

BENZODIAZEPINE SIERICHE in LC/MS – Codice LC80210

(Bromazepam, Lorazepam, Clonazepam, Flunitrazepam, Clordemetildiazepam, Nordiazepam, Clobazam, Diazepam, Midazolam, Nitrazepam, Oxazepam, Flurazepam, Triazolam, Norclobazam, Zopiclone, Trazodone, Demoxepam, Clordiazepossido)

INTRODUZIONE

Le Benzodiazepine sono i farmaci elettivi nella terapia delle sindromi ansiose. Ogni Benzodiazepina ha in proporzioni diverse azione ansiolitica, ipnotica, sedativa, miorilassante e anticonvulsivante.

Tutte le Benzodiazepine sono efficaci nell'ansia e nell'insonnia e la rapidità d'azione dipende dalla velocità con cui si raggiungono le concentrazioni efficaci nel S.N.C.

Il recettore delle Benzodiazepine è un particolare sito del recettore per il GABA- α , il *Flumazenil* è affine al recettore delle Benzodiazepine e quindi annulla l'attività anti-convulsivante delle Benzodiazepine.

Il trattamento protratto delle Benzodiazepine induce tolleranza e dipendenza.

Nel prevedere l'intensità e la durata dell'azione clinica nonché nell'effettuare il dosaggio del farmaco su liquidi biologici bisogna tener conto del fatto che le Benzodiazepine danno origine a metaboliti farmacologicamente attivi. Le Benzodiazepine sono molecole cicliche costituite da un anello benzenico condensato con un anello eterociclico eptatomico azotato in 1,4 oppure in 1,5 (diazepina). L'anello eptatomico lega in posizione 5 un fenile. Nelle triazol-Benzodiazepine c'è anche l'anello del triazolo. Le differenze fra le varie Benzodiazepine dipendono dai sostituenti sugli anelli.

Hanno una struttura molecolare idrofobica e quindi sono ben assorbite per via orale. Si distribuiscono in tutti i tessuti e superano facilmente la barriera ematocerebrale.

Le benzodiazepine così come tali e i loro metaboliti si legano alle proteine plasmatiche e sono metabolizzate a livello epatico. I loro metaboliti si formano per dealchilazione dell'atomo di azoto in posizione 1 e idrossilazione dell'atomo di carbonio in posizione 3, trasformandosi in composti meno idrofobici.

Molti di questi metaboliti sono successivamente coniugati con le proteine ed eliminati con le urine come glucoronati o solforati.

 EUREKA S.R.L. LAB DIVISION
Via M. D'Antona 28
60033 Chiaravalle (AN) - Italy
Tel. +39 071 7450790
eureka-support@sentinel.it
www.eurekakit.com



CE

Questo prodotto adempie a tutte le esigenze della Direttiva 98/79/CE sui dispositivi medico-diagnostici in vitro (IVD). La dichiarazione di conformità CE è disponibile su richiesta.

N° 003	Benzodiazepine sieriche in LC/MS	08/2024
--------	----------------------------------	---------

CARATTERISTICHE DEL METODO

Principio del Metodo:

Le Benzodiazepine vengono deproteinizzate con un opportuno reagente contenente lo standard interno, centrifugate e direttamente iniettate in LC/MS.

Recupero del Metodo :

	Cloq	Cm	Cs
Bromazepam	96,31	110,31	133,87
Lorazepam	109,19	116,58	136,87
Clonazepam	105,89	119,77	141,36
Flunitrazepam	107,25	119,08	143,84
Clordemetildiazepam	100,47	110,07	133,03
Nordiazepam	106,68	109,54	132,95
Clobazam	111,82	117,11	136,88
Diazepam	103,37	111,17	132,93
Midazolam	118,80	125,11	145,12
Nitrazepam	110,17	115,99	138,75
Oxazepam	100,44	108,31	128,13
Flurazepam	108,78	115,45	136,57
Triazolam	116,09	119,85	143,42
Norclobazam	110,91	117,98	136,45
Zopiclone	81,02	84,20	97,67
Trazodone	115,08	106,74	133,85
Demoxepam	88,77	95,41	115,81
Clordiazepossido	91,88	100,11	118,51

Sensibilità analitica (LLOD) :

Bromazepam :	0,2	µg/L
Lorazepam :	0,2	µg/L
Clonazepam :	0,05	µg/L
Flunitrazepam :	0,05	µg/L
Clordemetildiazepam :	0,1	µg/L
Nordiazepam :	1,0	µg/L
Clobazam :	0,4	µg/L
Diazepam :	1,0	µg/L
Midazolam :	0,2	µg/L
Nitrazepam :	0,1	µg/L
Oxazepam:	1,0	µg/L

Flurazepam:	0,05 µg/L
Triazolam:	0,04 µg/L
Norclobazam:	1,0 µg/L
Zopiclone:	0,05 µg/L
Trazodone:	1,5 µg/L
Demoxepam:	1,5 µg/L
Clordiazepossido:	0,4 µg/L

