *J Anal Toxicol.* 1990;14:308-310.
- Dokumentation, Varian, Inc.


www.varian-onsite.com



Technical Support

In den USA: 1-800-737-9667

Außerhalb der USA: + 1 (949) 770-9381, Durchwahl 2

DAT.TechSupport@varianinc.com

 Varian, Inc.
Lake Forest, CA 92630 USA

  Varian B.V.
Herculesweg 8, 4338 PL Middelburg
Niederlande

Patentnummer: 5,770,458

16152 1

© 2003, Varian, Inc.



VARIAN

MOR

50 tests

N° de réf. 0766534

Français

Utilisation

OnTrak TesTstik™ pour Morphine est un test diagnostique *in vitro* à usage professionnel permettant la détection qualitative de morphine dans les urines à une concentration seuil supérieure ou égale à 300 ng/ml. OnTrak TesTstik pour Morphine n'est pas destiné à la vente libre.

OnTrak TesTstik fournit uniquement un résultat de test analytique préliminaire. Une autre méthode chimique plus spécifique doit être employée afin de confirmer le résultat analytique. La chromatographie gazeuse / spectrométrie de masse (CG/SM) constitue la méthode de confirmation préférée.¹ Les résultats de tests d'abus de drogues doivent être interprétés à la lumière de facteurs cliniques et en se basant sur l'expérience professionnelle, surtout en présence de résultats préliminaires positifs.

Résumé

La morphine, un produit naturel du pavot somnifère, est un analgésique narcotique utilisé depuis des siècles en médecine pour soulager les fortes douleurs. Extraite de l'opium obtenu à partir de la résine de pavot, la morphine peut à son tour être raffinée en héroïne (analogue diacétylé le plus puissant de la molécule mère). Ces dérivés de l'opium, chimiquement semblables, réduisent la sensibilité aux stimuli physiques et psychologiques atténuant ainsi la douleur, la crainte et l'anxiété. Les consommateurs sont habituellement léthargiques et indifférents. Les effets annexes comprennent la contraction des pupilles, des démangeaisons, la constipation, la nausée, des vomissements et une baisse du rythme respiratoire. La mort par surdosage, généralement la conséquence d'une erreur de dosage ou d'une variabilité dans la teneur des doses, est due à un arrêt respiratoire.^{2,4}

Les dérivés de l'opium sont généralement administrés par voie intraveineuse ou sous-cutanée mais peuvent également être fumés ou reniflés. Dès leur entrée dans la circulation, ils ont tendance à se concentrer dans les poumons, la rate, les reins et le foie ; de faibles concentrations sont aussi détectées dans les muscles et le système nerveux central. Différentes voies métaboliques sont impliquées dans la biotransformation organique des dérivés de l'opium, y compris l'élimination des groupes chimiques secondaires (désalkylation), l'addition de groupes hydroxyle, la décomposition hydrolytique et la conjugaison avec l'acide glucuronique (sucre organique courant).⁵ La morphine est excrétée dans les urines sous la forme d'un morphine-3-glucoronide, de morphine libre sous forme inchangée et d'autres métabolites secondaires. Bien que certains métabolites opiacés soient excrétés dans la bile et les matières fécales, la principale voie d'élimination est l'urine.^{1,6}

Les dérivés de l'opium produisent une forte dépendance physique ; les symptômes de sevrage peuvent commencer à apparaître quelques heures suivant la dernière dose et se poursuivre pendant une période de 5 à 10 jours. Le toxicomane peut continuer sa consommation de dérivés de l'opium autant pour éviter la difficulté du sevrage que pour satisfaire son désir d'un effet euphorique irraisonné.^{7,8}

Principe du test

Le dosage à l'aide d'OnTrak TesTstik est basé sur le principe de l'inhibition de la capture des microparticules. Le test repose sur la compétition pour la liaison à l'anticorps recouvrant les microparticules colorées entre la drogue éventuellement présente dans l'échantillon d'urine analysé et le conjugué de la drogue immobilisé sur membrane.

Lorsque Teststik est plongé dans l'échantillon d'urine, celui-ci est en partie absorbé par la zone de prélèvement du Teststik. Par capillarité, l'échantillon absorbé se déplace dans une bandelette réactive présente dans le dispositif. Dans la bandelette réactive, l'échantillon réhydrate et mobilise les microparticules bleues recouvertes d'anticorps. La suspension urinaire contenant les microparticules poursuit sa migration sur la bandelette réactive et entre en contact avec le conjugué de drogue immobilisé. En l'absence de drogue dans les urines, les microparticules recouvertes d'anticorps se lient au conjugué de drogue et on observe la formation d'une bande bleue dans la fenêtre affichant le

résultat (signe « négatif »).

En présence de drogue dans l'échantillon, celle-ci se lie aux microparticules recouvertes d'anticorps. Lorsqu'une quantité suffisante de drogue est présente, il y a inhibition de la liaison des microparticules au conjugué de drogue et aucune bande bleue n'est visible dans la fenêtre des résultats. Un échantillon présumé positif (« non négatif ») correspond à une membrane qui reste blanche (signe « positif »).

Une réaction antigène-anticorps supplémentaire se produit au niveau de la zone « TEST VALID ». Une bande bleue se forme lorsque les anticorps anti-albumine de sérum de boeuf immobilisés sur la membrane réactive interagissent et se lient à l'antigène albumine de sérum de boeuf situé sur les microparticules bleues. La présence de la bande dans la zone « TEST VALID » indique que le test est terminé, confirme la validité des réactifs et signale que les résultats sont disponibles pour interprétation.

Réactifs

1. Microparticules colorées bleues recouvertes d'un anticorps monoclonal de souris antimorphine et séralbumine bovine en solution tamponnée contenant un conservateur et desséchées sur membrane.
2. Conjugué de drogue immobilisé sur membrane.
3. Anticorps monoclonal de souris anti-séralbumine bovine immobilisé sur membrane.

Mises en garde et précautions

Pour diagnostic *in vitro*. Respecter les précautions d'usage requises pour la manipulation de tout réactif de laboratoire. L'élimination des déchets doit être effectuée en conformité avec les directives locales.

Conservation et stabilité

OnTrak TesTstik doit être conservé à température ambiante, entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F), dans la pochette d'origine en papier d'aluminium. Si la pochette renfermant TesTstik est endommagée (pochette percée ou déchirée par exemple), ne pas employer cette bandelette. Ne pas utiliser OnTrak TesTstik au-delà de la date de péremption indiquée sur la pochette.

Prélèvement et préparation des échantillons

OnTrak TesTstik a été mis au point pour un dépistage dans des échantillons d'urine. Les échantillons d'urine fraîche n'exigent ni manipulation particulière ni prétraitement. Aucun additif ou agent de conservation n'est requis. Il est recommandé de conserver les échantillons au réfrigérateur (à une température comprise entre 2 et 8 °C, ou 36 et 46 °F) et de les analyser dans les deux jours suivant leur recueil. En cas de conservation prolongée, il est conseillé de congeler les échantillons.

Les échantillons d'origine humaine doivent être considérés comme potentiellement infectieux et manipulés en suivant une procédure de laboratoire sûre du type de celles décrites dans *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* (HHS Publication Number [CDC] 93-8395).

Dosage

Matériel fourni

50 bandelettes OnTrak TesTstik pour Morphine conditionnées individuellement

Matériel auxiliaire

	N° de réf.	Quantité
Ruban révélateur	42212	100 bandes / emball.
Gants en latex	42210	50 paires
Flacons de prélèvement	47123	100 flacons / boîte
Bandes d'adultération	3111407	25 bandes / boîte

Des renseignements concernant les contrôles commercialisés peuvent être obtenus auprès de l'Assistance Technique Client.

Méthode

OnTrak TesTstik est prêt à l'emploi dès sa sortie de la pochette de conditionnement et doit alors être utilisé dans les 8 heures. Ce délai d'utilisation peut être plus court dans les régions à climat fortement humide. Ne pas ouvrir la pochette en papier d'aluminium tant qu'elle n'est pas à température ambiante (entre 15 et 30 °C, ou 59 et 86 °F). La température des échantillons doit se situer entre la température ambiante et la température corporelle, entre 15 et 37 °C (59 et 99 °F). Si l'échantillon a été conservé au réfrigérateur, le laisser revenir à la température ambiante avant de procéder au test. Il est recommandé de recueillir au minimum 30 ml d'urine afin de s'assurer d'un volume suffisant pour tout test de confirmation éventuel.

1. Découvrir la zone de prélèvement en faisant glisser la protection vers l'arrière au maximum (jusqu'au niveau indiqué).
2. Plonger doucement la zone de prélèvement de la bandelette dans l'échantillon jusqu'à ce que celui-ci atteigne le niveau indiqué. Éviter l'immersion totale de la bandelette dans l'échantillon. Maintenir la bandelette OnTrak TesTstik pour Morphine dans l'échantillon pendant 10 secondes environ.
3. Retirer la bandelette OnTrak TesTstik pour Morphine de l'échantillon et tout en la tenant au-dessus de celui-ci ramener à fond la protection coulissante sur la partie exposée. Laisser agir jusqu'à l'apparition d'une bande bleue dans la fenêtre « TEST VALID » (se reporter au paragraphe Résultats ci-dessous). La bandelette OnTrak TesTstik pour Morphine peut être posée ou tenue à la main pendant que le test opère. Aucun minutage particulier n'est requis. Remarque : en l'absence de formation de la bande « Test Valid », plonger de nouveau OnTrak TesTstik pour Morphine dans l'échantillon pendant 10 secondes environ. Laisser agir le dispositif sans le déplacer pendant encore 1 à 3 minutes. Dès la formation de la bande « Test Valid », passer à l'étape 4.
4. Détacher l'onglet de la protection qui recouvre la fenêtre affichant le résultat. Lire et noter le résultat.

Contrôle de qualité

La réalisation, à intervalles réguliers, de tests de contrôle de qualité entre dans les bonnes pratiques de laboratoire et peut être exigée par des directives nationales. Toujours s'assurer auprès des organismes réglementaires ou d'accréditation que le système de contrôle de qualité utilisé est conforme aux normes établies.

Contrôle interne : chaque bandelette OnTrak TesTstik MOR est dotée d'un système de contrôle interne. La bande « TEST VALID » constitue un contrôle interne POSITIF. Dans tous les cas, la bande bleue apparaît dès lors que la quantité d'échantillon utilisée est adéquate, l'échantillon et le réactif se déplacent par action capillaire sur la membrane, et que les réactifs de la fenêtre « TEST VALID » et l'ensemble témoin colorant/conjugué opèrent de manière satisfaisante. En outre, le fond de la fenêtre des résultats s'éclaircit et fournit ainsi un résultat net. L'apparition de taches colorées sur le fond peut correspondre à une liaison non spécifique de l'anticorps, ce qui rend l'interprétation du test difficile. Un éclaircissement du fond de la fenêtre des résultats peut être considéré comme un contrôle interne NEGATIF. En l'absence de formation de bande dans la fenêtre « TEST VALID » ou si le fond de la fenêtre ne s'éclaircit pas, le test n'est pas valide et nécessite la réalisation d'un nouveau test.

