

ARK™ Methylphenidate Metabolite Assay

Lea atentamente el presente folleto informativo de ARK Diagnostics, Inc. antes de usar el Ensayo del metabolito de metilfenidato de ARK. Aténgase a las instrucciones que figuran en este folleto. Este ensayo representa un procedimiento analítico de cribado fácil y rápido para detectar el metabolito de metilfenidato en la orina. No se garantizará la fiabilidad de los resultados del ensayo en caso de que no se observen las instrucciones de este folleto informativo.

Notificar cualquier incidente grave que se haya producido en relación con el producto al fabricante y a la autoridad competente correspondiente, según proceda.

Atención al cliente


ARK Diagnostics, Inc.

48089 Fremont Blvd
 Fremont, CA 94538 USA
 Tel.: 1-877-869-2320
 Fax: 1-510-270-6298

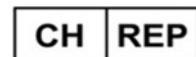
customersupport@ark-tdm.com

www.ark-tdm.com
 SRN: US-MF-000023925













EC	REP
----	-----

Emergo Europe
 Westervoortsedijk 60
 6827 AT Arnhem
 The Netherlands



MedEnvoy Switzerland
 Gotthardstrasse 28
 6302 Zug
 Switzerland

Leyenda de los símbolos empleados

	Código del lote	 YYYY-MM-DD	Fecha de caducidad
	N° de catálogo		Fabricante
	Representante autorizado		Marca CE con el número de organismo notificado
	Consultar las instrucciones de uso		Reactivo 1 / Reactivo 2
	Límite de temperatura		Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>
Rx Only	Para uso exclusivo bajo prescripción médica		

1 Nombre

ARK™ Methylphenidate Metabolite Assay

2 Uso previsto

El Ensayo del metabolito de metilfenidato de ARK es un inmunoensayo destinado a determinar cualitativa y/o cuantitativamente el metabolito de metilfenidato en la orina humana con una concentración de corte de 100 ng/ml. Este ensayo está previsto para su uso en laboratorios con analizadores químico-clínicos automatizados. Este dispositivo de diagnóstico *in vitro* es para uso exclusivo bajo prescripción médica.

La modalidad semicuantitativa les permite a los laboratorios (1) determinar una dilución adecuada de la muestra mediante un método de confirmación como la cromatografía de gases / espectrometría de masas (GC/MS) o la cromatografía de líquidos / espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) o bien (2) establecer procedimientos de control de calidad.

El Ensayo del metabolito de metilfenidato de ARK proporciona sólo un resultado analítico preliminar. Hay que utilizar un método químico alternativo más específico a fin de obtener un resultado analítico confirmado. La cromatografía de gases asociada a la espectrometría de masas (GC/MS) o la cromatografía líquida asociada a la espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) son los métodos preferidos de confirmación. Son necesarias las consideraciones clínicas y el juicio profesional como con cualquier ensayo de fármacos, en particular si el resultado de la prueba preliminar es positivo.

3 Resumen y explicación de la prueba

El metilfenidato (Ritalin®) es un estimulante leve del sistema nervioso central, que se emplea para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH o, por la sigla en inglés, ADHD)¹. Según la Ley de Sustancias Controladas de Estados Unidos (*United States Controlled Substances Act*²), el metilfenidato es una sustancia de clasificación II al presentar un alto potencial de abuso, debido a sus propiedades farmacéuticas, que son parecidas a las de anfetamina y cocaína³. También en Europa la dispensación está regulada por las legislaciones sobre estupefacientes. La vía metabólica principal del metilfenidato pasa por la de-esterificación a ácido ritalínico (metabolito del metilfenidato); el 80% de una administración es excretado en la orina como ácido ritalínico^{3,4}, mientras una cantidad inferior al 11% es excretada en la orina en forma de metilfenidato sin modificar^{4,5}.