Minima concentrazione analizzabile (LLOQ) :

Bromazepam :	0,6 µg/L
Lorazepam :	0,6 µg/L
Clonazepam :	0,2 µg/L
Flunitrazepam :	0,2 µg/L
Clordemetildiazepam :	0,4 µg/L
Nordiazepam :	5,0 µg/L
Clobazam :	1,2 µg/L
Diazepam :	4,0 µg/L
Midazolam :	0,6 µg/L
Nitrazepam :	0,4 µg/L
Oxazepam:	5,0 µg/L
Flurazepam:	0,2 µg/L
Triazolam:	0,1 µg/L
Norclobazam:	10,0 µg/L
Zopiclone:	0,2 µg/L
Trazodone:	5,0 µg/L
Demoxepam:	6,0 µg/L
Clordiazepossido:	1,2 µg/L

Linearità :

Bromazepam :	0,6 - 1440 µg/L
Lorazepam :	0,6 - 1440 µg/L
Clonazepam :	0,2 - 480 µg/L
Flunitrazepam :	0,2 - 480 µg/L
Clordemetildiazepam :	0,4 - 960 µg/L
Nordiazepam :	5,0 - 12000 µg/L
Clobazam :	1,2 - 2880 µg/L
Diazepam :	4,0 - 9600 µg/L
Midazolam :	0,6 - 1440 µg/L
Nitrazepam :	0,4 - 960 µg/L
Oxazepam:	5,0 - 6000 µg/L
Flurazepam:	0,2 - 480 µg/L
Triazolam:	0,1 - 240 µg/L
Norclobazam:	10,0 - 9000 µg/L
Zopiclone:	0,2 - 480 µg/L
Trazodone:	5,0 - 8400 µg/L
Demoxepam:	6,0 - 14400 µg/L
Clordiazepossido:	1,2 - 7200 µg/L

Range terapeutico nel siero :

Bromazepam :	50 – 200 µg/L
Lorazepam :	10 – 15 µg/L 20 – 250 µg/L*
Clonazepam :	4 – 80 µg/L
Flunitrazepam :	5 – 15 µg/L
Clordemetildiazepam :	10 – 100 µg/L
Nordiazepam :	20 – 800 µg/L
Clobazam :	30 – 300 µg/L
Diazepam :	200 – 2500 µg/L
Midazolam :	6 – 15 µg/L 40 – 250 µg/L*
Nitrazepam :	30 – 100 µg/L
Oxazepam:	200 – 1500 µg/L
Flurazepam*:	20 - 100 µg/L
Triazolam:	2 - 20 µg/L
Norclobazam:	300 – 3000 µg/L
Zopiclone:	10 - 50 µg/L
Trazodone:	700 - 1000 µg/L
Demoxepam*:	500 - 740 µg/L
Clordiazepossido:	400 - 3000 µg/L

Ref. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011

*Ref. Schulz et al.: Therapeutic and toxic blood concentration of nearly 1000 drugs and other xenobiotics. Critical care 2012

Accuratezza intra serie (errore relativo %)

Bromazepam:

Ci	Cs
18 µg/L	144 µg/L
2,36%	2,0%

Accuratezza inter serie (errore relativo %)

Bromazepam:

Ci	Cs
18 µg/L	144 µg/L
3,64%	4,0%

Riproducibilità intra serie (coefficiente di variazione %) Bromazepam:

CI	Cm	Cs
0,6 µg/L	72 µg/L	360 µg/L
3,98%	2,55%	1,44%

Riproducibilità inter serie (coefficiente di variazione %) Bromazepam:

CI	Cm	Cs
0,6 µg/L	72 µg/L	360 µg/L
5,07%	3,22%	2,38%

Coefficiente di correlazione R² + Dev Std

0,9966 ± 0,0010 Bromazepam

Accuratezza intra serie (errore relativo %)**Lorazepam:**

Ci	Cs
18 µg/L	144 µg/L
3,31%	2,58%

Accuratezza inter serie (errore relativo %)**Lorazepam:**

Ci	Cs
18 µg/L	144 µg/L
4,5%	2,95%

Riproducibilità intra serie (coefficiente di variazione %) Lorazepam:

CI	Cm	Cs
0,6 µg/L	72 µg/L	360 µg/L
3,29%	0,98%	1,32%

Riproducibilità inter serie (coefficiente di variazione %) Lorazepam:

CI	Cm	Cs
0,6 µg/L	72 µg/L	360 µg/L
5,02%	2,18%	1,63%

Coefficiente di correlazione R² + Dev Std

0,9966 ± 0,0010 Lorazepam

Accuratezza intra serie (errore relativo %)**Clonazepam:**

Ci	Cs
6 µg/L	48 µg/L
2,99%	3,61%

Accuratezza inter serie (errore relativo %)**Clonazepam:**

Ci	Cs
6 µg/L	48 µg/L
3,44%	4,25%

Riproducibilità intra serie (coefficiente di variazione %) Clonazepam:

CI	Cm	Cs
0,2 µg/L	24 µg/L	120 µg/L
6,11%	2,05%	1,86%

Riproducibilità inter serie (coefficiente di variazione %) Clonazepam:

CI	Cm	Cs
0,2 µg/L	24 µg/L	120 µg/L
7,01%	2,8%	2,04%

Coefficiente di correlazione R² + Dev Std

0,9982 ± 0,0003 Clonazepam

Accuratezza intra serie (errore relativo %)**Flunitrazepam:**

Ci	Cs
6 µg/L	48 µg/L
1,75%	1,82%

Accuratezza inter serie (errore relativo %)**Flunitrazepam:**

Ci	Cs
6 µg/L	48 µg/L
2,46%	2,07%

Riproducibilità intra serie (coefficiente di variazione %) Flunitrazepam:

CI	Cm	Cs
0,2 µg/L	24 µg/L	120 µg/L
5,41%	1,96%	1,73%

Riproducibilità inter serie (coefficiente di variazione %) Flunitrazepam:

CI	Cm	Cs
0,2 µg/L	24 µg/L	120 µg/L
7,23%	3,05%	2,38%

Coefficiente di correlazione R² + Dev Std

0,9982 ± 0,0005 Flunitrazepam

Accuratezza intra serie (errore relativo %) Clordemetildiazepam:

Ci	Cs
12 µg/L	96 µg/L
1,67%	4,53%

Accuratezza inter serie (errore relativo %) Clordemetildiazepam:

Ci	Cs
12 µg/L	96 µg/L
3,63%	6,25%

Riproducibilità intra serie (coefficiente di variazione %) Clordemetildiazepam:

CI	Cm	Cs
0,4 µg/L	48 µg/L	240 µg/L
1,00%	1,31%	0,40%

Riproducibilità inter serie (coefficiente di variazione %) Clordemetildiazepam:

CI	Cm	Cs
0,4 µg/L	48 µg/L	240 µg/L
2,82%	2,11%	0,87%

Coefficiente di correlazione R² + Dev Std

0,9966 ± 0,0010 Clordemetildiazepam

Accuratezza intra serie (errore relativo %) Nordiazepam:

Ci	Cs
150 µg/L	1200 µg/L
3,74%	4,21%

Accuratezza inter serie (errore relativo %) Nordiazepam:

Ci	Cs
150 µg/L	1200 µg/L
4,35%	4,01%

Riproducibilità intra serie (coefficiente di variazione %) Nordiazepam:

CI	Cm	Cs
5 µg/L	600 µg/L	3000 µg/L
4,90%	1,10%	0,67%

Riproducibilità inter serie (coefficiente di variazione %) Nordiazepam:

CI	Cm	Cs
5 µg/L	600 µg/L	3000 µg/L
5,29%	1,64%	1,78%

Coefficiente di correlazione R² + Dev Std

0,9984 ± 0,0005 Nordiazepam

Accuratezza intra serie (errore relativo %)
Clobazam:

Ci	Cs
36 µg/L	288 µg/L
1,70%	4,83%

Accuratezza inter serie (errore relativo %)
Clobazam:

Ci	Cs
36 µg/L	288 µg/L
3,49%	5,19%

Riproducibilità intra serie (coefficiente di variazione %) Clobazam:

CI	Cm	Cs
1,2 µg/L	144 µg/L	720 µg/L
3,41%	0,88%	0,42%

Riproducibilità inter serie (coefficiente di variazione %) Clobazam:

CI	Cm	Cs
1,2 µg/L	144 µg/L	720 µg/L
5,64%	3,60%	1,46%

Coefficiente di correlazione R² + Dev Std

0,9976 ± 0,0011 Clobazam

Accuratezza intra serie (errore relativo %)
Diazepam:

Ci	Cs
120 µg/L	960 µg/L
4,10%	2,73%

Accuratezza inter serie (errore relativo %)
Diazepam:

Ci	Cs
120 µg/L	960 µg/L
4,43%	4,10%

Riproducibilità intra serie (coefficiente di variazione %) Diazepam:

CI	Cm	Cs
4 µg/L	480 µg/L	2400 µg/L
4,97%	1,11%	1,04%

Riproducibilità inter serie (coefficiente di variazione %) Diazepam:

CI	Cm	Cs
4 µg/L	480 µg/L	2400 µg/L
4,93%	1,97%	1,05%

Coefficiente di correlazione R² + Dev Std

0,9986 ± 0,0002 Diazepam

Accuratezza intra serie (errore relativo %)
Midazolam:

Ci	Cs
18 µg/L	144 µg/L
4,02%	3,60%

Accuratezza inter serie (errore relativo %)
Midazolam:

Ci	Cs
18 µg/L	144 µg/L
5,13%	4,00%

Riproducibilità intra serie (coefficiente di variazione %) Midazolam:

CI	Cm	Cs
0,6 µg/L	72 µg/L	360 µg/L
2,20%	0,58%	1,08%

Riproducibilità inter serie (coefficiente di variazione %) Midazolam:

CI	Cm	Cs
0,6 µg/L	72 µg/L	360 µg/L
4,30%	1,27%	1,74%

Coefficiente di correlazione R² + Dev Std

0,9987 ± 0,0002 Midazolam

Accuratezza intra serie (errore relativo %) Nitrazepam:

Ci	Cs
12 µg/L	96 µg/L
1,73%	0,65%

Accuratezza inter serie (errore relativo %) Nitrazepam:

Ci	Cs
12 µg/L	96 µg/L
2,65%	1,94%

Riproducibilità intra serie (coefficiente di variazione %) Nitrazepam:

CI	Cm	Cs
0,4 µg/L	48 µg/L	240 µg/L
3,40%	1,70%	0,55%

Riproducibilità inter serie (coefficiente di variazione %) Nitrazepam:

CI	Cm	Cs
0,4 µg/L	48 µg/L	240 µg/L
4,19%	2,30%	1,25%

Coefficiente di correlazione R² + Dev Std

0,9985 ± 0,0003 Nitrazepam

Accuratezza intra serie (errore relativo %) Oxazepam:

Ci	Cs
150 µg/L	1200 µg/L
4,53%	2,35%

Accuratezza inter serie (errore relativo %) Oxazepam:

Ci	Cs
150 µg/L	1200 µg/L
5,30%	2,75%

Riproducibilità intra serie (coefficiente di variazione %) Oxazepam:

CI	Cm	Cs
5 µg/L	600 µg/L	3000 µg/L
6,22%	0,65%	1,12%

Riproducibilità inter serie (coefficiente di variazione %) Oxazepam:

CI	Cm	Cs
5 µg/L	600 µg/L	3000 µg/L
6,98%	1,57%	1,36%

Coefficiente di correlazione R² + Dev Std

0,9970 ± 0,0009 Oxazepam

Accuratezza intra serie (errore relativo %)
Flurazepam:

Ci	Cs
6 µg/L	48 µg/L
3,48%	2,48%

Accuratezza inter serie (errore relativo %)
Flurazepam:

Ci	Cs
6 µg/L	48 µg/L
5,46%	3,48%

Riproducibilità intra serie (coefficiente di variazione %) **Flurazepam:**

CI	Cm	Cs
0,2 µg/L	24 µg/L	120 µg/L
6,00%	0,62%	1,12%

Riproducibilità inter serie (coefficiente di variazione %) **Flurazepam:**

CI	Cm	Cs
0,2 µg/L	24 µg/L	120 µg/L
6,79%	2,34%	1,66%

Coefficiente di correlazione R² + Dev Std

0,9988 ± 0,0003 Flurazepam

Accuratezza intra serie (errore relativo %)
Triazolam:

Ci	Cs
3 µg/L	24 µg/L
2,39%	2,26%

Accuratezza inter serie (errore relativo %)
Triazolam:

Ci	Cs
3 µg/L	24 µg/L
4,30%	3,59%

Riproducibilità intra serie (coefficiente di variazione %) **Triazolam:**

CI	Cm	Cs
0,1 µg/L	12 µg/L	60 µg/L
7,11%	0,91%	0,91%

Riproducibilità inter serie (coefficiente di variazione %) **Triazolam:**

CI	Cm	Cs
0,1 µg/L	12 µg/L	60 µg/L
6,85%	1,20%	1,22%

Coefficiente di correlazione R² + Dev Std

0,9984 ± 0,0003 Triazolam

Accuratezza intra serie (errore relativo %)
Norclobazam:

Ci	Cs
300 µg/L	2400 µg/L
4,80%	1,57%

Accuratezza inter serie (errore relativo %)
Norclobazam:

Ci	Cs
300 µg/L	2400 µg/L
7,64%	2,02%

Riproducibilità intra serie (coefficiente di variazione %) Norclobazam:

CI	Cm	Cs
10 µg/L	1200 µg/L	6000 µg/L
2,41%	0,30%	0,27%

Riproducibilità inter serie (coefficiente di variazione %) Norclobazam:

CI	Cm	Cs
10 µg/L	1200 µg/L	6000 µg/L
4,84%	2,89%	1,44%

Coefficiente di correlazione R² + Dev Std

0,9995 ± 0,00004 Norclobazam

Accuratezza intra serie (errore relativo %) Zopiclone:

Ci	Cs
6 µg/L	48 µg/L
2,84%	3,90%

Accuratezza inter serie (errore relativo %) Zopiclone:

Ci	Cs
6 µg/L	48 µg/L
3,70%	4,29%

Riproducibilità intra serie (coefficiente di variazione %) Zopiclone:

CI	Cm	Cs
0,2 µg/L	24 µg/L	120 µg/L
6,21%	0,71%	0,50%

Riproducibilità inter serie (coefficiente di variazione %) Zopiclone:

CI	Cm	Cs
0,2 µg/L	24 µg/L	120 µg/L
6,64%	1,25%	1,03%

Coefficiente di correlazione R² + Dev Std

0,9982 ± 0,0001 Zopiclone

Accuratezza intra serie (errore relativo %) Trazodone:

Ci	Cs
180 µg/L	1200 µg/L
7,72%	1,39%

Accuratezza inter serie (errore relativo %) Trazodone:

Ci	Cs
180 µg/L	1200 µg/L
9,23%	4,43%

Riproducibilità intra serie (coefficiente di variazione %) Trazodone:

CI	Cm	Cs
5 µg/L	600 µg/L	2800 µg/L
4,66%	1,81%	0,34%

Riproducibilità inter serie (coefficiente di variazione %) Trazodone:

CI	Cm	Cs
5 µg/L	600 µg/L	2800 µg/L
5,53%	3,53%	1,18%

Coefficiente di correlazione R² + Dev Std

0,9980 ± 0,0009 Trazodone

Accuratezza intra serie (errore relativo %)
Demoxepam:

Ci	Cs
180 µg/L	1440 µg/L
2,73%	3,87%

Accuratezza inter serie (errore relativo %)
Demoxepam:

Ci	Cs
180 µg/L	1440 µg/L
4,21%	5,33%

Riproducibilità intra serie (coefficiente di variazione %) Demoxepam:

CI	Cm	Cs
6 µg/L	720 µg/L	3600 µg/L
1,06%	1,07%	1,00%

Riproducibilità inter serie (coefficiente di variazione %) Demoxepam:

CI	Cm	Cs
6 µg/L	720 µg/L	3600 µg/L
6,73%	2,62%	2,06%

Coefficiente di correlazione R² + Dev Std

0,9970 ± 0,0009 Demoxepam

Accuratezza intra serie (errore relativo %)
Clordiazepossido:

Ci	Cs
180 µg/L	1440 µg/L
3,59%	1,92%

Accuratezza inter serie (errore relativo %)
Clordiazepossido:

Ci	Cs
180 µg/L	1440 µg/L
6,89%	1,95%

Riproducibilità intra serie (coefficiente di variazione %) Clordiazepossido:

CI	Cm	Cs
1,2 µg/L	720 µg/L	3600 µg/L
4,54%	1,20%	1,32%

Riproducibilità inter serie (coefficiente di variazione %) Clordiazepossido:

CI	Cm	Cs
1,2 µg/L	720 µg/L	3600 µg/L
6,23%	2,56%	1,52%

Coefficiente di correlazione R² + Dev Std

0,9994 ± 0,0002 Clordiazepossido

<u>Contenuto della confezione :</u>	Tutti i reagenti sono pronti all'uso e stabili 3 anni a 2–8 °C.
Reagente A – Soluzione Deproteinizzante con Standard Interno, 1 x 33 ml	<u>Stoccare a -20 °C</u>
Calibratore liofilo sierico – Livello 0, 1 x 1 ml	<u>Codice LC80016 Confezionato a parte - vedi scheda tecnica</u>
Calibratore liofilo sierico – Livello 1, 1 x 1 ml	<u>Codice LC80016 Confezionato a parte - vedi scheda tecnica</u>
Calibratore liofilo sierico – Livello 2, 1 x 1 ml	<u>Codice LC80016 Confezionato a parte - vedi scheda tecnica</u>
Calibratore liofilo sierico – Livello 3, 1 x 1 ml	<u>Codice LC80016 Confezionato a parte - vedi scheda tecnica</u>
Calibratore liofilo sierico – Livello 4, 1 x 1 ml	<u>Codice LC80016 Confezionato a parte - vedi scheda tecnica</u>
Calibratore liofilo sierico – Livello 5, 1 x 1 ml	<u>Codice LC80016 Confezionato a parte - vedi scheda tecnica</u>
Calibratore liofilo sierico – Livello 6, 1 x 1 ml	<u>Codice LC80016 Confezionato a parte - vedi scheda tecnica</u>
Reagente M1 – Fase Mobile M1, 2 x 500 ml	
Reagente M2 – Fase Mobile M2, 1 x 500 ml	

Dotazione strumentale minima richiesta :

Strumento LC-MS triplo quadrupolo
 Modalità di lavoro MRM, ESI positivo
 Computer gestionale
 Autocampionatore

Dotazione opzionale :

Modalità per il prelievo ematico :

Prelevare 3 ml di sangue venoso in una provetta senza gel o con EDTA come anticoagulante. Centrifugare a 4000 rpm per 5 minuti. Separare il siero e stoccarlo a – 20 °C. Stabile 4 settimane.

PROCEDURA ANALITICA

FASE 1 :

In provette eppendorf dispensare in sequenza.

	Calibratore	Campione	Controlli
Calibratore	100 µl		
Campione		100 µl	
Controlli			100 µl
Reagente A – Soluzione Deproteinizzante + Std Interno	300 µl	300 µl	300 µl

Al vortex per 20 secondi

FASE 2 : Centrifugare a 14.000 giri per 5 minuti.