Contrôle externe : il est recommandé d'avoir recours à des contrôles externes positifs et négatifs de façon à tester chaque envoi de produit ou en cas d'utilisation d'un nouveau lot. Des renseignements concernant les contrôles commercialisés peuvent être obtenus auprès de l'Assistance Technique Client. Ces contrôles doivent fournir les résultats attendus. Si les résultats attendus ne sont pas obtenus, le test ne doit pas être effectué pour analyser les échantillons. Contacter l'Assistance Technique Client. La réalisation de contrôles externes doit être effectuée en conformité avec les directives nationales.

Résultats

Dès la formation d'une bande bleue complète, partielle ou cassée dans la fenêtre « TEST VALID » (environ 3 minutes), retirer l'onglet de la protection et interpréter les résultats comme étant présumés positifs ou négatifs. L'interprétation des résultats doit être réalisée dans les 30 minutes suivant la formation de la bande dans la fenêtre « TEST VALID ».

Un résultat négatif correspond à la présence d'une bande bleue (signe « négatif ») à n'importe quel endroit de la fenêtre des résultats. Un échantillon négatif étant susceptible de donner lieu à la formation d'une bande colorée peu marquée ou incomplète, **toute** bande complète,

partielle ou cassée apparaissant dans la fenêtre des résultats sera comprise comme indiquant un résultat négatif.

Un résultat présumé positif (quantité de drogue au seuil limite ou au-dessus) correspond à l'absence de bande bleue dans la fenêtre des résultats. Un signe plus (+) blanc apparaît dans la fenêtre.

Limites du test

Se reporter aux caractéristiques de performance pour obtenir des informations sur les substances testées quant à leur réactivité croisée dans ce dosage. Il se peut que d'autres substances et/ou facteurs interfèrent avec le test et induisent des résultats faux (erreurs techniques ou de procédure par exemple). Une adultération de l'échantillon en présence d'agents oxydants et/ou d'agents acides ou alcalins peut provoquer des résultats faux. Toute suspicion dans ce sens entraînera un nouveau prélèvement et l'utilisation d'une autre bandelette OnTrak TesTstik. Pour plus de renseignements sur la manière dont les adultérants peuvent influencer sur la réalisation de ce dosage, se mettre en contact avec l'Assistance Technique Client.

Un résultat préliminaire positif signale la présence de drogue ou de métabolite de drogue dans l'urine sans préciser le degré d'intoxication. La consommation d'aliments contenant des graines de pavot peut entraîner des résultats positifs du fait de la morphine présente dans les graines de pavot.⁹ Lorsque cette morphine spécifique aux graines de pavots est présente en quantité suffisante, elle est détectée par tous les tests chimiques et immunologiques de dépistage de la morphine.

Caractéristiques de performance¹⁰

Exactitude

Quarante-neuf échantillons ayant donné des résultats positifs par méthode immunologique automatique, et confirmés positifs par CG/SM (seuil limite de 300 ng/ml) ont été testés avec OnTrak TesTstik. Ils ont donné 99 % de résultats positifs.

		CG/SM	
		-	+
TesTstik	+		49
	-		1*

* Échantillon contenant 394 ng/ml de morphine (CG/SM).

Cent six échantillons d'urine, obtenus dans un laboratoire clinique et ayant donné un résultat négatif par méthode immunologique automatique à un seuil de 300 ng/ml de morphine, ont été analysés à l'aide d'OnTrak TesTstik. Cent cinq ont été détectés négatifs par OnTrak TesTstik (> 99 %).

Tous les échantillons positifs et négatifs ont également été analysés au moyen d'Abuscreen OnTrak pour Morphine. La comparaison effectuée entre 156 échantillons analysés à la fois par OnTrak TesTstik et Abuscreen OnTrak pour Morphine a mis en évidence une concordance des deux tests à 99,3 %.

		Abuscreen OnTrak	
		+	-
TesTstik	+	50	0
	-	1*	105

* Échantillon contenant 394 ng/ml de morphine (CG/SM).

Précision

La précision du dispositif OnTrak TesTstik a été évaluée en testant diverses concentrations de standards correspondant aux principales drogues ou métabolites de drogue détectés par ce test. Les lots sont conçus de façon à assurer un intervalle de confiance supérieur à 95 % vis-à-vis de la mise en évidence de résultats négatifs pour des concentrations situées à 25 % ($\frac{1}{4}x$) de leur valeur seuil respective et de résultats positifs pour des concentrations situées à 150 % ($\frac{1}{2}x$) de leur valeur seuil respective.

Spécificité

La réactivité croisée des composés suivants, de structure apparentée à la morphine, a été recherchée au moyen d'OnTrak TesTstik pour Morphine. Chaque composé testé a été préparé dans de l'urine humaine normale. Les valeurs indiquées ci-dessous correspondent aux concentrations capables de fournir un résultat équivalent au seuil.



1 Ouvrir la pochette en papier métallisé en la déchirant avec précaution pour retirer la bandelette. Découvrir la zone de prélèvement en faisant glisser la protection vers l'extrémité opposée du dispositif.



2 Plonger la zone de prélèvement dans l'échantillon jusqu'à ce que le niveau (DIP LINE) indiqué coïncide avec la surface de l'échantillon. Maintenir la bandelette dans l'échantillon pendant 10 secondes environ.



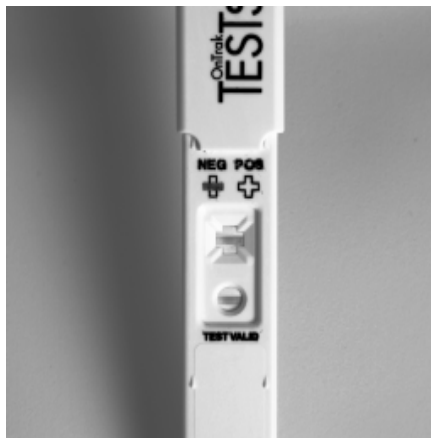
3 Retirer la bandelette de l'échantillon. Tout en la tenant au-dessus du flacon contenant l'échantillon, ramener la protection coulissante sur la zone de prélèvement.

Test terminé : les résultats peuvent être interprétés

Test NON terminé : NE PAS interpréter les résultats



4 Laisser agir jusqu'à la formation d'une bande bleue dans la fenêtre « TEST VALID » (Cf. exemple de GAUCHE). Le test n'est PAS terminé tant que la bande bleue n'est pas apparue dans la fenêtre « TEST VALID » (Cf. exemple de DROITE). Dès la formation de la bande « TEST VALID », retirer l'onglet et procéder à l'interprétation des résultats.



5 La présence d'une bande bleue dans la fenêtre des résultats correspond à un résultat NEGATIF.



6 L'absence de coloration dans la fenêtre des résultats correspond à un résultat POSITIF. Un signe plus (+) blanc apparaît dans la fenêtre.

Composés de structure apparentée à la morphine	Concentration de morphine équivalente à 300 ng/ml	% approx. de réactivité croisée
Codéine	300	100
HCl éthyl morphine	300	100
Dihydrocodéine bitartrate	300	100
Morphine-3-glucuronide	400	75
Dihydromorphine	400	75
6-Acétymorphine	400	75
Hydrocodone bitartrate	600	50
HCl Hydromorphone	700	43
Thébaïne	2000	15
HCl de N-norcodéine	25 000	1,2
Oxycodone	25 000	1,2
Mépéridine	100 000	0,3

Réactivité croisée avec d'autres drogues

Les composés suivants ont été testés à la concentration de 100 000 ng/ml et n'ont pas présenté de réactivité croisée avec les dosages OnTrak TesTstik pour Morphine.

Acétaminophène	Diphénylhydantoïne
Acide acétylsalicylique	Dopamine
Acide ascorbique	Doxylamine
Acide gentisique	Ecgonine
Acide Δ^9 -THC-9-carboxylique	Ecgonine méthylester
Aminopyrine	Ephédrine
Amitriptyline	Epinéphrine
Amobarbital	Erythromycine
Amphétamine	Estriol
Ampicilline	Ether glycérique du gaïacol
Aspartame	Fénoprophène
Atropine	Furosémide
Benzocaïne	Glutéthimide
Benzoylécgonine	Hydrochlorothiazide
Benzphétamine	p-Hydroxyamphétamine
Butabarbital	Hypochlorite de calcium
Caféine	Ibuprofène
Chlordiazépoxyde	Imipramine
Chloroquine	Isoprotérénol
Chlorphéniramine	Kétamine
Chlorpromazine	LSD
Cocaïne	Lidocaïne
Dextrométhorphan	MDA
Dextropropoxyphène	MDMA
Diazépam	Mélanine
Diphénhydramine	Méthadone

Méthamphétamine	Phénothiazine
Méthqualone	Phentermine
Méthylphénidate	Phénylbutazone
Méthylpyrrolon	Phényléphrine
Naloxone	Phénylpropranolamine
Naltrexone	Procaïne
Naproxène	Prométhazine
Niacinamide	Pseudoéphédrine
Nordiazépam	Quinidine
Noréthindrone	Quinine
Norpseudoéphédrine	Sécobarbital
Oxazépam	Sulindac
Pénicilline G	Tétracycline
Pentobarbital	Tétrahydrozoline
Phencyclidine	Trifluopérazine
β -Phénéthylamine	Tyramine
Phénobarbital	Vérapamil

Bibliographie

- Hawks RL, Chiang CN, eds. Urine testing for drugs of abuse. *National Institute on Drug Abuse (NIDA) Research Monograph 73*. 1986.
- Papadopoulos CN, Keats AS. Studies of analgesic drugs VI: Comparative respiratory depressant activity of phenazocine and morphine. *Clin Pharmacol Ther.* 1961;2:8.
- Louria DB, et al. The major medical complications of heroin addiction. *Ann Intern Med.* 1967;67:1.
- Dripps RD, Comroe JH Jr. Clinical studies on morphine I: The immediate effect of morphine administered intravenously and intramuscularly upon the respiration of normal man. *Anesthesiology.* 1945;6:462.
- Way EL, Adler TK. The pharmacological implications of the fate of morphine and its surrogates. *Pharmacol Rev.* 1960;12:383.
- Boerner U, et al. The metabolism of morphine and heroin in man. *Metab Rev.* 1975;4:39.
- Blum K. *Handbook of Abusable Drugs*. 1st ed. New York, NY: Gardner Press Inc; 1984.
- Jaffe JH. Drug addiction and drug abuse. in: Gilman A, Rall T, Neis a, Taylor P, eds. *Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th ed. New York, NY: McGraw Hill Pub Co; 1993:187-220.
- EISohly HN, EISohly MA. Poppy seed ingestion and opiates urinalysis: A closer look. *J Anal Toxicol.* 1990;14:308-310.
- Documentation de Varian, Inc.


www.varian-onsite.com



Assistance Technique

Aux États-Unis : 1-800-737-9667

Autres pays : 00 1 (949) 770-9381, poste 2

DAT.TechSupport@varianinc.com

 Varian, Inc.
Lake Forest, CA 92630 USA

 Varian B.V.
Herculesweg 8, 4338 PL Middelburg
 Niederlande

Numéro de brevet : 5,770,458

16152 1

© 2003, Varian, Inc.