4 Principios del procedimiento

El Ensayo del metabolito de metilfenidato de ARK es una técnica de inmunoensayo enzimático homogéneo utilizada para el análisis del metabolito de metilfenidato en orina humana. El ensayo se basa en la competición entre el fármaco presente en la muestra y el fármaco marcado con la enzima recombinante glucosa-6 fosfato deshidrogenasa (rG6PDH) a la hora de unirse al anticuerpo. Cuando el último se une al anticuerpo, la actividad enzimática disminuye. En

presencia de fármaco de la muestra, la actividad enzimática aumenta y está directamente relacionada con la concentración del fármaco. La enzima activa convierte la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) en NADH en presencia de glucosa-6-fosfato (G6P), resultando en un cambio de absorbancia que se mide espectrofotométricamente. La G6PDH endógena no interfiere en los resultados porque la coenzima NAD funciona sólo con la enzima bacteriana usada en el ensayo.

5 Reactivos

REF	Descripción del producto	Cantidad/Volumen
5042-0001-00	ARK Methylphenidate Metabolite Assay Reactivo R1 – Anticuerpo/Sustrato Anticuerpos policlonales de conejo contra el metabolito de metilfenidato, glucosa-6-fosfato, dinucleótido de nicotinamida y adenina, albumina de suero bovino, azida de sodio y estabilizantes	1 X 28 ml
	Reactivo R2 – Enzima Derivado del metabolito de metilfenidato marcado con glucosa-6-fosfato deshidrogenasa recombinante (rG6PDH), albúmina de suero bovino, tampón, azida de sodio y estabilizantes	1 X 14 ml

Manipulación y almacenamiento de reactivo

Los reactivos del Ensayo del metabolito de metilfenidato de ARK se suministran líquidos, listos para el uso y se pueden utilizar directamente del frigorífico. Cuando no se están usando, los reactivos se deben almacenar a una temperatura entre 2-8°C (36-46°F) de pie y con el tapón de rosca bien cerrado. Si se han almacenado correctamente a las condiciones indicadas, los reactivos son estables hasta la fecha de caducidad impresa en la etiqueta. No congelar los reactivos. Evitar la exposición prolongada a temperaturas superiores a los 32°C (90°F). **Un almacenamiento incorrecto de los reactivos puede comprometer el resultado del ensayo.**

Los productos ARK para el metabolito del metilfenidato contienen ≤0,09% de azida de sodio. Como medida de precaución, se debería enjuagar la tubería afectada y la instrumentación con agua abundante para prevenir la posible acumulación de azidas metálicas explosivas. No se requieren precauciones especiales a la hora de manejar los demás componentes del ensayo.

6 Advertencias y precauciones

- Para uso diagnóstico *in vitro*. Para uso exclusivo bajo prescripción médica.
- Los reactivos R1 y R2 se suministran juntos en un kit y no se deberían intercambiar con reactivos que lleven otro número de lote.
- No utilice los reactivos después de la fecha de caducidad.
- Los reactivos contienen ≤0,09% de azida de sodio.

7 Recogida de muestras y preparación para el análisis

- Cada laboratorio es responsable de suministrar una muestra válida para el análisis de acuerdo con sus procedimientos de calidad.
- Se requiere orina humana. Tratar como material potencialmente infeccioso.
- Tomar las muestras usando recipientes y procedimientos estándares. Es importante preservar la integridad física y química de la muestra de orina desde el momento de su recogida hasta el momento del ensayo (incluyendo el transporte). Se recomienda usar muestras de orina recientes.
- Tapar la muestra de orina inmediatamente después de su recogida, conservar refrigerada a 2-8°C (36-46°F) y ejecutar el ensayo en los 7 días posteriores a su recogida. Si el ensayo no puede realizarse dentro de los 7 días establecidos, almacene la muestra de orina congelada a -20°C.⁶
- No provocar la formación de espuma y evitar los congelamientos y descongelamientos reiterados con el fin de conservar la integridad de la muestra desde el momento de su recogida hasta el momento en el que se ejecuta el ensayo.
- La presencia de burbujas o espuma en las muestras puede originar una entrega incompleta de la muestra y resultados erróneos.
- Antes del análisis, descongelar completamente las muestras y mezclar bien.
- Antes de la prueba, centrifugar las muestras que sean muy turbias o presenten material particulado visible.
- Cada laboratorio debe consultar la bibliografía disponible y los datos internos relativos a la estabilidad de las muestras. El rango de pH recomendado para las muestras de orina es de 4.0 – 11.0⁷.
- Tomar otra muestra para la prueba si se sospecha que la muestra haya sido adulterada. La adulteración de las muestras de orina puede afectar los resultados del ensayo.

