

U-Tramadol (verif)

Bakgrund

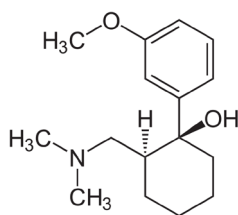
Tramadol är ett morfinliknande, centralt verkande, syntetiskt analgetikum, som används vid måttlig till svår akut och kronisk smärta. Det är en icke-selektiv agonist till my (μ), delta (δ) och kappa (κ) opioidreceptorerna. Den analgetiska effekten uppskattas till ca 10 % av morfinets.

Tramadol metaboliseras i stor utsträckning efter peroral administrering. Eliminations-halveringstiden är mellan 5 och 7 timmar hos friska frivilliga försökspersoner.

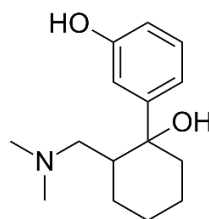
Ungefär 30 % av dosen utsöndras oförändrat i urinen, medan 60 % av dosen utsöndras som metaboliter. Den huvudsakliga metabolismvägen tycks vara N- eller O-demetylering och glukuronidering samt sulfonering i levern. Endast en metabolit, O-demetyltramadol är farmakologiskt aktiv. Dess halveringstid är ungefär densamma som för tramadol.

Tramadol är ett beroendeframkallande medel och vid långvarig användning kan tolerans, psykiskt och fysiskt beroende, utvecklas. Dödlig utgång har rapporterats [A]. Tramadol är inte lämpligt som ersättningsmedel vid opiatberoende och kan inte undertrycka abstinenssymptom av morfin. Substansen är sedan 2007 narkotikaklassad i Sverige. Tramadol kan detekteras i urin under några dygn efter intag och upplagras inte i kroppen. Vissa läkemedel förlänger halveringstiden genom att hämma isoenzymerna CYP3A4 (ex ketokonazol, erytromycin) och CYP2D6 (ex fluoxetin, paroxetin, kinidin, ritonavir) medan andra förkortar halveringstiden (ex. rifampicin, fenytoin) genom att inducera dessa enzymsystem.

I vår screeningmetod använder vi ett reagens från ARK Diagnostics Inc. [B]. Antikropparna i testet korsreagerar förutom med tramadol även i mindre grad mot metaboliterna O-demetyltramadol och N-demetyltramadol. Positiva fynd från screeningen verifieras med denna GCMS-metod, som kvantifierar tramadol och dess aktiva metabolit O-demetyltramadol.



Tramadol



O-demetyltramadol

Metodik/mätprincip

En isotopmärkt internstandard tillsätts till provet varefter urinprovet pH-justeras och appliceras på en fastfaskolonn (Isolute kolonn, katjonbytare (SO_3^-) med C8 (octyl) packning) där substansen binds in [C]. Kolonnen tvättas varefter de bundna substanserna elueras. Eluatet indunstas och återstoden deriveras med BSTFA. Substanserna identifieras och kvantifieras med GCMS, en teknik med god känslighet och mycket hög specificitet. Beräkning sker mot kalibratorer i tre nivåer.

Metodkaraktistika

Interferenser och felkällor

Humanurin innehåller inga endogena föreningar som interfererar med metoden.

Mätområde

Tramadol

Mätområde: 50 – 2000 µg/L. Dubbelanalys med en spädning 1:50 ger ett mätområde på 50-100 000 µg/L [5].

Kvantifieringsgräns: 50 µg/L Tramadol [5]

O-demetyltramadol

Mätområde: 50 – 2000 µg/L. Dubbelanalys med en spädning 1:50 ger ett mätområde på 50-100 000 µg/L [5].

Kvantifieringsgräns: 50 µg/L O-demetyltramadol [5]

Spårbarhet

Kalibratorerna är spårbara via analyscertifikat från respektive leverantör av referenssubstans.

Cis-Tramadol-HCl	Analyscertifikat Cerilliant.
Tramadol- ¹³ C-D ₃ –HCl (IS)	Analyscertifikat Cerilliant.
O-desmetyl-cis-Tramadol-HCl	Analyscertifikat Cerilliant.
O-desmetyl-cis-Tramadol-D ₆ -HCl (IS)	Analyscertifikat Cerilliant.

Mätosäkerhet

Data från årsuppföljning 2024 (240101-241231).

	Nivå (µg/L)	Totalvariation (%)	n	Fastställd mätvariation (CV%)
Tramadol	54	6,1	59	10
	1756	1,9	59	5
O-demetyltramadol	51	6,5	59	9
	1866	2,6	59	5

Referenslitteratur

- A. De Decker K et al., Forensic Sci. Int. 175:79-82, 2008.
- B. Produktblad ARK: ARK Tramadol Assay, ARK Diagnostics Inc., 1600-0681-00 Rev 01.
- C. General approach to the extraction of basic drugs from biological fluids using Isolute HXC mixed-mode SPE columns, Biotage 2020, TN113.V.2, Biotage AB.