VARIAN

Uso

OnTrak TesTstik™ para Morfina es una prueba de diagnóstico *in vitro* destinada al uso profesional para la detección cualitativa de morfina en la orina, en una concentración igual o superior a la concentración límite (cutoff) de 300 ng/ml. OnTrak TesTstik para Morfina no está destinado a la venta al público.

OnTrak TesTstik proporciona únicamente un resultado analítico preliminar. Para confirmar el resultado debe utilizarse un método químico alternativo más específico. El método de confirmación más empleado es la cromatografía de gas/espectrometría de masa (CG/EM).¹ Los resultados de las pruebas de detección de drogas, especialmente tratándose de resultados positivos preliminares, deben evaluarse ateniéndose al juicio profesional y a las consideraciones clínicas.

Generalidades

La morfina, producto natural de la amapola, es un analgésico narcótico que se ha utilizado durante siglos como un medicamento para aliviar dolores intensos. Una vez extraída del opio, obtenido de la resina de la amapola, la morfina a su vez, puede refinarse químicamente dando lugar a heroína (el análogo diacetilado más potente de la droga original). Estos "opiáceos" químicamente similares, reducen la sensibilidad ante estímulos físicos y psicológicos, mitigando el dolor, miedo y ansiedad. Los consumidores habitualmente se muestran letárgicos e indiferentes. Los efectos secundarios pueden incluir miosis, prurito, estreñimiento, náuseas, vómitos y depresión respiratoria. La muerte por sobredosis, que habitualmente se produce por un error en el cálculo de la dosis o variabilidad en la potencia de la misma, es debida a insuficiencia respiratoria.²⁻⁴

Los opiáceos se administran habitualmente por vía intravenosa subcutánea, pero también pueden fumarse o aspirarse por vía nasal. Una vez en la circulación sanguínea, tienden a concentrarse en pulmones, bazo, riñones e hígado; se encuentran concentraciones inferiores en la musculatura del cuerpo y en el sistema nervioso central. Existen diferentes caminos relacionados con la desintoxicación de los opiáceos en el organismo, que incluyen la eliminación de grupos químicos laterales (dealquilación), adición de grupos hidroxilos, ruptura hidrolítica y conjugación con el ácido glucurónico (un azúcar común del organismo).⁵ La morfina se excreta por la orina en forma de morfina-3-glucurónido, morfina libre intacta y otros metabolitos menores. Aunque algunos metabolitos opiáceos aparecen en la bilis y las heces, la excreción urinaria constituye la vía principal de eliminación.^{1,6}

Los opiáceos producen una dependencia física intensa: los síntomas de abstinencia pueden empezar a aparecer a las pocas horas de la última dosis y pueden continuar durante 5 - 10 días. El adicto puede aferrarse al consumo de opiáceos tanto para evitar los efectos desagradables de la abstinencia como para conseguir la desmedida euforia deseada.^{7,8}

Principio de la prueba

Los ensayos OnTrak TesTstik se basan en los principios de inhibición de la captación de micropartículas. La prueba se basa en la competencia que existe entre la droga presente en la orina que se analiza y el conjugado de la droga inmovilizada en la membrana para unirse a los anticuerpos que recubren las micropartículas coloreadas.

Al sumergir TesTstik en la muestra de orina, la almohadilla de TesTstik absorbe parte de la muestra. La muestra absorbida se desplaza por acción capilar por la tira de reactivo contenida en el dispositivo. En la tira de reactivo, la muestra rehidrata y moviliza las micropartículas azules recubiertas de anticuerpos. La suspensión de orina y micropartículas continúa migrando a través de la tira reactiva y entra en contacto con el conjugado inmovilizado de la droga. En ausencia de droga en la orina, las micropartículas recubiertas de anticuerpos se unen al conjugado de la droga y en la ventana del resultado aparece una banda azul (signo "negativo").

Si la muestra contiene droga, ésta se une a las micropartículas recubiertas de anticuerpos. Si existe droga suficiente, se inhibe la unión de las micropartículas al conjugado inmovilizado de la droga y no se forma la banda azul en la ventana de resultados. Frente a una muestra presuntamente positiva ("no negativa"), la membrana permanece blanca (signo "positivo").

En el área "TEST VALID" (Prueba Válida) se produce una reacción adicional de antígeno/anticuerpo. La banda azul de "TEST VALID" se forma cuando los anticuerpos antiBSA (albúmina de suero bovino) que se encuentran fijados a la membrana del reactivo, se unen al antígeno BSA de las micropartículas azules. La presencia de la banda de "TEST VALID" indica que la prueba se ha completado, los reactivos son viables y los resultados están listos para ser interpretados.

Reactivos

1. Micropartículas teñidas de azul recubiertas con anticuerpos antimorfina monoclonales de ratón y BSA en una solución *buffer* provista de conservante y desecada sobre una membrana.
2. Conjugados de la droga inmovilizados en la membrana.
3. Anticuerpos monoclonales antiBSA de ratón inmovilizados en la membrana.

Precauciones y advertencias

Sólo para uso diagnóstico *in vitro*. Aplicar las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos de laboratorio. Eliminar los residuos según las pautas locales vigentes.

Almacenamiento y estabilidad

OnTrak TesTstik debe conservarse a temperatura ambiente, 15 - 30 °C (59 - 86 °F), en la bolsa de papel aluminio original. No emplear TesTstik si la bolsa de papel aluminio está dañada (p. ej. agujereada o rasgada). No emplear OnTrak TesTstik pasada la fecha de caducidad impresa en la bolsa de papel aluminio.

Recolección y preparación de las muestras

La prueba OnTrak TesTstik ha sido formulada para su utilización en muestras de orina. Las muestras de orina fresca no requieren ninguna manipulación especial o tratamiento previo. No se requieren aditivos ni conservantes. Se recomienda que las muestras se almacenen refrigeradas (2 - 8 °C o 36 - 46 °F) y se analicen dentro de los dos días posteriores a la recolección. Se recomienda congelar las muestras si se desea conservarlas por más tiempo.

Las muestras que contienen materiales de origen humano deben manipularse como si fueran potencialmente infecciosas. Se deben utilizar procedimientos de laboratorio seguros, como los descritos en *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* (HHS Publication Number [CDC] 93-8395).

Procedimiento de la prueba

Materiales suministrados

50 barras de OnTrak TesTstik para Morfina empaquetadas individualmente

Materiales adicionales

	No. de pieza	Cantidad
Cinta de evidencia	42212	100 tiras/envase
Guantes de látex	42210	50 pares
Recipientes de recolección	47123	100 recipientes/caja
Tiras de adulteración	3111407	25 tiras/caja

Si se desea obtener información acerca del material de control disponible a nivel comercial, consulte al servicio técnico para el cliente.

Ensayo

OnTrak TesTstik está listo para ser utilizado directamente al abrir la bolsa de papel aluminio y debe emplearse dentro de las 8 horas después de haber sido extraído de la bolsa. Este tiempo puede ser más corto en climas extremadamente húmedos. No abrir la bolsa de papel aluminio si no se está a temperatura ambiente (15 - 30 °C o 59 - 86 °F).

La temperatura de la muestra debe estar en el intervalo entre temperatura ambiente y temperatura corporal: 15 - 37 °C (59 - 99 °F). Si la muestra estuviera refrigerada, dejar que alcance la temperatura ambiente antes de efectuar el análisis. Si se requiere un ensayo de confirmación, recoger como mínimo 30 ml de muestra para contar con suficiente material.

1. Retirar completamente la cubierta protectora de la almohadilla de la muestra deslizándola hacia el extremo hasta que se detenga (hasta la línea "DIP").
2. Sumergir suavemente la almohadilla expuesta en la muestra hasta que la muestra alcance la línea de inmersión. No sumergir el dispositivo entero en la muestra. Mantener el OnTrak TesTstik para Morfina en la muestra durante aproximadamente 10 segundos.
3. Retirar el OnTrak TesTstik para Morfina de la muestra y, mientras se sostiene el OnTrak TesTstik para Morfina sobre el recipiente, volver a colocar la cubierta protectora sobre la almohadilla de la muestra hasta que se detenga. Dejar que la prueba proceda sin interrupciones hasta que se observe una banda azul en la ventana "TEST VALID" (véase la sección Resultados, a continuación). El OnTrak TesTstik para Morfina puede apoyarse o sostenerse mientras se desarrolla la prueba. No es necesario cronometrar las etapas. Nota: Si no aparece la banda de prueba válida (Test Valid), volver a sumergir el OnTrak TesTstik para Morfina durante aproximadamente 10 segundos. Dejar reposar sin tocar durante 1 - 3 minutos adicionales. Después de que se haya formado la banda de prueba válida (Test Valid), proceder con el punto 4.
4. Retirar la lengüeta que cubre la ventana del resultado de la cubierta protectora. Leer y registrar el resultado.

Control de calidad

La realización periódica de pruebas de control de calidad debe considerarse una buena práctica de laboratorio y constituye un requerimiento eventual de las normas federales, estatales o locales. Consulte siempre con las autoridades acreditadoras correspondientes a fin de asegurarse de que su programa de control de calidad cumple con los estándares establecidos.

Control interno: Cada OnTrak TesTstik MOR cuenta con controles de procedimientos incorporados. La banda "TEST VALID" es un control interno POSITIVO del procedimiento. Una banda azul en "TEST VALID" aparecerá siempre que se emplee el volumen de muestra adecuado, que la muestra y el reactivo se impregnen en la membrana y que los reactivos de la prueba en la banda de "TEST VALID" y el conjugado indicador de color funcionen bien. Además, el fondo de la ventana de resultado debe aclararse y proporcionar un resultado evidente. La aparición de rastros de color en el fondo, puede suceder a causa de la fijación de anticuerpos no específicos haciendo que el resultado de la prueba sea difícil de interpretar. El hecho de que el fondo de la ventana se aclare, puede considerarse como un control interno NEGATIVO del procedimiento. Si la banda de "TEST VALID" no aparece en la ventana de análisis o el fondo no se aclara, el ensayo no tiene validez y se debe repetir.