8 Procedimiento

Material suministrado

Ensayo del metabolito de metilfenidato de ARK – **REF** 5042-0001-00

Material requerido (se suministra por separado)

Calibrador del metabolito de metilfenidato de ARK – **REF** 5042-0002-00

Calibrador A (Negativo) del metabolito de metilfenidato de ARK – REF 5042-0002-01

Calibrador B (Corte) del metabolito de metilfenidato de ARK – **REF** 5042-0002-02

Controles de calidad - Control del metabolito de metilfenidato de ARK – **REF** 5042-0003-00

Instrumentación

Antes del uso, puede ser necesario transferir los reactivos **R1** y **R2** a recipientes específicos del analizador en cuestión. Evitar la contaminación cruzada de **R1** y

R2. Existen numerosos analizadores químico-clínicos automatizados con determinación fotométrica de la tasa a 340 nm que son adecuados. Consultar la hoja de aplicación específica del analizador para programar el Ensayo del metabolito de metilfenidato de ARK disponible en su distribuidor o en el servicio de atención al cliente de ARK. Las Hojas de Protocolo de Aplicación que llevan el distintivo CE han sido verificadas por el fabricante. Es responsabilidad del laboratorio realizar toda la validación apropiada para el uso del ensayo con otros ajustes o analizadores.

Para el mantenimiento cotidiano correcto, consultar el manual de instrucciones del instrumento.

Secuencia del ensayo

Para ejecutar o calibrar el ensayo, véase el manual específico de la instrumentación.

Resultados cualitativos

Utilizar el Calibrador B de 100 ng/ml como calibrador de Corte para distinguir las muestras negativas y positivas. Ejecutar los Controles Bajo (Low) (50 ng/ml) y Alto (High) (150 ng/ml) del metabolito de metilfenidato de ARK como Negativo y Positivo respectivamente. Anotar como Negativos los resultados de la prueba inferiores al valor de respuesta del calibrador de Corte. Anotar como Positivos los resultados iguales o superiores al valor de respuesta del Calibrador de Corte.

Resultados semicuantitativos

Ejecutar una calibración de 5 puntos; ejecutar los calibradores por duplicado. Verificar la curva de calibración con los controles de calidad para el metabolito de metilfenidato de ARK Bajo (50 ng/ml) y Alto (150 ng/ml) en conformidad con el plan de aseguramiento de la calidad previsto en el laboratorio. Las muestras con resultados por encima del nivel máximo del calibrador del metabolito de metilfenidato (1000 ng/ml) pueden ser diluidas en el Calibrador A del metabolito de metilfenidato de ARK (orina Negativa) y vueltas a testar.

Cuándo repetir la calibración

- Siempre que se vayan a utilizar reactivos de un nuevo lote
- Siempre que resulte necesario en base a los resultados del control de calidad
- Siempre que lo prevean los protocolos estándar de laboratorio
- La curva de calibración guardada se ha revelado efectiva para al menos 8 días (en base a los datos disponibles).

Control de calidad (QC) y calibración

Es tarea de los laboratorios definir los procedimientos de control de calidad para el Ensayo del metabolito de metilfenidato de ARK. Todos los controles de calidad y las pruebas se deben ejecutar en cumplimiento de las normativas locales, regionales o nacionales y de los requisitos de acreditación.