FASE 3 : Prelevare il surnatante e trasferirlo in una vial con riduttore di volume

N.B: il campione è stabile 2 giorni a 2-8 °C e 1 mese a – 20 °C.

INIEZIONE :

- Iniettare 1 - 10 µl della soluzione nel sistema LC (a seconda della sensibilità strumentale)

BENZODIAZEPINE - Avvertenze

CONDIZIONAMENTO DELLA COLONNA

Installare la colonna analitica nuova Colonna Analitica RRHD Eclipse Plus C18 (50 x 2,1 mm - 1,8 µm) termostata a 50°C. Disconnettere il detector e far passare una soluzione di H₂O : Fase Mobile M2 (10 : 90 v/v) al flusso di 600 µl / minuto. **Non riciclare i liquidi di lavaggio.** Condizionare la colonna con una soluzione di Fase Mobile M1 : Fase Mobile M2 (10 : 90 v/v) al flusso di 600 µl / minuto per 10 minuti. Quindi, flussare Fase Mobile M1 : Fase Mobile M2 (90 : 10 v/v). Quindi, effettuare 3 iniezioni di fase mobile prima di lanciare la seduta.

NON è possibile effettuare analisi a ricircolo di fase.

Se la T Amb del Laboratorio è > 25°C si consiglia di conservare a 2-8°C la Fase Mobile fra una seduta analitica e l'altra.

PULIZIA DELLA COLONNA

Disconnettere il detector. Flussare una soluzione di H₂O : Fase Mobile M2 (10 : 90 v/v) al flusso di 600 µl / minuto per 15 minuti scaricandola. La colonna va stoccata in una soluzione di H₂O : Fase Mobile M2 (10 : 90 v/v).

LAVAGGIO SIRINGA AUTOCAMPIONATORE

Lavaggio siringa con H₂O:ACN:IPA 33:33:33 + 0.1% Ac. Formico

PARAMETRI ESI+ (ottimizzato su triplo quadrupolo Sciex 4500)

Curtain Gas (CUR): 35
Collision Gas (CAD): 10
Ion Spray Voltage: (IS): 5500 V
Temperature (TEM): 600°C
Ion Source Gas 1 (GS1): 60
Ion Source Gas 2 (GS2): 50

Ionizzazione	Analita	Standard Interno consigliato per la calibrazione
Positiva	Nordiazepam	<i>Nordiazepam-d5</i>
Positiva	Nitrazepam	<i>Nitrazepam-d5</i>
Positiva	Diazepam	<i>Diazepam-d5</i>
Positiva	Demoxepam	<i>Demoxepam-d5</i>
Positiva	Oxazepam	<i>Oxazepam-d5</i>
Positiva	Norclobazam	<i>Norclobazam-d5</i>
Positiva	Clordiazepossido	<i>Clordiazepossido-d5</i>
Positiva	Clobazam	<i>Norclobazam-d5</i>
Positiva	Clordemetildiazepam	<i>Diazepam-d5</i>
Positiva	Flunitrazepam	<i>Flunitrazepam-d7</i>
Positiva	Bromazepam	<i>Bromazepam-d4</i>
Positiva	Clonazepam	<i>Clonazepam-d4</i>
Positiva	Lorazepam	<i>Lorazepam-d4</i>
Positiva	Midazolam	<i>Midazolam-d4</i>
Positiva	Triazolam	<i>Triazolam-d4</i>
Positiva	Trazodone	<i>Midazolam-d4</i>
Positiva	Flurazepam	<i>Norclobazam-d5</i>
Positiva	Zopiclone	<i>Zopiclone-d8</i>

SETTAGGIO DEI FLUSSI

GRADIENTE			
Tempo (min)	% M1 (POMPA A)	% M2 (POMPA B)	Flusso (µl/min)
0	90	10	600
0.30	90	10	600
0.31	76	24	600
2.00	60	40	600
5.00	30	70	600
5.70	15	85	600
5.71	15	85	600
6.70	90	10	600
7.50	90	10	600

ANALITA	Q1	Q3
NORDIAZEPAM	271.1	165.0
NITRAZEPAM	282.1	236.1
DIAZEPAM	285.0	193.1
OXAZEPAM	287.1	269.0
CLOBAZAM	301.0	259.1
CLORDEMETILDIAZEPAM	305.0	140.0
BROMAZEPAM	316.0	182.1
CLONAZEPAM	316.0	270.0
MIDAZOLAM	326.1	291.0
TRIAZOLAM	343.0	308.0
TRAZODONE	372.1	176.1
FLURAZEPAM	388.4	288.1
FLUNITRAZEPAM	316.0	268.1
ZOPICLONE	389.0	245.0
CLORDIAZEPOSSIDO	300.1	227.1
NORCLOBAZAM	287.1	245.1
DEMOXEPAM	287.0	180.0
LORAZEPAM	321.0	275.0
NORDIAZEPAM-D5	276.1	140.1
NITRAZEPAM-D5	287.1	185.1
DIAZEPAM-D5	290.1	198.1
OXAZEPAM-D5	292.1	246.1