Control externo: Se recomienda el empleo de controles externos positivos y negativos para verificar cada remesa del producto o cuando se utiliza un nuevo lote. Consultar al servicio técnico para el cliente para obtener información acerca del material de control disponible a nivel comercial. Los resultados de los controles deben ser similares a los previstos. Si no se obtienen estos resultados, no se deben analizar más muestras y se debe llamar al servicio técnico para el cliente. Observar las directivas federales, estatales y locales al efectuar controles externos.

Resultados

Una vez que se haya formado una banda azul entera, parcial o quebrada en la ventana de "TEST VALID" (en aproximadamente tres minutos), se debe retirar la lengüeta de la cubierta y se deben interpretar los resultados como positivos o negativos preliminares. Los resultados pueden interpretarse durante un tiempo máximo de 30 minutos, una vez formada la banda de "TEST VALID".

El resultado se considera negativo si aparece una banda azul (signo "negativo") en la ventana de resultados de la prueba. Puesto que una muestra negativa también puede dar una banda de color tenue o incompleta, **cualquier** banda completa, parcial o quebrada en la ventana significa que el resultado es negativo.

Un resultado positivo preliminar (droga en concentraciones iguales o superiores al valor límite o cutoff) se indica con la ausencia de una banda azul en la ventana de resultados. La ventana tiene el aspecto de un signo blanco positivo (+).

Limitaciones

Consultar las Características de resolución específicas para informarse sobre las sustancias que se analizan en reactividad cruzada con este ensayo. Existe asimismo la posibilidad de que otras sustancias y/o factores interfieran en la prueba y produzcan resultados erróneos (p. ej. errores técnicos o de procedimiento). La adulteración de la muestra con agentes oxidantes, ácidos o alcalinos también puede producir resultados erróneos. Si se sospecha que existe una distintas sustancias debe recogerse otra muestra en un nuevo OnTrak TesTstik. Para obtener información acerca del efecto de las adulteraciones en la resolución de este ensayo, póngase en contacto con el servicio técnico para el cliente. Un resultado presuntamente positivo con este ensayo indica la presencia de droga o metabolitos de droga en la orina, pero no refleja el grado de intoxicación.

La ingestión de alimentos que contienen semillas de amapola puede provocar resultados positivos en la prueba debido al contenido natural de morfina en las semillas de amapola.⁹ Si el contenido de "morfina de la semilla de amapola" estuviera presente en suficiente cantidad, podría detectarse por todos los ensayos inmunológicos y clínicos de morfina.

Características de resolución específicas¹⁰

Exactitud

OnTrak TesTstik para Morfina se evaluó utilizando muestras analizadas mediante un inmunoensayo automatizado y confirmadas positivas por CG/EM (a un límite de 300 ng/ml). Cuarenta y nueve muestras positivas para morfina resultaron positivas mediante OnTrak TesTstik (>99%).

		CG/EM	
		+	-
TesTstik	+	49	
	-	1*	

* Muestra que contenía 394 ng/ml de morfina mediante CG/EM.

Ciento seis muestras de orina, obtenidas a partir de un laboratorio clínico y consideradas negativas por un inmunoensayo automatizado en relación con una concentración límite de 300 ng/ml para morfina, dieron resultado negativo utilizando OnTrak TesTstik. Ciento cinco resultaron negativas para morfina mediante OnTrak TesTstik (> 99%). También se verificaron todas las muestras positivas y negativas mediante Abuscreen OnTrak para morfina y se compararon los resultados. Ciento cincuenta y seis muestras verificadas mediante OnTrak TesTstik y Abuscreen OnTrak para morfina demostraron una coincidencia de 99,3%.

		Abuscreen OnTrak	
		+	-
TesTstik	+	50	0
	-	1*	105

* Muestra que contenía 394 ng/ml de morfina mediante CG/EM.

Precisión

La precisión del OnTrak TesTstik se determinó mediante la verificación de diferentes concentraciones de estándares para las drogas primarias o los metabolitos de la droga detectados por este sistema. Se requiere que todos los lotes estén en condiciones de operar con un nivel de confiabilidad superior al 95% para obtener resultados negativos con drogas al 25% (¼ x) de su respectiva concentración límite (cutoff), y un nivel de confiabilidad superior al 95% para obtener resultados positivos con drogas al 150% (1½ x) de sus respectivas concentraciones límite (cutoff).

Especificidad

Se verificó la reactividad cruzada de los siguientes compuestos estructuralmente similares a la morfina en OnTrak TesTstik para Morfina. Todas las sustancias analizadas se prepararon en orina humana normal. Los resultados se expresan como la cantidad de compuesto requerido para dar un resultado equivalente al valor límite o cutoff.



1 Abrir la bolsa de papel aluminio con cuidado para retirar la barra. Deslizar la cubierta protectora hacia atrás para descubrir la almohadilla de la muestra.



2 Sumergir la almohadilla en la muestra hasta llegar a la DIP LINE (línea de inmersión). Sostener el dispositivo en la muestra proxímadamente 10 segundos.

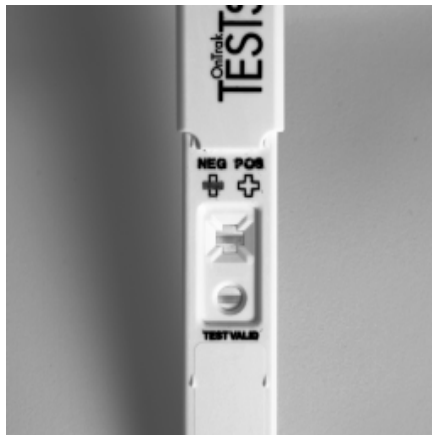


3 Retirar el dispositivo de la muestra. Mientras se sostiene el dispositivo sobre el recipiente de la muestra, volver a colocar la cubierta protectora sobre la almohadilla de la muestra.

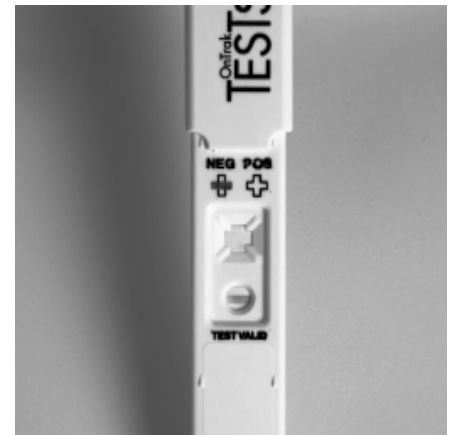
Prueba finalizada: Prueba SIN lista para que se finalizar: NO interpreten los resultados. interpretar los resultados.



4 Proceder con la prueba hasta que se forme una banda azul en la ventana "TEST VALID" (véase el ejemplo a la IZQUIERDA). La prueba NO se da por finalizada hasta que no aparezca una banda azul en la ventana "TEST VALID" (véase el ejemplo de la DERECHA). Una vez que haya aparecido la banda en "TEST VALID", retirar la lengüeta de la cubierta e interpretar el resultado.



5 Una banda azul en la ventana de resultados indica un resultado NEGATIVO.



6 La falta de color en la ventana de resultados indica un resultado POSITIVO. La ventana tiene el aspecto de un signo blanco positivo (+).

Compuestos relacionados con la morfina	ng/ml aprox. equivalentes a 300 ng/ml morfina	Porcentaje aproximado de reactividad cruzada
Codeína	300	100
Etil morfina HCl	300	100
Bitartrato de dihidrocodeína	300	100
3-Glucurónido de morfina	400	75
Dihidromorfina	400	75
6-Acetimorfina	400	75
Bitartrato de hidrocodona	600	50
Hidromorfona HCl	700	43
Tebaína	2000	15
N-Norcodeína HCl	25.000	1,2
Oxicodona	25.000	1,2
Meperidina	100.000	0,3

Reactividad cruzada con drogas adicionales

Se han analizado los siguientes compuestos en 100.000 ng/ml y no se detectó reactividad cruzada con el ensayo de OnTrak Teststik para Morfina.

Acetaminofeno	Difenilhidantoína
Ácido acetilsalicílico	Dopamina
Ácido ascórbico	Doxilamina
Ácido genticónico	Ecgonina
Ácido 9-carboxílico- Δ^9 -THC	Efedrina
Aminopirina	Epinefrina
Amitriptilina	Eritromicina
Amobarbital	Estriol
Ampicilina	Éter glicerilo de guayacol
Anfetamina	Fenciclidina
Aspartamo	β -Fenetilamina
Atropina	Fenilbutazona
Benzocaína	Fenilefrina
Benzofetamina	Fenilpropranolamina
Benzoilecgonina	Fenobarbital
Butabarbital	Fenoprofeno
Cafeína	Fenotiazina
Clordiazepóxido	Fentermina
Clorfeniramina	Furosemda
Cloroquina	Glutetimida
Clorpromazina	p-Hidroxianfetamina
Cocaína	Hidroclorotiazida
Dextrometorfano	Hipoclorito de calcio
Dextropropoxifeno	Ibuprofeno
Diazepam	Imipramina
Difenhidramina	Isoproterenol

Ketamina	Noretindrona
Lidocaína	Norseudoefedrina
LSD	Oxazepam
MDA	Penicilina G
MDMA	Pentobarbital
Melanina	Procaína
Metacualona	Prometazina
Metadona	Quinidina
Metanfetamina	Quinina
Metil éster de ecgonina	Secobarbital
Metilfenidato	Sudoefedrina
Metiprilona	Sulindac
Naloxona	Tetraciclina
Naltrexona	Tetrahidrozolina
Naproxeno	Tiramina
Niacinamida	Trifluoperazina
Nordiazepam	Verapamilo

Bibliografía

- Hawks RL, Chiang CN, eds. Urine testing for drugs of abuse. *National Institute on Drug Abuse (NIDA) Research Monograph 73*. 1986.
- Papadopoulos CN, Keats AS. Studies of analgesic drugs VI: Comparative respiratory depressant activity of phenazocine and morphine. *Clin Pharmacol Ther.* 1961;2:8.
- Louria DB, et al. The major medical complications of heroin addiction. *Ann Intern Med.* 1967;67:1.
- Dripps RD, Comroe JH Jr. Clinical studies on morphine I: The immediate effect of morphine administered intravenously and intramuscularly upon the respiration of normal man. *Anesthesiology.* 1945;6:462.
- Way EL, Adler TK. The pharmacological implications of the fate of morphine and its surrogates. *Pharmacol Rev.* 1960;12:383.
- Boerner U, et al. The metabolism of morphine and heroin in man. *Metab Rev.* 1975;4:39.
- Blum K. *Handbook of Abusable Drugs*. 1st ed. New York, NY: Gardner Press Inc; 1984.
- Jaffe JH. Drug addiction and drug abuse. En: Gilman A, Rall T, Neis a, Taylor P, eds. *Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th ed. New York, NY: McGraw Hill Pub Co; 1993:187-220.
- EISohly HN, EISohly MA. Poppy seed ingestion and opiates urinalysis: A closer look. *J Anal Toxicol.* 1990;14:308-310.
- Datos de archivo, Varian, Inc.


www.varian-onsite.com



Servicio técnico

Dentro de Estados Unidos: 1-800-737-9667

Fuera de Estados Unidos: 00 1 (949) 770-9381, extensión 2

DAT.TechSupport@varianinc.com

 Varian, Inc.
Lake Forest, CA 92630 USA

 Varian B.V.
Herculesweg 8, 4338 PL Middelburg
 Holanda

Número de patente: 5,770,458

16152 1

© 2003, Varian, Inc.