Cada laboratorio debería fijar sus propios márgenes para cada nuevo lote de controles. Los resultados del control deberían caer dentro de los márgenes establecidos por los procedimientos y directrices de laboratorio. El Control del

metabolito de metilfenidato de ARK está concebido para ser usado en el control de calidad del Ensayo del metabolito del metilfenidato de ARK.

En el modo cualitativo, el Control Bajo debería ser Negativo y el Control Alto debería ser Positivo en relación al calibrador de Corte de Corte de 100 ng/ml.

9 Resultados y valores previstos

No es posible determinar la concentración efectiva del metabolito de metilfenidato. Se requiere un método de confirmación.

Análisis cualitativo – Resultados negativos

Una muestra que arroja un valor de respuesta inferior al valor de respuesta del Calibrador B de Corte del metabolito de metilfenidato se interpreta como negativa, es decir, la muestra no contiene metabolito de metilfenidato o el metabolito de metilfenidato está presente en una concentración por debajo del límite de corte utilizado para este ensayo.

Análisis cualitativo – Resultados positivos

Una muestra que arroja un valor de respuesta igual o superior al valor de respuesta del Calibrador B de Corte del metabolito de metilfenidato se interpreta como positiva, es decir, el metabolito de metilfenidato está presente.

Análisis semicuantitativo

El análisis semicuantitativo de resultados positivos permite al laboratorio determinar una dilución adecuada de la muestra para el método de confirmación. El análisis semicuantitativo también le permite al laboratorio definir procedimientos de control de calidad y evaluar la reproducibilidad. Las muestras con resultados por encima del nivel máximo del calibrador del metabolito de metilfenidato (1000 ng/ml) pueden ser diluidas con el Calibrador A del metabolito de metilfenidato de ARK (orina Negativa) y vueltas a testar.

El rendimiento de esta prueba deberá interpretarse siempre de acuerdo con el historial médico del paciente, los síntomas clínicos y otras observaciones.

10 Restricciones

- El ensayo ha sido concebido para ser usado solamente con orina humana.
- Los reactivos del Ensayo de metabolito de metilfenidato de ARK, los calibradores y los controles han sido desarrollados como productos complementarios. No se garantizan los resultados si se utilizan productos sustitutos.
- Un resultado positivo obtenido con el Ensayo del metabolito de metilfenidato de ARK indica solo la presencia de metabolito de metilfenidato y no está necesariamente relacionado con el alcance de los efectos fisiológicos y psicológicos.
- **No usar el ácido bórico como conservante.**
- La interpretación de los resultados debe tener en cuenta que las concentraciones en la orina pueden variar mucho con la toma de líquidos o bien ser influenciadas por otras variables biológicas.

- Es posible que otras sustancias, diferentes a las testadas en el estudio de especificidad interfieran en la prueba alterando los resultados.

11 Características de rendimiento específico

Los datos de rendimiento que aparecen en este apartado se recolectaron en un analizador químico-clínico automatizado Beckman Coulter AU480® usando el Ensayo del metabolito de metilfenidato de ARK.

Precisión

Se adicionó metabolito de metilfenidato (0,0 a 200,0 ng/ml) a orina humana negativa, libre de fármaco. Cada nivel fue ensayado en cuadruplicado dos veces al día durante 20 días (N=160) tanto en el modo cualitativo como semicuantitativo. Los resultados figuran en las tablas de abajo.