BROMAZEPAM-D4	320.0	186.0
CLONAZEPAM-D4	320.1	274.1
MIDAZOLAM-D4	330.1	295.1
TRIAZOLAM-D4	347.0	312.0
FLUNITRAZEPAM-D7	321.0	275.0
ZOPICLONE-D8	397.0	245.0
CLORDIAZEPOSSIDO-D5	305.1	286.1
NORCLOBAZAM-D5	292.2	250.0
LORAZEPAM-D4	327.0	281.0
DEMOXEPAM-D5	292.1	180.1

ACCESSORI E CONSUMABILI

CODICE	DESCRIZIONE	CONFEZIONE
LC80016	Calibratore sierico per Benzodiazepine	7 x 2 x 1 ml
LC80019	Controllo sierico per Benzodiazepine – Livelli 1, 2 e 3	3 x 5 x 1 ml
SK80210	Starter kit Benzodiazepine	32 x 1 ml
LC80211	Fase Mobile M1	4 x 500 ml
LC80221	Fase Mobile M2	4 x 500 ml
LC80230	Standard Interni Deuterati Mix Solution	1 x 33 ml
Z959757902	Colonna Analitica RRHD Eclipse Plus C18 (50 x 2,1 mm – 1,8 µm)	1 Pz
Z51843550	Vial di vetro a volume ridotto da 1,5 ml a 15 µl	1 x 100 PZ
Z51820717	Tappi per vial di vetro a volume ridotto da 1,5 ml a 15 µl	1 x 100 PZ
L-30-210	Eppendorf da 1,5 ml con tappo	1 x 1000 Pz

BENZODIAZEPINE SIERICHE

(Cromatogrammi/Spettri di Riferimento)