VARIAN

Uso previsto

OnTrak TesTstik™ per Morfina è un test diagnostico *in vitro* per uso professionale, destinato al rilevamento qualitativo della morfina nell'urina in concentrazioni pari o superiori al valore di soglia di 300 ng/ml. OnTrak TesTstik per Morfina non è destinato alla vendita al pubblico.

OnTrak TesTstik fornisce soltanto un risultato analitico preliminare. È necessario utilizzare un metodo chimico alternativo più specifico al fine di ottenere un risultato analitico confermato. Il metodo di conferma maggiormente utilizzato è la cromatografia con gas/spettrometria di massa (GC/MS)¹. Il risultato di un test per droghe di abuso, in particolare nel caso di risultati preliminari positivi, deve essere interpretato sulla base di considerazioni cliniche da parte di personale professionalmente qualificato.

Descrizione riassuntiva

La morfina, una sostanza naturale estratta dal papavero da oppio, è un analgesico narcotico usato da secoli in medicina nella terapia del dolore. La morfina, estratta dall'oppio ottenuto dalla resina del papavero, può, a sua volta, essere ulteriormente raffinata con processi chimici e trasformata in eroina (analogo diacetilato più potente della droga di partenza). Detti oppiacei, chimicamente simili, riducono la sensibilità agli stimoli fisici e psicologici e ottundono il dolore, l'ansia e la paura. I soggetti che ne fanno uso sono, generalmente, letargici e indifferenti. Gli effetti collaterali comprendono costrizione delle pupille, prurito, stipsi, nausea, vomito e depressione respiratoria. La morte da overdose, generalmente dovuta a calcolo errato del dosaggio o alla variabilità dell'efficacia della dose stessa, è causata da insufficienza respiratoria^{2,4}.

Gli oppiacei vengono abitualmente somministrati per via endovenosa o sottocutanea, ma possono essere assunti anche per via nasale o fumati. Una volta entrati in circolo, tendono a concentrarsi nei polmoni, nella milza, nei reni e nel fegato. Concentrazioni minori si ritrovano nel tessuto muscolare e nel sistema nervoso centrale. Il metabolismo degli oppiacei interessa una varietà di vie metaboliche, tra cui la rimozione di gruppi chimici secondari (deacilazione), l'aggiunta di gruppi idrossilici, la decomposizione idrolitica e la coniugazione con l'acido glucuronico (uno zucchero comune nell'organismo)⁵. La morfina viene escreta nell'urina sotto forma di morfina-3-glucuronide, morfina libera non modificata e altri metaboliti minori. Sebbene alcuni metaboliti degli oppiacei vengano escreti nella bile e nelle feci, l'eliminazione avviene prevalentemente attraverso le urine^{1,6}.

Gli oppiacei sono causa di forte dipendenza fisica. I sintomi da sospensione possono iniziare ad apparire entro poche ore dall'ultima assunzione e possono continuare per 5-10 giorni. I tossicodipendenti sono pertanto spinti all'uso continuato di oppiacei sia per evitare i sintomi sgradevoli causati dalla sospensione sia per ottenere l'effetto desiderato di euforia^{7,8}.

Principio del test

I dosaggi OnTrak TesTstik sono basati sul principio dell'inibizione della cattura di microparticelle. Il test sfrutta la competizione tra la droga eventualmente presente nell'urina e quella coniugata immobilizzata su membrana per il legame con microparticelle colorate in blu coattate con anticorpi specifici.

Quando il TesTstik viene immerso nel campione di urina, una certa quantità di campione viene assorbita dal tampone del TesTstik. Il campione assorbito risale lungo la striscia reattiva contenuta nel dispositivo per effetto di capillarità. Nella striscia reattiva il campione di urina reidratata e mobilita le microparticelle blu coattate con specifico anticorpo. La sospensione formata dall'urina e dalle microparticelle continua a migrare lungo la striscia reattiva e arriva a contatto con il coniugato immobilizzato. In assenza di droga nell'urina, le microparticelle

coattate con specifico anticorpo si legano al coniugato, determinando la formazione di una striscia blu nella camera di lettura del risultato (segno "negativo").

Se invece nel campione è presente droga, questa si legherà alle microparticelle coattate con specifico anticorpo. Se è presente una quantità di droga sufficiente, essa impedirà alle microparticelle di legarsi al coniugato e nella camera di lettura non si formerà nessuna striscia blu. Un campione preliminare positivo ("non-negativo") lascia dunque la membrana bianca (segno "positivo").

Nell'area "TEST VALID" si verifica un'ulteriore reazione antigene/anticorpo. La striscia blu nell'area "TEST VALID" si forma quando gli anticorpi anti-BSA (albumina bovina sierica), incorporati nella membrana reattiva, si legano agli antigeni BSA presenti sulle microparticelle blu. La presenza della striscia blu nell'area "TEST VALID" indica che il test è terminato, che i reagenti sono integri e che il risultato può essere interpretato.

Reagenti

1. Microparticelle colorate in blu coattate con anticorpo antimorfina monoclonale di topo e albumina bovina sierica (BSA) in una soluzione tampone contenente conservante e fatta seccare su di una membrana.
2. Coniugati della droga immobilizzati su membrana.
3. Anticorpo anti-BSA monoclonale di topo immobilizzato su membrana.

Precauzioni e avvertenze

Per uso diagnostico *in vitro*. Adottare le consuete precauzioni usate per il trattamento di tutti i reagenti di laboratorio. Lo smaltimento dei materiali di rifiuto deve essere eseguito secondo le norme locali in vigore.

Conservazione e stabilità

OnTrak TesTstik deve essere conservato a temperatura ambiente compresa tra 15 e 30°C (59 - 86°F) nella confezione originale. Se l'involucro esterno contenente il dispositivo TesTstik è danneggiato (p.e. è forato o strappato), non utilizzare il test. Non utilizzare OnTrak TesTstik oltre la data di scadenza stampata sull'involucro.

Prelievo e preparazione dei campioni

OnTrak TesTstik è formulato per l'uso con campioni di urina. Le urine fresche non richiedono alcun particolare pretrattamento o manipolazione. Non è necessario l'uso di additivi o conservanti. Si consiglia di conservare i campioni di urina a basse temperature (2 - 8°C, ovvero 36 - 46°F) e di analizzarli entro due giorni dal prelievo. I campioni da conservare per un periodo prolungato vanno congelati.

I campioni contenenti materiale di provenienza umana devono essere considerati potenzialmente infetti. Attenersi alle procedure di biosicurezza descritte in *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* (Pubblicazione dell'HHS [CDC] n. 93-8395).

Procedura del test

Materiale fornito

50 dispositivi OnTrak TesTstik per Morfina in confezione singola

Materiali supplementari

	Codice articolo	Quantità
Nastro evidenziatore	42212	100 strisce/conf.
Guanti di lattice	42210	50 paia
Coppette di prelievo	47123	100 coppette/conf.
Striscette di rilevamento adulterazione	3111407	25 striscette/conf.

Consultare il Servizio clienti per ulteriori informazioni sul materiale di controllo disponibile in commercio.

Procedimento

OnTrak TesTstik è pronto per l'uso e deve essere utilizzato entro otto ore dall'apertura dell'involucro. L'intervallo di utilizzo può risultare più breve in condizioni di clima molto umido. Non aprire l'involucro se non a una temperatura ambiente compresa tra 15 e 30°C (ovvero 59 - 86°F). La temperatura dei campioni deve essere compresa tra quella ambiente e quella corporea, ossia 15 - 37°C (59 - 99°F). Se il campione è stato conservato in frigorifero, è necessario che raggiunga la temperatura ambiente prima che venga eseguito il test. Per ottenere una quantità di campione sufficiente per il test di conferma (se necessario), prelevare almeno 30 ml di campione.

1. Per scoprire il tampone, far scorrere la copertura protettiva all'indietro finché si arresta (fino alla linea di immersione).
2. Immergere delicatamente nel campione il tampone esposto, in modo che il campione raggiunga la linea di immersione. Non immergere l'intero dispositivo nel campione. Mantenere OnTrak TesTstik per Morfina nel campione per circa 10 secondi.
3. Estrarre OnTrak TesTstik per Morfina dal campione e, mantenendolo al di sopra del contenitore di campione, far scivolare fino in fondo la copertura protettiva sul tampone. Lasciare agire il test finché appare una striscia blu ben visibile nella camera "TEST VALID" (vedere il paragrafo Risultati più avanti). Durante l'attesa del risultato del test, è possibile appoggiare OnTrak TesTstik per Morfina su una superficie o tenerlo in mano. Non è richiesta una fase cronometrata. Nota: se la striscia nella camera di lettura Test Valid non appare, immergere nuovamente OnTrak TesTstik per Morfina nel campione per circa 10 secondi. Attendere senza toccare il test per 1-3 minuti. Appena si forma la striscia nella camera di lettura Test Valid, passare alla fase 4.
4. Rimuovere la linguetta che copre la camera di lettura. Leggere e annotare i risultati.

Controllo di qualità

L'analisi di controllo di qualità fa parte delle buone pratiche di laboratorio e può essere richiesta da direttive locali applicabili in materia. Verificare presso gli enti normativi appropriati che il programma di controllo di qualità utilizzato nel proprio laboratorio soddisfi gli standard vigenti.

Controllo interno: ciascun OnTrak TesTstik MOR è dotato di controlli di qualità integrati. La striscia "TEST VALID" costituisce infatti un sistema di controllo POSITIVO interno. La striscia blu "TEST VALID" appare sempre se si utilizza un volume di campione adeguato, se il campione e il reagente vengono assorbiti sulla membrana e se i reagenti sulla striscia "TEST VALID" e l'indicatore cromatico del coniugato funzionano correttamente. Inoltre, lo sfondo della camera di lettura deve diventare trasparente e consentire la lettura del risultato. Se invece appaiono strisce di colore sullo sfondo, è possibile che l'anticorpo non abbia stabilito legami specifici: la lettura del test risulta pertanto più difficile. Se lo sfondo della camera di lettura del risultato è trasparente, è possibile considerare tale controllo integrato come NEGATIVO. Se la striscia "TEST VALID" non appare nella camera di lettura o lo sfondo non diventa trasparente, il test non è valido e deve essere eseguito nuovamente con un altro dispositivo.