Precisión cualitativa

Orina humana (ng/ml)	Límite de corte %	# de determinaciones	Resultados
0,0	-100	160	160 Negativo
50,0	-50	160	160 Negativo
75,0	-25	160	160 Negativo
100,0	Límite de corte	160	69 Negativo 91 Positivo
125,0	+25	160	160 Positiva
150,0	+50	160	160 Positiva
200,0	+100	160	160 Positiva

Precisión semicuantitativa

Orina humana (ng/ml)	Límite de corte relativo %	# de determinaciones	Promedio (ng/ml)	Resultados	Repetibilidad (Precisión intraserial)		Intralaboratorio (Precisión total)	
					DE	CV (%)	DE	CV (%)
0,0	-100	160	1,2	160 Negativo	1,22	NA	1,76	NA
50,0	-50	160	51,7	160 Negativo	3,58	6,9	4,84	9,4
75,0	-25	160	74,8	160 Negativo	4,59	6,1	6,35	8,5
100,0	Límite de corte	160	99,6	92 Negativo 68 Positivo	5,37	5,4	7,48	7,5
125,0	+25	160	125,2	160 Positiva	5,50	4,4	8,15	6,5
150,0	+50	160	149,2	160 Positiva	7,03	4,7	9,31	6,2
200,0	+100	160	201,1	160 Positiva	7,75	3,9	11,34	5,6

Recuperación analítica

La recuperación fue evaluada a lo largo del rango del ensayo usando el modo semicuantitativo. Se adicionó metabolito de metilfenidato (1.250 ng/ml) a orina humana negativa, libre de fármaco y se hicieron diluciones proporcionales con orina humana libre de fármaco. Las concentraciones de metabolito de

metilfenidato oscilaban entre 0,0 ng/ml y 1000,0 ng/ml. A cada nivel, la recuperación porcentual fue calculada basándose en la concentración media (N=6) comparada con la concentración prevista. Los resultados figuran en la tabla de abajo.

Concentración teórica (ng/ml)	Concentración media (ng/ml)	Recuperación (%)
0,0	1,5	NA
25,0	23,8	95,1
50,0	47,8	95,6
100,0	99,8	99,8
200,0	195,1	97,6
400,0	386,5	96,6
600,0	563,3	93,9
800,0	756,1	94,5
1000,0	923,7	92,4

Especificidad analítica

La reactividad cruzada de los compuestos estructuralmente relacionados fue evaluada agregando dichos compuestos a orina humana negativa libre de fármaco y testada con el Ensayo del metabolito de metilfenidato de ARK tanto cualitativa como semicuantitativamente. Los compuestos listados en la siguiente tabla fueron negativos a las concentraciones probadas con el Ensayo del metabolito de metilfenidato de ARK.

Compuesto	Concentración testada (µg/ml)
6-acetilmorfina	10
Amitriptilina	100
Anfetamina	100
Clorpromazina	50
Clomipramina	50
Ciclobenzaprina	10
Desipramina	50
Dextrometorfán	100
Doxepina	50
EDDP	100
EMDP	50
Fentanilo	100
Fluoxetina	50
Imipramina	30
Ketamina	100
Meperidina	100
Metadona	100
Metapirileno	10
Metilfenidato	25
Morfina	100
Morfina-3-glucurónido	50
Norcodeina	50
Norfentanilo	100
Norketamina	100

Compuesto	Concentración testada (µg/ml)
Normeperidina	100
Normorfina	50
Noroxicodona	50
Nortriptilina	25
Pentazocina (Talwin)	10
Fenciclidina	100
Risperidona	2
Tioridazina	50
Tramadol	100
N-desmetiltramadol	100
O-desmetiltramadol	100
Trazodona	10
Venlafaxina	100
4-Hidroxi benzoato de propilo	100
4-Hidroxi benzoato de metilo	100

Interferencia– Compuestos no relacionados estructuralmente

Se agregaron altas concentraciones de los siguientes compuestos no relacionados estructuralmente a la orina enriquecida con metabolito de metilfenidato ($\pm 50\%$ de la concentración límite) y se probaron con el Ensayo del metabolito de metilfenidato de ARK tanto en modo cualitativo como semicuantitativo. Las sustancias listadas a continuación no arrojaron un resultado falso respecto al corte de 100 ng/ml.