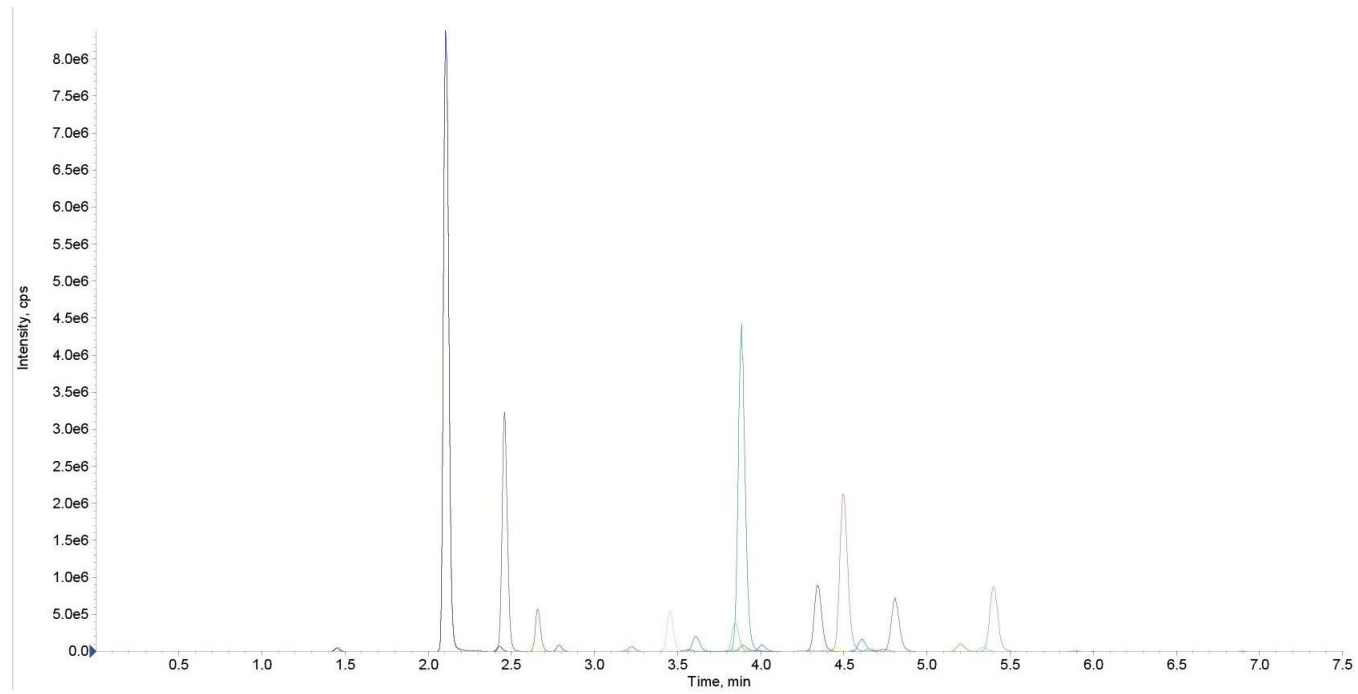


Fig. 1 : Benzodiazepine sieriche

LE BENZODIAZEPINE					
N°	Nome del Principio Attivo	Nome della specialità Commerciale			
1	Clordemetildiazepam	1	EN		
2	Clordiazepossido	1	Endequil	8	Psicoterina
		2	Equibral	9	Reliberan
		3	Labican	10	Seren-vita
		4	Librium	11	Smail
		5	Lixin	12	Ansiacal
		6	Philcorium	13	Benzodiapin
		7	Psicofar		
3	Diazepam	1	Aliseum	16	Apozepam
		2	Ansioli	17	AspaserineB ₆ Tranq
		3	Avex	18	Atensine
		4	Eridan	19	Benzopin
		5	Noan	20	Betapam
		6	Qetinil	21	Calmaven
		7	Quievita	22	Calmigen
		8	Tranquirit	23	Complutine
		9	Valitran	24	Diaceplex
		10	Valium	25	Dialar
		11	Vatran	26	Diaquel
		12	Alupran	27	Diazemuls
		13	Aneurol	28	Ansium
		14	Antenex	29	Anxicalm
		15	Vivol		
4	Flunitrazepam	1	Rohypnol	6	Roipnol
		2	Rohipnol	7	Darkene
		3	Hypnodorm	8	Hypnor
		4	Narcozep	9	Noriel
		5	Valsera		
5	Lorazepam	1	Temesta	13	Lorans
		2	Tran-Qil	14	Tranqipam
		3	Somagerol	15	Novolorazem
		4	Pro-Dorm	16	Duralozam
		5	Orfidal	17	Idalprem
		6	Donix	18	Tolid
		7	Securit	19	Sedizepam
		8	Tavor	20	Almazine
		9	Somnium	21	Ativan
		10	Tè mesta	22	Quait
		11	Punktyl	23	Lorax
		12	Control	24	Laubeel
6	N-Demetildiazepam	1	Madar		
7	Clobazam	1	Clarmyl	5	Sederlona
		2	Clopax	6	Urbadan
		3	Frisium	7	Urbanol
		4	Noiafren	8	Urbanyl

	Nome del Principio Attivo	Nome della specialità Commerciale			
8	Nitrazepam	1	Somnite	15	Ipersed
		2	Pelson	16	Mitidin
		3	Remnos	17	Mogadon
		4	Paxadorm	18	Surem
		5	Eatan-N	19	Mitidin
		6	Imeson	20	Dormo-Purem
		7	Insoma	21	Serenade
		8	Dormigen	22	Somnipar
		9	Nitrados	23	Ormodon
		10	Mogadan	24	Alodorm
		11	Somnibel-N	25	Apodorm
		12	Unisomnia	26	Arem
		13	Pelsonfilina	27	Persopir
		14	Novanox	28	Tri
9	Flurazepam	1	Staurodorm New		
10	Flurazepam Dihydrochloride	1	Dalmadorm	5	Midorm
		2	Dalmane	6	Novoflupam
		3	Dormodor	7	Remdue
		4	Irdal		
11	Flurazepam Monohydrochloride	1	Dalmadorm	5	Paxane
		2	Dalmane	6	Somnol
		3	Felison	7	Valdorm
		4	Flunox		
12	Clonazepam	1	Iktorivil	3	Rivotril
		2	Klonopin		
13	Delorazepam	1	Briantum	2	EN
14	Bromazepam	1	Bromazanil	8	Lexil
		2	Brozam	9	Lexomil
		3	Compendium	10	Lexotan
		4	Durazanil	11	Lexotanil
		5	Gityl	12	Neo-OPT
		6	Lectopam	13	Normoc
		7	Lexatin		
15	Lormetazepam	1	Ergocalm	4	Loretam
		2	Lembrol	5	Minias
		3	Loramet	6	Noctamid
16	Brotizolam	1	Lendormin	2	Lendormine
17	Midazolam	1	Dormicum	2	Hypnovel
18	Midazolam Hydrochloride	1	Dormicum	3	Versed
		2	Hypnovel		

	Nome del Principio Attivo	Nome della specialità Commerciale			
19	Midazolam Maleate	1	Dormicum		
20	Aprazolam	1	Tafil	4	Xanax
		2	Trankimazin	5	Xanor
		3	Valeans		
21	Oxazepam	1	Adumbram	6	Sedotin
		2	Isodin	7	Serpax
		3	Limbial	8	Serax
		4	Quen	9	Serenid
		5	Quilibrex		
22	Prazepam	1	Prazene	5	Mono-demetrin
		2	Centrax	6	Reapam
		3	Demetrin	7	Trepaidam
		4	Lysanxia		
23	Triazolam	1	Halcion	4	Novodorm
		2	Apo-Diazo	5	Songar
		3	Dumozolam		
24	Temazepam	1	Restoril	3	Levanxol
		2	Euhypnos		