Controllo esterno: si consiglia di utilizzare i controlli esterni negativo e positivo per verificare la validità delle nuove confezioni del prodotto oppure ogni volta che si usa un nuovo lotto. Per informazioni relative al materiale di controllo disponibile in commercio, contattare il Servizio clienti. I controlli devono fornire i risultati previsti. In caso contrario, non analizzare campioni e contattare il Servizio clienti. Quando si eseguono controlli esterni, è necessario attenersi alle direttive locali vigenti in materia.

Risultati

Appena si forma una striscia blu intera, parziale o frammentata, nella camera "TEST VALID" (dopo circa tre minuti), rimuovere la linguetta di protezione e leggere i risultati (preliminare positivo o negativo). I risultati rimangono leggibili per 30 minuti dal momento in cui si forma la striscia nella camera di lettura "TEST VALID".

Un risultato negativo è indicato dalla presenza di una striscia blu (segno "negativo") nella camera di lettura. Poiché un campione negativo può produrre anche una striscia pallida o incompleta, tenere presente che **qualsiasi** striscia di colore intera, parziale o frammentata, nella camera di lettura indica un risultato negativo.

Un presunto risultato positivo (droga presente in una concentrazione pari o superiore al valore soglia) è invece indicato dall'assenza della striscia blu nella camera di lettura. La camera di lettura presenta un segno più (+) di colore bianco.

Limitazioni

Per ulteriori informazioni sulle sostanze analizzate con questo test per verificarne la reattività incrociata, consultare Caratteristiche specifiche di prestazione. È possibile che altre sostanze e/o fattori interferiscano con il test determinando risultati erronei (p. e. errori tecnici o procedurali). L'adulterazione del campione con agenti ossidanti e/o agenti acidizzanti o alcalinizzanti può provocare risultati errati. Se si sospetta che il campione sia adulterato, prelevare un altro e ripetere il test con un OnTrak TesTstik nuovo. Per informazioni circa il modo in cui le sostanze adulteranti possono influire sul funzionamento del test contattare il Servizio clienti.

Un presunto risultato positivo ottenuto con questo test indica la presenza di droga o dei relativi metaboliti nell'urina, ma non indica il livello di intossicazione.

L'ingestione di alimenti contenenti semi di papavero può determinare risultati positivi del test, a causa del contenuto naturale di morfina nei semi stessi⁹. Se presente in quantità sufficiente, la "morfina dei semi di papavero" può essere rilevata da tutti i dosaggi per la determinazione della morfina, sia chimici sia immunologici.

Caratteristiche specifiche di prestazione¹⁰

Accuratezza

OnTrak TesTstik per Morfina è stato valutato utilizzando campioni raccolti tramite un dosaggio immunologico automatizzato e confermati come positivi tramite cromatografia con gas/spettrometria di massa (GC/MS) con valore soglia di 300 ng/ml. Quarantanove campioni risultati positivi per la morfina hanno prodotto risultati positivi anche con OnTrak TesTstik (concordanza superiore al 99%).

		GC/MS	
		+	-
TesTstik	+	49	
	-	1*	

*Il campione conteneva 394 ng/ml di morfina secondo l'analisi con GC/MS.

Centosei campioni di urina, ottenuti da un laboratorio clinico e confermati come negativi tramite un dosaggio immunologico automatizzato con un valore soglia per morfina pari a 300 ng/ml, sono stati analizzati con OnTrak TesTstik. Centocinque campioni sono risultati negativi per la morfina anche con OnTrak TesTstik (concordanza superiore al 99%). Tutti i campioni positivi e negativi sono stati inoltre analizzati e confrontati con Abuscreen OnTrak per Morfina. Centocinquantesi campioni testati sia con Abuscreen OnTrak per Morfina sia con OnTrak TesTstik hanno evidenziato una concordanza del 99,3% fra i due metodi.

		Abuscreen OnTrak	
		+	-
TesTstik	+	50	0
	-	1*	105

*Il campione conteneva 394 ng/ml di morfina secondo l'analisi con GC/MS.

Precisione

La precisione di OnTrak TesTstik è stata determinata analizzando standard di droga in varie concentrazioni per la droga non modificata o per i relativi metaboliti rilevati da questo metodo. Per tutti i lotti è necessario ottenere risultati negativi con una concentrazione pari al 25% ($\frac{1}{4}x$) del valore soglia della rispettiva droga e risultati positivi con una concentrazione pari al 150% ($1\frac{1}{2}x$) del valore soglia della rispettiva droga, con un livello di sicurezza superiore al 95%.

Specificità

I seguenti composti, strutturalmente simili alla morfina, sono stati valutati allo scopo di determinarne la reattività incrociata con OnTrak TesTstik per Morfina. A ciascun composto sottoposto a test è stata aggiunta urina umana normale. I risultati sono espressi nella concentrazione minima necessaria per generare un risultato equivalente al valore soglia.



1 Aprire delicatamente l'involucro per estrarre il dispositivo del test. Far scorrere all'indietro la copertura protettiva per scoprire il tampone.



2 Immergere il tampone nel campione in modo che quest'ultimo raggiunga la LINEA DI IMMERSIONE. Mantenere il tampone immerso nel campione per circa 10 secondi.



3 Estrarre OnTrak Teststik dal campione e, mantenendolo al di sopra del contenitore del campione, far scorrere la copertura protettiva sul tampone.

Test completato— Test NON completato—
leggere i risultati NON leggere i risultati



4 Lasciare agire il test finché appare una striscia blu nella camera "TEST VALID" (vedere l'esempio a SINISTRA). Il test NON è terminato finché non appare la striscia blu nella camera "TEST VALID" (vedere l'esempio a DESTRA). Appena appare la striscia nella camera "TEST VALID", rimuovere la linguetta che copre la camera di lettura e leggere i risultati.



5 La presenza di una striscia blu nella camera di lettura dei risultati indica un risultato NEGATIVO.



6 L'assenza di colore nella camera di lettura indica un risultato POSITIVO. La camera di lettura presenta un segno più (+) di colore bianco.

Composti relativi alla morfina	Valore ng/ml appross. equivalente a 300 ng/ml morfina	Percentuale appross. di reattività incrociata
Codeina	300	100
Etilmorfina HCl	300	100
Diidrococaina bitartrato	300	100
Morfina-3-glucuronide	400	75
Diidromorfina	400	75
6-Acetil morfina	400	75
Idrococaina bitartrato	600	50
Idromorfone HCl	700	43
Tebaina	2000	15
N-norcocaina HCl	25.000	1,2
Ossicodone	25.000	1,2
Meperidina	100.000	0,3

Reattività incrociata con altre droghe

I seguenti composti sono stati testati con una concentrazione di 100.000 ng/ml e non hanno determinato reazioni incrociate con i dosaggi di OnTrak Teststik per Morfina.

Acetaminofene	Difenidramina
Acido acetilsalicilico	Difenilidantoina
Acido ascorbico	Dopamina
Acido gentsico	Dossilamina
Amfetamina	Ecgonina
Aminopirina	Ecgonina metil estere
Amitriptilina	Efedrina
Amobarbitale	Epinefrina
Ampicillina	Eritromicina
Aspartame	Estriolo
Atropina	Etere glicerolo guaiacolo
Benzocaina	Fenciclidina
Benzofetamina	b-Fenetilamina
Benzoilecgonina	Fenilbutazone
Butabarbitale	Fenilefrina
Caffeina	Fenilpropanolamina
Chetamina	Fenobarbitale
Chinidina	Fenopropene
Chinino	Fenotiazina
Clordiazepossido	Fentermina
Clorochina	Furosemide
Clorofeniramina	Glutetimide
Cloropromazina	Ibuprofene
Cocaina	Idroclorotiazide
Destrometorfano	p-Idrossiamfetamina
Destropossifene	Imipramina
Diazepam	

Ipoclorito di calcio	Noretindrone
Isoproterenolo	Norpseudoefedrina
Lidocaina	Oxazepam
LSD	Penicillina G
MDA	Pentobarbitale
MDMA	Procaina
Melanina	Prometazina
Metadone	Pseudoefedrina
Metamfetamina	Secobarbitale
Metaqualone	Sulindac
Metilfenidate	Tetraciclina
Metilprilone	Tetraidrozolina
Nalossone	Δ^9 -THC-9-acido carbossilico
Naltrexone	Tiramina
Naprossene	Trifluoperazina
Niacinamide	Verapamile
Nordiazepam	

Riferimenti

- Hawks RL, Chiang CN (a cura di) Urine testing for drugs of abuse. *National Institute on Drug Abuse (NIDA) Research Monograph 73*. 1986.
- Papadopoulos CN, Keats AS. Studies of analgesic drugs VI: Comparative respiratory depressant activity of phenazocine and morphine. *Clin Pharmacol Ther.* 1961;2:8.
- Louria DB, et al. The major medical complications of heroin addiction. *Ann Intern Med.* 1967;67:1.
- Dripps RD, Comroe JH Jr. Clinical studies on morphine I: The immediate effect of morphine administered intravenously and intramuscularly upon the respiration of normal man. *Anesthesiology.* 1945;6:462.
- Way EL, Adler TK. The pharmacological implications of the fate of morphine and its surrogates. *Pharmacol Rev.* 1960;12:383.
- Boerner U, et al. The metabolism of morphine and heroin in man. *Metab Rev.* 1975;4:39.
- Blum K. *Handbook of Abusable Drugs*. prima ed. New York, NY: Gardner Press Inc; 1984.
- Jaffe JH. Drug addiction and drug abuse. in: Gilman A, Rall T, Neis A, Taylor P (a cura di) *Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. ottava ed. New York, NY: McGraw Hill Pub Co; 1993:187-220.
- El Sohly HN, El Sohly MA. Poppy seed ingestion and opiates urinalysis: A closer look. *J Anal Toxicol.* 1990;14:308-310.
- Dati presenti nel file, Varian, Inc.


www.varian-onsite.com



Servizio clienti

Negli USA: 1-800-737-9667

Negli altri Paesi: 00 1 (949) 770-9381, interno 2

DAT.TechSupport@varianinc.com

 Varian, Inc.
Lake Forest, CA 92630 USA

 Varian B.V.
Herculesweg 8, 4338 PL Middelburg
 Paesi Bassi

Numero brevetto: 5,770,458

16152 1

© 2003, Varian, Inc.