Compuesto	Concentración testada (µg/ml)	50 ng/ml (corte al -50%)	150 ng/ml (corte al +50%)
Acetaminofén	500	Negativo	Positivo
Ácido acetilsalicílico	1000	Negativo	Positivo
Salbutamol	100	Negativo	Positivo
Amobarbital	100	Negativo	Positivo
Benzoilecgonina	100	Negativo	Positivo
Buprenorfina	100	Negativo	Positivo
Glucurónido de buprenorfina	10	Negativo	Positivo
Bupropión	50	Negativo	Positivo
Cafeína	100	Negativo	Positivo
Carbamazepina	100	Negativo	Positivo
Codeína	100	Negativo	Positivo
Dihidrocodeína	100	Negativo	Positivo
Ecgonina	100	Negativo	Positivo
Efedrina	100	Negativo	Positivo
Flufenacina	25	Negativo	Positivo
Heroína	50	Negativo	Positivo
Hidrocodona	100	Negativo	Positivo

Compuesto	Concentración testada (µg/ml)	50 ng/ml (corte al -50%)	150 ng/ml (corte al +50%)
Hidromorfona	100	Negativo	Positivo
Ibuprofeno	500	Negativo	Positivo
Levorfanol	50	Negativo	Positivo
Lidocaína	50	Negativo	Positivo
Maprotrilina	50	Negativo	Positivo
Metacualona	50	Negativo	Positivo
Metronidazol	300	Negativo	Positivo
Naloxona	50	Negativo	Positivo
Naltrexona	50	Negativo	Positivo
Nicotina	10	Negativo	Positivo
Norbuprenorfina	50	Negativo	Positivo
Oxazepam	100	Negativo	Positivo
Oxicodona	100	Negativo	Positivo
Oximorfona	50	Negativo	Positivo
Fenobarbital	100	Negativo	Positivo
Propoxifeno	50	Negativo	Positivo
Ranitidina	100	Negativo	Positivo
Secobarbital	100	Negativo	Positivo
Tapentadol	50	Negativo	Positivo
Tilidina	50	Negativo	Positivo
Ácido valproico	500	Negativo	Positivo

Interferencia - Sustancias endógenas

Fueron añadidas altas concentraciones de las siguientes sustancias endógenas a orina con metabolito de metilfenidato (\pm 50% de la concentración de corte). No se observó interferencia alguna al testar con el Ensayo del metabolito de metilfenidato de ARK tanto en modo cualitativo como en modo semicuantitativo.

Compuesto	Concentración testada (mg/dl)	50 ng/ml (corte al -50%)	150 ng/ml (corte al +50%)
Acetona	1000	Negativo	Positivo
Ácido ascórbico	200	Negativo	Positivo
Bilirrubina (conjugada)	2	Negativo	Positivo
Bilirrubina (no conjugada)	2	Negativo	Positivo
Creatinina	400	Negativo	Positivo
Etanol	1000	Negativo	Positivo
Galactosa	10	Negativo	Positivo

Compuesto	Concentración testada (mg/dl)	50 ng/ml (corte al -50%)	150 ng/ml (corte al +50%)
Glucosa	3000	Negativo	Positivo
Hemoglobina	300	Negativo	Positivo
Albumina humana	500	Negativo	Positivo
Gamaglobulina humana	500	Negativo	Positivo
Ácido oxálico	30	Negativo	Positivo
Riboflavina	3,75	Negativo	Positivo
Cloruro de sodio	900	Negativo	Positivo
Urea	1000	Negativo	Positivo

Interferencia - Ácido bórico

Se agregó ácido bórico en una concentración del uno por ciento (1%) p/v a orina enriquecida con metabolito de metilfenidato ($\pm 50\%$ de la concentración de corte) y se probó con el Ensayo del metabolito de metilfenidato de ARK tanto en modo cualitativo como semicuantitativo. Los resultados figuran en la tabla de abajo.