VARIAN

Indicações

O OnTrak TesTstik™ para a Morfina é um teste de diagnóstico *in vitro* destinado para o uso profissional para detecção qualitativa de morfina na urina a uma concentração igual ou superior à concentração limite de 300 ng/ml. O OnTrak TesTstik para a Morfina não pode ser vendido ao público.

O OnTrak TesTstik apenas fornece um resultado analítico do teste preliminar. Para obter a confirmação do resultado da análise deverá usar-se um método químico mais específico. Para confirmação, o método ideal é o de cromatografia gasosa/espectrometria de massa (GC/MS).¹ Na avaliação dos resultados de qualquer teste de drogas de abuso devem ter-se sempre em conta as considerações de ordem clínica e o discernimento profissional, sobretudo quando são usados resultados positivos preliminares.

Sumário

A morfina, produto natural extraído das papoilas, é um analgésico narcótico que tem sido usado através dos séculos como medicamento para aliviar as dores intensas. Depois de extraída do ópio que se obtém a partir da resina da papoila, a morfina pode ser então refinada quimicamente transformando-se em heroína (o análogo diacetilado mais potente da droga original). Estes "opióceos", quimicamente semelhantes, fazem diminuir sensibilidade perante os estímulos físicos e psicológicos, atenuando a dor, o medo e a ansiedade. Os consumidores mostram-se geralmente letárgicos e indiferentes. Os efeitos secundários podem incluir constrição das pupilas, prurido, prisão de ventre, náusea, vômitos e depressão respiratória. A morte por dose excessiva, geralmente provocada por um erro de cálculo da dose ou pela sua flutuação de potência, é devida à insuficiência respiratória.²⁻⁴

Os opiáceos são administrados habitualmente por via endovenosa ou subcutânea, podendo também ser fumados ou aspirados por via nasal. Logo que entram na circulação sanguínea, os opiáceos tendem a concentrar-se nos pulmões, baço, rins e fígado; são detectadas concentrações de teor menos elevado na musculatura do corpo e no sistema nervoso central. Existem diferentes vias envolvidas na desintoxicação dos opiáceos no organismo, nomeadamente a eliminação de grupos químicos secundários (dealcilação), adição de grupos de hidroxilo, degradação hidrolítica, quebras hidrolíticas e conjugação com ácido glucurónico (um açúcar comum do organismo).⁵ A morfina é excretada na urina sob a forma de morfina-3-glucuronídeo, morfina livre inalterada e outros metabolitos menores. Embora alguns metabolitos opiáceos apareçam na bília e nas fezes, a excreção urinária constitui a sua via principal de eliminação.^{1,6}

Os opiáceos produzem uma dependência física intensa; os sintomas de síndrome de abstinência podem começar a aparecer poucas horas depois da última dose, podendo continuar por um período de 5 - 10 dias. É possível que o toxicodependente continue com o consumo continuado de opiáceos tanto para evitar o desconforto do síndrome da abstinência como para atingir aquela desejada impassível euforia.^{7,8}

Princípio do teste

Os ensaios com o OnTrak TesTstik baseiam-se no princípio de inibição da captura de micropartículas. O teste depende da competitividade entre a droga que possa estar presente na urina submetida ao teste e o conjugado da droga imobilizada na membrana para a ligação aos anticorpos que revestem as micropartículas coradas.

Durante a imersão do TesTstik na amostra da urina, parte dessa amostra é absorvida pelo material absorvente do TesTstik. A amostra absorvida desloca-se por capilaridade através de uma tira de reagente integrada no dispositivo. Na tira do reagente, a amostra re-hidrata e mobiliza as micropartículas azuis revestidas de anticorpos. A suspensão de urina com micropartículas continua a sua migração pela tira reagente e entra em contacto com o conjugado da droga imobilizado. Na ausência de

droga na urina, as micropartículas revestidas de anticorpos unem-se ao conjugado da droga formando-se então uma faixa azul na janela do resultado (sinal "negativo").

Se houver droga presente na amostra, esta tende a misturar-se com as micropartículas revestidas de anticorpos. Se se verificar a presença de droga em quantidade suficiente, as micropartículas ficarão inibidas de se misturarem com o conjugado da droga presente na membrana, não se registando então a formação de qualquer faixa azul na janela do resultado. Uma presumível amostra positiva ("não-negativa") faz com que a membrana permaneça branca (sinal "positivo").

Verifica-se uma reacção adicional anticorpo/antígeno na área do "TEST VALID". A banda azul "TEST VALID" aparece quando os anticorpos anti-albumina sérica bovina (Anti-BSA), anticorpos, existentes na membrana reagente, que se mistura com o antígeno BSA nas micropartículas tingidas de azul. A presença da banda de "TEST VALID" indica que foi completado o teste, que os reagentes são viáveis e que os resultados estão prontos para serem interpretados.

Reagentes

1. Micropartículas coradas de azul e revestidas de um anticorpo monoclonal de rato anti-morfina e BSA numa solução tampão contendo conservante e seca sobre uma membrana.
2. Conjugados da droga imobilizados na membrana.
3. Anticorpo monoclonal de rato anti-BSA imobilizado na membrana.

Avisos e precauções

Para utilização de diagnóstico *in vitro*. Pratique as precauções normais para tratamento de todos os reagentes laboratoriais. Todos os resíduos resultantes do teste deverão ser deitados fora de acordo com os regulamentos locais.

Armazenamento e estabilidade

O OnTrak TesTstik deve ser guardado nas bolsas de acondicionamento originais e armazenado a uma temperatura ambiente de 15 - 30 °C (59 - 86 °F). Se a bolsa de acondicionamento do TesTstik estiver danificada (por ex., se tiver buracos ou rasgões), não use esse TesTstik. Não use o TesTstik depois de ter expirado o prazo de validade que estiver marcado na parte exterior da bolsa.

Recolha e preparação da amostra

O OnTrak TesTstik está formulado para ser utilizado com amostras de urina. Amostras frescas de urina não requerem manutenção especial nem tratamento preliminar. Não são necessários aditivos nem conservantes. Recomenda-se que as amostras originais sejam armazenadas refrigeradas (2 - 8 °C ou 36 - 46 °F) e testadas dois dias após a recolha. Para um armazenamento mais longo recomenda-se que sejam congeladas.

Amostras que contenham materiais humanos deverão ser tratadas como potencialmente infecciosas. Utilize os procedimentos de laboratório seguros como os descritos em *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* (Número da Publicação HHS [CDC] 93-8395).

Procedimento**Materiais fornecidos**

50 OnTrak TesTstik para pontas de morfina embalados individualmente

Materiais auxiliares

	Peça N°.	Quantidade
Fita comprovativa	42212	100 tiras/emb.
Luvas de látex	42210	50 pares
Copos para recolha	47123	100 copos/emb.
Faixas de adulteração	3111407	25 faixas/emb.

Contacte o Serviço de Assistência ao Cliente para obter informações do material de controlo comercialmente disponíveis.

Instruções de utilização

O OnTrak TesTstik está pronto a ser usado directamente a partir da bolsa de acondicionamento e deve ser usado dentro de 8 horas a partir do momento em que for retirado da bolsa de acondicionamento. Este período pode ser menor em climas extremamente húmidos. Não abra a bolsa de acondicionamento se não estiver à temperatura ambiente (15 - 30 °C ou 59 - 86 °F).

A temperatura das amostras deverá situar-se entre a temperatura do meio ambiente e a temperatura do corpo humano, 15 - 37 °C (59 - 99 °F). Se a amostra tiver sido congelada, aguarde até que tenha atingido a temperatura ambiente antes de efectuar os testes. A fim de garantir uma quantidade suficiente de amostra para o teste de confirmação (se tal for necessário), aconselha-se que sejam recolhidos pelo menos 30 ml de amostra.

1. Retirar completamente a capa protectora da zona absorvente do teste (até à linha "Dip").
2. Mergulhar lentamente na amostra a zona absorvente exposta até a amostra atingir a linha de imersão. Não mergulhar o dispositivo todo na urina. Manter o OnTrak TesTstik para a Morfina imerso na amostra durante aproximadamente 10 segundos.
3. Retirar da amostra o OnTrak TesTstik para a Morfina e, mantendo-o ainda por cima da amostra, fazer deslizar a capa protectora sobre a zona absorvente até parar. Deixar prosseguir o teste até aparecer uma faixa azul nítida na janela de "TEST VALID" (veja a secção de resultados abaixo). Enquanto se processa o teste poderá segurar ou pousar o OnTrak TesTstik para a Morfina. Não é necessário marcar o tempo de cada etapa. Atenção: Se a faixa de "Test Valid" não aparecer, volte a inclinar o OnTrak TesTstik para a Morfina por cerca de 10 segundos. Deixe assentar tranquilamente por mais 1-3 minutos. Quando se formar a linha de "Test Valid", passe ao ponto 4.
4. Retirar a pala da capa protectora que cobre a janela do resultado. Ler e anotar o resultado.

Controlo de qualidade

Os testes de controlo efectuados em intervalos regulares são uma boa prática laboratorial e podem ser exigidos pelas normas federais, estatais ou locais. Verifique sempre com os órgãos licenciados ou acreditados para se certificar que o seu programa de controlo obedece às normas estabelecidas.

Controlo interno: Cada OnTrak TesTstik MOR tem processos de controlo integrados. A banda "TEST VALID" é um processo de controlo interno POSITIVO. O aparecimento da banda azul "TEST VALID" significa que foi utilizado um volume de amostra adequado, a amostra e os reagentes atingiram a membrana e os reagentes presentes na banda "TEST VALID" e o indicador conjugado a cor funcionaram. Além disso, o fundo da janela de resultados deverá ser nítido e fornecer um resultado claro. Se aparecer um sombreado de cor no fundo da janela de resultado, poderá ter ocorrido uma ligação não específica do anticorpo, tornando difícil interpretar o resultado do teste. A nitidez do fundo da janela de resultados pode ser considerada um processo de controlo interno NEGATIVO. Se a banda de teste válido não aparecer na janela "TEST VALID", ou se o teste não for claro, o teste não é válido e deverá efectuar um novo teste.

Controlo externo: Recomenda-se a utilização dos controlos positivo e negativo para testar uma nova encomenda do produto ou quando for utilizado um lote novo. Contacte o Serviço de Assistência ao Cliente para obter informações do material de controlo comercialmente disponível. Estes controlos deverão produzir os resultados esperados. Se tais resultados não forem obtidos, não deverá realizar mais análises com esse lote de testes, sendo necessário de imediato contactar com o Serviço de Assistência ao Cliente. Siga as regras federais, estatais e locais apropriadas quando efectuar controlos externos.

Resultados

Logo que apareça uma faixa azul na janela "TEST VALID" (em aproximadamente três minutos), deverá retirar a pala da capa protectora e interpretar os resultados. Os resultados podem ser interpretados até cerca de 30 minutos, após se ter formado a banda "TEST VALID".

Um resultado negativo é indicado pelo aparecimento de uma banda azul (sinal "negativo") em qualquer parte da janela de resultados do teste. Uma vez que uma amostra negativa também pode originar uma faixa pálida ou incompleta, **qualquer** cor na janela de resultados do teste indicará um resultado negativo.

Um resultado positivo presumível (droga presente ao nível do limite ou acima) é indicado pela ausência de uma banda azul na janela de resultados do teste. Na janela aparece o sinal mais (+), branco.

Limitações

Para obter informação sobre as substâncias testadas como possíveis interferentes deste ensaio, deverá ser consultada a secção "Específicas características de funcionamento". Existe a possibilidade de outras substâncias e/ou factores interferirem nos resultados do teste, originando falsos resultados (por ex., erros técnicos ou de procedimento). A adulteração da amostra com agentes oxidantes e/ou agentes ácidosos ou alcalinos pode originar falsos resultados. Se suspeitar de adulteração, deverá colher uma nova amostra e usar um novo OnTrak TesTstik. Para obter informações de como os agentes adulterantes podem afectar o funcionamento deste ensaio, contacte o Serviço de Assistência ao Cliente.

Um resultado positivo presumível obtido com este ensaio indica a presença de drogas ou metabolitos de drogas na urina mas não reflecte o grau de intoxicação.

A ingestão de alimentos que contenham sementes de papoila é susceptível de causar resultados positivos devido ao teor natural de morfina que se encontra nas sementes de papoila.⁹ Quando presente em quantidade significativa, esta "morfina de semente de papoila" pode ser detectada mediante todos os ensaios químicos e imunológicos para morfina.

Específicas características de funcionamento¹⁰

Exactidão

A avaliação do OnTrak TesTstik foi efectuada utilizando amostras testadas por um imunoensaio automatizado com a confirmação positiva pelo método GC/MS (a uma concentração limite de 300 ng/ml). Quarenta e nove amostras positivas para morfina resultaram positivas por meio do OnTrak TesTstik (>99%).

		GC/MS	
		-	+
TesTstik	+		49
	-		1*

*Amostra que continha 394 ng/ml de morfina por GC/MS.

Foram avaliadas 106 amostras de urina obtidas a partir do laboratório clínico e consideradas negativas por um imunoensaio automatizado relativamente a uma concentração limite de 300 ng/ml para morfina, utilizando o OnTrak TesTstik. 105 (>99%) resultaram negativas para morfina utilizando um OnTrak TesTstik.

Também se procedeu a ensaios com todas as amostras positivas e negativas utilizando o Abuscreen OnTrak para a Morfina. 156 amostras testadas pelo OnTrak TesTstik e pelo Abuscreen OnTrak para a Morfina revelaram uma incidência de 99,3% entre ambos.

		Abuscreen OnTrak	
		+	-
TesTstik	+	50	0
	-	1*	105

*Amostra que continha 394 ng/ml de morfina por GC/MS.

Precisão

A precisão do OnTrak TesTstik foi determinada mediante a análise de diversas concentrações de drogas-padrão relativamente às drogas principais ou metabolitos de drogas detectados por este sistema. É exigido a todos os lotes um nível de confiança superior a 95% na obtenção de resultados negativos com drogas a 25% (¼ x) das suas concentrações limite respectivas, e um nível de confiança superior a 95% na obtenção de resultados positivos com drogas a 150% (1½ x) das suas concentrações limite respectivas.

Especificidade

Para determinar a sua reactividade cruzada com o OnTrak TesTstik para a Morfina foram testados os seguintes compostos estruturalmente semelhantes a morfina. Cada um dos compostos testado foi preparado em urina humana normal. Os resultados são expressos em como a quantidade de composto capaz de proporcionar resultados equivalentes ao limite estabelecido para essa análise.



1 Abra com cuidado a bolsa de acondicionamento e retire a ponta. Retire completamente a capa protectora da zona absorvente do teste.



2 Mergulhe lentamente na amostra a zona absorvente exposta até a amostra atingir a DIP LINE (linha de imersão). Mantenha a ponta na amostra durante aproximadamente 10 segundos.



3 Retire a ponta da amostra. Enquanto segura a ponta sobre o copo da amostra, faça deslizar a capa protectora sobre a zona absorvente até parar.

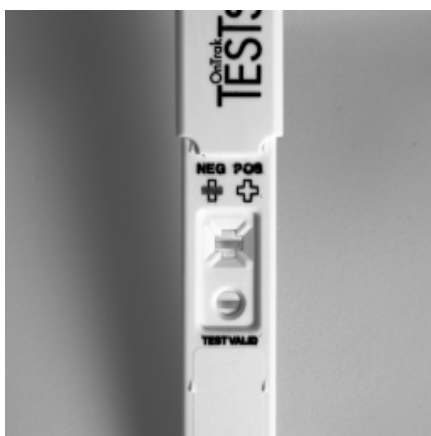
Teste completo—
pronto para
interpretar os
resultados



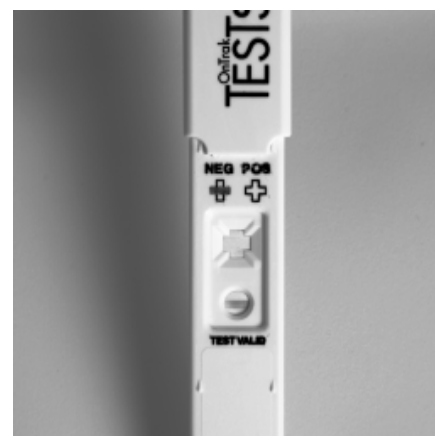
Teste NÃO completo—
NÃO interprete os
resultados



4 Deixe prosseguir o teste até aparecer uma banda azul nítida na janela de "TEST VALID" (veja o exemplo da ESQUERDA). O teste NÃO está completo até aparecer uma banda azul na janela de "TEST VALID" (veja o exemplo da DIREITA). Assim que aparecer a linha de "TEST VALID", retire a pala da capa protectora e interprete o resultado.



5 Uma banda azul na janela de resultados indica um resultado NEGATIVO.



6 A ausência de cor na janela de resultados indica um resultado POSITIVO. A janela aparece com um sinal de mais (+) branco.

Relacionado com morfina componentes	ng/ml aprox. equivalentes a 300 ng/ml morfina	Porcentagem aprox. de reactividade cruzada
Codeína	300	100
HCl de etilmorfina	300	100
Bitartrato de dihidrocodeína	300	100
Morfina-3-glicuronídeo	400	75
Dihidromorfina	400	75
6-acetil-morfina	400	75
Bitartrato de hidrocodona	600	50
HCl de hidromorfona	700	43
Tebaína	2000	15
HCl de N-norcodeína	25.000	1,2
Oxicodona	25.000	1,2
Meperidina	100.000	0,3

Reactividade cruzada com drogas adicionais

Os seguintes compostos foram testados a 100.000 ng/ml, não se tendo detectado qualquer reactividade cruzada com o OnTrak TesTstik para o ensaio com morfina.

Acetaminofeno	Difenildantoina
Ácido acetilsalicílico	Dopamina
Ácido ascórbico	Doxilamina
Ácido gentsísico	Ecgonina
Aminopirina	Efedrina
Amitriptilina	Epinefrina
Amobarbital	Eritromicina
Ampicilina	Éster metílico de ecgonina
Anfetamina	Estriol
Aspartame	Éter glicerílico do guaiacol
Atropina	Fenciclidina
Benzocaína	β-fenetilamina
Benzofetamina	Fenilbutazona
Benzoilecgonina	Fenilefrina
Butabarbital	Fenilpropanolamina
Cafeína	Fenobarbital
Cetamina	Fenoprofeno
Clordiazepóxido	Fenotiazina
Cloroquina	Fentermina
Cocaína	Furosemida
Colorfeniramina	Glutetimida
Colorpromazina	Hidroclorotiazida
Dextrometorfano	p-hidroxianfetamina
Dextropropixifeno	Hipocloreto de cálcio
Diazepam	Ibuprofeno
Difenidramina	Imipramina

Isoproterenol	Norpseudoefedrina
Lidocaína	Oxazepam
LSD	Penicilina G
MDA	Pentobarbital
MDMA	Procaina
Melanina	Prometazina
Metadona	Pseudoefedrina
Metanfetamina	Quina
Metaqualona	Quinidina
Metilfenidato	Secobarbital
Metiprilon	Sulindac
Naloxona	Tetraciclina
Naltrexona	Tetraidrozolina
Naproxene	Δ ⁹ -THC-9 ácido carboxílico
Niacinamida	Tiramina
Nordiazepam	Trifluoperazina
Noretindrona	Verapamil

Bibliografia

- Hawks RL, Chiang CN, eds. Urine testing for drugs of abuse. *National Institute on Drug Abuse (NIDA) Research Monograph 73*. 1986.
- Papadopoulos CN, Keats AS. Studies of analgesic drugs VI: Comparative respiratory depressant activity of phenazocine and morphine. *Clin Pharmacol Ther.* 1961;2:8.
- Louria DB, et al. The major medical complications of heroin addiction. *Ann Intern Med.* 1967;67:1.
- Dripps RD, Comroe JH Jr. Clinical studies on morphine I: The immediate effect of morphine administered intravenously and intramuscularly upon the respiration of normal man. *Anesthesiology.* 1945;6:462.
- Way EL, Adler TK. The pharmacological implications of the fate of morphine and its surrogates. *Pharmacol Rev.* 1960;12:383.
- Boerner U, et al. The metabolism of morphine and heroin in man. *Metab Rev.* 1975;4:39.
- Blum K. *Handbook of Abusable Drugs*. 1st ed. New York, NY: Gardner Press Inc; 1984.
- Jaffe JH. Drug addiction and drug abuse. in: Gilman A, Rall T, Neis a, Taylor P, eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th ed. New York, NY: McGraw Hill Pub Co; 1993:187-220.
- EISohly HN, EISohly MA. Poppy seed ingestion and opiates urinalysis: A closer look. *J Anal Toxicol.* 1990;14:308-310.
- Ficheiros da Varian, Inc.


www.varian-onsite.com



Serviço de Assistência ao Cliente

Dentro dos E.U.A.: 1-800-737-9667

Fora dos E.U.A.: 00 1 (949) 770-9381, extensão 2

DAT.TechSupport@varianinc.com

 Varian, Inc.
Lake Forest, CA 92630 USA

 Varian B.V.
Herculesweg 8, 4338 PL Middelburg
 Holanda

Número da patente: 5,770,458

16152 1

© 2003, Varian, Inc.



VARIAN