Compuesto	Concentración testada	50 ng/ml (corte al -50%)	150 ng/ml (corte al +50%)
Ácido bórico	1% peso/volumen	Negativo	Negativo

Interferencia – Gravedad específica y pH

Fueron testadas muestras de orina con valores de gravedad específica entre 1,000 y 1,035 y valores de pH entre 3,0 y 11,0 en presencia de dos niveles de metabolito de metilfenidato al $\pm 50\%$ de la concentración de corte. No se observó interferencia alguna al testar con el Ensayo del metabolito de metilfenidato de ARK tanto en modo cualitativo como en modo semicuantitativo.

Comparación de métodos

En un total de ciento diecinueve (119) muestras de orina clínica sin alteraciones, (se hizo imposible la atribución individual de las muestras la persona de procedencia) se buscó la presencia del metabolito del metilfenidato, con el Ensayo del metabolito de metilfenidato de ARK, en las dos modalidades, cualitativa y semicuantitativa, y los resultados fueron comprobados con LC-MS/MS. El método de confirmación LC-MS/MS fue ejecutado por un laboratorio de referencia autorizado. Los resultados figuran en las tablas de abajo.

		LC-MS/MS	
		(+)	(-)
Ensayo del metabolito de metilfenidato de ARK (límite de corte de 100 ng/ml)	(+)	64	1*
	(-)	0	54

*Resultado discordante

ID de la muestra	Resultado Cualitativo ARK	Resultado Semicuantitativo ARK	Resultado LC-MS/MS
11P	Positivo	123,7 ng/ml	94 ng/ml

12 Bibliografía

1. *Prescribing Information* [Información para la prescripción]. 2017. Ritalin®. Novartis Pharmaceuticals Corporation (East Hanover, New Jersey).
2. *United States Drug Enforcement Administration (DEA)* [Administración para el Control de Drogas de Estados Unidos (DEA)]. *Controlled Substances Act (CSA)* [Ley de Sustancias Controladas (CSA)].
3. Morton, W.A & Stockton, G.G. 2000. *Methylphenidate Abuse and Psychiatric Side Effects* [Abuso de metilfenidato y efectos secundarios psiquiátricos]. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry*. 2/5 159–164.
4. Hungund, B.L. et al. 1979. *Pharmacokinetics of Methylphenidate in Hyperkinetic Children* [Farmacocinética del metilfenidato en niños hiperkinéticos]. *Br. J. Clin. Pharmac.* 8: 571–576.
5. Wells, R. et al. 1974. *Gas-Liquid Chromatographic Procedure for Measurement of Methylphenidate Hydrochloride and Its Metabolite, Ritalinic Acid, in Urine* [Procedimiento cromatográfico líquido-gaseoso para la medición de clorhidrato de metilfenidato y su metabolito, ácido ritalínico, en orina]. *Clin. Chem.* 20/4 440–443.
6. *Department of Health and Human Services (DHHS), Substance Abuse and Mental Health Services Administration* [Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHHS), Administración de Servicios de Abuso de Sustancias y Salud Mental]. *Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs* [Directrices obligatorias para los programas federales de pruebas de fármacos en el lugar de trabajo]. *Federal Register* [Registro Federal] / Vol. 69, No. 71 / martes, 13 de abril de 2004 (fecha de entrada en vigor: 1 de noviembre de 2004) / Notas.

7. *Department of Health and Human Services (DHHS), Substance Abuse and Mental Health Services Administration* [Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHHS), Administración de Servicios de Abuso de Sustancias y Salud Mental]. *Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs* [Directrices obligatorias para los programas federales de pruebas de fármacos en el lugar de trabajo]. *Federal Register* [Registro Federal] / Vol. 82, No. 13 / lunes, 23 de enero de 2017 (fecha de entrada en vigor: domingo, 1 de octubre de 2017) / Notas.

13 Marcas registradas

ARKTM es una marca registrada de ARK Diagnostics, Inc.

Donde aparezcan otros nombres de producto, estos también podrían ser marcas registradas.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Revisado en julio del 2025
1600-0632-00ES Rev 05